



IMPrensa DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

LIÇÕES DE GINECOLOGIA

MARGARIDA FIGUEIREDO DIAS
COORDENAÇÃO

ANA CASTELO-BRANCO
ILUSTRAÇÃO CIENTÍFICA



O livro Lições de Ginecologia é uma obra que pretende, em primeiro lugar, oferecer uma bibliografia adequada ao ensino da Ginecologia nas Faculdades de Medicina. Desta forma, tem como objetivo principal a abordagem dos temas ginecológicos de uma forma simples e didática, mas simultaneamente de espectro muito alargado e abrangente, oferecendo uma visão completa e integrativa, de sequência lógica, das matérias referentes à saúde da mulher. A aquisição pelos jovens estudantes de uma visão prática e clínica das doenças ginecológicas, do diagnóstico à terapêutica, foi preocupação constante e primordial dos diversos autores.

Os alunos de Medicina constituem, portanto, o alvo principal desta obra. No entanto, dado que este livro foi baseado na bibliografia obrigatória para a Prova Nacional de Acesso (PNA) torna-se, também, num importante e valioso instrumento de estudo para o exame de acesso à especialidade.

Um dos principais objetivos que presidiu à redação dos diversos capítulos foi, precisamente, a vertente pedagógica e didática, a forma simples de apresentar matérias complexas, sendo de salientar o extraordinário valor das imagens nele vertidas, quer sob a forma de ilustrações criadas exclusivamente para o efeito, quer as fotografias originais e informativas obtidas no Serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Associadamente, as numerosas tabelas, algoritmos e esquemas contribuem para a fácil e rápida compreensão dos diversos quadros clínicos.

LIÇÕES DE GINECOLOGIA

MARGARIDA FIGUEIREDO DIAS
COORDENAÇÃO

ANA CASTELO-BRANCO
ILUSTRAÇÃO CIENTÍFICA

IMPrensa DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

COLEÇÃO SAÚDE

TÍTULO TITLE

Lições de Ginecologia
Lessons in Gynecology

COORDENADOR COORDINATOR

Margarida Figueiredo Dias

PREFÁCIO PREFACE

João Bernardes

EDITOR PUBLISHER

Imprensa da Universidade de Coimbra
Coimbra University Press

CONTACTO CONTACT

www.uc.pt/imprensa_uc
imprensa@uc.pt

VENDAS ONLINE ONLINE SALES

<http://livrariadaimprensa.uc.pt>

COORDENAÇÃO EDITORIAL EDITORIAL COORDINATION

Imprensa da Universidade de Coimbra

INFOGRAFIA INFOGRAPHICS

Imprensa da Universidade de Coimbra

EXECUÇÃO GRÁFICA GRAPHIC EXECUTION

KDP - Kindle Direct Publishing

ISBN

978-989-26-1915-6

ISBN [Digital]

978-989-26-1916-3

DOI

<https://doi.org/978-989-26-1916-3>

APOIO TÉCNICO TECHNICAL SUPPORT

Maria José Alves

AUTORES AUTHORS

Ana Luísa Areia
Ana Raquel Neves
Ana Sofia Pais
Ângela Rodrigues
Duarte Nuno Vieira
Filipa Costa Sousa
Inês Gante
Inês Ramalho
Joana Correia Oliveira
Kristina Hundarova
Margarida Figueiredo Dias
Margarida Silvestre
Maria João Carvalho
Sara Campos
Simone Subtil
Sofia Custódio
Teresa Rebelo

ILUSTRAÇÃO CIENTÍFICA SCIENTIFIC ILLUSTRATION

Ana Castelo-Branco

© MARÇO 2020

IMPRENSA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

LIÇÕES DE GINECOLOGIA

MARGARIDA FIGUEIREDO DIAS
COORDENAÇÃO

ANA CASTELO-BRANCO
ILUSTRAÇÃO CIENTÍFICA

IMPrensa DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

SUMÁRIO

Dedicatória	9
Imagem e Ilustração	11
Prefácio	13
Introdução	15
 SECÇÃO I – HISTÓRIA CLÍNICA DE GINECOLOGIA	 19
Margarida Figueiredo Dias	
 SECÇÃO II – ENDOCRINOFISIOLOGIA GINECOLÓGICA	 27
1. Puberdade	29
Ângela Rodrigues	
2. Ciclo Menstrual	43
Ângela Rodrigues	
3. Menopausa	59
Inês Ramalho	
 SECÇÃO III – GINECOLOGIA GERAL	 75
4. Malformações do Aparelho Genital Feminino	77
Filipa Costa Sousa, Inês Gante	
5. Planeamento Familiar e Contraceção	95
Inês Gante	
6. Amenorreias	111
Maria João Carvalho	
7. Síndrome do Ovário Poliquístico	125
Sara Campos	
8. Hemorragias Uterinas Anormais	133
Margarida Figueiredo Dias	
9. Dor Pélvica Cíclica	145
Ana Raquel Neves	
10. Dor Pélvica Crónica	153
Ana Raquel Neves	
11. Dor Pélvica Aguda	163
Margarida Figueiredo Dias	

12. Miomas Uterinos	171
Inês Gante	
13. Hiperplasia e Pólipos Endometriais	183
Inês Gante	
14. Tumores Benignos do Ovário	193
Inês Gante, Margarida Figueiredo Dias	
15. Endometriose	205
Simone Subtil, Margarida Figueiredo Dias	
16. Adenomiose	217
Inês Gante	
 SECÇÃO IV – INFERTILIDADE E REPRODUÇÃO	 223
17. Infertilidade	225
Ana Sofia Pais	
18. Estudo do Casal Infértil	231
Ana Sofia Pais	
19. Procriação Medicamente Assistida	245
Margarida Silvestre	
20. Preservação da Fertilidade	253
Simone Subtil	
 SECÇÃO V – DOENÇAS INFECCIOSAS EM GINECOLOGIA	 261
21. Vulvovaginites	263
Joana Correia Oliveira, Margarida Figueiredo Dias	
22. Úlceras Vulvares de Origem Infeciosa	275
Joana Correia Oliveira	
23. Cervicites	285
Filipa Costa Sousa	
24. Doença Inflamatória Pélvica	293
Ângela Rodrigues	
25. Infecção por HPV	307
Teresa Rebelo	
 SECÇÃO VI – GINECOLOGIA ONCOLÓGICA E LESÕES PRÉ-MALIGNAS	 321
26. Lesões Intraepiteliais Cervicais	323
Teresa Rebelo	

27. Cancro do Colo do Útero	339
Teresa Rebelo	
28. Lesões Intraepiteliais Vulvares	349
Teresa Rebelo	
29. Cancro da Vulva	357
Teresa Rebelo	
30. Cancro do Endométrio	363
Kristina Hundarova	
31. Cancro do Ovário	375
Sofia Custódio	
 SECÇÃO VII – PATOLOGIA DO PAVIMENTO PÉLVICO	 387
32. Prolapso Urogenital.	389
Sara Campos	
33. Incontinência Urinária	395
Sara Campos	
 SECÇÃO VIII – TÉCNICAS EM GINECOLOGIA	 403
34. Exames Imagiológicos em Ginecologia	405
Joana Correia Oliveira	
35. Procedimentos Minimamente Invasivos em Ginecologia	421
Sara Campos	
 SECÇÃO IX – GRAVIDEZ INTRAUTERINA	 429
36. Implantação Embrionária, Formação da Placenta e Desenvolvimento das Membranas Fetais	431
Ana Luísa Areia	
 SECÇÃO X – VIOLÊNCIA DE GÉNERO	 445
37. Violência sobre a Mulher: Violência Sexual e Exame Médico Pericial	447
Duarte Nuno Vieira	
 Afiliação de Autores	 463

DEDICATÓRIA

Durante a nossa existência cruzamo-nos com pessoas que, de uma forma ou de outra, nos irão marcar para sempre. Pessoas bondosas, pessoas honestas, pessoas sábias, pessoas que ficarão inolvidavelmente registadas em nossas memórias e no nosso coração.

Mas, raramente, nos cruzamos com pessoas que, possuindo aqueles atributos, têm ainda o poder de transformar e guiar a nossa vida.

O Professor Ibérico Nogueira, sem ter sido formalmente meu Professor, transformou a minha vida e, provavelmente, nunca teve a mais tímida noção da marca que deixou. Mais do que um Professor, foi o Mestre que me inspirou, que criou em mim a paixão por esta Especialidade e que me levou a desbravar os caminhos insondáveis da Saúde da Mulher.

O Professor Ibérico Nogueira era detentor de uma inteligência e brilhantismo inigualáveis, motivador e inspirador, transmitia entrega e paixão pela profissão e pelas artes médicas e cirúrgicas. Foi um Mestre extraordinariamente generoso com o dom de ensinar com simpatia e simplicidade, capaz de despertar a curiosidade científica e a vontade de aprender mais e ir mais além.

Foi, indubitavelmente, uma das pessoas mais marcantes na minha vida profissional e será sempre uma referência de inteligência, inovação, criatividade e resiliência.

Fez-me sentir especial e capaz de alcançar os meus sonhos.

Será sempre uma referência, A Referência!

Será sempre O Professor, o meu Professor!

Dedico este humilde livro à memória do Professor Ibérico Nogueira.

IMAGEM E ILUSTRAÇÃO

As fotografias originais pertencem na sua totalidade ao Serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e foram obtidas mediante consentimento informado das doentes.

Agradecemos a todos os médicos que, de forma direta ou indireta, colaboraram na obtenção destas imagens, particularmente as imagens ecográficas e imagens obtidas durante a realização de técnicas de diagnóstico e cirúrgicas, nomeadamente histeroscopias e laparoscopias. Igualmente as fotografias obtidas em consulta, urgência e internamento pertencem ao Serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Agradecemos a colaboração pontual do Serviço de Imagem Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

A capa e todos os desenhos gráficos foram criados e concretizados pela Ana Castelo-Branco, estudante do Mestrado Integrado em Medicina, à data nossa aluna de Ginecologia e Obstetrícia. Apesar da escassez de tempo de que um aluno de Medicina dispõe, a Ana Castelo-Branco evidenciou um extraordinário empenho e dedicação, além de uma aptidão e mestria ímpares, atributos singulares que vieram conferir a este livro um maior esplendor e expressividade, tornando-o mais didático e informativo.

A ilustradora alcançou de forma mais acurada um dos escopos deste livro: atingir uma maior proximidade com os alunos a quem ele se dirige, com imagens e ilustrações feitas de estudante para estudante.

PREFÁCIO

Agradeço à Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias o convite para prefaciar o compêndio “Lições de Ginecologia”, concedendo-me o privilégio de me associar a uma obra com muito mérito.

“Lições de Ginecologia” é um compêndio bem orientado no tempo e no espaço.

Bem orientado, num tempo de acessibilidade quase ilimitada à informação, em que é cada vez mais necessária a devida validação e análise crítica, por autores adequadamente credenciados.

Bem orientado no espaço nacional, onde existem bons tratados e livros de protocolos de Ginecologia-Obstetrícia, de autores nacionais, mas onde escasseiam compêndios generalistas, especialmente dedicados a estudantes de medicina e jovens médicos. Os tratados aprofundam os temas, com referenciação bibliográfica extensa, mostrando-nos diferentes perspetivas, de diversos autores, sobre cada assunto. Os protocolos dão-nos a perspetiva local, de um serviço, ou grupos de serviços. Os compêndios generalistas apresentam-nos uma perspetiva mais básica, global e articulada sobre as diversas temáticas.

Bem orientado no tempo e no espaço nacional, onde assoma o desafio da nova Prova

Nacional de Acesso ao internato de formação específica. Um desafio de rutura com o teste de acesso ao internato de formação específica das últimas décadas, assente na avaliação quase exclusiva da capacidade de memorização de alguns capítulos da Medicina Interna que, depois de bons serviços prestados, em termos de seriação objetiva de candidatos, agora se alargam à avaliação de Ginecologia e Obstetrícia, e de outras áreas clínicas, segundo um novo modelo de prova baseado na análise de casos clínicos. Um novo modelo de prova que apela a uma preparação clínica mais intensa e madura do estudante de medicina e do jovem médico. Uma nova realidade que recomenda compêndios como “Lições de Ginecologia”, onde se incluem de forma devidamente articulada os conteúdos propostos para a nova prova.

“Lições de Ginecologia” é também um compêndio especial por ter passado por um crivo de revisores independentes, para além da revisão geral do editor principal.

O compêndio inclui bons quadros, fotografias e desenhos originais.

À Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias e colaboradores, as minhas sinceras felicitações.

João Bernardes

INTRODUÇÃO

Os grandes desenvolvimentos verificados nas últimas décadas em todas as áreas médicas e cirúrgicas foram acompanhados de um significativo incremento no conhecimento dos processos biológicos, celulares, subcelulares e moleculares, aos quais não são de forma nenhuma alheios os mecanismos genéticos, epigenéticos e imunológicos que se encontram na origem de fenómenos patológicos da mais diversa índole.

Assim é também na Ginecologia. Na verdade, a Ginecologia individualizou-se como entidade muito própria e, simultaneamente, profundamente interligada com múltiplos outros fenómenos e epifenómenos no corpo e na mente da mulher. A Ginecologia nasceu já macrossômica e o seu crescimento tem ocorrido com peso excessivo, já que se alimenta de praticamente todas as outras especialidades e de toda a ciência médica, biológica e biotecnológica. A Ginecologia é uma especialidade clínica, médica e cirúrgica, científica e translacional por excelência, de extrema abrangência.

Desde logo, para o conhecimento dos fenómenos ginecológicos patológicos é absolutamente necessário o domínio e conhecimento de ciências básicas em termos embriológicos, anatómicos e fisiológicos, aos quais se juntam, na necessidade de entender o “normal” para poder explicar o “patológico”, a inevitabilidade do conhecimento biológico, molecular, genético e imunológico. Mas a Ginecologia vai mais longe: o ambiente, o estilo de vida, as condições socioeconômicas, os padrões culturais tornam esta especialidade particularmente sedutora para antropólogos, sociólogos e politólogos. A enorme abrangência desta área

de conhecimento não fica ainda por aqui, dado que nas sociedades evoluídas e regiões mais ricas do Globo se colocam novos desafios da maior importância tais como os distúrbios psicológicos, as alterações provocadas pelo *stress*, os emergentes conceitos éticos e as novas legislações; em contraposição, nos países com baixo índice de desenvolvimento humano a questão da fome, da insalubridade e das doenças infecciosas, a par dos insuficientes recursos financeiros e da falta de desenvolvimento de recursos humanos para a saúde, não permitem o combate ao flagelo de graves doenças ginecológicas.

A íntima relação que os processos de desenvolvimento feminino e de maturação endócrinológica mantêm com os processos reprodutivos que determinam a função biológica mais nobre da mulher em idade fértil – a procriação – tornam aliciante o estudo destes mesmos fenómenos endocrinológicos, motivando e impulsionando a pesquisa e investigação permanente nesta área. Nas últimas décadas tem-se assistido, ainda, ao nascimento e crescimento de uma nova vertente, que tem constituído motivação de uma percentagem muito elevada de ginecologistas: as novas técnicas cirúrgicas com uma ambivalência estonteante, já que, se por um lado a necessidade de preservação de fertilidade e a inovação em cirurgia através de técnicas minimamente invasivas tem dominado a investigação, por outro lado a necessidade de criar condições para cirurgias radicais mantendo a funcionalidade da mulher, no sentido de aumentar o êxito no tratamento do cancro ginecológico, tem constituído igualmente uma prioridade.

Não menos importante é a significativa evolução em termos de diagnóstico, quer a nível

técnico, quer a nível celular, genético e molecular. Na verdade, as novas técnicas de diagnóstico não (ou menos) invasivo, como as endoscópicas, e os diagnósticos de elevada precisão a nível molecular têm permitido o estabelecimento de programas de prevenção primária, de prevenção secundária e de diagnóstico precoce com elevados índices de sensibilidade e de especificidade, conduzindo a uma elevada precisão e acuidade diagnóstica, a maioria das vezes com a reprodutibilidade desejável.

Finalmente, nunca será demasiado lembrar que o significativo incremento da esperança de vida da mulher fez com que cerca de um terço da sua existência decorra em pós-menopausa, existência essa em que a mulher deverá manter a capacidade física e cognitiva necessárias ao cumprimento das mesmas tarefas a nível profissional, social e familiar, sem desvalorizar a preservação de um estado psicológico saudável, da função sexual e das atividades de lazer a que estas mulheres têm direito. Na verdade, os avanços verificados nesta área são reais e continuam a ser alvo do maior investimento e investigação.

Intimamente ligados a toda esta acumulação de conhecimento científico, clínico e tecnológico na área da Saúde da Mulher encontram-se os fenómenos ambientais e o estilo de vida que indubitavelmente e de forma incontornável têm condicionado não só o aparecimento de novas condições patológicas, como também têm inevitavelmente modificado o perfil clínico e biológico de muitas outras pré-existentes.

A Ginecologia é, então, mais do que um mundo; é um universo de potencialidades, conhecimento, inovação, mas também de dúvidas e de interrogações que urge colmatar. Como tal, e porque os caminhos da ciência são muitas vezes

tortuosos e infindáveis, porque a velocidade com que se alcança uma nova etapa é lenta, são os estudantes de hoje os futuros detentores das respostas às nossas questões e os seus filhos os verdadeiros conhecedores das questões deles, e assim sucessivamente sem nunca ter fim. Cada questão respondida gera duas ou mais questões, que por sua vez geram outras tantas logo que são resolvidas, qual tumor maligno em franca invasão... Há que despertar nestes jovens alunos, nesta geração de estudantes de Medicina, a dúvida metódica, a interrogação permanente, a descrença fundamentada, a crítica construtiva, a negação de paradigmas, para que desta forma se gere a sede de conhecimento alicerçado em bases sólidas, a capacidade de integrar as informações básicas e teóricas na prática clínica, a necessidade de explicar o desconhecido, de procurar o que permanece escondido, de visualizar o invisível e ver a cores o que ainda está cinzento.

Estes motivos deverão ser o *primum movens* para nos debruçarmos atentamente sobre o ensino dos nossos alunos e a ele nos dedicarmos com todo o empenho e atenção como se, em grande parte, dele dependesse a criação de seres mais saudáveis de corpo e mente e, neste sentido, o futuro da Humanidade.

Não existe um *curriculum* ideal e suscetível de ser cumprido em área tão vasta como a Ginecologia; o ensino deverá ser planificado e estruturado em compartimentos não herméticos ou estanques, mas de forma a facilitar a sistematização de toda a informação, constituindo-se em níveis de complexidade crescente não só no que respeita à necessidade de compreensão e até memorização de determinadas matérias,

como também na aquisição de capacidade da sua aplicação na prática clínica e no espírito de análise crítica e dúvida fundamentada, indispensáveis à resolução de problemas.

A *Association of Professors of Gynecology and Obstetrics* (APGO), no que respeita aos objetivos pedagógicos gerais definidos para o estudante de Ginecologia e segundo publicação de 2017, refere como sendo do maior interesse a aquisição de conhecimento, competências e atitudes referentes à Saúde da Mulher consideradas fundamentais para a prática do médico geral ou pluripotencial.

Foi neste sentido que este livro “Lições de Ginecologia” foi imaginado e estruturado, com o objetivo aparentemente simples mas pleno de

complexidade na exigência inerente de descomplicar matérias, por si só tão profundas e interligadas e conseguir uma redação fluida e explícita, facilmente acessível aos estudantes de Medicina.

Ao considerarmos como bibliografia pilar deste livro os livros de texto aconselhados para a nova Prova Nacional de Acesso ao Internato Complementar, esperamos contribuir também de forma significativa para o estudo e aprendizagem dos jovens médicos.

Esperamos ter conseguido, se não na totalidade, pelo menos em parte, estes propósitos simultaneamente tão elementares e tão ambiciosos.

Finalmente queremos agradecer a todos os que contribuíram para a produção desta obra, sem os quais tal projeto nunca teria sido concluído.

Margarida Figueiredo Dias

Secção I
HISTÓRIA CLÍNICA
DE GINECOLOGIA

Margarida Figueiredo Dias

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-8396-2667>

A história clínica de Ginecologia deverá ser completa e adequadamente estruturada. Deve incluir a história menstrual, ginecológica, obstétrica, contraceptiva, sexual, familiar e social, além do estilo de vida, hábitos, medicação habitual, vacinas, alergias medicamentosas ou outras relevantes.

Deverão ser avaliados riscos específicos de gravidez indesejada, infertilidade, doenças sexualmente transmissíveis, patologia cervico-vulvar, cancro da mama e neoplasias ginecológicas, além de ser determinado o estado de nutrição/obesidade, a existência de distúrbios alimentares ou psicológicos, o eventual contacto com substâncias tóxicas e risco de exposição a violência doméstica ou agressão sexual.

A automedicação, particularmente no que respeita aos contraceptivos hormonais e à toma de “medicamentos naturais”, deve ser devidamente investigada e ponderados os possíveis efeitos na saúde ginecológica e geral.

Deve ser avaliado o grau de confiança na adesão às estratégias e medidas de rastreio disponíveis, além do grau de confiança nas medidas de vigilância habituais.

O estabelecimento de adequada empatia e capacidade de comunicação com a doente, tendo em consideração determinados fatores relevantes como a cultura, a literacia, o estatuto socioeconómico, a religião/espiritualidade, a orientação sexual, entre outros, é exigível para a obtenção dos dados completos e corretos.

Os alunos são previamente instruídos no sentido de estarem devidamente fardados com bata branca e exibirem identificação em local visível, manterem um comportamento correto e cordial com as doentes e com todos os profissionais de saúde com que se cruzam durante

as atividades clínicas. São instruídos igualmente acerca da necessidade de uma abordagem inicial adequada, além de serem obrigados a respeitar, nos interrogatórios, um número muito limitado de alunos por doente internada. Deverão salvar sempre a eventual recusa das doentes em serem abordadas e interrogadas.

São previamente informados no sentido de não contactarem com as doentes em isolamento por leucopenia, infeções graves e/ou contagiosas entre outras, e não devem abordar ou incomodar as doentes que vão ser submetidas a cirurgia, que vieram do bloco operatório nesse dia ou que apresentam sofrimento intenso físico ou psíquico nesse momento; devem respeitar as restrições de interrogatório inerentes a determinadas religiões ou crenças que impeçam estas doentes de contactar com eles. São, finalmente, instruídos no sentido de não perturbarem as doentes que se encontram com familiares ou outras visitas e não interromperem as suas refeições ou períodos de descanso. É-lhes transmitida a necessidade de acompanharem as doentes que estão a interrogar em todas as abordagens médicas ou de enfermagem que lhes sejam dirigidas. No final do interrogatório, os alunos deverão agradecer a colaboração da doente e certificar-se que a doente não ficou ansiosa ou perturbada com alguma questão, sendo que, sempre que entendam necessário ou desejável, deverão solicitar a presença do docente para esclarecer ou tranquilizar a doente.

Os alunos que não têm o domínio total da língua portuguesa não deverão interrogar doentes sem terem no grupo, pelo menos, um aluno português ou com domínio total da língua portuguesa.

A história clínica, escrita ou em comunicação oral, deverá estar bem estruturada e organizada,

evidenciando capacidade de comunicação e de transmissão da informação através de exposição clara, da correta cronologia dos acontecimentos, terminologia adequada, capacidade de síntese, aplicabilidade dos conhecimentos teóricos ao caso clínico concreto, raciocínio médico necessário para estabelecimento de hipóteses de diagnóstico ou diagnósticos diferenciais, diagnósticos mais prováveis, solicitação de exames complementares de diagnóstico racionalizados e contextualizados, interpretação dos exames complementares, diagnóstico final e planificação da terapêutica ou terapêuticas, tendo em consideração o caso clínico específico com todas as eventuais particularidades que apresente e, finalmente, o estabelecimento de um prognóstico funcional e/ou vital.

MODELO DE HISTÓRIA CLÍNICA DE GINECOLOGIA

I – Identificação

Nome (iniciais)
Idade
Raça/Etnia
Naturalidade/Residência
Estado Civil
Nível de escolaridade
Profissão

II – Motivo de internamento/consulta/urgência

Indicar de forma sintética o motivo do internamento, da consulta ou da urgência

Dor pélvica crónica/Dor pélvica cíclica/Ventre agudo
Hemorragias uterinas anormais
Irregularidades menstruais
Amenorreia primária/secundária
Coitorragia
Dispareunia
Leucorreia/Corrimento vaginal anormal
Sintomas vulvares e/ou vaginais
Aconselhamento contraceutivo
Infertilidade primária/secundária
Preservação da fertilidade
Sintomas vasomotores/neurovegetativos
Acne/hirsutismo
Aumento de volume abdominal
Sensação de peso pélvico
Prolapso urogenital
Incontinência urinária
Mastalgia/Mastite
Nódulo da mama/Corrimento mamilar
Exame complementar de diagnóstico alterado: ecografia ginecológica, citologia do colo do útero, genotipagem HPV, exame histológico (biópsia), histeroscopia, histerossalpingografia, histerossonografia, laparoscopia, TC pélvica, RM pélvica, mamografia, ecografia mamária/axilar, galactografia, RM mamária, como os mais comuns.

III – História da doença atual

Iniciar pela idade da doente e estado hormonal (pré, peri ou pós-menopáusia) e elaborar uma história da doença atual o mais completa possível.

A cronologia deverá ser rigorosa e a sucessão dos sinais, sintomas e tratamentos deverá ser

facilmente compreensível por quem lê ou ouve a história clínica.

Utilizar sempre que possível terminologia científica e técnica, evitando transcrever expressões da doente que possam originar erros de interpretação ou que resultem em falta de rigor.

Determinadas situações como a intensidade da dor ou das hemorragias vaginais serão preferencialmente classificadas de forma qualitativa evitando, sempre que possível, uma quantificação empírica e isenta de rigor.

Incluir todas as observações clínicas, consultas, internamentos, tratamentos médicos e/ou cirúrgicos anteriores relacionados com o quadro clínico que motivou a vinda da doente ao Serviço de Ginecologia.

IV – Antecedentes ginecológicos/obstétricos

1. Fisiológicos

Desenvolvimento pubertário (normal/anormal, precoce/tardio)

Idade da menarca – Menarca espontânea/induzida

Ciclos menstruais (dias): cataménios/interlúnios, fluxo, dor cíclica, síndrome pré-menstrual

Coitarca, n.º de parceiros sexuais, coitorragia, dispareunia superficial/profunda

Gestações/Partos/Amamentação

Métodos contraceptivos

Idade da menopausa – Menopausa espontânea/cirúrgica

Sintomas da menopausa

Tratamento hormonal da menopausa: idade, duração, tipo de hormonas, via de administração

2. Patológicos

Ginecológicos

Mamários

3. Vigilância Ginecológica e Mamária

Idade de início, periodicidade, data da última consulta

Médico de Família, Ginecologista, Centro de Referência

Citologia do colo do útero/teste HPV: periodicidade/data e resultado do último exame

Ecografia ginecológica: periodicidade/data e resultado da última ecografia

Exames imagiológicos da mama: periodicidade/data e resultado do último exame imagiológico mamário

V – Antecedentes pessoais gerais

1. Fisiológicos/Estilo de vida (relevantes para a saúde ginecológica e mamária)

Alimentação/Ingestão hídrica/Exercício físico

Tabaco/Álcool/Substâncias tóxicas ilícitas

Toxicidade ambiental

Medicação habitual/Medicamentos “naturais”

Plano de vacinação

Nível de higiene/salubridade/stress/radiações/contacto repetido com carcinogéneos

2. Patológicos (relevantes)

Médicos

Alérgicos (alergias medicamentosas)

Oncológicos

Infeciosos

Autoimunes

Hematológicos

Cirúrgicos (especial ênfase nas cirurgias abd-
dominopélvicas e mamárias)

VI – Antecedentes familiares

Em caso de suspeita de doença ou tumor hereditário, a história familiar deverá ser exaustiva; caso contrário, a história familiar pode ser registada como não tendo interesse clínico para o evento ginecológico.

VII – Epicrise

Síntese do caso-problema, enfatizando os sinais e sintomas mais relevantes, eventuais intervenções terapêuticas e/ou paliativas, o estado atual da doente e outras informações consideradas fundamentais para a compreensão rápida do quadro clínico.

VIII – Exame físico geral sumário

Temperatura axilar/TA/Estado geral
Índice de Massa Corporal (IMC)
Estado da pele e mucosas
Outras observações sumárias relevantes para o quadro clínico

IX – Exame ginecológico e mamário

Sempre supervisionado pelo docente/interno da especialidade/especialista.

X – Hipóteses de diagnóstico/diagnósticos diferenciais

Devem ser colocadas as hipóteses de diagnósticos mais prováveis, por ordem decrescente de probabilidade, seguidas de breve justificação dirigida ao caso clínico.

Os diagnósticos diferenciais com entidades nosológicas não ginecológicas são imperativos, particularmente nos quadros de hemorragias uterinas anormais e nos quadros de algias pélvicas crónicas/ventre agudo.

XII – Exames complementares

Devem ser adequados ao quadro clínico e às hipóteses de diagnóstico anteriormente equacionadas, carecendo de breve justificação.

XIII – Diagnóstico mais provável/diagnóstico definitivo

XIV – Estratégia(s) terapêutica(s)

Médicas
Cirúrgicas
Outras

XV – Prognóstico

Funcional
Vital

Secção II
ENDOCRINOFISIOLOGIA
GINECOLÓGICA

Capítulo 1. Puberdade

1

Ângela Rodrigues

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-6239-0022>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_1

1. INTRODUÇÃO

A puberdade corresponde a um processo neuroendócrino que envolve vários tipos de transição da infância para a adolescência, incluindo cognitiva, física, psicossocial e sexual. Conhecer os eventos neuroendócrinos e a sequência das mudanças físicas da puberdade é fundamental no diagnóstico e abordagem de anomalias da puberdade, tais como a puberdade precoce e a puberdade tardia.

2. FISIOLOGIA E ENDOCRINOLOGIA DA PUBERDADE

A puberdade marca o período de transição fisiológica normal da infância para a maturidade sexual e reprodutiva. Este processo de maturação sexual requer aproximadamente 4 anos, e as alterações iniciais da puberdade ocorrem entre os 8 e 13 anos. Alterações anteriores ou posteriores a esta idade são categorizadas como puberdade precoce ou tardia e merecem avaliação.

A puberdade inclui dois eventos endócrinos principais, que embora temporalmente correlacionados, são eventos fisiológicos distintos.

Gonadarca: resulta da reativação das gônadas pelas hormonas hipofisárias FSH (hormona folículo-estimulante) e LH (hormona luteinizante).

O eixo hipotálamo-hipófise-ovário inicia a sua função durante a vida fetal e permanece ativo durante os primeiros meses após o nascimento. Verifica-se com o nascimento que os níveis de FSH e LH elevam-se subitamente em resposta à queda

no nível do estrogénio placentar. Essa elevação transitória nos níveis de gonadotrofinas é seguida pelo aumento das hormonas esteroides gonadais. Posteriormente, pelo mecanismo de *feedback* negativo do estrogénio, ocorre uma supressão gradual da secreção hipofisária de gonadotrofinas até à puberdade. Os anos da infância são, então, caracterizados por níveis plasmáticos baixos de FSH, LH (< 0.3 mUI/mL) e estradiol (< 10 pg/mL).

Na puberdade verifica-se uma reativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com aumento da secreção pulsátil hipotalâmica de hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). Teoricamente, o aumento de ativadores da secreção da GnRH (glutamato, kisspeptina, leptina, neuroquinina B) ou a supressão de inibidores da GnRH (neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), neuropeptido Y) são os mecanismos envolvidos no início da puberdade. Consequentemente ocorre um aumento da síntese hipofisária de gonadotrofinas (LH e FSH) e aumento dos níveis das hormonas esteroides ováricas. O estradiol ovárico é responsável pelo desenvolvimento complexo das características sexuais secundárias, envolvendo mamas e genitália, além da aceleração no crescimento corporal pela maturação do esqueleto ósseo.

Adrenarca: resulta do aumento da produção de androgénios pela zona reticular do córtex da glândula suprarrenal por volta dos 10-11 anos de idade, particularmente da dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) e androstenediona. Estes androgénios induzem o crescimento do pelo púbico e axilar e a maturação das glândulas sebáceas apócrinas.

3. EVENTOS PUBERTÁRIOS

A idade de início da puberdade, no sexo feminino, pode ser influenciada por inúmeros fatores, entre eles:

Fatores genéticos: principais determinantes da idade de início da puberdade e explicam a concordância da idade da menarca entre mãe-filha.

Fatores étnicos: em média, a telarca, pubarca e menarca ocorrem mais precocemente na raça negra em comparação com a raça branca.

Fatores ambientais: situações de *stress* familiar, social e escolar ou condições socioeconômicas desfavoráveis podem condicionar uma puberdade precoce. A influência dos fatores ambientais na puberdade, incluindo a exposição a disruptores endócrinos (exemplo, fitoestrogênios, dioxinas) são ainda alvo de estudo.

Estado nutricional: a obesidade resulta em puberdade precoce por um mecanismo explicado pelo papel da hormona leptina na atividade da GnRH.

Estado de saúde global: estado de saúde debilitado está associado a atraso do desenvolvimento pubertário.

Apesar de alguma variabilidade no tempo de início, os eventos pubertários ocorrem frequentemente numa sequência ordenada e previsível (Figura 1):

- Aceleração do crescimento corporal.
- Telarca: aparecimento do botão mamário, devido primariamente à ação do estradiol ovárico. A aceleração do crescimento inicial é subtil, pelo que a telarca é reconhecida como o primeiro sinal físico da puberdade.

- Pubarca: aparecimento dos pelos púbicos, devido ao efeito dos androgénios da suprarrenal. Termo também utilizado para o aparecimento do pelo axilar e odor apócrino. Em 15% dos casos pode ser a manifestação inicial da puberdade.

- Pico de crescimento corporal máximo: aproximadamente 17-18% da estatura de adulto é alcançada na puberdade. Nas raparigas, o pico de crescimento ocorre em média 0,5 anos antes da menarca e dura 2 anos.

- Menarca: momento de aparecimento da primeira hemorragia menstrual. Ocorre em média 2 a 2,5 anos após o início da puberdade. Geralmente não se associa a ovulação.

- Ovulação.

Outras mudanças pubertárias:

- Alterações morfológicas dos genitais internos: aumento do volume do ovário que tipicamente precede o desenvolvimento mamário. O seu volume varia entre 2 a 4 cm³.

- Estimulação da mucosa vaginal por estrogénios causa leucorreia fisiológica 6 a 12 meses antes da menarca.

- Crescimento ósseo: o pico de mineralização óssea também ocorre na puberdade, por volta da idade da menarca, isto é, 9 a 12 meses após o pico de crescimento corporal máximo. Cerca de metade do cálcio corporal total das raparigas é adquirido na puberdade.

- Composição corporal: no início da puberdade as alterações no índice de massa corporal são devidas às alterações da massa magra e, posteriormente, ao aumento da massa gorda. As raparigas apresentam na sua composição corporal maior proporção de massa gorda comparativamente com os rapazes.

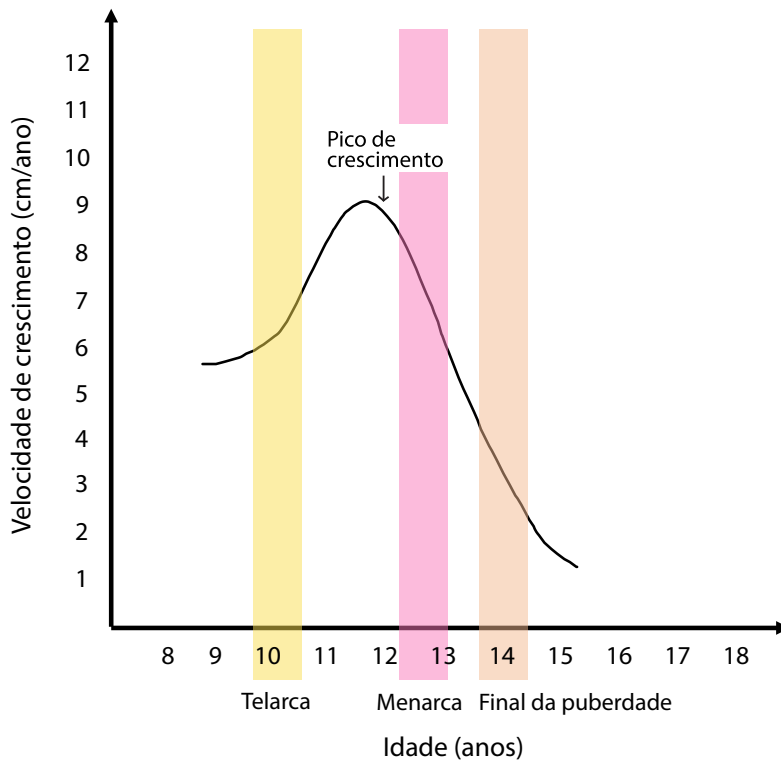


Figura 1. Sequência temporal do desenvolvimento pubertário.

Na prática clínica, as mudanças físicas que ocorrem na puberdade são quantificadas pela utilização de uma escala de maturidade sexual também conhecida por estádios de desenvolvimento pubertário de Tanner (Figura 2), que englobam a avaliação do desenvolvimento mamário (M) e da pilosidade púbica (P). São considerados 5 estádios, com o estágio 1 a corresponder ao desenvolvimento pré-púbere e o estágio 5 à maturidade adulta.

4. ANOMALIAS DO DESENVOLVIMENTO PUBERTÁRIO

As anomalias da puberdade incluem a puberdade precoce, as variantes da puberdade precoce e a puberdade tardia.

4.1. Puberdade Precoce

A **puberdade precoce** é definida como o início do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários em idade inferior a 8 anos (2 a 2,5 desvios-padrão da idade média padrão de início da puberdade para cada população). Nas meninas afro-americanas, pelo início mais prematuro da puberdade, alguns autores sugerem reduzir a idade limite para estudo da puberdade precoce neste grupo étnico.

Tendo em conta esta definição, a incidência expectável da puberdade precoce é de 2%, com predominância no sexo feminino (proporção de 23: 1).

As causas para a puberdade precoce podem ser categorizadas com base no processo fisiopatológico subjacente.

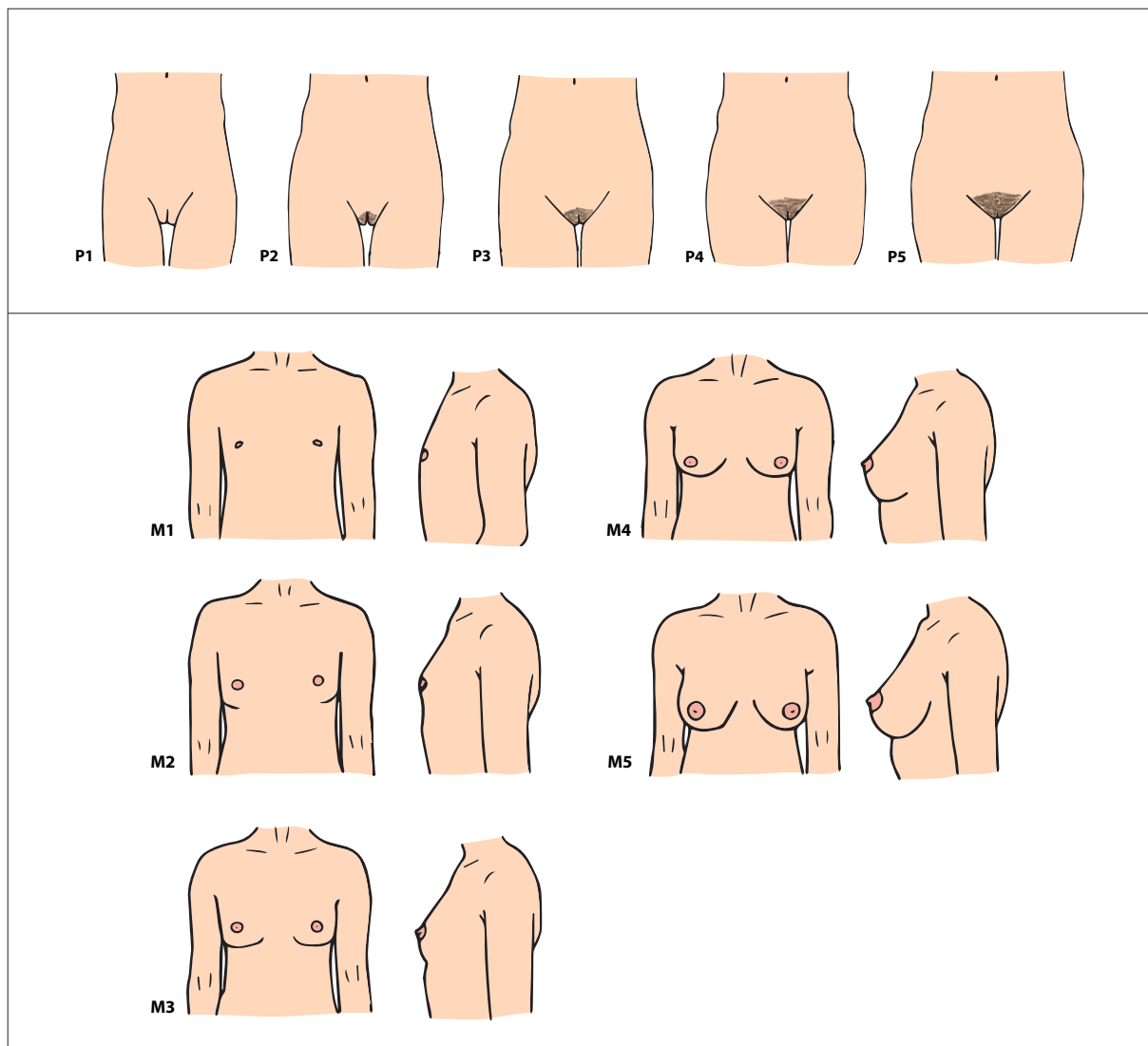


Figura 2. Estádios de Tanner (P – desenvolvimento da pilosidade púbica; M – desenvolvimento mamário). Adaptado de *Williams Gynecology, 3rd Edition, 2016*.

Puberdade Precoce Central (PPC), também conhecida como **puberdade precoce gonadotrofina-dependente** ou **puberdade precoce verdadeira**: resulta da ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (Tabela 1).

A causa mais comum de PPC é idiopática (80-90% dos casos), contudo causas patológicas

subjacentes podem ocorrer em 10 a 20%. Entre as causas patológicas que devem ser excluídas, destacam-se as lesões do sistema nervoso central, tais como tumores, infeções, trauma, inflamação. Embora numa minoria de casos, mutações genéticas específicas têm sido associadas à PPC (mutações nos genes *KISS1*, *MKRN3*, *DLK1*). A

Puberdade Precoce Central (GnRH dependente)
Idiopática Tumores do Sistema Nervoso Central (SNC): astrocitomas, adenomas, gliomas, germinomas Anomalias congênitas do SNC: quistos aracnoideus ou suprasselares, hidrocefalia Infecção/inflamação do SNC: encefalite, meningite Traumatismo craniano Isquemia Radioterapia/quimioterapia/cirurgia do SNC

Tabela 1. Causas de Puberdade Precoce Central ou GnRH dependente.

exposição prévia a excesso de hormonas esteroídes e os tumores hipofisários secretores de gonadotrofinas podem também constituir causas raras de PPC.

Clinicamente, PPC é caracterizada pela sequência de maturação pubertária normal, que apenas se iniciou antes do período padrão, e as características sexuais são adequadas ao género (isosexual). Apresentam idade óssea avançada em relação à idade cronológica e os genitais internos de características púberes. A elevada produção precoce de estradiol ovárico pode comprometer o crescimento ósseo, resultando em baixa estatura em idade adulta secundária ao encerramento prematuro das placas epifisárias. Pela capacidade reprodutiva precoce, estas crianças apresentam um risco superior de início precoce da atividade

sexual e de potencial abuso sexual. A presença de sintomas neurológicos (cefaleias, alterações do comportamento, perturbações da visão, convulsões) pode ser indicativa de lesão do SNC.

Puberdade Precoce Periférica (PPP), também conhecida como **puberdade precoce gonadotrofina-independente** ou **pseudopuberdade precoce** (Tabela 2) é causada pela secreção excessiva de hormonas sexuais (estrogénios e/ou androgénios) de fonte periférica (gónadas, glândula suprarrenal ou outras fontes exógenas), independentemente da estimulação do eixo hipotálamo-hipófise. Embora a origem seja variável, a causa mais frequente de PPP é o tumor das células da granulosa, responsável por mais de 60% dos casos. Outros tipos de tumores e quistos

Puberdade Precoce Periférica (GnRH independente)
Quistos ováricos Tumores ováricos: tumor das células da granulosa, gonadoblastoma, cistadenoma, tumor de células germinativas Patologia suprarrenal: Carcinoma ou adenoma supra-renal, defeitos enzimáticos (hiperplasia congénita da suprarrenal) Exposição exógena a androgénios ou estrogénios Síndrome de McCune-Albright Hipotiroidismo primário

Tabela 2. Causas de Puberdade Precoce Periférica ou GnRH independente.

ováricos, distúrbios da suprarrenal, hipotireoidismo primário, distúrbios iatrogénicos são causas adicionais. A síndrome de McCune-Albright é um distúrbio raro definido pela tríade puberdade precoce periférica, manchas cutâneas café com leite e displasia óssea fibrosa. A menarca precoce pode ser o primeiro sinal da síndrome que resulta da produção de estrogénios nos quistos foliculares recorrentes formados nestas meninas. Esta entidade é consequência de uma mutação somática na subunidade alfa da proteína G que ativa a adenilciclase, resultando na estimulação continuada da função endócrina do ovário sem a necessidade do estímulo pela FSH.

Os distúrbios da suprarrenal com produção excessiva de androgénios podem incluir tumores adrenais e defeitos enzimáticos na biossíntese de esteroides, tal como na hiperplasia congénita da suprarrenal (HCSR). A forma não clássica ou HCSR de início tardio ou do adulto é causada por mutação no gene CYP21 que codifica a enzima 21-hidroxilase. Nos casos de mutações ligeiras, as doentes são assintomáticas até à adrenarca, altura em que há necessidade de aumento da esteroidogénese suprarrenal. A deficiência parcial da enzima 21-hidroxilase compromete a conversão adequada de progesterona em cortisol e aldosterona desviando, consequentemente, os precursores de progesterona para a via androgénica, condicionando adrenarca prematura, anovulação e hiperandrogenismo. O achado patognomónico da deficiência da 21-hidroxilase é uma elevação dos níveis da 17-hidroxiprogesterona.

Clinicamente, na PPP a sequência de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários pode estar alterada e as características sexuais podem ser adequadas ao género (isossexual) ou

não (contrasexual – com virilização das raparigas). Os genitais internos apresentam características pré-púberes e a idade óssea é avançada em relação à idade cronológica.

4.1.1. Avaliação clínica

A abordagem da puberdade precoce inicia-se com a história clínica e exame físico, complementada sempre pela determinação radiográfica da idade óssea e avaliação ecográfica dos genitais internos.

A história clínica deve incluir a pesquisa de sintomas neurológicos (cefaleias, alterações do comportamento ou da visão, convulsões), dor abdominal, antecedentes de cirurgias do SNC, traumatismo cranioencefálico, infeções do SNC, tratamentos de quimioterapia ou radioterapia e exposição a esteroides exógenos. Também deve constar a idade da puberdade dos pais e irmãos, bem como a estatura-alvo familiar.

O exame físico, além da altura, peso, velocidade de crescimento e estágio pubertário de Tanner, deve incluir a avaliação dos campos visuais e a pesquisa de manchas cutâneas café com leite presentes na Neurofibromatose tipo I e na síndrome de McCune-Albright.

4.1.2. Avaliação laboratorial

Para diferenciação entre PPC e PPP, a avaliação laboratorial inicia-se com o doseamento sérico das hormonas LH, FSH, estradiol e testosterona.

Na PPC, os níveis séricos basais de FSH, LH e estradiol encontram-se aumentados para a idade cronológica e caracteristicamente estão na faixa esperada para a puberdade. Nas situações em que o quadro clínico é discordante com avaliação hormonal inicial (por exemplo, por elevação inicial

apenas noturna da FSH e LH), o teste de estimulação com GnRH pode ser útil. Este teste consiste no doseamento da concentração de LH e FSH antes e após (1, 2 e 3 horas) a administração intravenosa de agonista de GnRH (leuprolide) na dose de 20 µg/kg. A PPC é confirmada quando se verifica uma elevação dos níveis séricos de LH, ou seja, LH superior a 3,3 a 5 mIU/mL e *ratio* LH/FSH superior a 0,66. Na PPP, os níveis de estrogénios caracteristicamente estão elevados e os níveis de LH e FSH encontram-se em níveis pré-púberes. A ausência de elevação dos níveis de LH e FSH após infusão de agonista de GnRH sugere PPP. Concentrações elevadas de testosterona com supressão de gonadotrofinas é indicativo de PPP por produção da suprarrenal ou exposição exógena.

O doseamento dos esteroides da supra-renal, tais como a 17-hidroxiprogesterona (17OHP) e sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), pode ser útil nas situações de pubarca prematura isolada, no diagnóstico diferencial entre PPP e uma variante da puberdade normal designada de adrenarca prematura benigna.

A avaliação da TSH (*thyroid-stimulating hormone*) deve ser considerada na suspeita de hipotireoidismo primário.

4.1.3. Avaliação imagiológica

A determinação da idade óssea e ecografia pélvica devem ser efetuados em todos os casos de puberdade precoce. Há exames complementares que apenas devem ser considerados em circunstâncias particulares. A ressonância magnética cerebral está indicada na suspeita de lesão estrutural do SNC, sendo obrigatória nos casos de puberdade precoce em idade inferior a 6 anos. A ecografia da suprarrenal está recomendada na

suspeita de patologia da supra-renal, por exemplo nos casos de virilização.

4.1.4. Tratamento

Os principais objetivos do tratamento da puberdade precoce são prevenir a baixa estatura na idade adulta, suspender a maturação sexual até à idade pubertária normal e atenuar o impacto psicológico do desenvolvimento pubertário precoce.

O tratamento da puberdade precoce central é feito com a administração de um agonista da GnRH, que serve para dessensibilizar os gonadotrofos hipofisários e suprimir a libertação de FSH e LH, resultando numa diminuição da produção de esteroides ováricos. Consequentemente, ocorre alguma regressão do volume das mamas, cessação das menstruações e diminuição da velocidade de crescimento. Nos casos de PPC causada por lesão identificável do SNC, o tratamento deve ser dirigido à patologia subjacente.

A decisão de iniciar tratamento com agonistas da GnRH depende da idade da criança, da taxa de progressão pubertária e da altura estimada em adulto (estimada a partir da idade óssea e cronológica). Neste contexto, a terapêutica está recomendada em crianças com idade inferior a 6 anos com desenvolvimento mamário e do pelo púbico, nos casos de idade óssea avançada e velocidade de crescimento acelerada.

O tratamento deve ser monitorizado regularmente, com vigilância clínica a cada 3-6 meses e realização de ecografia pélvica e idade óssea (inicialmente a cada 6-12 meses). A idade média para a suspensão do tratamento é 11 anos de idade cronológica.

A puberdade precoce periférica não responde ao tratamento com agonista da GnRH, devendo

ser dirigido à causa responsável pelo excesso de hormonas esteroides. Nos casos de exposição exógena a hormonas esteroides, a suspensão da fonte é suficiente. Se for encontrado um tumor ovárico ou da suprarrenal, haverá indicação para tratamento cirúrgico. Pode ser necessário apenas vigilância adequada, nos casos de quistos foliculares funcionais do ovário ou terapêutica glucocorticoide substitutiva na hiperplasia congénita da suprarrenal.

Variantes da puberdade normal

Telarca prematura, adrenarca prematura e menarca prematura descrevem o desenvolvimento pubertário precoce do tecido mamário, pelo púbico e menstruações, respetivamente. Cada uma se desenvolve de forma isolada e sem outras evidências do desenvolvimento pubertário.

A telarca precoce geralmente é idiopática e apresenta dois picos de incidência (< 2 anos de idade e entre os 6-8 anos). A investigação para puberdade precoce nestas meninas revela uma idade óssea compatível com a idade cronológica, e a ecografia pélvica e os doseamentos hormonais têm características pré-púberes. A maioria dos casos regride espontaneamente ou estabiliza, pelo que o tratamento consiste na tranquilização e vigilância cuidadosa, uma vez que 10-20% dos casos progridem para puberdade precoce.

A adrenarca prematura é caracterizada pelo aparecimento de pelos púbicos e/ou axilares (pubarca) antes dos 8 anos de idade, em conjunto com uma ligeira elevação do S-DHEA. É mais frequente na raça negra, crianças obesas ou com insulinoresistência. Apesar de considerada uma variante do normal, pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome do ovário

poliquístico na adolescência. A investigação para puberdade precoce nestas meninas pode revelar uma leve aceleração da velocidade de crescimento acompanhada por um avanço da idade óssea. O tratamento inclui tranquilização e monitorização de outros sinais de puberdade precoce em intervalos de 3 a 6 meses.

A menarca precoce corresponde a hemorragia uterina autolimitada que ocorre sem outros sinais de puberdade. A velocidade de crescimento e a idade óssea são normais. A ecografia pélvica e os doseamentos hormonais apresentam características pré-púberes. Trata-se de uma condição rara, pelo que outras causas de hemorragia vaginal devem ser excluídas, tais como o abuso sexual, trauma e infeção.

4.2. Puberdade tardia

A **puberdade tardia** é definida pela ausência ou desenvolvimento incompleto de características sexuais secundárias femininas aos 13 anos de idade (superior a 2 desvios-padrão da média da idade da puberdade). A ausência de menarca aos 16 anos, designação para amenorreia primária, também se inclui na definição da puberdade tardia.

A puberdade tardia afeta cerca de 3-5% dos adolescentes e pode classificar-se em dois grupos em função da origem do défice hormonal: hipogonadismo hipergonadotrófico (ou primário) por insuficiência primária das gónadas, com diminuição das hormonas esteroides gonadais e consequente aumento dos níveis de LH e FSH; hipogonadismo hipogonadotrófico (ou secundário) por insuficiência a nível do eixo hipotálamo-hipófise, resultando em concentrações baixas

de LH e FSH. Desta forma, os ovários não são estimulados a secretar estradiol com consequente atraso na maturação sexual secundária (Tabela 3).

Hipogonadismo hipergonadotrófico

As várias etiologias associadas ao hipogonadismo hipergonadotrófico podem classificar-se em adquiridas (lesão gonadal por quimioterapia, radioterapia, infecção, patologia autoimune) ou congénitas (disgenesia gonadal). A disgenesia gonadal, nomeadamente a síndrome de Turner, constitui a causa mais frequente de atraso pubertário.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

Entre as causas de hipogonadismo hipogonadotrófico, destaca-se o atraso pubertário constitucional (fisiológico), que constitui a etiologia

mais prevalente de puberdade tardia, sendo responsável por aproximadamente 20% da totalidade dos casos. Acredita-se que este seja um defeito funcional transitório na produção hipotalâmica de GnRH, de provável origem genética, pela história familiar comum de surtos tardios de crescimento ou puberdade tardia. Tipicamente as crianças afetadas apresentam não só atraso na maturação sexual secundária, como também baixa estatura pelo atraso na maturação óssea.

Outras causas incluem anomalias do eixo hipotálamo-hipófise que podem ser congénitas ou adquiridas. Entre as causas congénitas encontra-se a síndrome de Kallmann, que corresponde a uma anomalia hipotalâmica causada por mutação no gene KAL1 que codifica a proteína anosmina 1, essencial para a migração normal da GnRH e dos

Hipogonadismo Hipergonadotrófico
Congénitas: Disgenesia gonadal (Síndrome de Turner) Adquiridas: Quimioterapia/Radioterapia (abdómen/pélvis) Ooforite autoimune Infeção
Hipogonadismo Hipogonodotrófico
Atraso pubertário constitucional (fisiológico) Congénitas: Deficiência em GnRH (Síndrome de Kallmann) Associado a anomalias cromossómicas Associado a síndromes polimalformativos (Síndrome de Prader-Willi) Adquiridas: Tumores do SNC (craniofaringiomas) Infeção Trauma/Cirurgia do SNC Radioterapia do SNC Doenças infiltrativas do SNC (histiocitose, granulomatose) Doença crónica sistémica (hipotireoidismo, hiperprolactinémia, diabetes <i>mellitus</i>) Desnutrição/Perturbações do comportamento alimentar (anorexia nervosa)

Tabela 3. Causas de Puberdade Tardia.

neurónios olfativos. Desta forma, a falta da sua expressão resulta em défices olfativos (hiposmia e anosmia) e atraso na maturação sexual por défice isolado na secreção hipotalâmica de GnRH. Outras causas congénitas incluem aquelas associadas a outras anomalias cromossómicas ou síndromes polimalformativas, tais como a síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Laurence-Moon.

Tumores particularmente craniofaringiomas, traumatismos cranioencefálicos, infeções do SNC, cirurgias SNC, doenças infiltrativas ou radiação do SNC podem causar atraso pubertário, além de doenças crónicas, como anorexia nervosa, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, hipotiroidismo, insuficiência renal crónica, entre outras.

4.2.1. Avaliação clínica

A avaliação clínica deve incluir uma história clínica detalhada, incluindo antecedentes pessoais, familiares, medicação e hábitos nutricionais e de exercício. Deve ser abordada a possibilidade de presença ou não de anosmia/hiposmia (síndrome de Kallmann), sintomas sugestivos de doença crónica (particularmente gastrointestinais) e sintomas neurológicos. A presença de défice intelectual e/ou dismorfismos faz suspeitar de síndromes genéticas. A história familiar de atraso pubertário é sugestiva de atraso constitucional da puberdade. No exame físico, além dos aspetos referidos na puberdade precoce (altura, peso, estádios de Tanner), devem ser pesquisados sinais de doença crónica e dismorfismos corporais (síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi).

4.2.2. Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial deve analisar a presença de alterações nutricionais ou de doença

crónica oculta (hemograma, ureia, creatinina, função hepática, velocidade de sedimentação) e de alterações hormonais. Os doseamentos hormonais devem incluir a LH, FSH e estradiol para distinguir entre hipogonadismo hipergonadotrófico e hipogonadotrófico e, ainda, a prolactina e função tiroideia, para exclusão de hiperprolactinémia e hipotiroidismo, respetivamente.

A determinação do cariótipo deve ser considerada nos casos de hipogonadismo hipergonadotrófico, para exclusão da síndrome de Turner e suas variantes.

4.2.3. Avaliação imagiológica

A determinação radiológica da idade óssea e a ecografia pélvica devem ser efetuadas em todos os casos de atraso pubertário. A RM cranioencefálica deve ser considerada na presença de sinais ou sintomas neurológicos ou anosmia/hiposmia.

4.2.4. Terapêutica

Nos casos de causa específica identificada, o tratamento deve ser dirigido, por exemplo, excisão cirúrgica nos casos de craniofaringioma ou agonistas dopaminérgicos na hiperprolactinémia.

A terapêutica hormonal para estimulação da maturação sexual secundária está reservada para os casos severos de atraso grave da puberdade ou com impacto psicossocial significativo e nunca antes dos 12 anos de idade. Esta terapêutica inclui a administração de estrogénios sistémicos (via oral ou transdérmica) em doses iniciais inferiores às utilizadas no adulto, com aumento progressivo. Se uma dose excessiva de estrogénio é administrada inicialmente, o encerramento precoce das placas epifisárias pode ocorrer com repercussão negativa na estatura final. A terapêutica com progesterona

deve ser associada no início da hemorragia vaginal ou após 2 anos de terapêutica de estrogénio. E nunca deverá ser introduzida até à verificação de desenvolvimento mamário significativo (estádio Tanner 4), uma vez que o seu início precoce pode comprometer o crescimento da mama. Após desenvolvimento mamário e menstruações estabelecidas, a terapêutica estrogénica deve ser descontinuada intermitentemente por períodos de 1 a 3 meses.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Kaplowitz P, Bloch C; Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. Pediatrics 2016; 137(1).

Capítulo 2. Ciclo menstrual

2

Ângela Rodrigues

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-6239-0022>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_2

1. INTRODUÇÃO

O ciclo menstrual cumpre uma sequência cíclica e previsível (exceto se ocorrer uma gravidez) e é coordenado por estímulos inibitórios e excitatórios que resultam na libertação de um único ovócito maduro de um *pool* de centenas de milhares de ovócitos primordiais quiescentes. Uma grande variedade de fatores contribui para a regulação deste processo, incluindo hormonas e fatores autócrinos e parácrinos.

Os ciclos ovulatórios regulares são geralmente estabelecidos por volta do 3.º ano após a menarca e continuam até ao período da perimenopausa, o que corresponde a cerca de 30 anos de ciclos reprodutivos ovulatórios (em média entre os 15 e 45 anos).

Define-se como ciclo menstrual normal aquele que tem uma duração média de aproximadamente 28 ± 7 dias, fluxo menstrual durante 4 ± 2 dias e perda média de 20 a 60 mL de sangue. Os intervalos entre os ciclos menstruais variam entre as mulheres e, com frequência, na mesma mulher em diferentes fases da sua vida reprodutiva. Geralmente, verifica-se uma variabilidade mais frequente na duração dos ciclos nos extremos da idade reprodutiva, isto é, nos primeiros 5 a 7 anos após a menarca e nos últimos 10 anos antes da menopausa. Em geral, os ciclos mais longos ocorrem entre os 25 e os 30 anos de idade e, posteriormente, a duração diminui gradualmente, sobretudo à custa de mudanças na duração da fase folicular.

Além disso, os ciclos reprodutivos podem ser interrompidos em resposta a situações como a gravidez, lactação, *stress*, atividade física intensa, deficiências nutricionais e fatores exógenos como variados medicamentos.

Por consenso, o 1.º dia da menstruação é considerado o 1.º dia do ciclo menstrual. Por sua vez, o ciclo menstrual encontra-se dividido em duas fases: **Fase 1 – Fase folicular** (pré-ovulatória), entre o início do cataménio e o dia anterior ao pico da hormona luteinizante (LH); **Fase 2 – Fase lútea** (pós-ovulatória), desde o pico de LH até ao início do cataménio seguinte. A duração da fase lútea permanece relativamente constante (14 dias), enquanto a duração da fase folicular pode variar entre 14 e 21 dias.

2. EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-OVÁRIO

O eixo hipotálamo-hipófise-ovário refere-se a uma interação complexa entre o hipotálamo, a hipófise e o ovário responsável pela regulação dos ciclos reprodutivos (Figura 1). Esta interação resulta essencialmente da ação combinada de hormonas libertadas por estas estruturas: a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) ao nível do hipotálamo, as gonadotrofinas, hormona estimulante folicular (FSH) e hormona luteinizante (LH), ao nível da adenohipófise e as hormonas esteroides sexuais, o estradiol e a progesterona, ao nível do ovário. Através de ações combinadas estimulatórias e inibitórias, estas hormonas atuam diretamente e indiretamente na estimulação do crescimento folicular, na maturação ovocitária e ovulação e, ainda, no desenvolvimento endometrial. Na Figura 1, encontram-se representadas as interações complexas e os mecanismos de retrocontrolo entre hipotálamo, hipófise e ovário. Qualquer interrupção nestas interações e mecanismos de retrocontrolo resultará em alterações

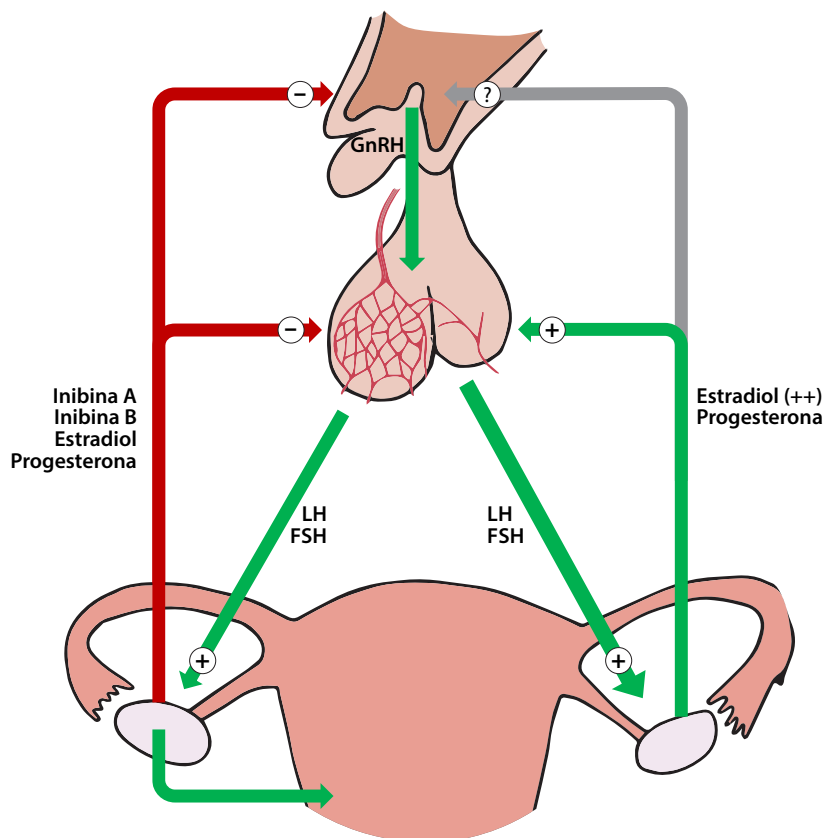


Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-ovário e suas interações (GnRH – gonadotropin-releasing; FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone). Adaptado de Bechmann and Ling's *Obstetrics and Gynecology*, 8th Edition, 2019.

nos níveis hormonais que podem conduzir a distúrbios clínicos do ciclo reprodutivo.

A GnRH é um decapeptídeo produzido fundamentalmente no núcleo arqueado e na área pré-ótica do hipotálamo e é libertado de forma pulsátil sob o controlo complexo de múltiplos mediadores com efeitos excitatórios e inibitórios tais como hormonas esteroides gonadais, hipofisárias e hipotalâmicas e neurotransmissores. Esta libertação pulsátil de GnRH para os gonadotrofos hipofisários estimula e modula a secreção hipofisária de FSH e LH.

A frequência de libertação de GnRH é de sensivelmente 1 pulso por hora, sendo os pulsos mais frequentes (apesar de menor amplitude)

durante a fase folicular, em comparação com a fase lútea. Maiores frequências estimulam preferencialmente a LH necessária para a ovulação e início da fase lútea, enquanto menores frequências favorecem a secreção de FSH necessária para o recrutamento folicular do ciclo seguinte.

A avaliação da pulsatilidade da secreção de GnRH é realizada através do doseamento da LH. Isto é, dada a inacessibilidade ao hipotálamo e o tempo de semivida muito curto (cerca de 2 a 4 minutos), a GnRH não pode ser quantificada diretamente. Desta forma, o valor sérico de LH é utilizado como marcador alternativo da secreção hipotalâmica de GnRH.

Em resposta à ligação da GnRH a recetores superficiais na subpopulação de gonadotrofos da adenohipófise, ocorre a secreção pulsátil de gonadotrofinas glicoproteicas, isto é, a LH e FSH, na circulação periférica. Por sua vez, o padrão de libertação da FSH e LH induz a maturação folicular, ovulação e a produção gonadal de hormonas esteroides (incluindo o estradiol, a progesterona, testosterona e androstenediona), de peptídeos gonadais (ativina, inibina e folistatina) e de fatores de crescimento. Entre outras funções, esses fatores de origem ovárica regulam a magnitude e a frequência de secreção de GnRH e gonadotrofinas, genericamente por um mecanismo de retrocontrolo. Por exemplo, quando a mulher se encontra num estado de deficiência relativa de estrogénio, como na fase folicular inicial, a principal gonadotrofina secretada é a FSH, resultando num aumento da resposta ovárica à produção de estradiol. Subsequentemente, verifica-se um mecanismo de retrocontrolo negativo na secreção hipofisária de FSH e retrocontrolo positivo facilitador da secreção de LH.

Conforme sugerem os seus nomes, a inibina reduz e ativina estimula a secreção de FSH. A folistatina suprime a síntese e a secreção de FSH, provavelmente ligando-se ao recetor da ativina e impedindo desta forma a interação desta com o seu recetor. Esses peptídeos também afetam a biossíntese de LH e do recetor de GnRH, embora essas respostas sejam menos evidentes.

Além deste efeito modulador da função hipotalâmica e hipofisária, as hormonas esteroides gonadais são também importantes no processo de preparação endometrial para a implantação do embrião, no caso de ocorrer uma gravidez.

3. OVÁRIO

O ovário humano adulto tem uma forma oval com 2 a 5 cm de comprimento, 1,5 a 3 cm de largura e 0,5 a 1,5 cm de espessura. É constituído por três regiões: região **cortical externa**, que contém o epitélio germinativo, a túnica albugínea, os folículos e o tecido estromal; região **medular**, formada por tecido conjuntivo de suporte, células contráteis tipo mioide e células intersticiais; e um **hilo**, que contém vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos que entram no ovário.

O ovário desempenha essencialmente duas funções interrelacionadas: a libertação periódica de ovócitos maduros e a produção de hormonas esteroides e peptídeos que viabilizam a fertilização e subsequente implantação no endométrio. Se a implantação não ocorrer, a esteroidogénese declina, o endométrio degenera e ocorre a menstruação.

Ovogénese e desenvolvimento folicular

Durante o desenvolvimento embrionário do ovário, as células germinativas primordiais com origem da endoderme da vesícula vitelina iniciam o processo de migração passiva ao longo das cristas gonadais, entre a 4.^a e 6.^a semana da vida fetal. Durante a migração e após atingirem a gónada, as células primordiais multiplicam-se por meio de mitoses sucessivas e diferenciam-se em ovogónias. O número máximo de ovogónias conseguido na vida de uma mulher é atingido na 20.^a semana de gravidez, ocasião em que 6 a 7 milhões estão presentes no ovário. No momento do nascimento, apenas aproximadamente 1 ou 2 milhões de ovogónias persistem. No início da puberdade, entre 300 000 a 500 000 estarão

presentes, dos quais apenas 400 a 500 estão destinadas a ovular.

A totalidade das ovogónias diferenciam-se em ovócitos primários ou sofrem atresia. A maioria sofre um mecanismo de atresia, através da apoptose que corresponde a um processo ativo com controlo hormonal. A apoptose inicia-se na vida intrauterina e persiste ao longo dos anos reprodutivos. O período de maior perda de células germinativas corresponde à última metade da gravidez.

Não existe geração pós-natal de ovócitos, contrariamente ao que se passa no sexo masculino, em que os espermatozoides são produzidos continuamente durante toda a vida adulta.

Por volta da 12.^a semana de gravidez, um subgrupo de ovogónias entra em meiose para se transformar em ovócitos primários (Figura 2). O desenvolvimento desses ovócitos é inibido na prófase I, durante a divisão meiótica. A divisão meiótica prossegue na ovulação, em resposta ao

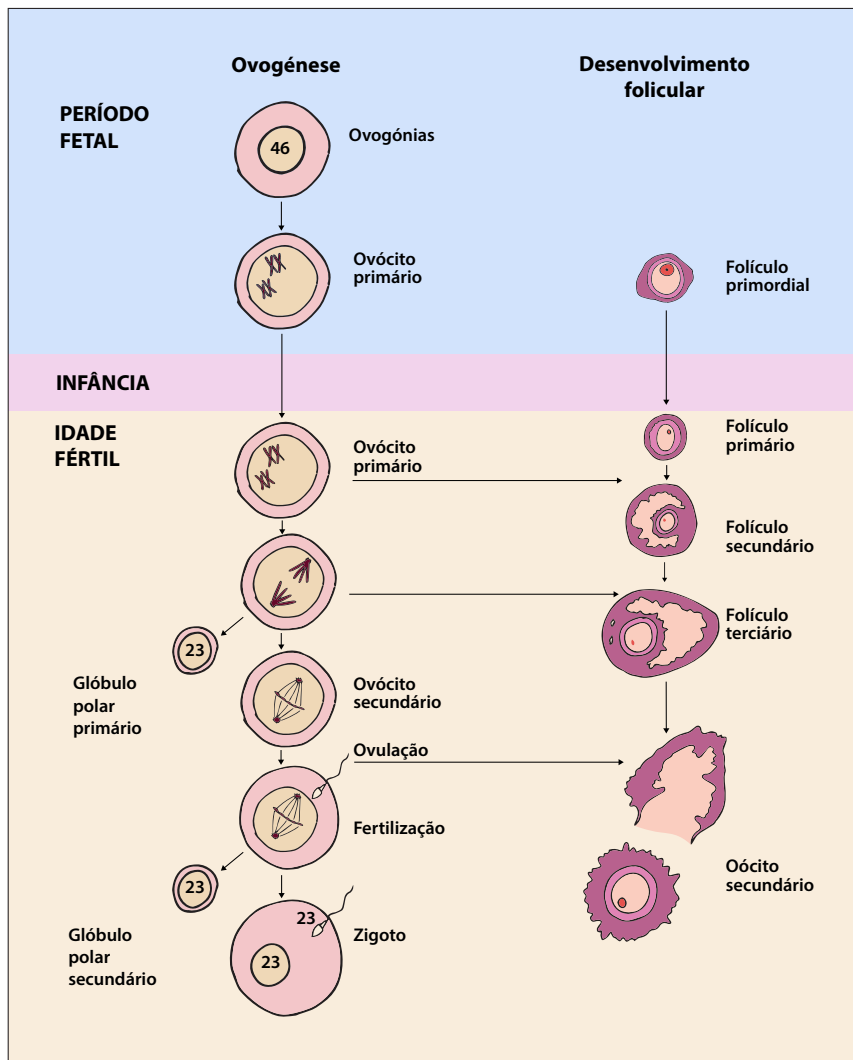


Figura 2. Fases do desenvolvimento ovocitário e maturação folicular correspondente.

Adaptado de Williams
Gynecology, 3rd Edition, 2016.

pico de LH, razão pela qual durante a infância até à puberdade, os ovócitos primários permanecem em suspensão em prófase I.

Um ovócito primário circundado por uma única camada de células da granulosa, achatadas, é designado por **folículo primordial**. Iniciando na puberdade e estendendo-se ao longo dos anos reprodutivos, vários folículos primordiais sofrem maturação mensal em **folículos primários**, caracterizados por maior número de células da granulosa, cuboides, organizadas numa camada pseudoestratificada. Durante esse estágio de desenvolvimento folicular, o ovócito inicia a secreção de um revestimento acelular conhecido como zona pelúcida.

Alguns folículos primários continuam o desenvolvimento para **folículo secundário ou pré-antral**, que inclui o crescimento final do ovócito suspenso em prófase I da meiose I e aumento adicional no número de células da granulosa.

As células intersticiais do estroma diferenciam-se na teca interna e teca externa. Um ou dois folículos secundários progridem para um estágio de **folículo terciário, antral ou de Graaf**. Nesta fase de desenvolvimento, devido à proliferação contínua das células da granulosa, ocorre acumulação de líquido folicular entre estas células formando pequenas cavidades que coalescem numa cavidade única central, designada de antro. O líquido antral consiste num filtrado plasmático e de fatores secretados pelas células da granulosa. As células da granulosa do folículo antral são histológica e funcionalmente divididas em dois grupos: as células que circundam o ovócito formam o *cumulus ooforus*, enquanto as que circundam o antro são conhecidas como células murais da granulosa. Neste estágio de

desenvolvimento folicular (pré-ovulatório), a primeira divisão meiótica completa-se para produzir um ovócito haploide secundário e um corpo polar que contém material cromossômico e uma quantidade mínima de citoplasma. O ovócito secundário interrompe a meiose II em metafase II e é libertado na ovulação. Se o ovócito for fertilizado, ocorre a conclusão da meiose II com libertação do segundo corpo polar. Se não houver fertilização, o ovócito degenera antes da conclusão da segunda divisão meiótica, convertendo-se numa estrutura quística ovárica secretora de progesterona, designada por **corpo lúteo**.

O desenvolvimento folicular é um processo que envolve várias etapas com pelo menos 3 meses de evolução, culminando na ovulação a partir de um único folículo. Os estádios iniciais do desenvolvimento folicular (até ao folículo secundário) não exigem a estimulação de gonadotrofinas e, por isso, são ditos “independentes das gonadotrofinas”. A maturação folicular final exige a presença de quantidades adequadas de LH e FSH, sendo apelidada de “dependente de gonadotrofinas”.

A cada mês um grupo de folículos, denominado coorte, inicia a fase de crescimento (entre 3 a 11 folículos por ovário). Durante a transição lúteo-folicular, um pequeno aumento nos níveis de FSH é responsável pela seleção do folículo dominante que irá ovular. Além disso, a conversão de um microambiente androgénio-dominante para um microambiente folicular estrogénio-dominante é fundamental no crescimento folicular, intensificando os efeitos proliferativos da FSH sobre as células da granulosa (sinergismo FSH-estrogénios). Também outros mediadores evidenciaram ter

algum efeito sinérgico com a FSH, nomeadamente o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), entre outros.

Esteroidogénese ovárica

Os produtos hormonais mais importantes resultantes da biossíntese de esteroides pelo ovário são a progesterona e o estradiol. Porém, o ovário também secreta estrona, androstenediona e 17α -hidroxiprogesterona.

A síntese hormonal funcionalmente compartimentada dentro do folículo exige a ação combinada das duas gonadotrofinas (LH e FSH) sobre dois tipos celulares (células da teca e células da granulosa). Portanto, o conceito que explica a esteroidogénese ovárica é conhecido pela “teoria das 2 células – 2 gonadotrofinas” (Figura 3). Na verdade, as células tecais contêm grandes quantidade de recetores de LH. A ligação da LH

a esses recetores resulta na ativação do AMP cíclico e síntese de androstenediona a partir do colesterol. A enzima 17α -hidroxilase catalisa a etapa limitante de produção dos androgénios. Essa enzima está ausente nas células da granulosa, o que as torna incapazes de produzir o precursor necessário para a produção de estrogénios. Portanto, as células da teca são a fonte primária de precursores estrogénicos das células da granulosa. Posteriormente, a androstenediona difunde-se através da membrana basal das células tecais para entrar nas células da granulosa do ovário. Aqui, sob ativação da FSH, a androstenediona é convertida em estrona e estradiol pela enzima aromatase. Ao contrário das células tecais, as células da granulosa expressam níveis elevados de atividade aromatase em resposta à estimulação da FSH.

Em resumo, a esteroidogénese ovárica depende da ação combinada da LH e FSH atuando

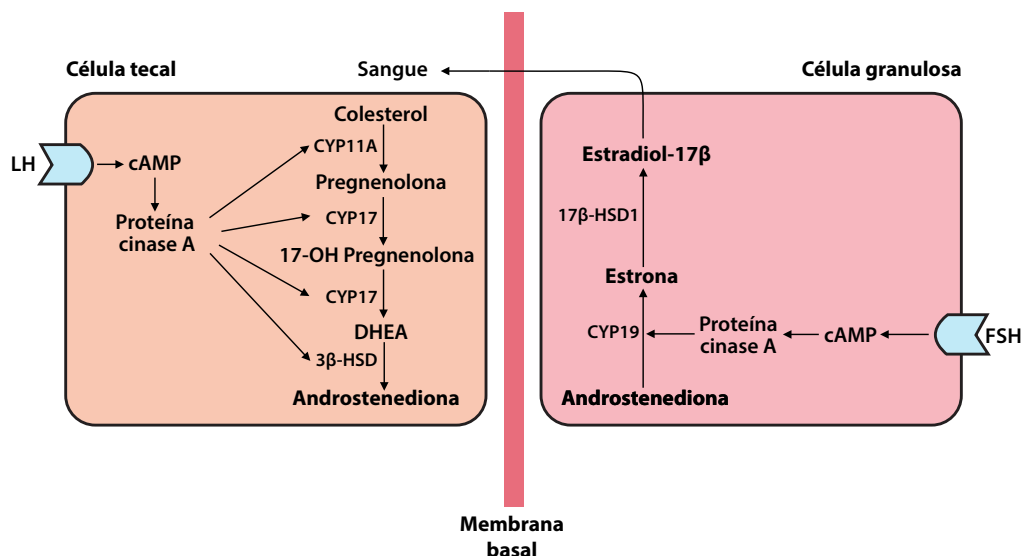


Figura 3. Diagrama representativo da “teoria das 2 células – 2 gonadotrofinas” da esteroidogénese. (FSH – *follicle-stimulating hormone*; LH – *luteinizing hormone*; cAMP – AMPcíclico; DHEA – dehidroepiandrosterona). Adaptado de *Williams Gynecology, 3rd Edition, 2016*.

de forma independente sobre as células da teca e da granulosa, respetivamente.

4. FASES DO CICLO MENSTRUAL

Como já referido, o ciclo menstrual encontra-se dividido em duas fases, a fase folicular (incluindo a fase inicial e tardia) e a fase lútea. A ovulação marca a transição entre as duas etapas assinaladas por diferenças no perfil de produção esteroide.

O perfil de secreção das gonadotrofinas e hormonas esteroides, as mudanças estruturais foliculares e endometriais ao longo ciclo reprodutivo estão representadas na Figura 4.

4.1. Fase folicular inicial

A fase folicular inicial corresponde ao período durante o qual o ovário se encontra menos ativo do ponto de vista hormonal e é marcada pelo início da menstruação. No final da fase lútea/início da fase folicular, os níveis de estrogénios, progesterona e de inibina A alcançam os seus valores mais baixos, libertando os seus efeitos de retrocontrolo negativo sobre o hipotálamo e hipófise. Desta forma, verifica-se um aumento da frequência de pulsatilidade da GnRH e, consequentemente, um aumento de cerca de 30% da concentração de FSH. Este pequeno aumento da FSH é fundamental para o recrutamento da coorte de folículos que contém aquele que está destinado à ovulação. Portanto, verifica-se que durante a menstruação o crescimento folicular para o novo ciclo reprodutivo já iniciou. A elevação da FSH no início da fase

folicular também estimula a secreção da inibina B pelas células da granulosa nesta fase.

Durante a maior parte do desenvolvimento folicular, em resposta à elevação inicial da FSH, verifica-se um aumento do número de células da granulosa, aumento na expressão da aromatase e, consequentemente, um aumento progressivo na produção de estrogénios. Este aumento na produção de estradiol tem um efeito de retrocontrolo negativo no hipotálamo e hipófise, resultando no declínio das concentrações de FSH. Esta queda dos níveis de FSH contribui para a seleção do folículo dominante que irá ovular. Os folículos remanescentes (não dominantes) expressam menores quantidades de recetores de FSH e, por conseguinte, uma menor proliferação e função das células da granulosa, com conversão de um microambiente de predomínio estrogénico para um microambiente androgénico favorável à atresia folicular.

4.2. Fase folicular tardia

Durante a semana que antecede a ovulação, o folículo dominante mantém o seu crescimento. Quando este alcança um diâmetro igual ou superior a 15 mm, a concentração sérica de estradiol torna-se mais elevada (> 200 pg/mL) e mais sustentada (≤ 50 horas). Simultaneamente, verifica-se um aumento da inibina A. Estas alterações condicionam uma supressão mais profunda e mantida na secreção de FSH e uma modificação na secreção de LH. Isto é, verifica-se uma alteração da influência negativa dos estrogénios na secreção da LH para uma influência positiva, à custa do mecanismo de retrocontrolo positivo. O aumento

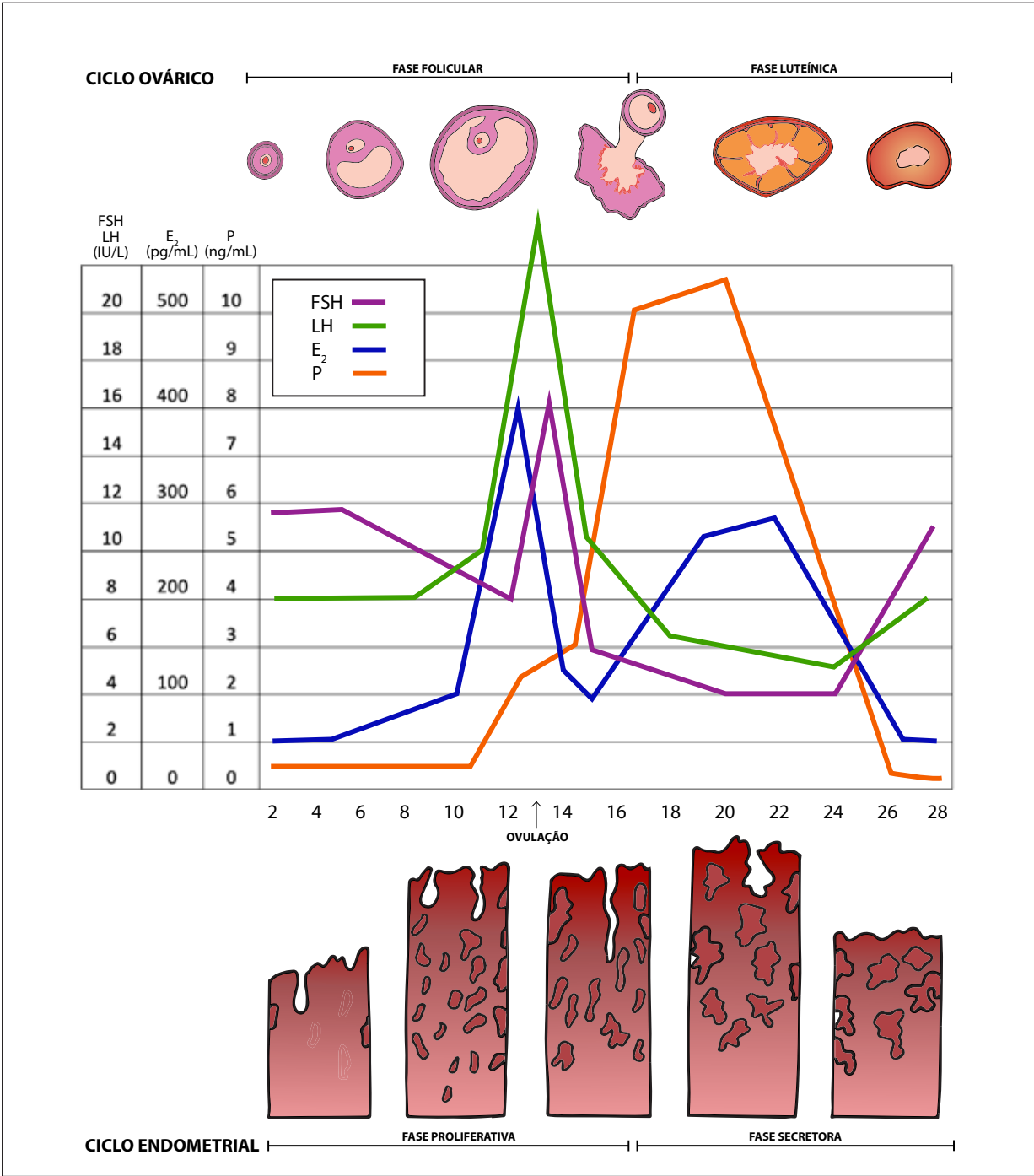


Figura 4. Representação esquemática do ciclo reprodutivo ovário e endometrial. (FSH – follicle-stimulating hormone; LH – luteinizing hormone; E₂ – estadiol; P – progesterona). Adaptado de Beckmann and Ling's *Obstetrics and Gynecology*, 8th Edition, 2019.

na secreção da LH na fase folicular tardia, estimula as células da teca para a síntese de androgénios, aumentando assim o substrato para a produção de maior quantidade de estrogénios.

A FSH, por sua vez, também induz a expressão de recetores de LH nas células da granulosa, promovendo a luteinização destas células do folículo dominante com produção de pequena quantidade de progesterona. O aumento da secreção de LH e o aparecimento de recetores de LH nas células da granulosa também conduz ao aumento da síntese folicular de inibina A. Esta além de potenciar a diminuição da secreção de FSH, intensifica a ação da LH ao nível das células da teca na síntese de androgénios.

Em resumo, o aumento da LH e a conversão da síntese de inibina (com elevação da inibina A) constituem os momentos-chave desta fase folicular tardia, determinando o sucesso posterior da ovulação e função luteal.

4.3. Ovulação

A ovulação corresponde à libertação física do ovócito e *cumulus ooforus*.

O início do pico de LH na fase folicular tardia, 34 a 36 horas antes da ovulação, entre os dias 11 e 13 do ciclo, ocorre à custa do mecanismo de retrocontrolo positivo hipofisário provocado pelos níveis máximos e sustentados de estradiol alcançados. O pico de LH vai atuar rapidamente nas células da granulosa e da teca do folículo pré-ovulatório para desligar os genes envolvidos na expressão folicular, ao mesmo tempo em que liga a expressão génica imprescindível para a ovulação e a luteinização. Além disso, o pico de LH dá início

à reentrada do ovócito na meiose, expansão do *cumulus ooforus*, estimulação da angiogénese, luteinização das células da granulosa com síntese de progesterona e de prostaglandinas, produção de enzimas proteolíticas, ativador do plasminogénio tecidual e outras citocinas importantes na rotura folicular. Esta resposta inflamatória envolvida na ovulação explica o motivo pelo qual as mulheres em tratamentos de infertilidade devem evitar a toma de anti-inflamatórios não esteroides (inibidores da prostaglandina-sintetase) no período pré-ovulatório, impedindo a síndrome do folículo luteinizado não rompido (LUFS, de *luteinized unruptured follicle syndrome*). A incidência de LUFS foi estimada em 4,5% entre as mulheres em idade reprodutiva.

A duração média do pico de LH é de 48 horas, com a ovulação ocorrendo no período de aproximadamente 36 a 40 horas após o seu pico. O fim abrupto do pico de LH deve-se ao aumento agudo na secreção de progesterona e inibina A pelo corpo lúteo.

A relação estreita e direta entre o pico de LH e a rotura folicular com libertação do ovócito, permite compreender o motivo pelo qual a medição dos níveis séricos e urinários de LH pode ser utilizada para estimar o momento da ovulação. Clinicamente, algumas mulheres podem experienciar uma dor no momento da ovulação, "*mittelschmerz*", o que por vezes é útil na identificação deste momento.

4.4. Fase lútea

Logo após a ovulação, as células foliculares remanescentes diferenciam-se em corpo lúteo,

também designado de corpo amarelo. Esse processo, dependente da LH, inclui mudanças morfológicas e funcionais conhecidas como luteinização.

Morfológicamente, ocorre dissolução da membrana basal que separa as células da granulosa das células tecais luteinizadas, conduzindo à vascularização das células da granulosa previamente avasculares. A invasão capilar, um marco importante no processo da luteinização, inicia-se 2 dias após a ovulação e atinge o centro do corpo lúteo no 4 dia. Esse aumento da vascularização permite o acesso dessas células lúteas à lipoproteína de baixa densidade (LDL, de *low-density lipoprotein*) em circulação, que é usada para o fornecimento de colesterol, precursor da biossíntese de esteroides. Este crescimento dos vasos pode conduzir a hemorragia e formação de um quisto hemorrágico com possíveis implicações clínicas, dado que a rotura deste quisto lúteo hemorrágico pode originar um quadro de abdómen agudo.

Uma função hormonal normal do corpo lúteo depende da presença de níveis adequados de LH, acumulação adequada de recetores de LH na fase folicular tardia, vascularização eficaz e número suficiente de células lúteas. Desta forma, torna-se fundamental que a expressão do recetor de LH nas células da granulosa seja induzida de forma adequada e que não ocorra modificação nos níveis de secreção das gonadotrofinas durante a fase folicular precedente. A redução na secreção de LH ou de FSH está correlacionada com disfunção lútea.

Funcionalmente, o corpo lúteo é responsável pela síntese de progesterona, estrogénios e inibina A. Durante esta fase, a progesterona é principal

hormona esteroide sintetizada, razão pela qual a fase lútea é considerada predominantemente progesterónica, ao contrário da fase folicular, predominantemente estrogénica. A produção de progesterona começa aproximadamente 24 horas antes da ovulação e depois aumenta abruptamente. Níveis máximos são observados 3 a 4 dias após a ovulação. Pode-se assumir com segurança que a ovulação ocorreu se o nível de progesterona exceder 3 ng/mL no 21.º dia do ciclo.

Embora a progesterona seja a hormona esteroide ovárica mais significativa durante a fase lútea, o estradiol também é produzido em larga escala, embora os seus níveis diminuam transitoriamente logo após o pico de LH. Tal redução talvez explique a pequena hemorragia que pode ocorrer no meio do ciclo em algumas mulheres. Após essa redução nos níveis de estradiol, sucede um aumento constante até atingir um valor máximo a meio da fase lútea.

O corpo lúteo também produz inibina A, que atinge o seu pico máximo a meio da fase lútea.

Os níveis elevados da progesterona, estradiol e inibina A exercem um efeito de retrocontrolo negativo na secreção hipofisária de LH e FSH, contribuindo para a supressão destas hormonas durante esta fase. Quando os níveis de inibina A são reduzidos no final da fase lútea pela redução dos níveis de LH, a concentração de FSH volta a aumentar para dar início à seleção da coorte de ovócitos para o próximo ciclo menstrual.

O corpo lúteo mede aproximadamente 2,5 cm de diâmetro, tem caracteristicamente uma cor amarela e pode ser observado macroscopicamente à inspeção do ovário durante uma eventual cirurgia ou laparoscopia nesta fase. Ao fim de 9 a 11 dias após ovulação, o corpo lúteo regride

por um processo designado de luteólise, se não ocorrer gravidez. A função do corpo lúteo declina, verifica-se uma diminuição na secreção de progesterona, estradiol e inibina A e morfológicamente verifica-se redução do volume, perda da coloração amarela e fibrose das células lúteas por apoptose, formando o *corpo albicans*.

Se ocorrer gravidez, a hCG produzida no início da gravidez “salva” o corpo lúteo da atresia ligando-se e ativando o recetor de LH nas células tecais. Desta forma, a esteroidogénese ovárica é mantida até que a produção placentária de esteroides ocorra por volta das 9 a 10 semanas de gravidez, altura em que a placenta assume a produção de progesterona.

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS VARIAÇÕES HORMONAIS

Várias estruturas femininas sofrem mudanças em resposta às variações hormonais ao longo do ciclo reprodutivo, entre elas o endométrio, endocervix, vagina, mamas e hipotálamo.

5.1. Endométrio

Após a menstruação, o endométrio apresenta-se apenas com 1 ou 2 mm de espessura. Sob a influência dos estrogénios, as células glandulares e estromais da camada funcional proliferam rapidamente. Esse período de crescimento rápido é designado por **fase proliferativa**, e corresponde à fase folicular do ovário (Figura 4). À medida que essa fase progride, as glândulas tornam-se mais tortuosas e as células que revestem o

lúmen glandular passam por um processo de pseudoestratificação. No momento do pico de LH, o endométrio atinge a espessura máxima de 12 mm. Apesar da exposição contínua aos estrogénios, verifica-se uma supressão da proliferação endometrial induzida pela progesterona.

Após a ovulação, o endométrio transforma-se num tecido secretor. Esta **fase secretora** correlaciona-se com a fase lútea ovárica do ciclo menstrual. É dominada pela ação da progesterona que antagoniza a estimulação da proliferação e metabolismo promovida pelos estrogénios. Este processo secretor é caracterizado por aparecimento de vacúolos subnucleares ricos em glicogénio no epitélio glandular que progridem em direção ao lúmen e expulsam o seu conteúdo; aumento da tortuosidade glandular; edema do estroma; e aumento do número e da tortuosidade das artérias espiraladas. O pico máximo do processo secretor ocorre por volta do 6.º a 7.º dia após a ovulação, que coincide com o dia da implantação do blastocisto no caso de ocorrência de gravidez. Caso contrário, o corpo lúteo não é mantido pela hCG e os níveis de progesterona diminuem significativamente. Consequentemente, verifica-se uma degradação tecidual à custa do desarranjo e fragmentação glandular e estromal, disrupção da superfície capilar, arteriolar e venosa provocada pela ação de várias citocinas, enzimas proteolíticas, ativador do plasminogénio, entre outros mediadores.

Esta degradação tecidual contribui para a descamação endometrial de toda a camada funcional do endométrio, originando a menstruação. Por outro lado, a menstruação também depende da temporização adequada entre a vasoconstrição endometrial e a contração miométrial. A

vasoconstrição produz isquémia, que por sua vez, provoca danos endometriais e subsequente descamação menstrual. As contrações miometriais, essencialmente mediadas pela $\text{PGF2}\alpha$, controlam a perda de sangue comprimindo a vasculatura do endométrio e auxiliam na eliminação da menstruação.

A reepitelização do endométrio descamado pode iniciar-se 2 a 3 dias após o início da menstruação e estar concluída em 48 horas.

Clinicamente, a diferenciação definitiva entre endométrio proliferativo ou secretor apenas pode ser realizada após estudo histológico de fragmento de endométrio colhido por biópsia. Todavia, as mudanças na espessura e textura do endométrio que ocorrem ao longo do ciclo menstrual podem ser detetadas ecograficamente. Durante a fase folicular inicial, após a menstruação, o endométrio surge como uma linha fina hiperecogénica com 1 a 2 mm de espessura. A proliferação ao longo da fase folicular confere um aspeto ecográfico trilaminar, medindo entre 8 a 12 mm no final desta fase. Após a ovulação, o aspeto trilaminar é substituído por espessamento endometrial homogeneamente hiperecogénico entre 10 a 14 mm.

5.2. Endocolo

Sob a influência estrogénica, as glândulas endocervicais aumentam a secreção de um muco fino, transparente e aquoso. A filância do muco é máxima no momento da ovulação. Este muco facilita a captura, armazenamento e transporte de espermatozoides. Após a ovulação, a progesterona reverte o efeito dos estrogénios no muco

cervical, conduzindo à diminuição da sua produção e aumento da sua espessura.

5.3. Vagina

Os estrogénios promovem o crescimento do epitélio vaginal e a maturação das células superficiais epiteliais da mucosa. Durante a estimulação sexual, a presença de estrogénios auxilia a transudação e lubrificação vaginal que, por sua vez, facilita a relação sexual. Durante a fase lútea do ciclo reprodutivo, o epitélio vaginal mantém a sua espessura, apesar de se verificar uma diminuição significativa das secreções vaginais.

5.4. Mamas

A exposição estrogénica é necessária para o desenvolvimento pubertário das glândulas mamárias. Contudo, as mudanças cíclicas que ocorrem na mama ao longo do ciclo reprodutivo dependem essencialmente do efeito da progesterona. Este facto é responsável pela maior sensibilidade e aumento do volume mamário na fase lútea do ciclo menstrual.

5.5. Centro termorregulador do hipotálamo

A progesterona apresenta efeitos termogénicos de forma que, sob esta influência hormonal, a temperatura corporal basal aumenta 0,3 a 0,6° C acima da temperatura média pré-ovulatória. Esta subida da temperatura ocorre simultaneamente ao

aumento da secreção de progesterona e retorna aos valores basais ao fim do tempo de semivida do corpo lúteo.

Como resultado deste efeito, a monitorização da temperatura corporal basal diariamente por automedicação constituiu, durante décadas, um método simples de documentar a produção de progesterona e a constatação de uma curva bifásica era um método indireto de avaliação retrospectiva de provável ovulação.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Taylor HS. et al. (2019). Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.

Capítulo 3. Menopausa

3

Inês Ramalho

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-8816-4020>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_3

1. INTRODUÇÃO

A menopausa constitui um processo fisiológico que marca o final da vida reprodutiva da mulher. O aumento da esperança de vida tem conduzido a um aumento do número de mulheres a viver na pós-menopausa, período esse que corresponde atualmente a 1/3 das suas vidas (Figura 1). É fundamental conhecer as particularidades desta fase e suas implicações biopsiossociais para melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações.

2. DEFINIÇÕES

Menopausa é o termo que designa a última menstruação, confirmada retrospectivamente após 12 meses de amenorreia, traduzindo a depleção do património folicular funcionante do ovário. A sua definição é clínica. Pode ser **espontânea** (natural) ou **secundária** (induzida/iatrogénica/artificial), quando consequente a quimioterapia, radioterapia, cirurgia (menopausa cirúrgica) ou outro agente externo. Ocorre habitualmente entre os 45 e 55 anos (mediana 51,3 anos), podendo

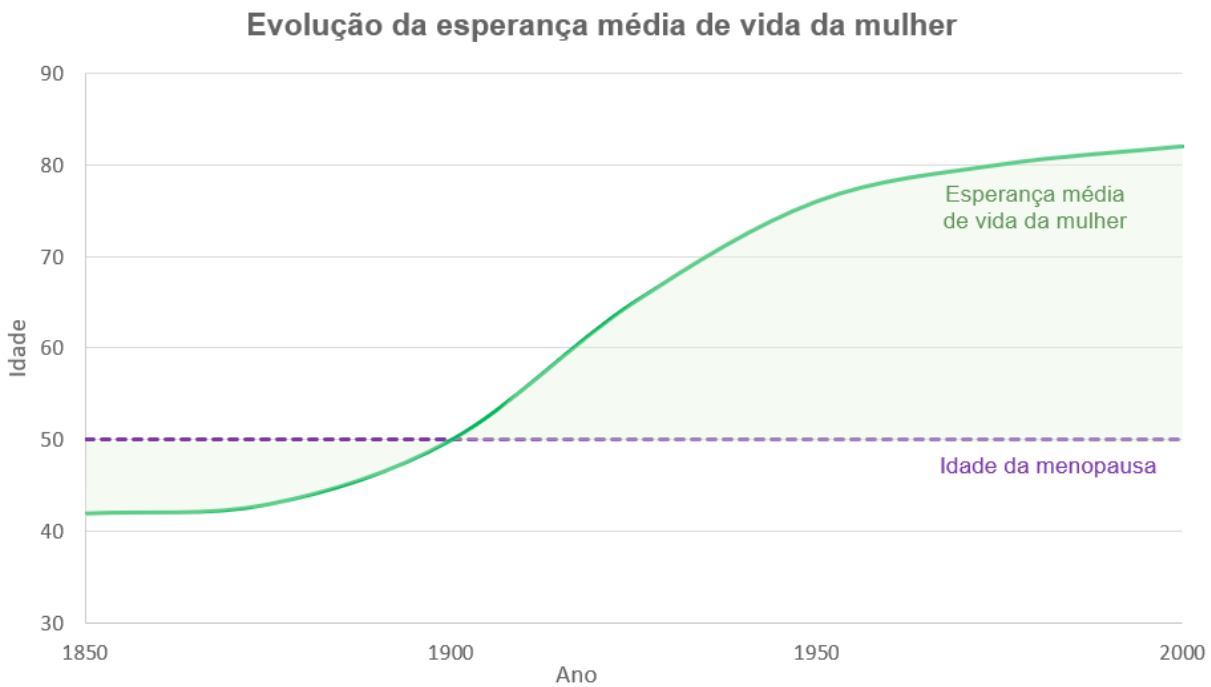


Figura 1. Evolução da esperança média de vida da mulher. Adaptado de Taylor HS. et al. (2019). *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.

variar em função de diversos fatores, tanto genéticos como comportamentais. Ao contrário do que se tem verificado relativamente à idade da menarca, a idade da menopausa não tem sofrido alterações significativas ao longo dos anos.

A menopausa é considerada **precoc**e quando ocorre entre os 40 e 45 anos e **tardia** após os 55 anos. A cessação da função ovárica antes dos 40 anos designa-se por **Insuficiência Ovárica Prematura**.

A fase **pré-menopausa** inclui toda a idade fértil até à menopausa. A **perimenopausa**, ou transição menopáusica, é o período que antecede a menopausa, em média 4 anos, habitualmente caracterizado pelo surgimento de irregularidades menstruais e os primeiros sintomas de hipoestrogenismo, relacionados com o declínio progressivo da função ovárica e possíveis flutuações hormonais. O **climatério** é um termo antigo e pouco

exato atribuído ao período de transição, que se associa a um conjunto de sinais e sintomas típicos, podendo compreender as fase pré, peri e pós-menopausa, sem individualização linear.

Estádios STRAW

Atendendo à dificuldade de classificação cronológica das etapas de envelhecimento reprodutivo feminino, foi proposto em 2001 um sistema de classificação baseado em estádios para orientação clínica – **STRAW: Stages of Reproductive Aging Workshop** (Tabela 1). Este sistema inclui critérios para definir os anos reprodutivos (estádio -5 a -3), a transição menopáusica (estádio -2 e -1), a última menstruação (estádio 0) e a pós-menopausa (estádio +1 e +2), baseados em características como o padrão menstrual, sintomatologia e achados endócrinos. A sequência dos estádios, a idade e a duração apresentam variabilidade

Estádio	-5	-4	-3		-2	-1	0	+1	+2	
Terminologia	Fase Reprodutiva				Transição Menopáusica			Pós-menopausa		
	Precoce	Pico	Tardio		Precoce	Tardia		Precoce	Tardia	
		Perimenopausa								
Duração	Variável				Variável	1-3 anos	Última Menstruação	2 anos	3-6 anos	Variável
Ciclo Menstrual	Variável a regular	Regular	Regular	Alterações subtis duração/ fluxo	Duração variável (> 7 dias de diferença na duração dos ciclos)	Ciclos > 60 dias				
FSH	FSH normal			FSH variável	FSH variável	FSH elevada (> 25 IU/L)		FSH elevada	FSH estabiliza	
Sintomas						Variável sintomatologia vasomotora		Frequente sintomatologia vasomotora		↑ Síndrome Urogenital

Tabela 1. Estádios reprodutivos da vida da mulher – STRAW. Os estádios definem-se a partir da data da última menstruação (ponto 0), existindo 5 estádios na pré-menopausa e 2 pós-menopausa. Adaptado de Harlow SD, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(4):1159-68.

interindividual, sendo que nem todas as mulheres passam por todos estes, ou podem passar com uma sequência diferente. Estes critérios não se podem aplicar a todas mulheres, nomeadamente às submetidas a ooforectomia ou histerectomia, com síndrome do ovário poliquístico ou insuficiência ovárica prematura.

3. FISIOLOGIA

Ao contrário do que sucede no homem, o número dos gâmetas femininos é finito e está determinado à nascença (1 a 2 milhões de ovócitos), diminuindo progressivamente ao longo da vida (adolescência – 400 000; 30/35 anos – 100 000). Os folículos primordiais são continuamente ativados, alguns sofrem maturação e regredem, de forma constante, independentemente da estimulação pelo eixo hipotálamo-hipófise.

Durante a idade fértil, ocorre ciclicamente um conjunto de fenómenos, com origem em complexas interações coordenadas entre o hipotálamo, hipófise e ovário, do qual resulta a libertação de um óvulo maduro. Quando não há fecundação, manifesta-se clinicamente por hemorragia menstrual e todo o ciclo se reinicia. A GnRH é libertada de forma pulsátil pelo hipotálamo e liga-se a recetores na glândula pituitária, promovendo a secreção de FSH e LH. Estas gonadotropinas irão estimular a produção hormonal de estrogénio e progesterona, ao nível do ovário, que por sua vez exercem um mecanismo de *feedback* positivo e negativo sobre a libertação de GnRH e produção de gonadotropinas. Ao nível do ovário, é também produzida inibina pelas células da granulosa, que

exerce um efeito inibidor sobre a secreção de FSH pela hipófise.

Nos últimos anos da vida reprodutiva, os ciclos menstruais ovulatórios apresentam fases foliculares mais curtas. Posteriormente, com o comprometimento da foliculogénese, verifica-se um aumento do intervalo intermenstrual e uma maior incidência de períodos anovulatórios. A anovulação constitui o principal motivo de hemorragia uterina anómala nesta fase da vida da mulher.

Contudo, é importante referir que, mesmo na fase avançada da perimenopausa, existem ciclos ovulatórios e as mulheres podem apresentar uma gravidez não desejada, não devendo o aconselhamento contraceptivo ser esquecido.

Os níveis elevados de estrogénio não contrabalançados pela progesterona, dado as baixas concentrações desta hormona como consequência dos ciclos anovulatórios, vão provocar um efeito hiperproliferativo, aumentando o risco de patologia endometrial, como o desenvolvimento de hiperplasia e de carcinoma.

As irregularidades dos ciclos menstruais são acompanhadas por flutuações dos níveis de FSH e estradiol, pelo que a determinação destas hormonas por rotina não está recomendada.

Neste período, os folículos sofrem um processo de perda mais acelerada até à depleção definitiva que define a menopausa. A elevação de FSH deve-se sobretudo à diminuição da produção de inibina, como consequência de um menor número e menor funcionalidade folicular. A diminuição do *feedback* negativo pelo estradiol, progressivamente presente em menores quantidades, também contribui para este fenómeno, embora as concentrações desta hormona não diminuam

significativamente até uma fase avançada da pré-menopausa, podendo mesmo ser ligeiramente superiores pela diminuição da inibina.

Outro marcador que reflete indiretamente a reserva ovária é a hormona antimülleriana, uma glicoproteína libertada pelas células da granulosa, que diminui significativamente nesta fase.

Após a menopausa, com a depleção da reserva ovária, pela diminuição da produção da inibina e pela diminuição do *feedback* negativo do estrogénio e progesterona, as concentrações de FSH e LH elevam-se exponencialmente (FSH > 30 mUI/mL). No entanto, o ovário não se torna

quiescente. As células da teca mantêm a produção de testosterona e androstenediona, através da estimulação da LH. A produção de SHBG (*sex hormone-binding globulin*) diminui após a menopausa, promovendo também um aumento relativo das concentrações livres de estrogénio e testosterona (Figura 2).

Com a cessação de produção de estrogénios pelo ovário, o estrogénio predominante deixa de ser o estradiol e passa a ser a estrona, que tem origem extragonadal, através da conversão periférica da androstenediona pela enzima aromatase. Este mecanismo está diretamente relacionado com a

Alterações hormonais na perimenopausa

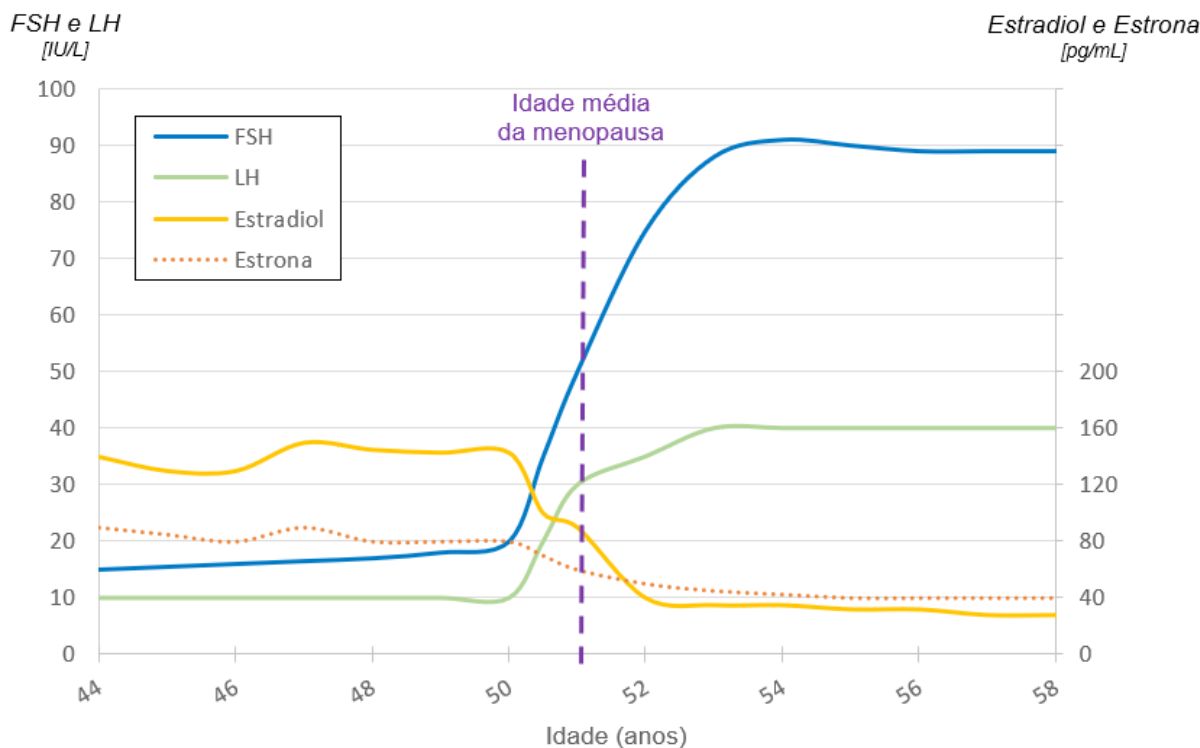


Figura 2. Alterações hormonais na perimenopausa e pós-menopausa. Adaptado de Taylor HS. et al. (2019). *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.

quantidade de tecido adiposo. Por este motivo, o endométrio, que habitualmente após menopausa se torna atrófico pela diminuição dos níveis de estrogénio, nas mulheres obesas apresenta risco elevado de hiperplasia e de desenvolvimento de carcinoma.

4. SINTOMAS

As alterações fisiológicas da menopausa podem afetar de forma variável a qualidade de vida da mulher. Os sintomas surgem pelos efeitos sistémicos da diminuição da produção de estrogénios, resultante da diminuição da reserva folicular, e são habitualmente mais exuberantes quando a falência é abrupta, como é o caso da menopausa cirúrgica.

Podem dividir-se em sintomas agudos, subagudos ou crónicos.

Agudos

- alteração do padrão menstrual
- sintomatologia vasomotora
- insónia
- irritabilidade

Subagudos

- síndrome genitourinária
- alterações cutâneas

Crónicos

- osteoporose
- doença cardiovascular
- alterações cognitivas

Muitos podem melhorar com hormonoterapia, e esta necessidade deve ser avaliada de forma individualizada e ajustada aos fatores de risco.

Alterações do ciclo menstrual

Com a diminuição do número de folículos, ocorrem alterações subtis na duração dos ciclos menstruais à custa de variações na fase folicular (a fase lútea permanece constante) e diminuição da frequência das ovulações. Pode manifestar-se por oligomenorreia ou hipermenorreia e irregularidades menstruais, culminando na amenorreia.

Sintomas vasomotores (SVM)

Concomitantemente às alterações do ciclo menstrual, surgem frequentemente sintomas de instabilidade vasomotora, tais como os afrontamentos.

Os afrontamentos são habitualmente o “hallmark” do declínio da função ovárica e afetam até 80% das mulheres, com uma intensidade e duração muito variáveis. Por vezes, surgem anos antes da menopausa, sendo o seu pico de incidência no 1.º ano após a última menstruação. Cerca de metade das mulheres apresentam estes sintomas até 5 anos, com 10% a apresentar até 15 anos. Constituem o principal motivo de consulta e a principal indicação para terapêutica hormonal (TH). Surgem como episódios súbitos e transitórios de sensação de calor na extremidade superior do corpo, associada a vermelhidão da face, pescoço e tórax, seguidos de sudorese e possíveis arrepios, que duram de 30 segundos a 2 minutos. Podem apresentar predomínio noturno, designando-se por suores noturnos, prejudicando gravemente a qualidade do sono. O mecanismo fisiológico não está totalmente esclarecido, mas aparenta estar relacionado com a disrupção dos mecanismos centrais de termorregulação.

Síndrome génitourinária (SGU)

O sistema urogenital é constituído por tecidos estrogénio-dependentes e a sua carência provoca diminuição da espessura do epitélio, alterações do tecido conjuntivo e do colagénio, com redução da vascularização local e consequente atrofia, que estão na base da síndrome génitourinária. A atrofia vaginal pode manifestar-se por prurido e ardor. A diminuição da produção de muco reduz a lubrificação vaginal, o que agrava a dispareunia e a diminuição do prazer sexual. A nível urinário, queixas de disúria, polaquiúria e urgência miccional são frequentes, podendo melhorar com a aplicação de estrogénios locais. Ao nível do endométrio, esta atrofia pode manifestar-se por hemorragia uterina anormal, tipo *breakthrough bleeding*.

Clinicamente, a perda de colagénio, a diminuição das camadas do epitélio, a menor irrigação e capacidade de retenção de água manifestam-se por uma mucosa mais pálida, seca, brilhante e friável, com eventuais petéquias, apagamento das pregas vaginais, fusão dos pequenos lábios, estenose do introito e apagamento do canal cervical, tornando a sua identificação difícil. A formação de carúnculas uretrais é comum. O exame ginecológico deverá ser realizado com especial cuidado nas mulheres com atrofia vulvovaginal, com recurso a utilização de lubrificante e espéculos de menor tamanho para reduzir a dor e hemorragia.

Perturbações do sono

A diminuição dos estrogénios endógenos associa-se a alterações do padrão do sono, com um aumento do tempo necessário para adormecer (fase latente), por alterações no padrão REM e diminuição da qualidade do sono. As perturbações

do sono constituem um dos mais comuns e mais debilitantes efeitos da menopausa, causando dificuldades de concentração e irritabilidade – “efeito dominó”. Deve ser disponibilizado aconselhamento e suporte emocional e descartadas outras causas de perturbação do sono.

Alterações da memória e humor

Sintomas como alterações de humor, depressão, apatia e perdas de memória são comuns. Podem estar relacionados com os sintomas vasomotores, perturbações do sono ou alterações dos neurotransmissores, não havendo evidência suficiente sobre o papel dos estrogénios no SNC para explicar este mecanismo.

Alterações da pele e anexos

As alterações cutâneas que se verificam nesta fase da vida da mulher ocorrem quer pelo envelhecimento (intrínseco e fotoenvelhecimento), quer pelas alterações hormonais. O hipoestrogenismo promove perda de espessura e elasticidade cutânea, aumentando o número de rugas e sua profundidade. Os estrogénios também influenciam o ciclo capilar. No caso de hipoestrogenismo, a substituição capilar, após a queda de cabelo, ocorre de forma sincronizada, apresentando em determinadas alturas uma menor densidade. Por outro lado, com a diminuição da SHBG, os níveis de testosterona livre aumentam o que pode agravar a alopecia e manifestar-se por hirsutismo, sobretudo facial.

Alterações cardiovasculares

A doença cardiovascular constitui a principal causa de mortalidade na pós-menopausa. O hipoestrogenismo promove alterações no perfil lipídico, como a elevação do colesterol total, LDL

e triglicéridos, e paralelamente uma diminuição da HDL, favorecendo a aterosclerose. Além disso, em conjunto com o relativo hiperandrogenismo, contribui para a redistribuição da gordura corporal, com aumento da deposição a nível abdominal. O aumento da gordura visceral favorece ainda a resistência à insulina, que constitui outro fator de risco da síndrome metabólica.

Um estilo de vida saudável é essencial para atenuar esta predisposição. A terapêutica hormonal poderá apresentar um efeito protetor cardiovascular se iniciada precocemente.

Osteoporose

A osteoporose é a perturbação esquelética mais comum nos idosos e caracteriza-se por uma redução da densidade mineral óssea (DMO),

aumentando o risco de fraturas. Os estrogénios afetam o desenvolvimento ósseo, sobretudo a nível trabecular. Com a cessação de função ovárica e diminuição de estrogénios, a reabsorção óssea (atividade osteoclástica) ocorre de forma mais acentuada e progressiva, e não é compensada pela formação óssea (atividade osteoblástica). Alterações na estrutura óssea, tais como um aumento da porosidade cortical, diminuição da massa óssea, alteração da arquitetura trabecular, redução da espessura cortical são comuns.

Nas mulheres pós-menopáusicas é importante identificar as que apresentam maior risco (Tabela 2) e selecionar as que necessitam de intervenção farmacológica.

Além da idade, outros fatores podem contribuir para um risco mais acentuado de fraturas,

Fatores de Risco de Osteoporose	
Major	Idade > 65 anos Fratura de fragilidade > 40 anos Fratura vertebral compressiva Glucocorticoides > 3 meses Hiperparatireoidismo primário Síndrome de má absorção Propensão para quedas Menopausa precoce (< 45 anos) Hipoestrogenismo primário ou secundário História familiar de fratura osteoporótica
Minor	Artrite reumatoide Hipertireoidismo Fármacos: anticonvulsivantes e heparina Défice nutricional de cálcio ou vitamina D Tabagismo Consumo excessivo de álcool ou cafeína Peso < 57 Kg ou perda de peso > 10% aos 25 anos

Tabela 2. Fatores de risco de osteoporose.

e para determinar este risco foi desenvolvida pela OMS uma ferramenta matemática (FRAX) que leva em consideração dados como o Índice de Massa Corporal (IMC) reduzido, antecedentes pessoais e familiares de fraturas, consumo de álcool, tabaco e medicamentos que promovem diminuição da DMO. O diagnóstico é confirmado por valores de T-score $\leq -2,5$ SD na densitometria ou pela presença de fratura de fragilidade.

A promoção de um estilo de vida saudável, com exercício físico e uma dieta equilibrada, suspensão de álcool e tabaco e, em casos selecionados, a suplementação de cálcio e vitamina D, podem ajudar a diminuir a perda da massa óssea. Embora a TH contribua para a prevenção da osteoporose, a osteoporose por si só não constitui uma indicação para TH. Podem ser usados bifosfonatos, que atuam através da inibição da atividade osteoclástica, para reduzir a perda de massa óssea. Os SERMS (*selective estrogen-receptor modulator*), que têm atividade diferente consoante os recetores em que atuam, no osso têm uma atividade agonista, tornando-se boas opções terapêuticas. Por esta seletividade, não têm efeito sobre os outros sintomas relacionados com a diminuição de estrogénios, tais como sintomas vasomotores, que podem até ser exacerbados.

5. AVALIAÇÃO CLÍNICA

O objetivo do controlo clínico da menopausa deve passar por proporcionar uma melhor qualidade de vida da mulher nesta fase específica. É fundamental a elaboração de uma história clínica completa, avaliação da tensão arterial e IMC, bem

como realização de exame ginecológico e mamário de forma a identificar problemas de saúde ou fatores de risco.

Deverão ser seguidos os rastreios populacionais de cancro da mama, colo do útero e coloretal.

6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de menopausa é clínico, não devendo ser realizado o doseamento de FSH por rotina após os 45 anos.

Se a mulher se encontra nesta faixa etária e não apresenta menstruações nos 12 meses anteriores ou, nos casos em que seja histerectomizada, manifeste sintomatologia sugestiva, o diagnóstico de menopausa pode ser considerado sem realizar doseamentos hormonais.

Perante o quadro de amenorreia na mulher jovem, deverão ser excluídas outras causas, pelo que a prescrição de análises (β -HCG, função tiroideia, prolactina e FSH) está indicada. Nestes casos deve ser determinado o nível de FSH > 30 -40 mUI/mL em duas ocasiões diferentes, com intervalos de 4 a 6 semanas para confirmação diagnóstica. Os níveis de FSH apresentam flutuações consideráveis, não sendo aconselhável realizar o seu doseamento em mulheres que estejam sob contraceptivos hormonais ou progestativos cíclicos.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A adoção de um estilo de vida saudável, com uma dieta pobre em gorduras e rica em cálcio, manutenção do peso adequado, realização de

exercício físico regular, evicção de tabaco, álcool e cafeína em excesso pode, potencialmente, melhorar a sintomatologia e os problemas de saúde associados a esta fase da vida.

A constatação de que a sintomatologia se associa ao hipoestrogenismo promoveu a utilização de estrogénios como terapêutica de eleição. As principais indicações para utilização de terapêutica hormonal são os sintomas vasomotores moderados a graves, a síndrome génito-urinária e insuficiência ovárica prematura. Os benefícios da terapêutica hormonal superam os riscos em mulheres sintomáticas saudáveis, sem contraindicações (Tabela 3) e com menopausa recente.

A participação da paciente na decisão de realizar TH é fundamental, após esclarecimento dos riscos e benefícios pelo profissional de saúde. A escolha do tratamento deverá ter em conta a sua preferência, a severidade dos sintomas e a presença de comorbilidades. A regra é escolher a

menor dose hormonal eficaz, de forma a apresentar menos efeitos secundários, pelo menor tempo possível, devendo periodicamente ser reavaliada a sua eficácia e necessidade.

Após a decisão de iniciar terapêutica hormonal, deverá ser escolhido o tipo de estrogénio (natural ou sintético), averiguada a necessidade de associação de progesterona, e selecionada a via de administração sistémica (oral ou transdérmica) ou tópica (vaginal).

As duas vias sistémicas de administração de estrogénios são igualmente eficazes sendo, no entanto, de realçar que a administração por via oral apresenta maior impacto metabólico, uma vez que entram na circulação entero-hepática, sofrendo efeito de primeira passagem. Este facto leva a um aumento da produção hepática de triglicéridos, HDL, fatores de coagulação, SHBG (*sex hormone-binding globulin*) e TBG (*thyroxine-binding globulin*). Nas vias de administração

Contraindicações ao uso de estrogénios na menopausa
Absolutas Hemorragia genital não esclarecida Cancro da mama ou outra neoplasia hormonodependente Antecedentes ou história atual de tromboembolismo venoso ou arterial (EAM ou AVC) Patologia hepática Gravidez Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes
Relativas Demência Patologia da vesícula biliar Hipertrigliceridémia Hipotireoidismo Hemangiomas hepáticos Retenção hídrica associada a disfunção renal e cardíaca Hipocalcémia severa (hipoparatiroidismo) Antecedentes de icterícia colestática

Tabela 3. Contraindicações ao uso de estrogénios (EAM – enfarte agudo do miocárdio; AVC – acidente vascular cerebral).

transdérmica e vaginal este mecanismo não acontece. Por este motivo, é privilegiada a via transdérmica em mulheres com fatores de risco de tromboembolismo, hipertrigliceridémia e polimedicações. Esta via apresenta ainda a vantagem de permitir administrações menos frequentes (uma a 1 a 2x/semana). Nos casos de hipercolesterolemia, poderá ser privilegiada a via oral. A via vaginal apresenta uma absorção sistémica limitada e dose dependente, não sendo por isso útil no tratamento de sintomas vasomotores, mas particularmente benéfica no tratamento da SGU, uma vez que a administração local de estrogénios permite reverter a atrofia urogenital com maior eficácia.

Devido aos efeitos hiperplásicos dos estrogénios ao nível do endométrio, é necessário associar progesterona em mulheres que não tenham sido submetidas a histerectomia. Nas mulheres histerectomizadas recomenda-se a utilização de estrogénios isolados, exceto no caso de existirem antecedentes de endometriose. Nesses casos, tanto em mulheres histerectomizadas como nas que conservam o útero, preconiza-se a administração de terapêutica combinada, no sentido de prevenir a reativação da doença e o potencial de transformação maligna das lesões de endometriose.

Existem várias formas de progesterona e esta pode ser administrada de forma contínua, diariamente, em baixas doses (via oral ou sistema intrauterino) ou de forma sequencial por 10 a 14 dias, em doses superiores. Neste último esquema terapêutico, as mulheres continuam a apresentar hemorragia de privação cíclica. A opção de utilização de estrogénios isolados, associados ao sistema intrauterino de libertação prolongada de levonorgestrel (SIU-LNG), além de permitir o controlo da sintomatologia e de eventuais hemorragias uterinas anómalas, confere ainda efeito contraceptivo na perimenopausa.

Tanto os estrogénios como os progestativos apresentam efeitos secundários, que habitualmente regridem com a manutenção do tratamento (Tabela 4). Contudo, se estes efeitos secundários persistirem ou forem muito incomodativos, poder-se-á reduzir a dose hormonal, alterar a via de administração ou o tipo de progestativo para tentar atenuá-los.

Um estudo muito recente publicado no *The Lancet* concluiu existir um aumento do risco de cancro de mama invasivo associado à TH, particularmente nos casos de utilização de compostos combinados (estrogénio-progestativo) e, em menor grau, nos compostos de estrogénio isolado,

Efeitos Adversos da terapêutica hormonal	
Estrogénios	Progesterona
Aumento dos triglicéridos (via oral)	Efeitos androgénicos (acne, pele oleosa, hirsutismo)
Aumento do risco de coledocolitíase	Retenção hídrica, distensão abdominal e mastalgia
Aumento do risco de TEV (via oral)	Náuseas e cefaleias
Aumento do risco de hiperplasia do endométrio e neoplasia (estrogénios isolados)	Aumento do risco de cancro da mama

Tabela 4. Efeitos adversos da terapêutica hormonal (TEV – tromboembolismo venoso).

exceto na via vaginal. O risco parece manter-se elevado por mais de 10 anos após a descontinuação da hormonoterapia, variando com o tempo de utilização da mesma. Estas conclusões não devem desencorajar a toma de TH, que apresenta benefícios claros demonstrados, enfatizando a importância da avaliação do risco/benefício na prescrição da mesma. No que respeita ao risco acrescido de cancro da mama na pós-menopausa, as mulheres deverão ser informadas não só do risco inerente à TH, mas também provocado por outros fatores modificáveis como a obesidade, o álcool e o sedentarismo.

A tibolona é um esteroide sintético, com propriedades estrogénicas, androgénicas e progestagénicas consoante o tecido onde atua, que constitui uma opção terapêutica no controlo dos sintomas de hipostrogenismo. Permite reduzir a sintomatologia vasomotora, a redução da densidade mineral óssea e apresenta efeito benéfico na disfunção sexual. Apresenta as mesmas contraindicações dos estrogénios.

Outra opção farmacológica são os TSECS (*tissue-selective estrogen complex*), que foram aprovados em 2014 pela FDA para tratamento dos sintomas de hipostrogenismo em mulheres que conservam o útero. Os TSECS consistem numa combinação de estrogénios equino-conjugados com um SERM, o acetato de bazedoxifeno, que atua como agonista ou antagonista dos estrogénios consoante o tecido. Desta forma, apresenta os benefícios dos estrogénios com a possibilidade de não apresentar efeito estrogénico em locais como o endométrio e a mama, onde o SERM tem efeito antagonista. Assim, não é necessário acrescentar um progestativo para proteção endometrial em mulheres com útero a utilizar estrogénios.

O bazedoxifeno, isoladamente, permite diminuir a perda de densidade mineral óssea, mas aumenta a sintomatologia vasomotora e o risco tromboembólico. Em combinação com os estrogénios, além da redução da perda de densidade mineral óssea, reduz a sintomatologia vasomotora, sem aumento do risco de tromboembolismo.

8. TRATAMENTO NÃO HORMONAL

Mulheres com contraindicação à utilização de TH, ou que simplesmente não pretendam fazer este tratamento, poderão optar por controlar a sintomatologia com métodos alternativos.

A terapêutica não hormonal inclui alterações de estilo de vida, técnicas de relaxamento, fármacos e suplementos alimentares.

A sintomatologia leve poderá ser controlada com medidas ambientais e comportamentais. Outros fármacos, tais como os inibidores da recaptção da serotonina, clonidina e gabapentina, embora menos eficazes, constituem opções terapêuticas para os sintomas vasomotores. Os fitoestrogénios (ex: isoflavonas), que são compostos derivados de plantas cujo mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, mas aparentam ligar-se aos recetores de estrogénio e ter efeito estrogénico e antiestrogénico consoante o tecido onde atuam, não apresentam até à data eficácia nem segurança comprovadas. Por este motivo, os suplementos dietéticos não estão aconselhados em mulheres com neoplasias hormonodependentes ou risco elevado das mesmas. Opções terapêuticas como hidratantes e lubrificantes podem ser aconselhadas para alívio de sintomas como a secura vaginal e dispareunia.

9. INSUFICIÊNCIA OVÁRICA PREMATURA

Em cerca de 1% das mulheres, a menopausa ocorre antes dos 40 anos, sendo esta situação clínica designada por Insuficiência Ovária Prematura (IOP). O diagnóstico deve ser suspeitado numa mulher jovem com alterações menstruais (oligo/amenorreia secundária) e sintomatologia de hipogonadismo. Contudo, a sintomatologia nem sempre se encontra presente, o que torna este diagnóstico, por vezes, difícil e tardio. Analiticamente, a confirmação realiza-se através da determinação de níveis de FSH superior a 30-40 mUI/mL em duas ocasiões diferentes, com 4-6 semanas de intervalo.

O mecanismo mais comum da IOP é a depleção folicular acelerada, embora em alguns casos possa estar relacionada com um desenvolvimento folicular anómalo.

A etiologia da IOP é frequentemente idiopática, mas pode igualmente ter causas genéticas, iatrogénicas, autoimunes, infecciosas, ou tóxicas associadas. É importante que sejam excluídas causas com potenciais consequências para a saúde da mulher ou dos seus familiares.

A disgenesia gonadal é a mais frequente causa de IOP, podendo estes indivíduos apresentar um cariótipo normal ou anormal, como a síndrome de Turner (45,X) ou mosaicos como 45,X/46,XX ou 45,X/46,XY. Nos casos em que o cromossoma Y está presente, deverá ser realizada ooforectomia, tendo em conta o risco de desenvolvimento de tumor de células germinativas em cerca de 25% destes casos. Além das alterações cromossómicas numéricas e estruturais, mutações genéticas podem também estar associadas a IOP, como se verifica na síndrome de X-Frágil (FMR1). O estudo genético poderá ser importante,

principalmente em doentes com amenorreia e IOP antes dos 30 anos.

A causa iatrogénica é relativamente comum, e inclui pacientes submetidas a cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. Mulheres jovens que sejam candidatas a estes tratamentos devem ser devidamente informadas e referenciadas a consultas de preservação da fertilidade.

Estima-se que as doenças autoimunes sejam responsáveis por cerca de 40% dos casos de IOP, podendo esta fazer parte do espectro de manifestações da síndrome poliglandular autoimune ou lúpus eritematoso sistémico (LES). Estão descritas associações com miastenia gravis, púrpura trombocitopénica idiopática, artrite reumatoide, vitiligo e anemia hemolítica autoimune.

Embora relativamente raro, algumas infeções estão descritas como possíveis causas de IOP, entre elas a parotidite, tuberculose, malária, citomegalovírus, varicela e shigella.

Toxinas como tabaco, pesticidas e químicos podem ter um efeito deletério a nível do desenvolvimento folicular.

Perante o quadro de amenorreia secundária na mulher jovem deverá ser realizado diagnóstico diferencial, pelo que a prescrição de análises, como β -HCG, função tiroideia, prolactina e FSH, está indicada. Para confirmação do diagnóstico de IOP deve ser determinado o nível de FSH > 30-40 mUI/mL em duas ocasiões diferentes, com intervalos de 4 a 6 semanas. Os níveis de FSH apresentam flutuações consideráveis, não sendo aconselhável realizar o seu doseamento em mulheres que estejam sob contraceptivos hormonais ou progestativos cíclicos.

Perante o diagnóstico, é importante explicá-lo, tratar a sintomatologia e prevenir as

consequências a longo prazo, além de estar atento às necessidades de apoio psicológico e disponibilizar aconselhamento genético se indicado. É necessário ressaltar que a gravidez espontânea pode ocorrer em 5 a 15% dos casos, pela atividade folicular intermitente, sendo fundamental, por conseguinte, sensibilizar as pacientes para esse facto e realizar aconselhamento contraceutivo.

A IOP está associada a uma redução da esperança média de vida, sobretudo devido ao aumento de incidência de doenças cardiovasculares. Nestas pacientes, a terapêutica hormonal deve ser realizada independentemente dos sintomas e iniciada o mais precocemente possível até à idade habitual da menopausa (cerca dos 50 anos). Devem ser prescritas doses mais elevadas de estradiol, associadas a um progestativo, caso as mulheres conservem o útero, num esquema de administração preferencialmente sequencial. A terapêutica hormonal não é contraceutiva – com esse objetivo, pode optar-se pela administração de estrogénios isolados em conjunto com um sistema intrauterino de libertação prolongada de levonorgestrel, que promove contraceção e proteção endometrial. A utilização de contraceção hormonal combinada até à idade da menopausa é outra opção, embora o impacto sobre o sistema cardiovascular e osteoarticular não esteja bem esclarecido e pareça menos favorável que com a TH convencional.

Bibliografia

Baber RJ, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group 2016
IMS Recommendations on women's midlife health

- and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
- Casanova R. et al (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. POI Guideline Development Group, 2015.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1159-68.
- Hoffman B.L. et al (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management, 2015.
- Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Inv* 2016; 39(9): 983-90.
- Raja Dhar et al. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet* 2019; 394(10204):1159-1168.
- Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015; 351.
- Taylor HS. et al. (2019). Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.
- Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2013; 142:155-70.

Secção III
GINECOLOGIA GERAL

Capítulo 4.

Malformações do Aparelho Genital Feminino

4

Filipa Costa Sousa

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-0113-1865>

Inês Gante

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3867-9867>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_4

As malformações uterinas são condições raras que do ponto de vista etiológico são condicionadas por múltiplos fatores, frequentemente teratogénicos, que atuam em fases fundamentais do desenvolvimento embrionário. Clinicamente, podem manifestar-se à idade da menarca por amenorreia primária ou apenas em idade adulta por infertilidade ou maus desfechos obstétricos.

1. EMBRIOLOGIA

O sistema genital e urinário forma-se a partir da mesoderme intermédia. Durante o desenvolvimento embrionário, esta dá origem às cristas urogenitais, que por sua vez se dividem em crista genital (futura gónada) e crista nefrogénica (futuros mesonefros e dois canais de Wolff ou mesofrénicos). Os mesonefros constituem o rim primitivo. Os canais de Wolff alongam-se desde os mesonefros até à cloaca, cavidade onde vão convergir os tratos urinário, genital e digestivo. O botão ureteral (futuro ureter) emerge a partir do canal de Wolff durante a 4.^a semana, em localização adjacente à cloaca. Durante a 6.^a semana, o epitélio que envolve as cristas urogenitais invagina e forma dois tubos orientados longitudinalmente (canais de Müller ou para-mesofrénicos) que crescem paralela e externamente aos canais de Wolff. Uma vez que estes canais se encontram tão próximos, um defeito no desenvolvimento em qualquer um deles pode causar malformações no sistema urinário ou reprodutivo. Na 7.^a semana, a cloaca encontra-se dividida por uma estrutura designada por septo urorretal, formando o canal anorretal e o seio urogenital.

Após um período de indiferenciação sexual até à 8.^a semana, em que as gónadas e os dois pares de canais são semelhantes, os canais de Müller degeneram no embrião masculino induzidos pela hormona antimülleriana (HAM). Adicionalmente, a presença de testosterona induz, a partir dos canais de Wolff, a formação dos vasos deferentes e vesículas seminais. No embrião feminino, a ausência de HAM e de testosterona promove o alongamento caudal de ambos os pares de canais com posterior degeneração dos canais de Wolff (12.^a semana). A diferenciação do sistema canalicular é independente da diferenciação gonadal. Previamente, à 10.^a semana, os canais de Müller unem-se na linha média, formando o canal uterovaginal, inserido no seio urogenital. Esta etapa é crucial, pois muitas malformações uterinas ocorrem por defeito lateral ou vertical na fusão dos canais müllerianos. Inicialmente existe também um septo medial (intermülleriano) que é posteriormente reabsorvido. O seio urogenital origina, ainda, a bexiga a partir da sua porção cefálica e a uretra a partir da sua porção intermédia. Finalmente, do contacto da extremidade caudal dos canais de Müller com o seio urogenital cresce a placa vaginal, que degenera centralmente, formando o 1/3 inferior da vagina. Permanece um vestígio membranoso na porção terminal do canal vaginal (hímen), que geralmente perfura ainda durante o desenvolvimento fetal, permitindo a comunicação entre a vagina e o períneo. A partir da porção distal do seio urogenital formam-se também as glândulas de Bartholin, uretrais e parauretrais (glândulas de Skene). Superiormente, os canais müllerianos permanecem separados, dando origem a uma trompa de Falópio de cada lado. Do

canal uterovaginal vão diferenciar-se o corpo e colo uterinos e os 2/3 proximais da vagina.

2. ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

As malformações uterinas são causadas por defeitos no desenvolvimento embriológico dos canais de Müller: agenesia parcial ou completa de ambos os canais; ausência de desenvolvimento ou desenvolvimento incompleto de um dos canais; ausência de fusão total ou parcial dos canais na linha média; defeitos na reabsorção do septo intermülleriano. Na origem destas alterações embriológicas estarão implicadas alterações cromossômicas ou genéticas, fatores ambientais, iatrogénicos e, muitas vezes, causas multifatoriais.

Um estrogénio sintético não esteroide (di-*tilestilbestrol* – DES), utilizado entre 1940 e 1960 em grávidas, foi implicado na génese de malformações uterinas (útero dismórfico, em forma de “T”) e, menos frequentemente, cervicais, vaginais, das trompas de Falópio e do trato urinário, nas mulheres expostas *in utero* a este fármaco.

A prevalência das malformações uterinas é muito variável, dependendo dos critérios e técnicas de diagnóstico, sendo de referir que uma elevada percentagem não é diagnosticada. A literatura refere uma prevalência na população geral estimada entre 0,4 a 5%, podendo coexistir vários tipos de malformações na mesma doente.

3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As malformações uterinas podem manifestar-se através de dores pélvicas, amenorreia

primária, infertilidade ou problemas relacionados com a gravidez, como abortamentos espontâneos recorrentes precoces ou tardios, restrição de crescimento fetal, parto pré-termo ou apresentações fetais anómalas. Verifica-se uma prevalência mais elevada destas malformações nas mulheres com estes eventos reprodutivos adversos, relativamente à população geral. No entanto, estes defeitos anatómicos congénitos podem apenas ser diagnosticados durante a realização de um exame ginecológico, ou durante um exame imagiológico na pesquisa de uma causa para a infertilidade ou para os abortamentos de repetição. A incompetência cervical poderá ser uma das causas de perda fetal, devido a alterações no tecido cervical e também à força uterina muitas vezes assimétrica e exacerbada, que causa encurtamento e dilatação precoces do colo uterino. As malformações são, por vezes, detetadas durante uma cirurgia abdominal, da qual um bom exemplo é a cesariana. Quando assintomáticas, podem nunca ser diagnosticadas.

4. CLASSIFICAÇÃO

Desde o início do século XX foram várias as tentativas de elaborar um sistema de classificação das malformações uterinas universalmente aceite. Em 1988, a Sociedade Americana de Medicina da Reprodução (ASRM) elaborou um sistema de classificação que tinha por critério principal a severidade do defeito no desenvolvimento e fusão dos canais de Müller e agrupava as diferentes malformações de acordo com a semelhança na clínica, abordagem terapêutica e prognóstico. Apresentava, no entanto, diversas limitações, tais como a ausência de inclusão de defeitos combinados e mais

complexos, como anomalias cervicais e vaginais. Após múltiplas sugestões de novos sistemas de classificação, a Sociedade Europeia de Reprodução e Embriologia Humana (ESHRE), juntamente com

a Sociedade Europeia de Ginecologia Endoscópica (ESGE) estabeleceram, em 2013, um novo consenso das anomalias congénitas do trato genital feminino (Figura 1). O principal objetivo consistiu num

Classe U0 / Útero normal		Classe U1 / Úterodismórfico	
	a) Forma de "T"	b) Infantil	c) Outros
Classe U2 / Útero septado		Classe U3 / Útero bicorpóreo	
a) Parcial	b) Completo	a) Parcial	b) Completo
Classe U4 / Útero Hemiútero		Classe U5 / Útero aplásico	
a) Com cavidade rudimentar funcional (comunicante ou não comunicante)	b) Sem cavidade rudimentar (corno sem atividade/ ausência de corno)	a) Com cavidade rudimentar (corno uterino bi ou unilateral)	b) Sem cavidade rudimentar (remanescente uterino bi ou unilateral/aplasia)
Classe U6 / Sem classificação			

Anomalias congénitas cervicais (c)	
C0	Colo uterino normal
C1	Colo uterino septado
C2	Colo uterino duplo
C3	Aplasia cervical unilateral
C4	Aplasia cervical
Anomalias congénitas vaginais (v)	
V0	Vagina normal
V1	Septo vaginal longitudinal não obstrutivo
V2	Septo vaginal longitudinal obstrutivo
V3	Septo vaginal transversal e/ou hímen imperfurado
V4	Aplasia vaginal

Figura 1. Esquema das malformações uterinas, cervicais e vaginais segundo o consenso da ESHRE/ESGE. Adaptado de Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezo Sardo A, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol. Surg.* 2013; 28(8):2032-44.

esforço de uniformização de conceitos para facilitar a comunicação e orientação relativa à abordagem diagnóstica e terapêutica. O critério principal das diferentes classes baseia-se nas alterações anatômicas uterinas. As subclasses referem-se às variações anatômicas com significado clínico, organizadas de acordo com o grau de gravidade. Este consenso engloba, igualmente, as malformações cervicais e vaginais.

4.1. Anomalias uterinas

4.1.1. Classe U0 ou útero normal

A classe U0 representa os úteros sem nenhum tipo de malformação, ou seja, qualquer útero cuja linha imaginária entre os dois *ostia* tubários seja relativamente plana ou curva. A existência desta classe permite a classificação de malformações que afetam apenas o colo uterino e a vagina, mas não o útero.

4.1.2. Classe U1 ou útero dismórfico

A classe U1 ou útero dismórfico inclui todos os tipos de útero cujo contorno fúndico externo é normal mas a forma da cavidade uterina está alterada, excluindo eventuais septos. São úteros geralmente mais pequenos. Encontra-se dividida em 3 subclasses:

- **Subclasse U1a ou útero em forma de "T"**: cavidade uterina em forma de seta, com espessamento das paredes uterinas laterais, com 2/3 da espessura no corpo uterino e 1/3 a nível cervical;
- **Subclasse U1b ou "infantil"**: cavidade uterina em forma de seta, sem

espessamento das paredes uterinas laterais e uma correlação inversa, com 1/3 da espessura no corpo uterino e 2/3 a nível cervical;

- **Subclasse U1c**: representa as malformações *minor* da cavidade uterina, incluindo também casos com uma indentação interna medial a nível fúndico < 50% da espessura da parede uterina.

4.1.3. Classe U2 ou útero septado

A classe U2 ou útero septado representa os úteros cujos canais de Müller se fundiram e desenvolveram normalmente, mas cuja reabsorção do septo da linha média não ocorreu. O contorno fúndico externo é normal ou apresenta uma indentação < 50% da espessura da parede uterina, e existe uma indentação interna medial a nível fúndico que é > 50% dessa mesma espessura. Encontra-se dividida em 2 subclasses:

- **Subclasse U2a ou útero septado parcial** (Figura 2);
- **Subclasse U2b ou útero septado completo** (Figura 3).

É a anomalia congénita uterina mais frequente. O septo é constituído por tecido fibroso ou fibromuscular. O tecido septal pode ser curto (septo parcial), estender-se longitudinalmente até ao istmo ou colo uterino (septo completo), ou mesmo coexistir com septos cervicais e/ou vaginais. Adicionalmente, o septo pode ser contínuo ou segmentado, com vários orifícios comunicantes entre as duas hemicavidades uterinas. Ao contrário do útero bicorpóreo, a distância entre os cornos uterinos não está aumentada e, como tal,

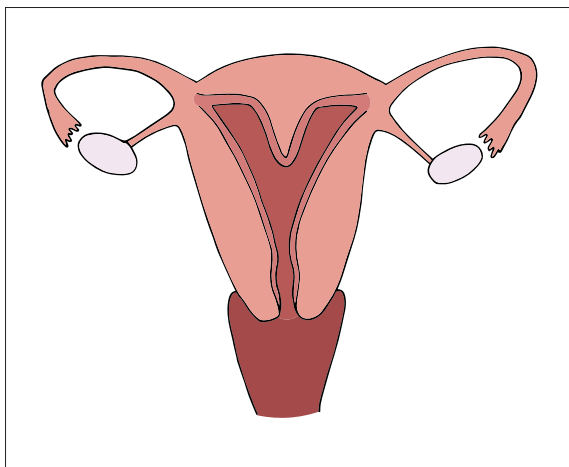


Figura 2. Útero septado parcial (Classe U2a).

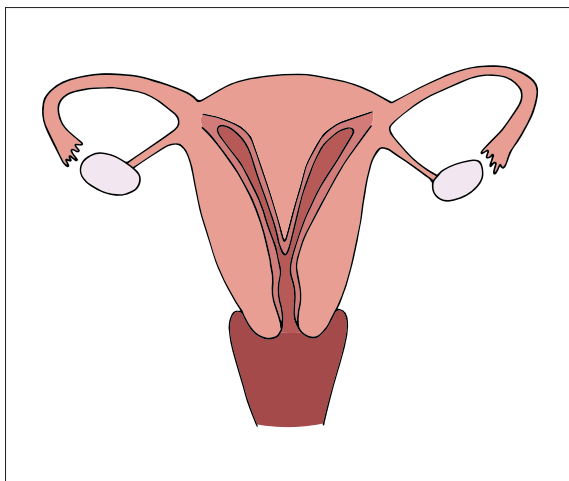


Figura 3. Útero septado completo (Classe U2b).

cada cavidade endometrial é menor. A verdadeira incidência desta malformação é desconhecida, pois muitos casos só são diagnosticados quando há alguma complicação obstétrica ou durante a investigação de causas de infertilidade. Apresenta uma taxa significativamente aumentada de abortamentos espontâneos, taxa esta significativamente superior à do útero bicorpóreo. A implantação parcial ou completa do embrião no tecido fibroso e pouco vascularizado do septo, a

distorção da cavidade uterina, e eventuais alterações endometriais ou cervicais são as causas apontadas para as perdas embrionárias recorrentes. Existem, ainda, casos de restrição de crescimento fetal e, raramente, malformações fetais.

A ecografia transvaginal 2D (Figura 4) e a histerossalpingografia (HSG) podem identificar esta malformação, mas a ressonância magnética (RM) e a ecografia transvaginal 3D (Figura 5) são úteis à melhor caracterização anatômica e diagnóstico diferencial com útero bicorpóreo.

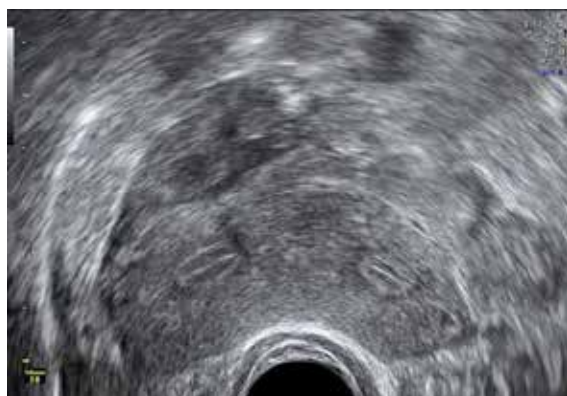


Figura 4. Útero septado em ecografia transvaginal 2D, tecido fibroso/fibromuscular entre as duas hemicavidades endometriais.



Figura 5. Útero septado em ecografia transvaginal 3D. É de salientar a indentação interna medial a nível fúndico > 50% da espessura da parede uterina.

Ecograficamente, o contorno externo é normal e existe endométrio a nível fúndico, o que auxilia na sua distinção relativamente às outras malformações.

4.1.4. Classe U3 ou útero bicorpóreo

Esta malformação implica a existência de uma indentação profunda externa no fundo uterino $> 50\%$ da espessura da parede uterina. Associadamente, está presente uma indentação interna na linha média que divide a cavidade uterina parcial ou completamente. Encontra-se dividida em 3 subclasses:

- **Subclasse U3a ou útero bicorpóreo parcial;**
- **Subclasse U3b ou útero bicorpóreo completo:** a indentação fúndica externa divide o corpo uterino até ao nível cervical;
- **Subclasse U3c ou útero bicorpóreo septado.**

Este tipo de malformação é consequência da ausência de fusão dos canais de Müller e resulta na formação de duas hemicavidades uterinas separadas, que podem ou não comunicar entre si. A subclasse U3c corresponde à associação do defeito de fusão com o defeito de reabsorção do septo intermülleriano. Neste caso, a medida da indentação fúndica interna na linha média é $> 150\%$ da espessura da parede uterina.

No útero bicorpóreo pode existir apenas um colo uterino e uma vagina (Figura 6). Neste caso, a ausência de fusão atinge apenas a porção superior dos canais de Müller. Se a ausência de fusão for mais distal, podem existir dois colos uterinos. Nesse caso, os cornos uterinos podem

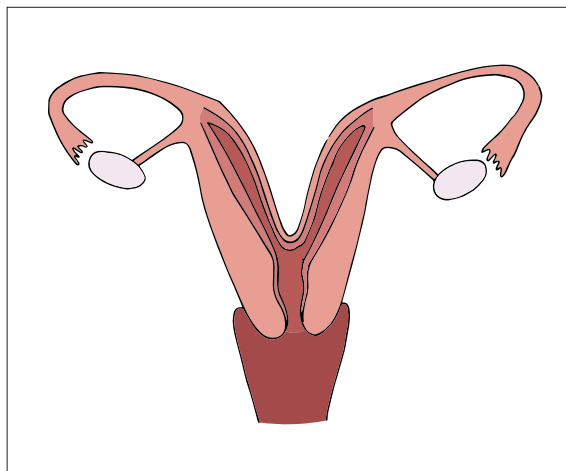


Figura 6. Útero bicorpóreo completo com colo uterino e vagina normais (Classe U3b).

ser acentuadamente divergentes e estar separados por uma profunda e larga fenda, podendo observar-se um ângulo amplo entre as duas cavidades endometriais, uniformemente separadas. A vagina poderá ser normal ou dupla, dividida por um septo vaginal longitudinal parcial ou completo. Ocasionalmente, o septo pode ser oblíquo ou transversal e causar obliteração de uma das hemivaginas (Figura 7). Em alguns casos, a acentuada divergência dos cornos uterinos pode fazer suspeitar o diagnóstico de útero bicorpóreo completo na ecografia 2D (Figura 8). Na HSG é visível a típica forma em “Y” dos defeitos de fusão lateral dos canais de Müller. Uma vez que as duas cavidades uterinas têm uma amplitude normal, os desfechos obstétricos são considerados aceitáveis; contudo, existe risco acrescido de abortamento, de parto pré-termo ou alterações da apresentação fetal. O diagnóstico diferencial com útero septado pode exigir a associação de exames complementares. Embora nem sempre

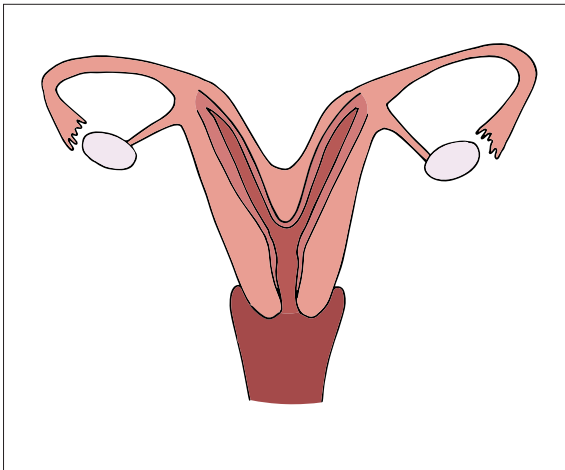


Figura 7. Útero bicorpóreo completo com colo uterino duplo e septo vaginal longitudinal obstrutivo (Classe U3b/C2/V2).

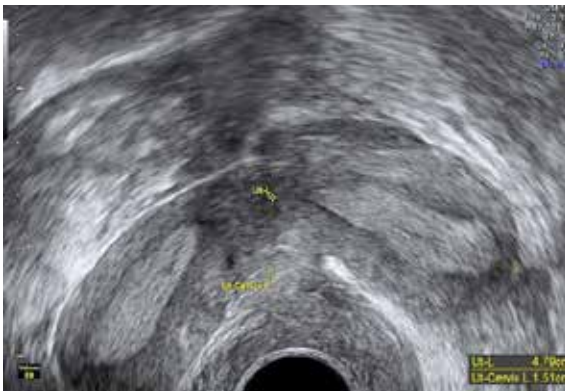


Figura 8. Útero bicorpóreo completo em ecografia transvaginal 2D (Classe U3b).

ocorra, uma distância entre os cornos uterinos > 4 cm é típica desta malformação.

4.1.5. Classe U4 ou hemiútero

A classe U4 ou hemiútero inclui os casos com apenas uma hemicavidade uterina completamente desenvolvida e funcional. A nível contralateral, o desenvolvimento pode ser incompleto (corno uterino rudimentar) ou ausente. Encontra-se dividida em 2 subclasses:

- **Subclasse U4a ou hemiútero com cavidade rudimentar funcional**, comunicante ou não comunicante (Figura 9);
- **Subclasse U4b ou hemiútero sem cavidade rudimentar** ou, caso esta esteja presente, não funcional (Figura 10).

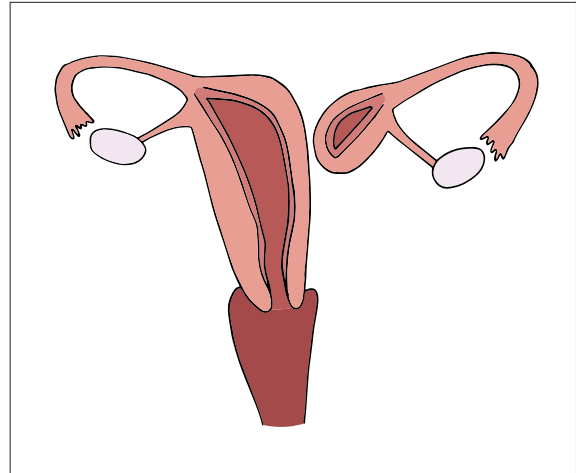


Figura 9. Hemiútero com cavidade rudimentar funcional e não comunicante (Classe U4a).

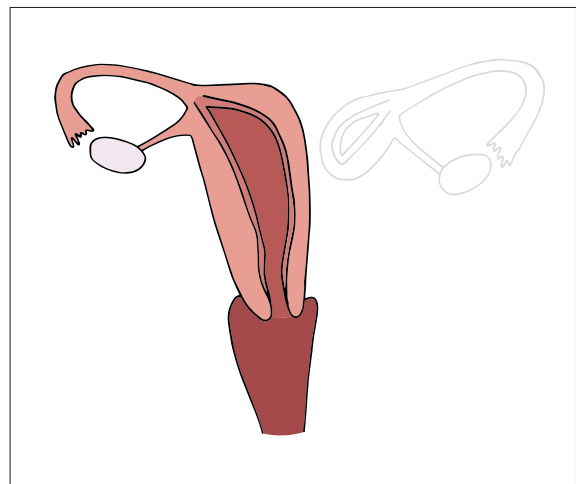


Figura 10. Hemiútero sem cavidade rudimentar (Classe U4b).

Estima-se que esta malformação uterina afete cerca de 1/4000 mulheres. Etiologicamente é causada pela ausência de alongamento de um dos canais de Müller. De um dos lados, existe um útero funcional, caracteristicamente pequeno, elíptico e desviado lateralmente, cujo contorno externo fúndico é côncavo. O colo uterino é tipicamente normal, bem como o ligamento redondo e a trompa de Falópio ipsilateral. No lado oposto, ocorre agenesia ou, em 65% dos casos, pode ser encontrado um corno uterino rudimentar. Como referido, o corno rudimentar pode ou não ter uma cavidade uterina com endométrio funcional e este pode ou não comunicar com a cavidade do hemiútero. Caso este corno rudimentar não comunique com a outra cavidade mas exista endométrio funcional, pode manifestar-se por dores pélvicas cíclicas e eventual formação de um hematometra.

Ao exame físico, o laterodesvio acentuado do útero é característico. Antecedentes de infertilidade, maus desfechos obstétricos, endometriose ou dismenorreia são comuns nestas mulheres. A vascularização uterina possivelmente alterada, as menores dimensões da cavidade uterina com uma massa muscular de menor espessura e uma possível incompetência cervico-isthmica poderão contribuir para os maus resultados obstétricos. Em casos raros pode ocorrer uma gravidez ectópica no corno rudimentar, com grande risco de rotura uterina e hemorragia grave, geralmente antes das 20 semanas gestacionais, tratando-se de uma verdadeira emergência com possibilidade de hemoperitонеu e choque hemorrágico. Pode coexistir agenesia renal ipsilateral (parcial ou total) em até 40% dos casos. Na ecografia transvaginal 3D, o hemiútero apresenta a típica forma de “banana” (Figura 11). O corno rudimentar,

que pode não ser identificado ecograficamente, quando dilatado, pode ser confundido com uma massa anexial ou uterina. A RM é frequentemente útil para a correta caracterização e permite aferir a existência de endométrio no corno rudimentar, além de permitir o diagnóstico de alterações da morfologia renal. Quando existem dificuldades na correta definição anatômica por meios imagiológicos, deverá ser realizada uma cirurgia laparoscópica para total esclarecimento (Figura 12).



Figura 11. Hemiútero em ecografia transvaginal 3D.



Figura 12. Hemiútero com corno rudimentar à esquerda, em imagem laparoscópica.

4.1.6. Classe U5 ou útero aplásico

A classe U5 ou útero aplásico implica a ausência de qualquer cavidade uterina completamente desenvolvida. Podem, no entanto, existir cornos uterinos rudimentares, uni ou bilateralmente, com cavidade que pode conter endométrio funcional ou, ainda, remanescentes uterinos sem cavidade. A classe U5 encontra-se dividida em 2 subclasses:

- **Subclasse U5a ou útero aplásico com cavidade rudimentar e endométrio funcional** em corno uterino funcional uni ou bilateral (Figura 13);
- **Subclasse U5b ou útero aplásico com remanescentes uterinos ou aplasia uterina completa** (Figura 14).

Esta malformação pode ser detetada durante a investigação de sintomatologia (amenorreia primária ou dor pélvica, por exemplo) ou incidentalmente durante o exame ginecológico. A amenorreia primária é muitas vezes a forma de apresentação. Etiologicamente, durante a vida embrionária, deve-se à ausência de alongamento da porção distal dos canais de Müller e consequente ausência de formação do útero e dos 2/3 proximais da vagina. Uma vez que a origem embrionária do 1/3 distal vaginal e da vulva são independentes (seio urogenital), estes podem ser normais.

Pode estar associada a hipoplasia ou aplasia vaginal, cervical ou tubária, isoladas ou associadas. Como a diferenciação gonadal é independente, os ovários não sofrem alterações morfológicas ou funcionais e o fenótipo destas mulheres é normal bem como o cariótipo (46,XX). No entanto, nos

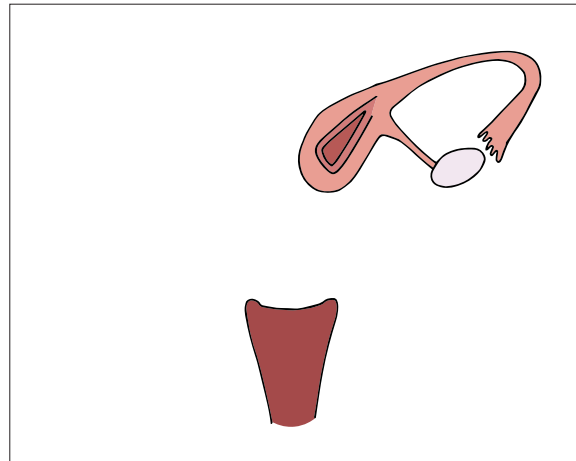


Figura 13. Útero aplásico com cavidade rudimentar funcional (Classe U5a).

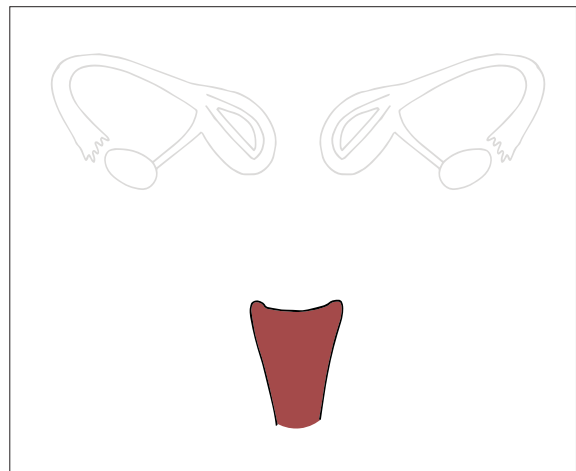


Figura 14. Útero aplásico sem cavidade(s) rudimentar(es) (Classe U5b).

casos em que a agenesia é completa, é obrigatória a realização do cariótipo, para excluir síndrome de insensibilidade completa aos androgénios (cariótipo 46,XY).

Tal como referido, no útero aplásico a dor pélvica pode ser um dos sintomas que se deve à acumulação oculta de sangue proveniente de uma cavidade rudimentar com endométrio funcional,

cujas saídas se encontra obstruída: hematometra se o sangue se acumula no útero ou hematocolpos se este se acumula na vagina.

No caso particular da aplasia simultânea do útero e da vagina, designada por ***síndrome Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser*** (SMRKH), existe uma cúpula supra-himenial que corresponde ao 1/3 distal da vagina, cuja embriogénese não foi afetada. A porção distal das trompas de Falópio também está presente, uma vez que é o desenvolvimento distal e não proximal dos canais de Müller que se encontra afetado. Em menos de 60% dos casos existem alterações de outros sistemas, nomeadamente urinário e da coluna vertebral.

Estas mulheres têm uma infertilidade irreversível, podendo recorrer à gestação de substituição após a colheita de ovócitos e técnicas de fertilização *in vitro*. Alternativamente, encontra-se em fase de investigação o transplante uterino, com alguns casos de sucesso descritos.

4.1.7. Classe U6 ou sem classificação

A classe U6 representa todas as outras malformações que não se enquadram em nenhuma das categorias anteriores. Consistem em casos mais raros, com variações ou combinações dos casos referidos previamente.

4.2. Anomalias cervicais coexistentes

Como anteriormente referido, a classificação *ESHRE-ESGE* permite a inclusão de anomalias cervicais que podem coexistir com anomalias uterinas:

- **Subclasse C0 ou colo uterino normal;**

- **Subclasse C1 ou colo uterino septado:** é causado por defeitos de reabsorção cervical, mas externamente o colo apresenta-se normal;
- **Subclasse C2 ou colo uterino duplo:** é causado por defeitos de fusão cervical que resultam em dois colos parcial ou completamente fundidos, com face externa arredondada;
- **Subclasse C3 ou aplasia cervical unilateral:** o colo uterino só se forma de um dos lados, estando o restante hemicolo incompleto ou ausente;
- **Subclasse C4 ou aplasia cervical:** inclui as aplasias cervicais completas ou malformações cervicais graves que cursam com obstrução.

A aplasia cervical (C4) encontra-se geralmente associada à aplasia da porção superior vaginal, devido à origem embriológica comum. Clinicamente, cursa com os sintomas típicos da obstrução do trato reprodutivo, como amenorreia primária e dismenorreia. A menstruação retrógrada pode cursar com a formação de um hematometra, hematossalpinge ou mesmo endometriose. Existem casos descritos de correção cirúrgica através de uma anastomose uterovaginal. Esta cirurgia apresenta, no entanto, inúmeras complicações pelo que não é consensual a sua realização.

4.3. Anomalias vaginais coexistentes

As anomalias vaginais dividem-se nas seguintes subclasses:

- **Subclasse V0 ou vagina com desenvolvimento normal;**
- **Subclasse V1 ou septo vaginal longitudinal não obstrutivo;**
- **Subclasse V2 ou septo vaginal longitudinal obstrutivo;**
- **Subclasse V3 ou septo vaginal transversal e/ou hímen imperfurado;**
- **Subclasse V4 ou aplasia vaginal:** inclui aplasia vaginal parcial ou completa.

O septo vaginal longitudinal (subclasse V1 ou V2) deve-se a um defeito de fusão dos canais de Müller ou da reabsorção do septo medial, a nível distal. O septo pode ser parcial ou estender-se por todo o comprimento do canal vaginal. Clinicamente, pode ser causa de dispareunia ou dismenorreia no caso de obstrução. Ao exame ginecológico, palpa-se uma massa vaginal unilateralmente, correspondente ao hematocolpos (hemivagina obstruída com sangue menstrual acumulado). O tratamento é cirúrgico. A subclasse V3, septo vaginal transversal e hímen imperfurado, são geralmente malformações isoladas, ambas com quadro clínico de obstrução ao fluxo menstrual. Os septos transversais podem localizar-se em vários níveis da vagina (Figura 15), mas tipicamente são mais espessos quando se localizam superiormente, junto ao colo uterino. A amenorreia primária é característica e a adolescente pode referir dismenorreia, por vezes tão intensa que simula um quadro de ventre agudo. Uma massa pélvica ou abdominal pode ser palpável (hematocolpos, hematometra e/ou hematossalpinge) e, como consequência do efeito compressivo nas estruturas anatómicas adjacentes, poderá causar dificuldades na micção ou defecação. O

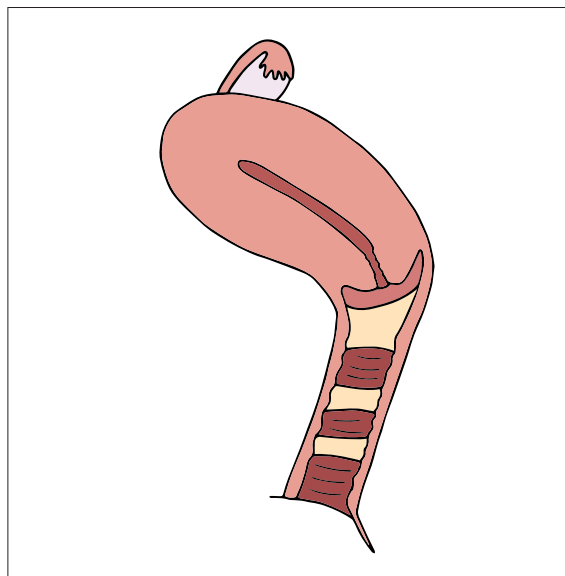


Figura 15. Vagina com septos transversais (Classe U0/V3).

diagnóstico de hímen imperfurado pode ser feito através do exame ginecológico cuidadoso, visualizando-se um abaulamento de cor azulada junto ao introito vaginal, causado pela acumulação de sangue. No caso do septo vaginal transversal, uma vagina curta e a impossibilidade de visualização do colo uterino são suspeitos. O diagnóstico poderá ser confirmado com ecografia ou RM. O tratamento é sempre cirúrgico.

A aplasia vaginal (V4) parcial afeta mais frequentemente a porção distal da vagina, pois é aquela que embriologicamente depende do seio urogenital. O diagnóstico é, geralmente, realizado à data da menarca, já que o desenvolvimento pubertário é normal. Os sintomas obstrutivos são os referidos anteriormente. Ao exame objetivo, é visível um anel himenial normal, seguido de uma pequena bolsa vaginal. A RM é particularmente útil na aferição diagnóstica e determinação do

grau de aplasia e o tratamento consiste, igualmente, na abordagem cirúrgica.

5. MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Os meios complementares de diagnóstico dependem da apresentação clínica. Alguns têm vantagens relativamente a outros mas, sempre que necessário, a associação de exames complementares evidencia maior acuidade e precisão de diagnóstico. Adicionalmente aos métodos mais conservadores e não invasivos, nomeadamente na investigação de casos de infertilidade, de endometriose ou patologia tubária, a laparoscopia tem um papel particularmente importante.

5.1. Ecografia pélvica

A ecografia transvaginal ou suprapúbica é muitas vezes o meio complementar de diagnóstico inicial, por ser rápido, simples e não invasivo. A via transvaginal tem maior resolução e, particularmente, quando realizada a três dimensões, permite definir com grande exatidão o contorno uterino tanto externo como interno. Pode ser realizada durante a gravidez. Nas situações em que existe um corno uterino rudimentar, a ecografia é útil na investigação da existência de endométrio funcional e respetiva comunicação dessa cavidade com o restante útero, se este existir. Para esse efeito, deve ser realizada durante a fase secretora do ciclo menstrual. A ecografia 3D é particularmente útil no diagnóstico diferencial entre útero bicorpóreo e útero septado.

5.2. Histerossonografia (HsoG)

Consiste na realização de uma ecografia associada à infusão na cavidade uterina de uma solução salina ou gel. Permite uma melhor definição da morfologia da cavidade endometrial quando comparada com a ecografia ou a HSG. Está contraindicada durante a gravidez.

5.3. Histerossalpingografia (HSG)

Consiste na introdução de contraste iodado no canal cervical para definição da cavidade uterina. É muitas vezes utilizada na investigação de causas de infertilidade, pois permite aferir a permeabilidade das trompas e da cavidade uterina. É especialmente útil na suspeição de um útero septado ou bicorpóreo, principalmente quando a imagem obtida é de um útero em “Y”. O ângulo aparente entre os dois cornos uterinos poderá auxiliar na distinção entre estas duas entidades: $< 75^\circ$ sugere um útero septado enquanto que $> 105^\circ$ sugere um útero bicorpóreo. No entanto, este exame apenas define os defeitos da cavidade, exigindo, por vezes, a associação à ecografia 3D, RM ou laparoscopia. A HSG não deteta cornos uterinos rudimentares obliterados, como no caso de um hemiútero, por exemplo (Figura 16). Está contraindicada durante a gravidez.

5.4. Ressonância Magnética (RM)

Consiste num exame não invasivo, não implica exposição a radiação ionizante e é altamente sensível e específica na avaliação das

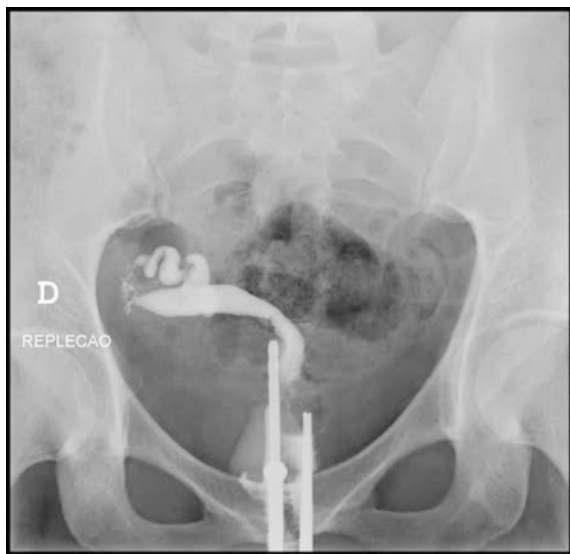


Figura 16. Hemiútero com hemicavidade à direita, em HSG.

malformações uterinas. A RM apresenta vantagens no diagnóstico de malformações complexas, permitindo uma maior acuidade diagnóstica e a detecção de defeitos anatômicos concomitantes, renais ou esqueléticos. Quando a malformação uterina é unilateral, existe um aumento da taxa de malformações genitourinárias associadas, pelo que a RM pode ser especialmente útil nestes casos. Também nos casos em que se pondera a realização de um procedimento cirúrgico, a RM está especialmente indicada como exame pré-operatório, para uma otimização da caracterização anatômica. Uma das suas grandes vantagens prende-se com a possibilidade de definir o contorno uterino externo e interno. É particularmente útil na distinção entre útero septado e útero bicorpóreo (Figura 17), o que é de extrema importância uma vez que a abordagem terapêutica cirúrgica é distinta. Quando existe um corno uterino rudimentar pode, igualmente, ser útil na detecção de endométrio funcional.

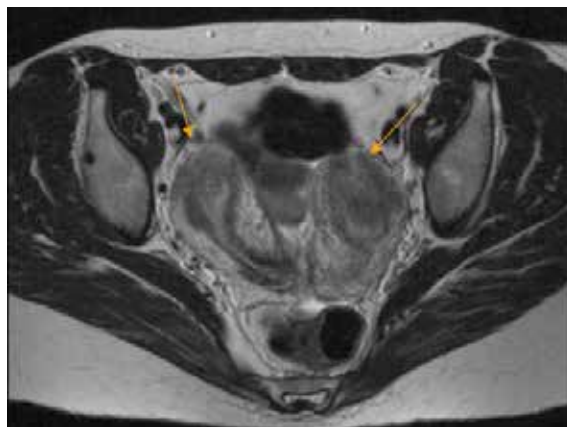


Figura 17. Útero bicorpóreo completo em RM. As setas apontam para as duas hemicavidades (Classe U3b).

5.5. Histeroscopia (HSC)

Exame endoscópico que permite a visualização direta da cavidade uterina e de ambos os *ostia* tubários, embora não permita avaliar o contorno uterino externo, exigindo outros métodos complementares para a sua caracterização (ecografia, RM ou laparoscopia). Além da utilidade diagnóstica, permite também uma abordagem terapêutica em alguns casos, nomeadamente septotomia no caso de útero septado.

6. TRATAMENTO

O tratamento das malformações do aparelho genital feminino varia de acordo com as situações, dependendo de fatores como a clínica, a gravidade da malformação e os antecedentes ou probabilidade de maus desfechos obstétricos, tendo como objetivo principal o planeamento reprodutivo da mulher. O diagnóstico, por si só, não é indicação para a realização de qualquer

intervenção, devendo esta ser discutida com a doente e ponderados os riscos e benefícios.

6.1. Classe U2 ou útero septado

A septotomia por HSC é um procedimento simples e o mais utilizado. O pós-operatório é rápido e pouco doloroso e, numa gravidez subsequente, não implica necessariamente a realização de cesariana. É de considerar o risco de perfuração uterina como complicação possível deste procedimento, além de complicações hemorrágicas. A gravidez e infeção pélvica ativa constituem contraindicações à sua realização. A septotomia aumenta a taxa de sucesso de gravidez.

6.2. Classe U3 ou útero bicorpóreo

O tratamento cirúrgico não é frequentemente realizado nesta malformação. No caso

de estar indicado, a metroplastia de *Strassman* (Figura 18) poderá ser realizada por laparotomia ou laparoscopia. O risco acrescido de rotura uterina em posterior gravidez obriga à realização de cesariana eletiva.

6.3. Classe U4 ou hemiútero

Não existe correção cirúrgica definitiva possível para esta malformação. Em caso de sucessivos maus desfechos obstétricos, a gestação de substituição poderá ser a única opção. Nas mulheres que pretendam engravidar, se existir um corno rudimentar funcional comunicante, a sua excisão deverá ser ponderada previamente, pelo risco de rotura uterina caso exista uma gravidez ectópica nesse mesmo corno. Também nas doentes com corno uterino rudimentar funcional obliterado, a excisão poderá ser ponderada, para evitar quadros de hematometra.

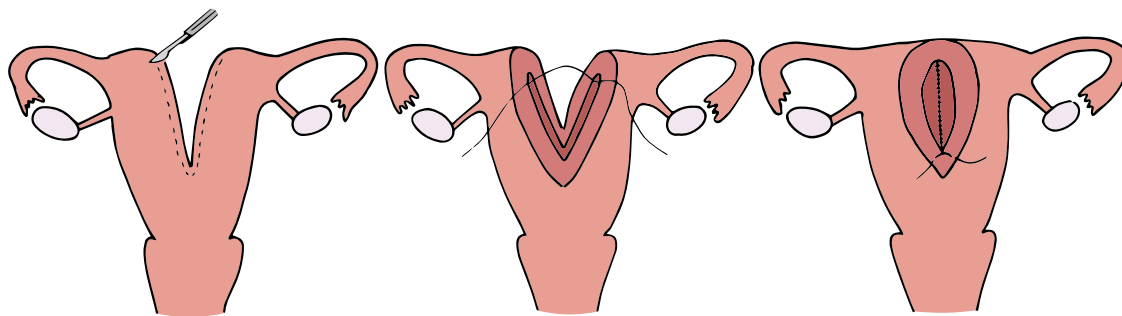


Figura 18. Metroplastia de Strassman.

6.4. Classe U5 ou útero aplásico

Nos casos sintomáticos devido à existência de atividade endometrial, a solução passa por exérese cirúrgica da(s) cavidade(s) rudimentar(es). Em termos funcionais, a criação de uma neovagina pode ser feita através de uma abordagem conservadora ou cirúrgica. A primeira consiste na tentativa de invaginação progressiva da bolsa vaginal residual, de forma a criar um canal vaginal. São utilizadas técnicas de dilatação, nomeadamente através de dilatadores de silicone. A abordagem cirúrgica permite uma solução mais imediata e, das várias técnicas existentes, a cirurgia de Vecchietti tem apresentado bons resultados anatómicos e funcionais. Em termos obstétricos, a solução passa por uma gestação de substituição ou transplante uterino.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Cunningham F. et al. (2014). Williams Obstetrics, 24th Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg* 2013; 28(8): 2032-44.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 5. Planeamento Familiar e Contraceção

5

Inês Gante

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3867-9867>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_5

Cerca de metade das gravidezes são não planeadas. A contraceção permite prevenir uma gravidez indesejada ou adiar o momento de conceção e, dessa forma, planejar a gravidez e o intervalo entre gravidezes.

Ao seleccionar o método contraceptivo devem ser ponderados fatores como eficácia, facilidade de acesso, reversibilidade, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, contra-indicações, possíveis efeitos secundários, conveniência e benefícios não contraceptivos.

Existem diversos métodos reversíveis e irreversíveis (Figura 1). No entanto, apesar de existirem vários tipos de contraceção, todos funcionam de uma de duas formas: inibindo o desenvolvimento

e libertação de um óvulo ou bloqueando a junção do óvulo com o espermatozoide.

O aconselhamento contraceptivo tem como objetivos a educação e o esclarecimento de dúvidas relativas a contraceção, facilitando assim a seleção do método mais adequado à mulher e ao casal e, desse modo, evitar o risco de gravidezes indesejadas. Um método contraceptivo escolhido de forma individualizada e adequado à mulher e ao casal aumenta a probabilidade de adesão.

Durante o aconselhamento contraceptivo devem ser consideradas as taxas de insucesso de cada um dos métodos (Tabela 1). Métodos independentes do utilizador, como os reversíveis de longa duração (*Long-acting reversible*

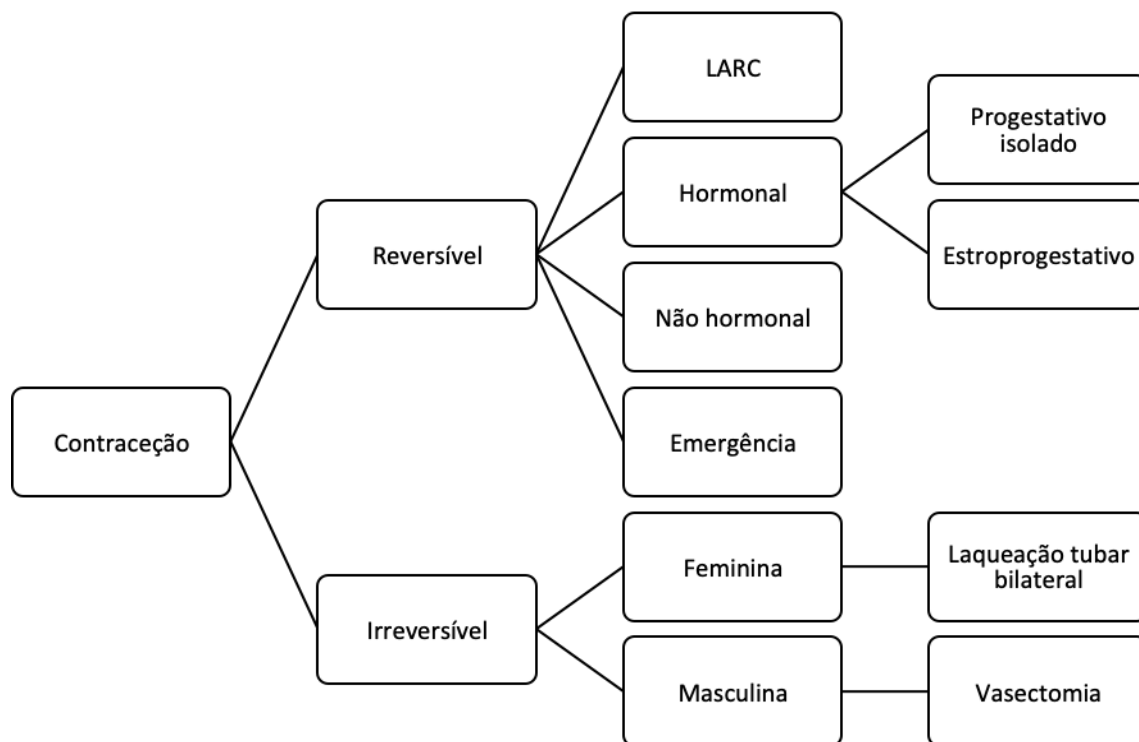


Figura 1. Algoritmo de decisão para aconselhamento contraceptivo. LARC – *Long-acting reversible contraception* (contraceção reversível de longa duração).

MÉTODOS CONTRACETIVOS	USO HABITUAL	USO CORRETO
Métodos mais eficazes		
Implante subcutâneo com liberação de etonogestrel	0,05	0,05
Esterilização masculina (vasectomia)	0,15	0,10
Sistema intrauterino com liberação de levonorgestrel	0,2	0,2
Esterilização feminina (laqueação tubar bilateral)	0,5	0,5
Dispositivo intrauterino (cobre)	0,8	0,6
Métodos eficazes		
Progestativo injetável (acetato de medroxiprogesterona)	6	0,2
CHC por via oral	9	0,3
CHC por via transdérmica	9	0,3
CHC por via vaginal (anel vaginal)	9	0,3
Contraceção hormonal com progestativo isolado por via oral	9	0,3
Métodos menos eficazes		
Diafragma	12	6
Preservativo masculino	18	2
Preservativo feminino	21	5
Coito interrompido	22	4
Método calendário	24	3
Sem método contraceutivo	85	85

Tabela 1. Percentagem de mulheres que têm uma gravidez não planeada ao fim de um ano de utilização do método considerando o uso habitual / uso correto de cada método contraceutivo. CHC – Contraceção Hormonal Combinada.

contraception – LARC) ou os definitivos (laqueação tubar bilateral ou vasectomia) tendem a ser mais eficazes.

1. CONTRACEÇÃO REVERSÍVEL

1.1. LARC – Contraceção reversível de longa duração

Os métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARC) incluem:

- Implante subcutâneo com liberação de etonogestrel
- Sistema intrauterino com liberação de levonorgestrel
- Dispositivo intrauterino (cobre)
- Progestativo injetável (acetato de medroxiprogesterona)

Dos métodos reversíveis, os LARC são os mais eficazes e associados a elevadas taxas de continuidade do método e, como tal, constituem uma opção contracetiva de primeira linha. A sua

elevada eficácia é independente da utilizadora, são seguros, de longa duração, têm baixo custo, possibilitam rápido retorno à fertilidade após a sua remoção, não requerem cirurgia e não alteram a função ou satisfação sexual. Por estes motivos, os LARC devem ser uma das opções apresentadas às mulheres que pretendam contraceção e não tenham contraindicações ao seu uso.

1.1.1. Implante subcutâneo com libertação de etonogestrel (0,05%/0,05%)

O implante subcutâneo é um pequeno bastão de plástico, flexível, com 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro que contém 68 mg da substância ativa etonogestrel (progestativo). Permite contraceção durante 3 anos, com uma taxa de insucesso de 0,05% independente da utilizadora. Tem sido considerado o método contracetivo mais eficaz, mesmo quando comparado com os métodos definitivos. Após a sua remoção há um rápido retorno à fertilidade.

Relativamente ao mecanismo de ação, condiciona primariamente inibição da ovulação e espessamento do muco cervical.

A maioria das mulheres são elegíveis para este tipo de contraceção, existindo apenas algumas contraindicações comuns a todos os contracetivos com progestativos (Tabela 2). De realçar que, tal como todos os outros contracetivos hormonais com progestativo isolado, constituem uma alternativa válida nas mulheres com contraindicações aos estroprogestativos.

Mulheres com elevado risco de gravidez indesejada, incluindo adolescentes e mulheres com antecedentes de interrupção voluntária de gravidez, são excelentes candidatas a contraceção com implante subcutâneo, dado que estes grupos têm elevado risco de descontinuar os outros métodos.

As mulheres utilizadoras do implante com etonogestrel têm, habitualmente, alterações no padrão de hemorragia uterina, referindo redução do fluxo menstrual, podendo, no entanto, apresentar hemorragias uterinas irregulares e imprevisíveis (que podem prolongar-se durante vários meses) ou, pelo contrário, ficar em amenorreia. Hemorragias uterinas prolongadas são um dos principais motivos para descontinuação do método. Outros efeitos secundários possíveis são:

Contraindicações à contraceção com progestativos
Gravidez (diagnosticada ou suspeita)
Hemorragia uterina anormal de causa desconhecida
Carcinoma da mama ou qualquer outro tumor sensível à progesterona (diagnosticado ou suspeito)
Antecedentes de carcinoma da mama
Patologia hepática ativa
Hipersensibilidade a um componente do método

Tabela 2. Contraindicações à contraceção com progestativos.

cefaleias, ganho ponderal, acne, tensão mamária e labilidade emocional, com diferentes graus de intensidade, podendo obrigar à descontinuação do método.

A inserção e a remoção do implante subcutâneo são procedimentos simples, realizados durante a consulta, sob anestesia local. O implante é colocado a nível subcutâneo, na face interna do braço não dominante, cerca de 8-10 cm acima do meio do epicôndilo do úmero, evitando o sulco entre os músculos bicípite e tricípite. As complicações relacionadas com a sua inserção ou remoção são raras (em aproximadamente 1% das utilizadoras), podendo ocorrer infeção, hematoma, reação alérgica local, lesão de nervo ou migração do implante.

O implante subcutâneo pode ser inserido em qualquer fase do ciclo menstrual. No entanto, se inserido mais de 5 dias após o início da menstruação, deverá ser usada uma contraceção adicional (como o preservativo) nos primeiros 7 dias.

1.1.2. Sistema intrauterino com libertação de levonorgestrel (0,2%/0,2%)

O sistema intrauterino com libertação de levonorgestrel (SIU-LNG) é o LARC mais usado, podendo ser aplicado em mulheres múltiparas ou nulíparas (incluindo adolescentes) e sendo atualmente um dos métodos mais eficazes e mais seguros.

O SIU-LNG é um dispositivo em forma de "T", o qual, após inserção, liberta no útero o progestativo levonorgestrel. Está disponível em três dosagens diferentes: 13,5 mg, 19,5 mg e 52 mg, com durabilidade para 3, 5 e 5-7 anos, respetivamente. Após a sua aplicação verifica-se diminuição do fluxo menstrual e amenorreia cuja incidência aumenta diretamente com a dose de levonorgestrel. As contraindicações absolutas à utilização de SIU-LNG são raras (Tabela 3).

O mecanismo contraceutivo é predominantemente a nível local através do efeito do

Contraindicações à contraceção intrauterina

- Distorção severa da cavidade uterina
- Malformações uterinas (útero bicórneo, útero septado, outras)
- Estenose do canal cervical
- Mioma com componente submucoso condicionando distorção marcada da cavidade
- Infeção pélvica ativa
- Gravidez (diagnosticada ou suspeita)
- Hemorragia uterina anormal de causa desconhecida

Contraindicações específicas do SIU-LNG

- Todas as contraindicações à contraceção com progestativos

Contraindicações específicas do DIU de cobre

- Doença de Wilson ou alergia ao cobre

Tabela 3. Contraindicações à contraceção intrauterina (SIU-LNG e DIU de cobre).

progestativo: espessamento do muco cervical, reduzindo o número de espermatozoides que entram na cavidade endometrial e decidualização endometrial com atrofia glandular, criando um ambiente desfavorável a nível endometrial. O SIU-LNG tem um impacto mínimo na ovulação, de tal forma que muitos dos ciclos permanecem ovulatórios.

As mulheres utilizadoras do SIU-LNG têm, habitualmente, alterações marcadas no padrão de hemorragia uterina: redução do fluxo, hemorragias uterinas irregulares e imprevisíveis (geralmente escassas) ou mesmo amenorreia.

O SIU-LNG tem importantes benefícios não contraceptivos: redução das hemorragias menstruais intensas, da anemia, da dismenorreia, da dor relacionada com a endometriose, da hiperplasia e do carcinoma endometrial e das doenças inflamatórias pélvicas.

Relativamente à sua inserção, deve ser realizada na consulta, podendo ser inserido em qualquer altura do ciclo desde que excluída gravidez; no entanto, o período ideal é durante a menstruação dado que o colo está ligeiramente aberto, causando desta forma menor desconforto. Previamente à sua inserção deverá ser feito um exame ginecológico bimanual para determinar a direção da inserção na cavidade endometrial e excluir infeção pélvica ativa. Idealmente, deverá ser realizada citologia cervical (se indicada) e ecografia transvaginal para avaliação da cavidade endometrial, dado que deformações da cavidade podem impedir a sua correta inserção.

Relativamente às complicações, poderá ocorrer expulsão (3-6% durante o 1.º ano) ou perfuração uterina.

A remoção do SIU-LNG é um procedimento também realizado em consulta e, habitualmente, bem tolerado. Pode ser feita a qualquer momento através da tração com uma pinça dos fios do SIU-LNG. Se os fios não forem visíveis deverá ser realizada uma ecografia para localização do SIU-LNG. Excecionalmente, poderá não ser possível remover o SIU-LNG com pinça e ser necessário histeroscopia para a sua remoção (no caso de a ecografia revelar que se encontra na cavidade endometrial) ou laparoscopia (se tiver ocorrido perfuração uterina e migração do SIU-LNG para a cavidade pélvica ou abdominal).

De todos os métodos reversíveis, é aquele que apresenta uma maior taxa de continuidade após um ano de uso (88-93%), o que está relacionado com a elevada satisfação com o método.

Por último, apesar de alguns SIU-LNG conterem um anel de metal, estes não constituem contraindicação para realização de ressonância magnética.

1.1.3. Dispositivo intrauterino (cobre) (0,8%/0,6%)

O dispositivo intrauterino (DIU) de cobre é um método contraceptivo reversível, de longa duração, não hormonal. Consiste num dispositivo em forma de “T” que liberta uma pequena quantidade de cobre, estando comprovada a sua eficácia contraceptiva durante 10 anos. Tal como o SIU-LNG, são escassas as contraindicações absolutas à sua utilização (Tabela 3).

Relativamente ao seu mecanismo de ação, o cobre causa uma intensa reação inflamatória ao nível da cavidade endometrial, levando à ativação de lisossomas, prostaglandinas e outras ações inflamatórias que têm ação espermicida. Assim,

há inibição da motilidade dos espermatozoides e da reação acrossomal necessária para a fertilização. Na improvável possibilidade de ocorrer fertilização, a reação inflamatória do endométrio impede a implantação. Este efeito a nível do endométrio confere-lhe também utilidade em situações excepcionais como contraceptivo de emergência.

As mulheres utilizadoras do DIU de cobre têm, habitualmente, alterações no padrão de hemorragia uterina, com aumento do fluxo menstrual, do número de dias dos catamênios e da dismenorreia, principalmente nos primeiros ciclos após a sua inserção. Estas alterações raramente condicionam anemia; no entanto, podem ser um motivo para descontinuação do método.

Relativamente à inserção, possíveis complicações e remoção, o DIU de cobre é similar ao SIU-LNG. O inadequado posicionamento do DIU de cobre a nível da cavidade endometrial condiciona uma redução da sua eficácia contraceptiva, sendo, por esse motivo, fundamental uma avaliação ecográfica por via transvaginal após a sua inserção.

1.1.4. Progestativo injetável (acetato de medroxiprogesterona) (6%/0,2%)

O acetato de medroxiprogesterona é o único progestativo injetável, sendo administrado na dose de 150 mg, por via intramuscular, de 12 em 12 semanas. Poderá ser administrado até 15 semanas após a última toma sem necessidade de contraceção adicional, o que permite uma margem de segurança útil; no entanto, um intervalo superior poderá condicionar uma redução da eficácia contraceptiva e, por esse motivo, a eficácia contraceptiva na sequência do uso habitual é frequentemente inferior à eficácia de um uso correto.

Apesar de ser reversível, o seu efeito poderá prolongar-se e o retorno à fertilidade poderá ser lento e imprevisível (vários meses), não sendo, por esse motivo, imediatamente reversível. É o único método totalmente privado, isto é, não são visíveis sinais do seu uso.

É um método hormonal, tendo um mecanismo de ação similar aos restantes métodos com progestativo isolado. Devido aos elevados níveis de progestativo sistémicos, condiciona bloqueio do pico de LH e, consequentemente, inibição da ovulação. Adicionalmente, condiciona alterações do muco cervical (espessamento).

Relativamente às contraindicações aplicam-se as mesmas dos restantes progestativos (Tabela 2).

Quanto aos efeitos secundários, para além dos efeitos descritos para os outros progestativos, dado suprimir a produção de estradiol, está associado com redução da densidade mineral óssea. Esta redução é reversível e, com exceção das adolescentes e das mulheres com risco elevado de osteoporose, não deverá constituir uma limitação à sua utilização.

Relativamente aos efeitos benéficos não contraceptivos, estes incluem: redução do risco de hiperplasia endometrial e carcinoma do endométrio, redução do fluxo menstrual, redução da anemia por menorragias, redução da dismenorreia e da dor relacionada com endometriose.

1.2. Contraceção hormonal com estroprogestativo (9%/0,3%)

A contraceção hormonal com estroprogestativo ou contraceção hormonal combinada (CHC)

contém um componente estrogénico, mais frequentemente, o etinilestradiol, em dose *standard* ou baixa dose, e um progestativo, que poderá ter diferentes efeitos em função dos níveis de atividade androgénica. Por exemplo, o levonorgestrel tem uma elevada atividade androgénica e a drospirenona e o dienogeste tem uma baixa atividade androgénica.

O principal mecanismo para contraceção é a supressão da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) com a subsequente supressão da hormona estimuladora dos folículos (FSH) e da hormona luteinizante (LH). O progestativo é o principal responsável pelo efeito contracetivo, atuando primariamente através da supressão da LH e, consequentemente, da inibição da ovulação. Adicionalmente, condiciona espessamento do muco cervical (inibindo a migração dos espermatozoides) e atrofia do endométrio (desfavorável à implantação). O componente estrogénico suprime a secreção da FSH, prevenindo a maturação do folículo, bem como potencia o efeito do componente progestativo, aumentando, desta forma, a eficácia deste método. Além disso, o componente estrogénico melhora o controlo de ciclo, regularizando-o por induzir uma estabilização do endométrio, estando assim associado a uma maior satisfação da mulher utilizadora de CHC.

A CHC possui vários efeitos benéficos não contracetivos:

- Regularização dos ciclos menstruais
- Redução do fluxo menstrual, com consequente redução do risco de anemia
- Redução da dismenorreia
- Redução do risco de gravidez ectópica (por reduzirem o risco de conceção)

- Redução do risco de carcinoma do ovário
- Redução do risco de carcinoma do endométrio
- Redução do risco de infeção pélvica
- Tratamento do hiperandrogenismo (acne e hirsutismo)
- Tratamento da endometriose (se toma contínua)
- Redução da sintomatologia vasomotora em mulheres na perimenopausa

Existem várias situações nas quais a CHC está contraindicada (Tabela 4), devendo optar-se por um outro método.

Relativamente ao início da CHC, poderá ter lugar em qualquer momento do ciclo:

- “*quick start*” – início imediato, desde que excluída gravidez
- início no 1.º dia da menstruação

A CHC poderá ser administrada sob a forma de comprimidos (“pílula”), sistemas transdérmicos (“selos”) ou anel vaginal. O regime clássico para a sua administração é 21 dias de CHC seguidos de 7 dias de placebo ou sem hormonas; no entanto, existem regimes alternativos de 24 dias (seguidos de 4 de placebo ou sem hormonas) ou mesmo de toma contínua.

Esquecimentos são uma causa frequente para o insucesso do método, particularmente, da via oral. Assim, deverá ser explicado à doente que, perante um esquecimento, deverá ser usada contraceção adicional (como o preservativo) durante 7 dias.

Os sistemas transdérmicos (“selos”) constituem uma forma de CHC que permanece eficaz

Contraindicações à contraceção com estroprogestativos
Gravidez (diagnosticada ou suspeita)
Hemorragia uterina anormal de causa desconhecida
Idade ≥ 35 anos e tabagismo (≥ 15 cigarros por dia)
Obesidade ($\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$)
Múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular arterial (tais como idade mais avançada, particularmente se associada a tabagismo, obesidade, diabetes e hipertensão)
Hipertensão arterial (sistólica $\geq 160 \text{ mmHg}$ ou diastólica $\geq 100 \text{ mmHg}$)
Tromboembolismo venoso (episódio agudo ou história pessoal)
Risco elevado de tromboembolismo venoso (por cirurgia <i>major</i> com imobilização prolongada ou período pós-parto imediato)
Trombofilias (incluindo a Síndrome de anticorpos antifosfolipídicos)
Doença isquêmica cardíaca
Doença cerebrovascular (história pessoal de AVC ou AIT)
Doença cardíaca valvular complicada (hipertensão pulmonar, risco de fibrilhação auricular, história de endocardite bacteriana)
Diabetes <i>mellitus</i> com complicações vasculares
Carcinoma da mama
Doença hepática aguda, adenoma ou carcinoma hepático
Enxaqueca com aura
Lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças autoimunes com doença vascular, nefrite ou anticorpos antifosfolipídicos positivos

Tabela 4. Contraindicações à contraceção com estroprogestativos.

durante uma semana. O sistema transdérmico deverá ser colocado no 1.º dia do ciclo e substituído semanalmente durante 3 semanas. A 4.ª semana deve decorrer sem a aplicação de sistema transdérmico para permitir hemorragia de privação. De realçar que a eficácia contraceptiva poderá ser condicionada pelo excesso ponderal (devendo ser evitado em mulheres com peso superior a 90 Kg) e pela prática de atividades que condicionem uma inadequada adesão do sistema transdérmico.

Na CHC por via vaginal (anel vaginal) há libertação de níveis estáveis de estroprogestativo

diariamente, durante 3 semanas. O anel é colocado na vagina no início do ciclo e permanece na vagina durante 3 semanas. A sua remoção condiciona hemorragia de privação e, após 7 dias sem a utilização de anel, deverá ser colocado um novo anel. O anel poderá ser retirado da vagina por períodos de até 3 horas (se desejado pela mulher) sem condicionar perda da sua eficácia. É incolor, sem odor e com 54 mm de diâmetro. A maioria das mulheres (e dos seus companheiros) não sente a sua presença na vagina.

As hormonas do anel vaginal e do sistema transdérmico não são absorvidas através do trato

gastrointestinal, portanto, situações que condicionam a eficácia da via oral, tais como vômitos, diarreia, síndromes de má absorção e algumas interações medicamentosas, não se aplicam a estas vias. No entanto, dado que a metabolização ocorre a nível hepático, determinados fármacos indutores enzimáticos podem condicionar a eficácia da CHC independentemente da via escolhida.

1.3. Contraceção hormonal com progestativo isolado por via oral (9%/0,3%)

A contraceção hormonal com progestativo isolado por via oral é uma opção para mulheres que não podem ou preferem não utilizar contraceção contendo estrogénios. É um dos métodos preferenciais no período pós-parto, durante a amamentação ou em mulheres com risco de tromboembolismo aumentado.

Para além da via oral (“pílula”), a contraceção com progestativos isolados está disponível sob a forma de implante subcutâneo, SIU-LNG e injeção, tal como já previamente referido.

Enquanto diversos progestativos estão disponíveis nas formulações da CHC, para contraceção hormonal com progestativo isolado por via oral apenas está disponível o desogestrel e a noretindrona (não disponível em Portugal). O mecanismo de ação envolve espessamento do muco cervical, alterações endometriais, diminuição da motilidade tubária e, em menor grau, inibição da ovulação, sendo tão eficaz como a CHC por via oral, desde que verificadas as normas de segurança.

Relativamente à posologia, é necessária toma diária, contínua, idealmente à mesma hora do dia para maximizar a sua eficácia contracetiva.

Atrasos na toma superiores a 3 horas, vômitos ou diarreia deverão motivar o uso de contraceção adicional (por exemplo com preservativo).

A maioria das mulheres são possíveis candidatas ao uso de contraceção hormonal com progestativo isolado por via oral, estando contraindicado nas situações já referidas para os outros progestativos (Tabela 2). Adicionalmente, estão também contraindicados em mulheres previamente submetidas a cirurgia bariátrica do tipo malabsortivo, mulheres com síndromes de má absorção ou cuja medicação habitual inclua fármacos indutores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina, topiramato, barbitúricos, rifampicina e rifabutina).

Quanto aos efeitos secundários, são sobreponíveis aos já referidos para os outros progestativos isolados: alterações no padrão de hemorragia uterina, habitualmente com redução do fluxo menstrual mas com maior frequência de hemorragias irregulares e imprevisíveis, constituindo a causa mais frequente de descontinuação da utilização, aumento da prevalência de quistos ováricos funcionais e acne. A contraceção hormonal com progestativo isolado por via oral não condiciona aumento significativo do peso, cefaleias ou alterações da densidade mineral óssea.

A contraceção com progestativo isolado tem benefícios não contracetivos como a redução do fluxo menstrual e consequente redução das anemias, proteção contra carcinoma endometrial e, possivelmente, redução do risco de infeções do trato genital superior por espessamento do muco cervical.

Por último, a contraceção com progestativo isolado por via oral pode ser descontinuada a qualquer momento com retorno rápido da fertilidade.

2. CONTRACEÇÃO REVERSÍVEL NÃO HORMONAL

A contraceção não hormonal inclui a contraceção pericoital (barreira) e os métodos naturais.

A contraceção pericoital inclui os métodos reversíveis que são apenas usados no momento da relação sexual para prevenir gravidez. Estes métodos impedem os espermatozoides de entrar no sistema reprodutivo feminino e, como tal, são designados como métodos de barreira. Os contracetivos pericoitais femininos incluem o diafragma, a capa cervical, os espermicidas, a esponja e o preservativo feminino. O preservativo masculino é o principal método pericoital controlado pelo sexo masculino. Os métodos de barreira apresentam menor eficácia contracetiva dado que estão dependentes do adequado uso antes e durante a relação e, como tal, têm uma maior taxa de insucesso comparativamente com os métodos não dependentes do coito (Tabela 1).

Apesar da menor eficácia contracetiva, os preservativos permitem a proteção contra a aquisição ou transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, sendo o preservativo masculino considerado o mais eficaz.

As vantagens dos métodos barreira incluem:

- Elevada segurança, com risco mínimo de complicações
- Ausência de exposição hormonal e de efeitos secundários decorrentes da exposição hormonal
- Apenas usados quando necessários
- Alguns podem ser reutilizáveis (diafragma e capa cervical)
- Facilmente disponíveis e com baixo custo

- Efeito imediato e reversibilidade imediata
- Não interferem com a fertilidade
- Alguns protegem contra a aquisição ou transmissão de doenças sexualmente transmissíveis (preservativos)
- Podem ser associados a outros métodos contracetivos

Relativamente aos métodos naturais, o método do calendário implica a identificação dos dias correspondentes ao período fértil, durante os quais os casais evitam relações sexuais desprotegidas, sendo um método possível para mulheres que preferem opções contracetivas naturais ou que têm objeções religiosas aos outros métodos.

3. CONTRACEÇÃO DE EMERGÊNCIA

Todas as mulheres deverão ser informadas relativamente à contraceção de emergência que deverá ser utilizada em caso de falha do método contracetivo, incluindo a utilização incorreta ou não utilização, além das situações de violação. Tornar a contraceção de emergência facilmente disponível é um dos passos mais importantes para permitir a redução da taxa de interrupções voluntárias da gravidez e gravidezes indesejadas.

Não existe nenhuma contraindicação à contraceção hormonal de emergência.

O mecanismo de ação principal da contraceção hormonal de emergência consiste na prevenção ou atraso da ovulação, prevenindo, desta forma, a fertilização. Poderá também condicionar alterações endometriais que interferem com a motilidade dos espermatozoides ou que inviabilizem a implantação.

A contraceção hormonal de emergência não interrompe uma gravidez previamente existente.

A contraceção de emergência poderá ser utilizada até 5 dias após a falha do método contracetivo mas é mais eficaz se tomada nas primeiras 24 horas após a relação sexual.

Progestativo isolado (levonorgestrel 1,5 mg em dose única)

Poderá ser utilizado até 72 horas (3 dias) após a falha do método contracetivo. É bem tolerado, com elevada eficácia (tanto maior quanto mais precoce for a sua administração), de baixo custo e de aquisição livre na farmácia.

Acetato de ulipristal (30mg em dose única)

Poderá ser utilizado até 120 horas (5 dias) após a falha do método contracetivo. É bem tolerado e com eficácia superior ao levonorgestrel quando já foram ultrapassadas 72 horas.

DIU de cobre

Poderá ser utilizado até 5 dias após a relação sexual desprotegida, exceto nas doentes com contraindicações ao seu uso (Tabela 3). Tem uma taxa de insucesso de aproximadamente 0,1%. Adicionalmente, permite contraceção reversível não hormonal durante o período de 10 anos após a sua inserção.

4. CONTRACEÇÃO IRREVERSÍVEL

Em casais que pretendam contraceção definitiva as opções incluem a esterilização feminina (laqueação tubar bilateral) e a esterilização

masculina (vasectomia). Os casais devem ser informados que, apesar de ambos os métodos terem elevada eficácia, a vasectomia tem menores riscos, morbilidade e custos.

4.1. Laqueação tubar bilateral (0,5%/0,5%)

A esterilização feminina, também referida como laqueação tubar, pode ser realizada por diversas técnicas, permitindo contraceção definitiva à mulher. As técnicas mais frequentes previnem a gravidez pois ocluem as trompas e, assim, impedem a passagem dos espermatozoides até ao ovócito (Figura 2). A nível mundial, é um dos métodos contracetivos mais utilizados, constituindo opção contracetiva em 25% das mulheres a fazer contraceção.

A única indicação para esterilização feminina é o desejo de contraceção definitiva. No entanto, uma contraindicação absoluta e permanente à gravidez pode constituir motivo de escolha deste método. Apesar da decisão final ser da doente,

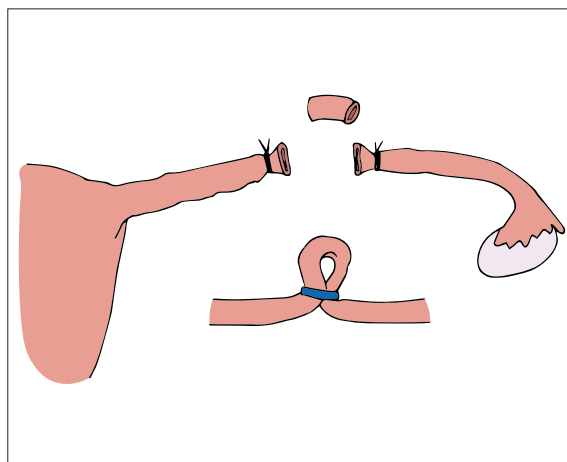


Figura 2. Técnicas cirúrgicas para laqueação tubar.

deverá ser feito aconselhamento relativamente a métodos alternativos, riscos cirúrgicos e reforçada a não reversibilidade do método.

Poderá ser feita imediatamente após o parto (principalmente se parto por cesariana, podendo ser realizada no mesmo tempo cirúrgico) ou em qualquer outro período. A laqueação tubar é feita preferencialmente por via laparoscópica, exceto nas situações em que sucede imediatamente a uma cesariana. Atualmente, tendo em consideração os conhecimentos relativos à carcinogénese do ovário, poderá ser realizada salpingectomia bilateral em vez de laqueação tubar, permitindo uma redução do risco de carcinoma do ovário com apenas um ligeiro aumento do tempo operatório e do risco cirúrgico.

A laqueação tubar não está associada a exacerbação dos sintomas menstruais e parece não ter impacto na função sexual ou na reserva ovárica.

4.2. Vasectomia (0,15%/0,10%)

A vasectomia é o método mais seguro para contraceção definitiva e, embora não imediatamente após a cirurgia, tem eficácia contracetiva equivalente à laqueação tubar.

O procedimento envolve a interrupção ou oclusão de cada ducto deferente e pode ser realizada sob sedação ou em ambulatório com anestesia local. Não é efetiva imediatamente após a cirurgia e requer contraceção adicional até azoospermia ser confirmada.

De referir a possibilidade de criopreservação de espermatozoides previamente à vasectomia.

Pontos-chave:

Ao selecionar o método contracetivo devem ser ponderados fatores como eficácia, facilidade de acesso, reversibilidade, prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, contraindicações, efeitos secundários, conveniência e benefícios não contracetivos.

Os LARC constituem uma opção contracetiva de primeira linha dada a sua elevada eficácia independente da utilizadora, segurança, reversibilidade e longa duração.

A CHC possui vários efeitos benéficos não contracetivos, sendo de realçar o seu efeito na endometriose e no hiperandrogenismo.

Não existe nenhuma contraindicação à contraceção hormonal de emergência.

A contraceção definitiva pode ser feminina (laqueação tubar bilateral) ou masculina (vasectomia).

Bibliografia

- Benefits and risks of sterilization. ACOG Practice Bulletin 208. Obstet Gynecol 2019; 133:194–207.
- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Emergency contraception. ACOG Practice Bulletin 152. Obstet Gynecol 2015; 126:1–11.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. ACOG Practice Bulletin 186. Obstet Gynecol 2017; 130:251–269.

Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. ACOG Practice Bulletin 206. Obstet Gynecol 2019; 133:128–150.

World Health Organization (WHO). (2015). Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition. WHO Press, Geneva, Switzerland.

Capítulo 6. Amenorreias

6

Maria João Carvalho

ORCID iD <http://orcid.org/0000-0001-9409-5466>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_6

1. DEFINIÇÃO

Amenorreia é a ausência ou cessação anómala da menstruação.

Amenorreia primária é a ausência de menarca aos 13 anos na ausência de crescimento ou desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários ou ausência de menstruação aos 15 anos na presença de crescimento ou desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários.

Amenorreia secundária é a ausência de menstruação após uma ou mais menstruações prévias, num intervalo equivalente a pelo menos 3 ciclos menstruais ou 3-6 meses.

A amenorreia tem uma prevalência inferior a 5% na mulher em idade fértil, não associada a gravidez, lactação ou menopausa.

A designação primária ou secundária não se relaciona com a gravidade da doença de base ou prognóstico para retorno à ovulação cíclica.

Oligomenorreia é a redução da frequência das menstruações, com interlúnios superiores a 40 dias mas inferiores a 6 meses.

Hipomenorreia é a redução do número de dias ou intensidade do fluxo menstrual.

2. CLASSIFICAÇÃO

As causas de amenorreias, excluindo gravidez, podem ser divididas em disfunção hipotálamica-hipofisária, disfunção ovárica e alterações anatómicas do trato genital.

O eixo hipotálamo-hipófise-ovário deve estar funcional. O hipotálamo liberta GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) de forma pulsátil para a circulação portal hipofisária em frequência e

amplitude necessárias. A GnRH estimula a secreção de FSH (*follicle-stimulating hormone*) e LH (*luteinizing hormone*) pela hipófise anterior. Estas gonadotrofinas são libertadas para a circulação periférica e atuam estimulando o ovário para o desenvolvimento folicular e produção de hormonas ováricas como estrogénios, progesterona e androgénios. O desenvolvimento de um folículo maduro cria uma rápida elevação de estrogénios que gera o pico de LH e surge a ovulação. A LH estimula a luteinização das células da granulosa e da teca que rodeiam o ovócito maduro e originam o corpo amarelo que secreta estrogénios e progesterona. Verifica-se um espessamento do endométrio proliferativo pela ação dos níveis elevados de estrogénios e a sua conversão em endométrio secretor pela ação da progesterona. Se a gravidez não ocorrer, a produção de estrogénios e progesterona cessa e o endométrio descama, ocorrendo a menstruação que resulta da privação da progesterona. Na prática clínica a presença de uma hemorragia após suspensão de um progestativo indica a exposição prévia do endométrio aos estrogénios, que é conhecida por prova progesterónica.

As amenorreias primárias estão associadas a disgenesias gonadais em 50% dos casos, anomalias do eixo hipotálamo-hipófise em 25% dos casos, anomalias anatómicas do trato genital em 20% dos casos e outras como hiperplasia suprarrenal congénita e síndrome do ovário poliquístico em 5%. As amenorreias primárias podem ser estratificadas em amenorreias sem caracteres sexuais secundários ou com impuberismo (Tabela 1) e com caracteres sexuais secundários ou sem impuberismo (Tabela 2).

As amenorreias secundárias podem ser sistematizadas de acordo com a Tabela 3.

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO	
Doenças genéticas	Disgenesia gonadal (45,XO) Anomalias no cromossoma X Mosaicismo (45,X0 / 46,XX) Disgenesia gonadal pura (46,XX / 46,XY) Disgenesias gonadais mistas
Deficiências enzimáticas	Défice 17 α -hidroxilase, 17,20 desmolase Défice aromatase
Mutações do recetor das gonadotrofinas	Mutação recetor LH Mutação recetor FSH
Outras causas	Quimioterapia Radioterapia Galactosémia
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO	
Atraso fisiológico Funcionais (causa geral, iatrogénica, psicogénica) Orgânicas (congénitas, tumorais, não tumorais)	
EXAME FÍSICO ANORMAL	
Cariótipo 46,XY Défice de 5 α -redutase Défice 17,20 desmolase Défice 17 α -hidroxilase	

Tabela 1. Amenorreias primárias sem caracteres sexuais secundários.

A Figura 1 sistematiza a orientação clínica das amenorreias primárias e a Figura 2 das amenorreias secundárias, integradas com as respetivas etiologias.

3. CAUSAS

3.1. Hipogonadismo hipergonadotrófico

As causas mais frequentes de amenorreia por falência ovárica estão sistematizadas na Tabela 4.

3.1.1. Disgenesias gonadais

As causas de amenorreia primária de origem gonádica incluem as disgenesias gonadais 45,X0 ou síndrome de Turner, mosaicismo 46,XX/45,X0; disgenesia gonadal pura 46,XX ou 46,XY conhecida por síndrome de Swyer. Cerca de 10-20% dos casos resulta de mutação do gene SRY. A disgenesia gonadal não pura incluiu o *ovotestis* com fenótipos com ambiguidade sexual e pode apresentar cariótipo 46,XX ou 46,XY ou mosaicos.

Anomalias Anatômicas
Hímen imperfurado
Septo vaginal transverso
Hipoplasias ou agenesias do útero, colo e vagina (Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)
Síndrome de insensibilidade aos androgénios
Pseudohermafroditismo masculino
46,XY
Pseudohermafroditismo verdadeiro
Pseudohermafroditismo masculino
46,XY / 46,XX / mosaico
Outras
Amenorreias com hiperandrogenismo
Síndrome do ovário poliquístico

Tabela 2. Amenorreias primárias com caracteres sexuais secundários.

As amenorreias de causa gonádica apresentam frequentemente sinais e sintomas de deficiência estrogénica.

A síndrome de Turner tem um fenótipo característico, habitualmente com ausência de caracteres sexuais secundários; no entanto 15% iniciam puberdade e 8% têm menarca. Apresentam baixa estatura, pescoço alado, implantação baixa das orelhas/cabelo, encurtamento do 4.º metatarso e afastamento dos mamilos. As jovens podem apresentar patologias associadas, nomeadamente cardíacas, tais como como válvula aórtica bicúspide, coartação da aorta, prolapso da válvula mitral e aneurisma da aorta; renais, tais como rim em ferradura, agenesia renal unilateral, rim pélvico e duplicação sistema coletor; e doenças autoimunes tais como patologia da tiroide, diabetes tipo 1,

Alterações Anatômicas
Estenose cervical
Síndrome de Asherman
Falência ovária
Doenças dos cromossomas sexuais
Portadoras do X-frágil (pré-mutação do gene FMR1)
Causas iatrogénicas
Infeções
Doenças autoimunes
Outras: galactosémia, síndrome de Savage, mutações genes autossómicos
Lesões hipofisárias/hipotalâmicas
Tumores hipotalâmicos
Lesões da hipófise (síndrome de Sheehan)
Alteração da secreção de GnRH
Doenças crónicas, malnutrição, exercício extremo (alta competição), anorexia nervosa
Hiperprolactinémia, stress
Disfunção tiroidea
Obesidade
Hiperandrogenismo (síndrome do ovário poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita)

Tabela 3. Amenorreias secundárias (FMR1: *fragile-X mental-retardation 1*).

hepatite, trombocitopenia e doença celíaca; além de estarem igualmente descritas diminuição da acuidade auditiva e défice de atenção.

No *ovotestis*, também conhecido como hermafroditismo verdadeiro, clinicamente salienta-se, para além da amenorreia com impuberismo, a estatura elevada e grande envergadura. Os genitais externos apresentam ambiguidade, nomeadamente hipertrofia do clitóris.

Os doseamentos hormonais das amenorreias de causa gonádica revelam gonadotrofinas, FSH

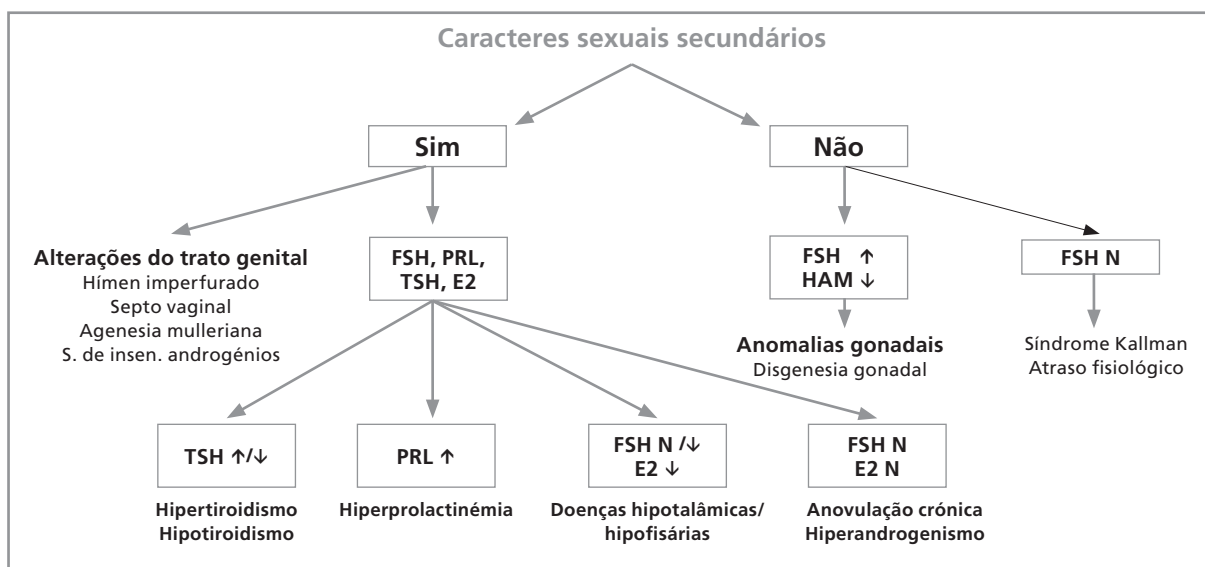


Figura 1. Orientação clínica das amenorreias primárias (PRL: prolactina; TSH: *thyroid-stimulating hormone*; E2: estradiol; HAM: hormona antimülleriana).

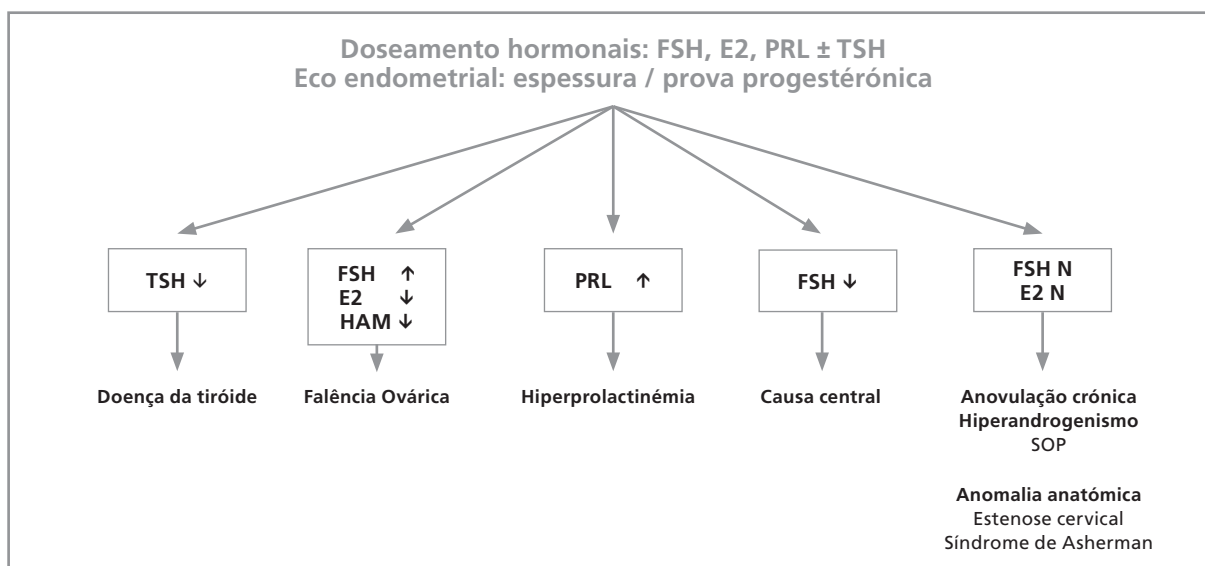


Figura 2. Orientação clínica das amenorreias secundárias após exclusão de gravidez (PRL: prolactina; TSH: *thyroid-stimulating hormone*; E2: estradiol; HAM: hormona antimülleriana).

e LH elevadas, estradiol baixo e hormona anti-mülleriana baixa.

O estudo ecográfico nas disgenesias gonadais pode revelar gónadas em fita e útero de aspeto hipoplásico. A laparoscopia pode confirmar

estes achados quando realizada com intuito de gonadectomia.

A síndrome de Turner necessita de uma abordagem multidisciplinar, com orientação integrada das patologias associadas. Frequentemente estas

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO
Causas cromossômicas
Síndrome de Turner (disgenesia gonadal 45,X0) Deleção do braço longo do cromossoma X (46,XX q5)
Outras causas
Síndrome de resistência ovárica às gonadotrofinas (Síndrome de Savage) Menopausa precoce natural / Insuficiência ovárica prematura Falência ovárica autoimune (Síndrome de Blizzard)

Tabela 4. Causas mais frequentes de amenorreia por falência ovárica.

doentes necessitam de hormona do crescimento em idade pediátrica. A orientação ginecológica passa por induzir ciclos artificiais, após crescimento e desenvolvimento adequado dos caracteres sexuais com estrogénios isolados, deve ser associado um progestativo.

Na disgenesia gonadal pura sem cromossoma Y a orientação deve incluir ciclos artificiais com estroprogestativo.

Nas disgenesias com mosaicos com cromossoma Y e disgenesia gonadal pura com cariótipo 46,XY o tratamento passa pela castração cirúrgica após crescimento e desenvolvimento pubertário para prevenção do gonadoblastoma. Posteriormente a terapêutica hormonal deve ser instituída.

No *ovotestis* a abordagem terapêutica passa pela gonadectomia, cirurgia plástica se necessário para tratamento da ambiguidade e terapêutica hormonal de acordo com o mencionado anteriormente.

3.1.2. Insuficiência ovárica prematura

A insuficiência ovárica prematura é uma diminuição da função ovárica que ocorre antes dos 40 anos. A etiologia mais frequente são anomalias cromossômicas e genéticas, mas podem existir causas autoimunes, infecciosas e iatrogénicas. As alterações estruturais, mutações ou ausência do cromossoma X são as mais frequentes e pode ser também associada com a pré-mutação do gene FMR1 (*fragile-X mental-retardation 1*).

Na insuficiência ovárica prematura valores de FSH acima de 40 UI/mL são considerados preditivos da ausência de folículos. Este valor pode ser inferior em doenças autoimunes comparando com a causa idiopática, por isso alguns autores recomendam o diagnóstico de insuficiência ovárica prematura acima de 25 UI/mL.

O estudo do cariótipo, da pré-mutação do gene FMR1 e o estudo de autoimunidade deve ser solicitado não só para o diagnóstico como também no estabelecimento de orientação terapêutica adequada.

O tratamento da insuficiência ovárica prematura incluiu a terapêutica hormonal até idade próxima da menopausa com o objetivo de melhorar os sintomas da menopausa, a densidade óssea e proteger de doença cardiovascular.

3.2. Hipogonadismo hipogonadotrófico

3.2.1. Etiopatogenia

A secreção pulsátil GnRH é modulada pela secreção de catecolaminas do SNC e por retrocontrolo das hormonas ováricas. Quando está alterada, a hipófise anterior não é estimulada e as gonadotrofinas FSH e LH não são produzidas. A

ausência de foliculogénese, ovulação e produção habitual de estrogénios e progesterona origina uma ausência de estimulação endometrial e, portanto, amenorreia. Diversos mecanismos estão descritos para disrupção hipotalâmica-hipofisária, como alteração na secreção de catecolaminas, no metabolismo de retrocontrolo das hormonas esteroides e no fluxo sanguíneo do plexo portal no caso de tumores e processos infiltrativos.

A maioria das amenorreias deste tipo estão sistematizadas na Tabela 5, são de etiologia funcional e podem ser corrigidas pela modificação do fator causal, pela estimulação da secreção de gonadotrofinas ou pela administração de gonadotrofinas exógenas.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓFICO
Causas funcionais
Perda de peso/distúrbios alimentares Excesso de exercício Obesidade
Induzida por drogas
Drogas psicoativas, incluindo antidepressivos
Causas neoplásicas
Adenomas hipofisários secretores de prolactina Craniofaringioma Hamartoma hipotalâmico
Causas psicogénicas
Ansiedade crónica Pseudociese Anorexia nervosa
Outras causas
Lesão cerebrais Patologia médica crónica

Tabela 5. Causas de amenorreias com hipogonadismo hipogonadotrófico.

3.2.2. Amenorreias funcionais hipotalâmicas

As amenorreias funcionais hipotalâmicas são um conjunto de distúrbios que inibem a secreção pulsátil de GnRH e, consequentemente, de FSH e LH, incluindo distúrbios alimentares, amenorreia induzida pelo exercício físico, malnutrição e *stress*. Nestas situações o *stress* induz elevação dos níveis de cortisol pela ativação da CRH (*corticotrophin-releasing hormone*).

O estudo hormonal sérico habitualmente revela FSH e LH baixos, inferiores a 5 UI/mL e a prolactina pode estar normal ou elevada. Nesta situação pode ser clinicamente relevante avaliar a função tiroideia. No estudo ecográfico pélvico é frequente observar-se um útero hipoplásico e ovários de aspeto normal, com poucos folículos.

Nas causas funcionais deve ser modificado o fator causal e estimular a secreção de gonadotrofinas. Quando indicado, nomeadamente no contexto de tratamento de infertilidade, pode ser realizada a estimulação com gonadotrofinas exógenas. O tratamento de muitos casos de amenorreia primária em que não é possível a resolução do fator causal, passa pela indução de ciclos artificiais para permitir o desenvolvimento mamário, a manutenção da troficidade vaginal e indução de hemorragias de privação.

3.2.3. Hiperprolactinémia

Cerca de 80% dos tumores da hipófise secretam prolactina. As doenças do hipotálamo-hipófise que podem estar associadas incluem o craniofaringioma e outros tumores, condições infiltrativas como sarcoidose e tuberculose, esclerose múltipla e síndrome da sela turca vazia. A hiperprolactinémia pode surgir num contexto de hipotireoidismo em 5% dos casos devido ao

aumento da TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) secundário à ausência de retrocontrolo negativo, associado à diminuição da tiroxina. A ausência de retrocontrolo positivo pela diminuição da dopamina origina uma elevação da TRH e da prolactina. Outras condições podem estar associadas a hiperprolactinémia tais como fármacos com efeito inibidor da dopamina, anfetaminas, benzodiazepinas, butirofenonas, metoclopramida, metildopa, opioides, fenotiazidas, antidepressivos tricíclicos, entre outros, atividades fisiológicas como sono, coito, estimulação mamária, insuficiência renal e secreção de prolactina ectópica.

O estudo imagiológico da sela turca por TC ou RM cranioencefálica deve ser solicitado perante hiperprolactinémia grave ($> 100\text{mg/dL}$) ou sinais neurológicos focais, para exclusão de tumor da sela turca.

Nos casos associados a hiperprolactinémia, o tratamento farmacológico deve ser realizado com agonista dopaminérgico, bromocriptina ou a cabergolina.

3.2.4. Atraso constitucional

No contexto das amenorreias da adolescência, o atraso pubertário pode traduzir uma situação fisiológica ou uma doença geral, constituindo um epifenómeno de situações clínicas como enteropatias graves, hemopatias, nefropatias, hipotireoidismo juvenil, síndromes de má absorção e distúrbios alimentares. No atraso constitucional a puberdade inicia-se numa idade mais tardia, habitualmente as jovens apresentam baixa estatura e ausência de caracteres sexuais secundários.

O diagnóstico diferencial do atraso pubertário deve incluir o exame clínico, com especial atenção a manifestações discretas do desenvolvimento

pubertário, exame ginecológico para a pesquisa de anomalias e avaliação da impregnação estrogénica. Sempre que indicado os doseamentos hormonais FSH, LH, estradiol, prolactina, hormonas tiroideias, somatotrofina, podem ser úteis ao diagnóstico. O estudo imagiológico da sela turca pode também ser adequado. A radiografia do esqueleto permite a determinação da idade óssea, importante para o diagnóstico diferencial do atraso pubertário. O atraso constitucional trata-se, portanto, de um diagnóstico de exclusão.

3.2.5. Síndrome de Kallman

A síndrome de Kallman é uma causa rara de amenorreia primária, tratando-se de uma doença ligada ao cromossoma X devido a uma mutação no recetor GnRH. Manifesta-se com atraso de crescimento e desenvolvimento sexual, anosmia e pode decorrer de defeitos na linha média craniana.

Esta síndrome caracteriza-se, para além do atraso do desenvolvimento pubertário, por anosmia, defeitos da linha média craniana e pilosidade púbica normal. A incapacidade de distinguir odores pode ser testada com agentes não cáusticos como grãos de café.

O tratamento da síndrome de Kallman depende das queixas e inclui terapêutica hormonal para reposição das hormonas ováricas que não são produzidas por falta de estimulação hipofisária.

3.3. Anomalias anatómicas

3.3.1. Etiopatogenia

As anomalias anatómicas associadas às amenorreias primárias, ou seja, congénitas, são o hímen imperfurado, o septo vaginal transversal e as hipoplasias ou agenesias do útero, colo e vagina,

designada por síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. As alterações anatómicas que causam amenorreia secundária são adquiridas e podem incluir estenoses cervicais, aderências ou sinéquias intrauterinas, e tuberculose genital.

3.3.2. Hímen imperfurado

O hímen imperfurado é habitualmente observado como uma massa azulada à saída da vagina, causada por acumulação de sangue menstrual intravaginal.

O hímen imperfurado e o septo vaginal transverso devem ser corrigidos cirurgicamente de modo a permitir a exteriorização da menstruação.

3.3.3. Septo vaginal transverso

O septo vaginal transverso não se associa a um abaulamento no introito vaginal e observa-se uma vagina cega estreita, dado que o sangue menstrual se acumula na cavidade endometrial, por vezes com refluxo tubário, constituindo um hematometra ou hematossalpinge.

O septo vaginal transverso tem uma correção cirúrgica mais difícil, consiste na ressecção do septo e pode requerer a colocação de um dilatador no pós-operatório se o septo for espesso e mais alto. A cirurgia é o tratamento definitivo para a dismenorreia e dispareunia. As complicações mais frequentes são a reobstrução e a estenose vaginal por retração associada ao processo de cicatrização.

3.2.4. Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

Na síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser o exame físico não revela alterações. Ao exame ginecológico a vulva é normal e verifica-se ausência de vagina, podendo existir um coto

vaginal com 1 a 2 cm de comprimento. O estudo ecográfico confirma a ausência de útero. Cerca de 15-20% dos casos apresentam anomalias urinárias associadas como agenesia renal unilateral, rim ectópico ou em ferradura e duplicação do sistema excretor. A radiografia do esqueleto pode evidenciar malformações esqueléticas nas vértebras, costelas e pélvis. Globalmente constituem a associação de MURCS – *müllerian duct aplasia, renal aplasia, cervicothoracic somite dysplasia*.

O tratamento da síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser inclui psicoterapia e métodos que permitem a criação de neovaginal. Classicamente foi introduzido o método de Frank que consiste em dilatações vaginais progressivas. Posteriormente surgiram técnicas cirúrgicas com utilização de tecidos nativos como intestino e mais recentemente técnicas de criação de neo-vagina por laparoscopia como a técnica de Vecchietti modificada.

3.2.5. Tuberculose genital

A tuberculose genital é uma situação clínica rara com contexto epidemiológico particular.

Cursa, habitualmente, com exame físico e ginecológico normais, antecedentes pessoais e ou familiares de tuberculose e doseamentos hormonais normais. A ecografia não é específica e a histeroscopia pode auxiliar na deteção de sinequias da cavidade que também podem ser detetadas na histerografia e histeroscopia. O estudo do trato genital deve ser associado ao estudo do aparelho urinário.

3.2.6. Síndrome de Asherman

A síndrome de Asherman consiste na presença de uma cicatriz ou sinéquia da cavidade

uterina e é a causa anatômica mais frequente de amenorreia secundária. O fator de risco principal é a curetagem uterina por retenção de restos ovulares com infecção associada.

O diagnóstico de sinéquias da cavidade endometrial é realizado por histeroscopia. Os casos de sinéquias ligeiras podem ser corrigidos cirurgicamente por histeroscopia. Os casos graves são frequentemente refratários ao tratamento.

3.4. Outras

3.4.1. Pseudohermafroditismo masculino

– Síndrome de insensibilidade aos androgénios

A síndrome de insensibilidade aos androgénios resulta de uma mutação do gene que codifica os recetores de androgénios conduzindo a uma insensibilidade aos androgénios nos órgãos alvo. Não existem estruturas müllerianas dado que as gónadas continuam a produzir hormona antimülleriana.

O fenótipo é feminino, com desenvolvimento mamário normal resultante da conversão periférica dos androgénios, mas ausência de pilosidade púbica e axilar. O exame ginecológico revela uma vulva normal e vagina em fundo de saco. Habitualmente as gónadas têm localização abdominal e frequentemente nos canais inguinais, com associação a hérnias inguinais em 50% dos casos.

Os doseamentos hormonais incluem FSH, LH e estradiol normais e a testosterona apresenta valores normais para o sexo masculino. O cariótipo é 46,XY. A ecografia e/ou laparoscopia revelam

ausência de estruturas müllerianas e gónadas semelhantes a testículos.

A orientação terapêutica inclui uma abordagem multidisciplinar com aconselhamento psicológico; nos casos em que é necessário deve ser criada uma neovagina e remoção das gónadas intra-abdominais, pelo risco de gonadoblastoma. O risco de malignidade da gónada é baixo até à puberdade e, por isso, a gonadectomia deve ser adiada para depois da puberdade. Posteriormente deve ser realizado tratamento hormonal com estrogénios.

3.4.2. Amenorreias com hiperandrogenismo

Este tipo de amenorreia resulta em anovulação por alterações na secreção pulsátil de GnRH. A dehidroepiandrosterona (DHEA) é um androgénio fraco, de secreção suprarrenal e avaliado na forma sulfato (SDHEA) que tem maior semi-vida. A androstenediona é um androgénio fraco, de secreção suprarrenal e ovárica em proporções semelhantes. A testosterona é um androgénio forte, de secreção suprarrenal, ovárica e no tecido adiposo por conversão periférica da androstenediona. Liga-se à SHBG, constituindo a forma inativa. A presença de estrogénios eleva a produção hepática da SHBG. A testosterona livre representa 1 a 3%.

Clinicamente podem manifestar-se por acne, hirsutismo e alopecia androgénica. O hirsutismo pode ser avaliado de forma objetiva pela escala de Ferriman-Gallwey modificada, descrita na Figura 3. Em casos mais raros podem ser detetados sinais de virilização como hipertrofia do clitóris, voz grossa, involução mamária, alopecia temporal e aumento da massa muscular.



Figura 3. Escala Ferrima-Gallwey modificada na avaliação do hirsutismo. Adaptado de *Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition, 2019.*

Neste contexto é fundamental o diagnóstico diferencial entre síndrome do ovário poliquístico, tumores secretores de androgénios e hiperplasia suprarrenal congénita não clássica (défice 21-hidroxilase).

A hiperplasia suprarrenal congénita resulta de um défice enzimático na esteroidogénese, mais frequentemente a β -hidroxilase que bloqueia a nível da 17-hidroxiprogesterona, que leva a diminuição do cortisol e elevação da ACTH, culminando em elevação dos níveis plasmáticos de androgénios. O estudo analítico revela uma elevação da SDHEA e da 17-hidroxiprogesterona em prova de estimulação com ACTH ou frenados pela dexametasona.

Os tumores do ovário produtores de androgénios cursam com virilização e analiticamente elevação da SDHEA, 17-cetoesteroides, testosterona e cortisol. O estudo imagiológico por TC ou RM pode identificar e caracterizar o tumor.

Os tumores virilizantes do ovário apresentam testosterona e androstenediona elevadas, mas menos marcadas que nos tumores suprarrenais. O exame ginecológico é habitualmente normal dado que são tumores de pequenas dimensões só detetados à ecografia, RM ou laparoscopia. O diagnóstico definitivo é histológico.

O tratamento consiste na supressão da fonte de excesso de androgénios ou bloqueio da ação dos androgénios no recetor.

Bibliografia

- Berek, J. (2007). Berek & Novak's Gynecology, 14th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.
- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM, et al. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*, 2016; 106(7):1588–1599.
- Taylor HS. et al. (2019). Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*, 2018; 90(5):219–225.
- Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 2016; 31(5):926–937.

Capítulo 7. Síndrome do Ovário Poliquístico



Sara Campos

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-6271-4290>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_7

A síndrome do ovário poliquístico (SOP) está presente em 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo uma condição frequentemente associada à anovulação. É incorreto afirmar que o ovário poliquístico é a causa da anovulação, porque o ovário poliquístico não causa anovulação, é antes uma consequência/manifestação de um estado de anovulação crónica que persiste tempo suficiente para provocar alterações morfológicas no ovário.

Em 1935, Stein e Leventhal foram os primeiros a descrever a associação entre amenorreia, hirsutismo, e ovários morfológicamente aumentados de volume, com espessamento da cápsula, e com múltiplos quistos à periferia. Descreveram, ainda, a frequente associação desta síndrome à obesidade.

1. FISIOPATOLOGIA

As alterações morfológicas associadas aos ovários poliquísticos decorrem de um estado de anovulação crónica, com um *steady state* hormonal, em detrimento das variações cíclicas verificadas num ciclo menstrual normal. Este meio

hormonal a que o próprio ovário está sujeito perpetua o estado de anovulação.

Subjacente a esta síndrome está um estado de hiperandrogenismo crónico que se manifesta no microambiente ovárico, impedindo a normal maturação folicular, promovendo a atresia dos folículos e predispondo a um estado de anovulação crónica.

A etiologia parece ser multifatorial, com possível base genética, influenciada por fatores ambientais, tal como sucede com outras doenças metabólicas, como a doença cardiovascular e a diabetes tipo 2.

A produção normal de androgénios nas mulheres está sumariada na Tabela 1.

A produção de androgénios pela suprarrenal é regulada pela ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) produzida na hipófise, enquanto a produção de androgénios pelos ovários é regulada pela LH (*luteinizing hormone*) e a produção extraglandular nos adipócitos está dependente da produção de androstenediona pelos ovários e suprarrenal, pois neste local a produção de testosterona resulta da conversão da androstenediona.

Nas situações de suspeita de hiperandrogenismo marcado, como é o caso de **hirsutismo** marcado (excesso de pelo terminal com padrão

Locais de produção de androgénios na mulher			
Local	Sulfato de dihidroepiandrosterona (%)	Androstenediona (%)	Testosterona (%)
Glândulas suprarrenais	90	50	25
Ovários	10	50	25
Extraglandular (adipócitos)	0	0	50

Tabela 1. Locais de produção de androgénios na mulher.

de distribuição masculina) ou sinais de **virilização** (sinais de masculinização: clitoromegália, calvície temporal, involução mamária, voz grossa), outras causas de produção excessiva de androgénios devem ser investigadas, como é o caso de tumores secretores de testosterona, hiperplasia congénita da suprarrenal ou causas iatrogénicas.

1.1. Perfil hormonal e gonadotrófico

As alterações hormonais mais frequentemente encontradas nestas doentes encontram-se resumidas na Tabela 2.

Para além destas alterações, é frequente encontrar-se uma **hiperinsulinémia**, motivada pela frequente coexistência de **obesidade**, o que motiva a **insulinorresistência**, com aumento da secreção de insulina. No entanto, é de referir que cerca 25% das doentes com SOP não têm

insulinorresistência (o que aponta para outras possíveis causas) e que apenas 15% das mulheres com insulinorresistência têm SOP.

1.2. Morfogénese dos ovários poliquísticos

O **hiperandrogenismo** é a característica-chave da SOP. O aumento dos níveis de androgénios leva ao aumento da sua 5 α -redução, gerando androgénios mais potentes, que não podem ser convertidos em estrogénios, que inibem a aromatase e inibem a indução de recetores de LH na granulosa do ovário, levando a alterações no normal desenvolvimento folicular.

Numa fase inicial, a granulosa mantém-se responsiva à FSH, levando ao desenvolvimento de múltiplos pequenos folículos, entre 2-9 mm. Estes folículos, porém, nunca chegam a produzir estrogénios em concentração suficiente para desencadear a ovulação, dada a falta de recetores

Alterações hormonais presentes na síndrome do ovário poliquístico		
Androgénios	↑	Aumento da produção de androgénios, quer pelos ovários, quer pela suprarrenal.
Estrogénios	↑	A carga total de estrogénios é relativamente elevada, devido à existência de vários pequenos folículos que não ultrapassam a fase folicular precoce, contribuindo para níveis elevados de estrogénios comparativamente com o ciclo menstrual normal. Aumento da estrona devido à aromatização dos androgénios.
Progesterona	↓	Consequência de anovulação.
LH	↑	O hiperandrogenismo leva a um aumento da pulsatilidade da secreção de GnRH, com preponderância na secreção de LH, também motivada pela ↓ progesterona.
FSH	↓ / N	Dependendo no nível de estrogénios, os níveis de FSH podem estar normais ou diminuídos
Ratio LH : FSH	↑	Frequentemente > 2 : 1

Tabela 2. Alterações hormonais presentes na síndrome do ovário poliquístico (GnRH: gonadotropin-releasing hormone; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; N: normal).

de LH, ficando desta forma rodeados por teca hiperplásica e granulosa luteinizada, o que confere o aspeto típico dos ovários poliquísticos (Figura 1).

2. DIAGNÓSTICO

PONTOS-CHAVE NO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DO OVÁRIO POLIQUÍSTICO

- A SOP não é uma doença específica, logo, não há uma prova diagnóstica específica.
- As características mais frequentemente presentes são o hiperandrogenismo e as alterações menstruais.
- Uma avaliação inicial deve incluir:
Avaliação de índice de massa corporal, tensão arterial, circunferência abdominal.
Avaliação laboratorial: *Thyroid-stimulating hormone* (TSH); prolactina; *Luteinizing Hormone* (LH); *Follicle-stimulating hormone* (FSH);

Testosterona total; Sulfato de dihidroepian-drosterona (SDHEA); Prova de tolerância à glucose oral (PTGO); Perfil lipídico.

Biopsia endometrial (no caso de história de exposição prolongada a estrogénios sem oposição progestativa).

Provas adicionais podem ser necessárias no caso de suspeita de hiperandrogenismo de outras causas, como nos casos de sinais de virilização (voz grave, calvície temporal de padrão masculino, atrofia mamária, aumento da massa muscular, clitoromegália).

É geralmente aceite que a SOP não é uma doença endócrina específica, mas uma síndrome representada por um conjunto de sinais e sintomas, e que não existe um sinal, um sintoma, ou um teste que permita diagnosticá-la.

Têm sido propostos vários critérios de diagnóstico da SOP ao longo do tempo. Os mais recentemente propostos são os da *Androgen Excess*

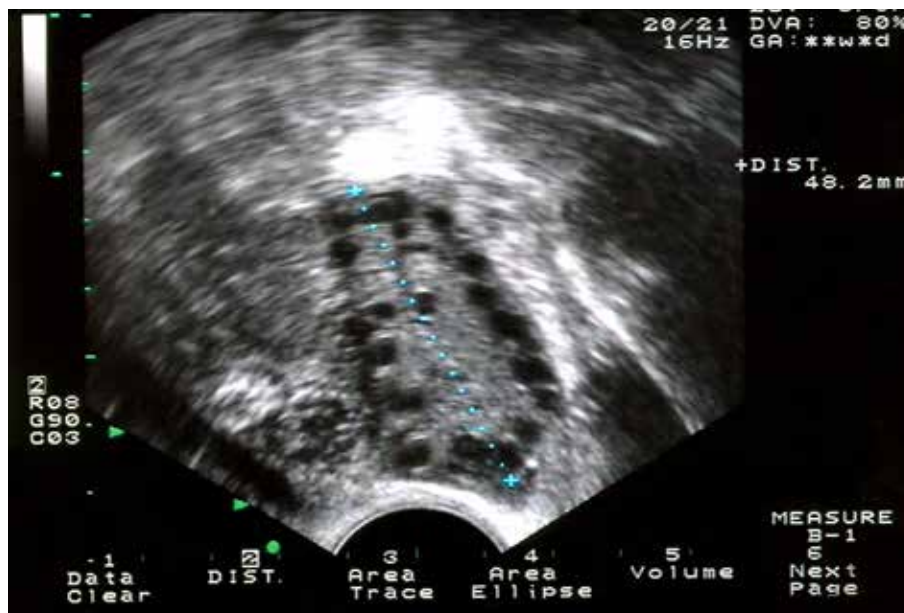


Figura 1. Aspeto ecográfico de um ovário poliquístico.

and PCOS Society (AE – PCOS), 2003 que obriga ao preenchimento de todos os critérios para o diagnóstico da SOP (ver Tabela 3):

- hiperandrogenismo (hirsutismo e/ou hiperandrogenemia)
- disfunção ovárica (oligo/anovulação e/ou ovários poliquísticos na ecografia)
- exclusão de outras causas de hiperandrogenismo

Há outras características típicas das doentes com SOP que, não sendo critérios diagnósticos, devem ser pesquisadas, tais como:

- obesidade
- dislipidemia
- alterações da secreção das gonadotrofinas (LH : FSH > 2 : 1)
- insulinoresistência

3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O objetivo do tratamento da SOP prende-se com o controlo das alterações a curto e longo prazo, que a seguir se nomeiam:

- Alterações menstruais
- Hiperandrogenismo
- Infertilidade
- Risco de hiperplasia/carcinoma do endométrio
- Risco de diabetes tipo 2
- Risco cardiovascular

A base do tratamento passa pela alteração do estilo de vida, com vista à redução da insulinoresistência, seja através da perda ponderal, correção de hábitos nutricionais, implementação de rotina de exercício físico ou, mesmo, recurso a cirurgia bariátrica.

Critérios necessários para o diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico segundo a classificação da <i>Androgen Excess and PCOS Society</i>	
Hiperandrogenismo	Hirsutismo Acne Alopécia androgénica
Hiperandrogenemia	Testosterona livre > 150 ng/dL Sulfato de dihidroepiandrosterona > 700 ng/dl
Disfunção ovárica	Oligomenorreia Amenorreia Polimenorreia (excluir outras causas de anovulação crónica: dosear TSH e Prl)
Ovários poliquísticos	Ecografia: ovários com ≥ 12 folículos/ovário, com 2-9 mm cada folículo ou ovários com volume > 10 ml
Outras causas de hiperandrogenismo	Hiperplasia congénita da suprarrenal, tumor secretor de androgénios, síndrome de insulinoresistência, síndrome de Cushing, hirsutismo idiopático

Tabela 3. Critérios necessários para o diagnóstico da Síndrome do Ovário Poliquístico segundo a classificação da *Androgen Excess and PCOS Society* (TSH: *thyroid-stimulating hormone*; Prl: prolactina).

As alterações menstruais e risco de hiperplasia e carcinoma endometriode do endométrio podem combater-se com recurso a progestativo cíclico, progestativo contínuo, estroprogestativo ou sistema intrauterino de libertação de levonorgestrel. Note-se que o uso de estroprogestativo pode ser mais eficaz no combate ao hiperandrogenismo, por aumentar os níveis circulantes de *sex hormone-binding globulin* (SHBG), contribuindo assim para a diminuição do nível de androgénios circulantes. O uso de metformina pode também ter um papel importante no combate à insulinoresistência.

O hirsutismo pode ser controlado com recurso a depilação definitiva, ao uso de estroprogestativos ou medicamentos antiandrogénicos (espironolactona, acetato de ciproterona, flutamida).

No que respeita à infertilidade, esta pode estar comprometida quer pela anovulação, quer pela alteração da qualidade ovocitária, quer pela própria qualidade do endométrio. Há possibilidade de se recorrer à indução da ovulação e também a uma técnica cirúrgica – *drilling* ovárico – que destrói parcialmente a granulosa luteinizada e a teca hiperplásica da periferia dos ovários, diminuindo temporariamente o hiperandrogenismo, mas em nada melhorando a insulinoresistência subjacente à síndrome. Constitui uma solução temporária que, ainda assim, poderá ser válida em doentes selecionadas.

Deve haver ainda cuidado no diagnóstico e controlo de eventual síndrome metabólica, muitas vezes coexistente com a SOP (hipertensão arterial, insulinoresistência, dislipidémia, obesidade). Uma

correta e completa abordagem e tratamento desta síndrome, pode exigir a atuação complementar da ginecologia, dermatologia, pediatria, endocrinologia e cardiologia.

Conclui-se portanto, que esta síndrome estará subdiagnosticada, muitas vezes mascarada e também controlada com o uso de contraceptivos hormonais, frequente na população em idade fértil, constituindo um problema quando há desejo de gravidez. Por outro lado, é importante referir que o diagnóstico desta síndrome deverá funcionar como marcador de risco futuro de doença cardiovascular e metabólica, para além de tumores estrogénio-dependentes, como o cancro do endométrio, servindo como ponto de sensibilização e motivação da paciente para uma alteração precoce e sustentada do estilo de vida. Estas alterações trarão outros benefícios, para além da melhoria da saúde ginecológica.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19:41–47.
- Taylor HS. et al. (2019). Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.

Capítulo 8.
Hemorragias Uterinas
Anormais

8

Margarida Figueiredo Dias

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-8396-2667>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_8

1. DEFINIÇÃO

Hemorragias uterinas anormais (HUA) consistem em hemorragias não relacionadas com a menstruação (metrorragias) ou em hemorragias menstruais muito abundantes e/ou muito prolongadas (menorragias).

Em determinadas circunstâncias as duas condições podem estar associadas (menometrorragias) e, nestes casos, mulheres em idade fértil apresentam hemorragias menstruais anormais, muito abundantes e/ou prolongadas, além de hemorragias uterinas intermenstruais de abundância e duração variáveis (Figura 1).

As hemorragias uterinas anormais podem igualmente surgir fora da fase fértil da vida da mulher. Desta forma, podem ocorrer na pré-menarca ou perimenarca e designam-se por metrorragias da puberdade, ou na pós-menopausa e passam a designar-se por metrorragias da pós-menopausa.

Apesar de as metrorragias da puberdade poderem ter uma origem estrutural ou orgânica, elas são maioritariamente funcionais, por imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Ao contrário, as metrorragias da pós-menopausa são sempre de origem orgânica ou estrutural.

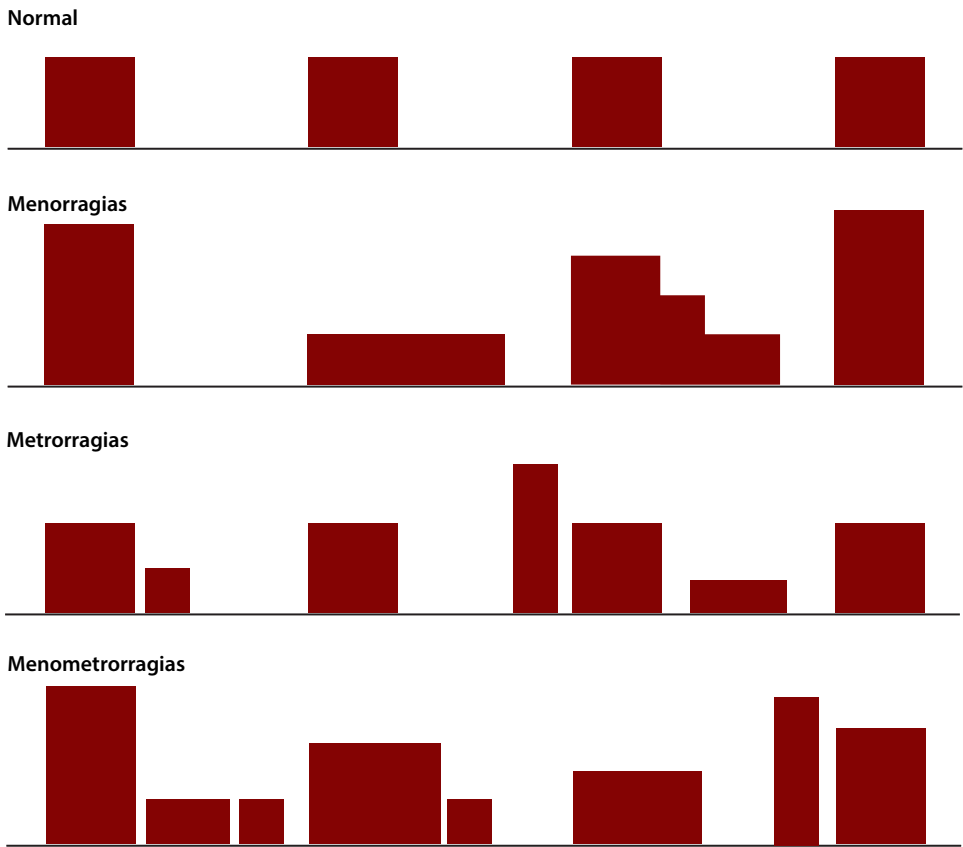


Figura 1. Esquematização de hemorragias uterinas anormais em idade fértil e sua relação com as hemorragias menstruais.

2. EPIDEMIOLOGIA

Não existem dados epidemiológicos que nos permitam avaliar a incidência e prevalência de HUA. Nos países desenvolvidos elas representam uma parcela importante das consultas e urgências de Ginecologia, estimando-se que sejam responsáveis por 20% da totalidade das consultas ginecológicas e que 25% de todos os procedimentos em Ginecologia se devam à ocorrência e necessidade de estudo e tratamento de HUA.

No entanto, é necessário estabelecer *ab initio* o diagnóstico diferencial com outras hemorragias que podem ser confundidas com hemorragias uterinas pela própria doente ou, até, por profissionais de saúde.

Existem hemorragias que são interpretadas pela doente como uterinas mas que têm origem no trato urinário ou no trato digestivo, exteriorizando-se pela uretra (ie, carúncula uretral, litíase urinária, pólipos uretrais, tumores, entre outros) ou pelo ânus (hemorroidas, fissuras ou lacerações anais, tumores, entre outros).

O diagnóstico diferencial ginecológico das HUA deve estabelecer-se com outras hemorragias que se exteriorizam pela vulva, não tendo origem na cavidade endometrial. Desta forma, alterações estruturais e orgânicas com origem no colo, na vagina e na vulva devem ser consideradas: tumores benignos e malignos, úlceras hemorrágicas, lacerações, traumatismos, infeções, entre outros devem ser devidamente considerados no estudo da doente que se apresenta na consulta ou na urgência por hemorragia genital.

3. CLASSIFICAÇÃO

A classificação das HUA não tem sido um assunto consensual e existem ainda muitas controvérsias e insuficiências nesta área.

Atualmente encontra-se em vigor a classificação proposta pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) que, num esforço de uniformização da terminologia e nomenclatura a nível mundial, com o objetivo primordial de facilitar o diálogo entre clínicos e investigadores e, mesmo, entre médicos de Medicina Geral e Familiar e especialistas de Ginecologia, estabeleceu a subdivisão das HUA em dois grupos principais, orgânicas e funcionais.

Esta classificação passou a designar-se por PALM-COEIN, traduzindo as iniciais das principais etiologias das HUA e dividindo-as em dois grupos: PALM as hemorragias uterinas de origem estrutural e COEIN de origem não estrutural (Figura 2).

De referir que esta classificação foi estabelecida apenas para as HUA em idade fértil e em mulheres não grávidas, não estando incluídas, portanto, as metrorragias da puberdade ou da pós-menopausa, nem as HUA decorrentes da gravidez, qualquer que seja a idade gestacional.

Na classificação PALM-COEIN também não há distinção entre menorragias e metrorragias, sendo indiferenciadamente consideradas HUA e, no grupo COEIN existem “Causas ainda não classificadas” (N – *not yet classified*) que podem incluir tudo aquilo que não está incluído.

É, portanto, uma classificação com insuficiências e imperfeita mas, até ao momento, a mais completa e prática classificação clínica das hemorragias uterinas.

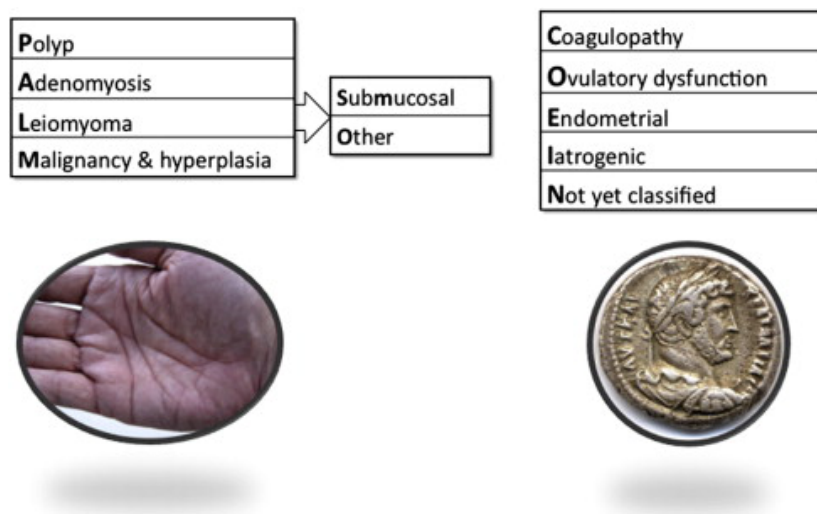


Figura 2. Classificação “PALM COEIN” das Hemorragias Uterinas Anormais em idade fértil, não relacionadas com a gravidez (FIGO, 2011).

4. CAUSAS ESTRUTURAIS DE HUA

As causas estruturais de HUA incluem

- miomas uterinos (intersticiais e submucosos)
- adenomiose
- hiperplasia e pólipos do endométrio
- endometrite
- atrofia endometrial
- carcinoma do endométrio

Além destas causas com origem na cavidade uterina, deveremos considerar as patologias estruturais do colo, da vagina e da vulva.

4.1. Miomas

Os miomas ou leiomiomas ou fibromas ou fibroleiomiomas uterinos são as causas estruturais mais frequentemente responsáveis por HUA em

idade fértil. Apenas os miomas intersticiais ou intramurais e os miomas submucosos (Figura 3) são suscetíveis de causar hemorragias uterinas anómalas, já que os miomas subserosos poderão causar outros sinais e sintomas (dor, compressão de estruturas adjacentes, necrose por torção do pedículo) mas, isoladamente, nunca são causa de HUA.

As menstruações muito abundantes e/ou prolongadas (menorragias) são as principais queixas hemorrágicas nesta patologia, mas podem estar presentes metrorragias (principalmente associadas aos miomas submucosos) (Figura 4) ou uma associação das duas, menometrorragias, particularmente quando coexistem os dois tipos de miomas ou quando ocupam uma grande superfície do miométrio com crescimento para a cavidade (Figura 5). Mais raramente os miomas podem ser causa de coitorragias, particularmente quando se exteriorizam no canal cervical através de um longo pedículo, designando-se por miomas “paridos”.

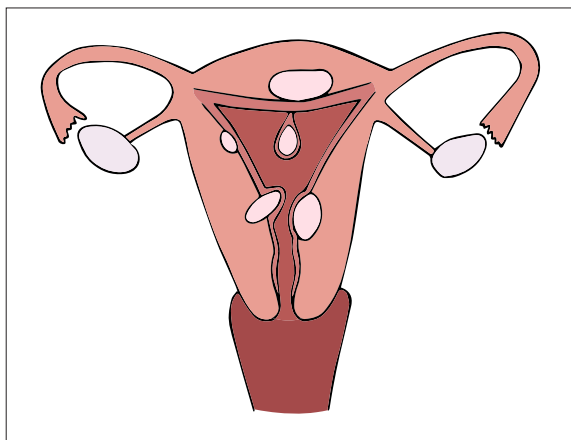


Figura 3. Representação esquemática de útero com miomas intersticiais e submucosos.

As HUA podem acompanhar-se de outras queixas, nomeadamente algias pélvicas cíclicas (dismenorreia), acíclicas ou crônicas, infertilidade, desconforto abdominal, sensação de peso pélvico, sintomas decorrentes de compressão da bexiga ou do reto, entre outros.

No entanto, cerca de 50% de todos os miomas são achados ecográficos em mulheres totalmente assintomáticas.

4.2. Adenomiose

A adenomiose é uma entidade caracterizada pela existência de tecido endometrial (glândulas e estroma) no seio do miométrio (Figura 6). Pode coexistir com a endometriose e é tipicamente uma condição ginecológica da idade fértil mais avançada, entre os 30 e os 50 anos.

Caracteriza-se por hemorragias uterinas anormais sob a forma de menorragias, acompanhadas geralmente de algias pélvicas cíclicas (dismenorreia), podendo ainda encontrar-se um

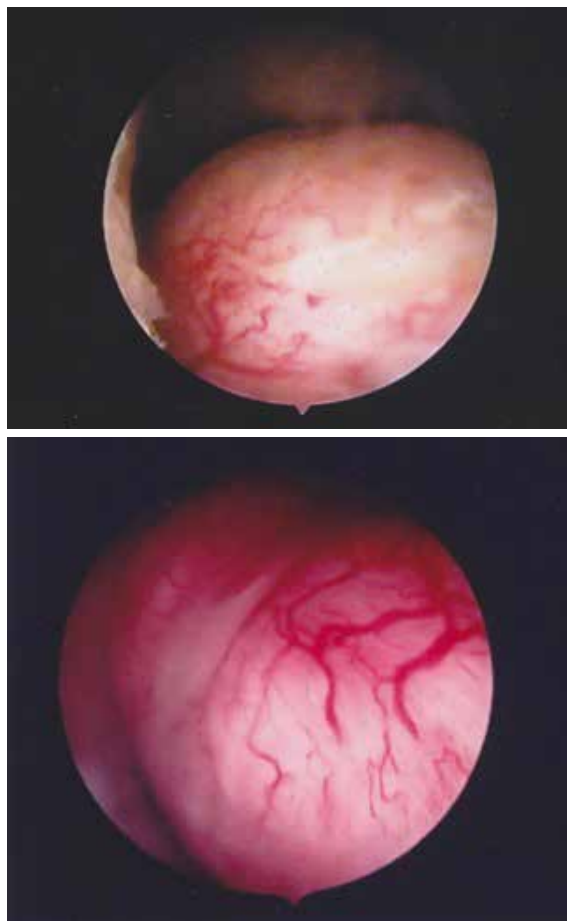


Figura 4. Imagens histeroscópicas de miomas submucosos.



Figura 5. Volumoso mioma intersticial ou intramural, com componente submucoso e subseroso em peça operatória de histerectomia total.

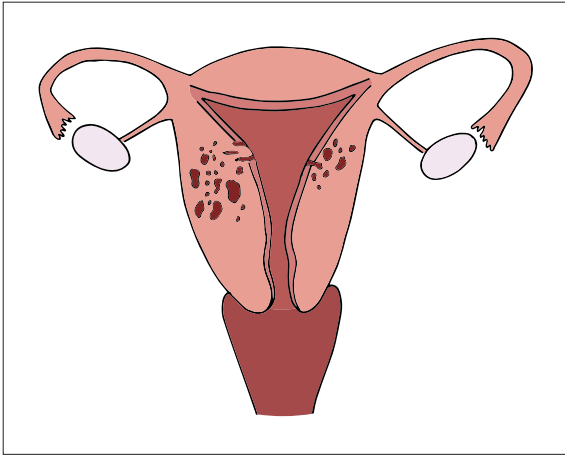


Figura 6. Representação esquemática de adenomiose.

útero globoso ao toque e queixas de distensão abdominal. As menorragias são, por vezes, muito intensas, abundantes e arrastadas no tempo, chegando a condicionar anemia grave, podendo necessitar de transfusão de concentrado eritrocitário e de suplementação com ferro.

De referir que cerca de 1/3 das mulheres com adenomiose são totalmente assintomáticas, sendo esta doença um achado histológico em histerectomias efetuadas por outros motivos.

4.3. Hiperplasia e pólipos do endométrio

Ambas as condições patológicas estruturais decorrem da estimulação estrogénica mantida sem a devida contraposição pela progesterona. Podem ocorrer em qualquer fase da vida fértil da mulher e, muito particularmente, na perimenopausa em que os ciclos anovulatórios condicionam um hiperestrogenismo relativo.

Estão ainda presentes em algumas mulheres na pós-menopausa em que pode existir uma produção estrogénica anormal por conversão

periférica dos androgénios pela enzima aromatase, particularmente em mulheres obesas ou, mesmo, numa situação de pré-malignidade, tal como a hiperplasia atípica que precede o carcinoma do endométrio.

Tanto a hiperplasia como os pólipos (Figuras 7, 8, 9 e 10) podem ser totalmente assintomáticos

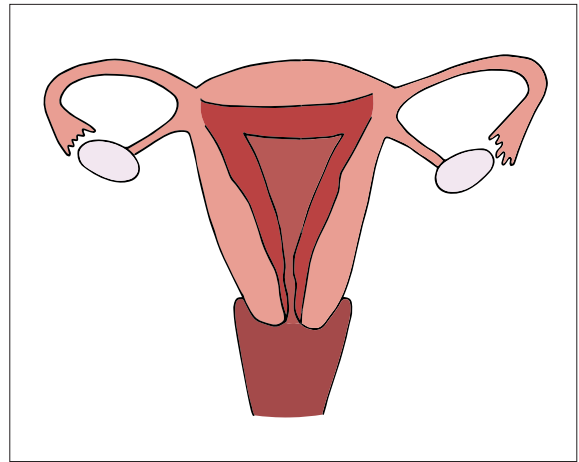


Figura 7. Representação esquemática de hiperplasia uterina.



Figura 8. Imagem histeroscópica de hiperplasia polipoide.

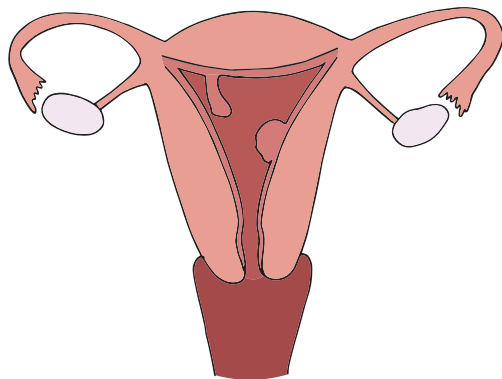


Figura 9. Representação esquemática de pólipos da cavidade endometrial; pólipo sésil no bordo esquerdo da cavidade e pólipo pediculado no fundo uterino.

mas a sua manifestação mais frequente consiste em hemorragias uterinas anormais, geralmente sob a forma de pequenas metrorragias, tipo “spotting”, com características muito diversas. No entanto, menorragias e menometrorragias podem também estar presentes, assim como coitorragias no caso de pólipos “paridos”.

4.4. Endometrite

A endometrite ou infeção do endométrio é uma condição bastante rara na mulher em idade fértil, dado que o endométrio possui eficazes mecanismos de defesa contra os micro-organismos que irão infetar preferencialmente as tubas.

Na menopausa o endométrio apresenta maior suscetibilidade às infeções e pode infetar, originando uma endometrite que se manifesta por metrorragias com cheiro desagradável, ou mesmo fétido, leucorreia purulenta e fétida e dor

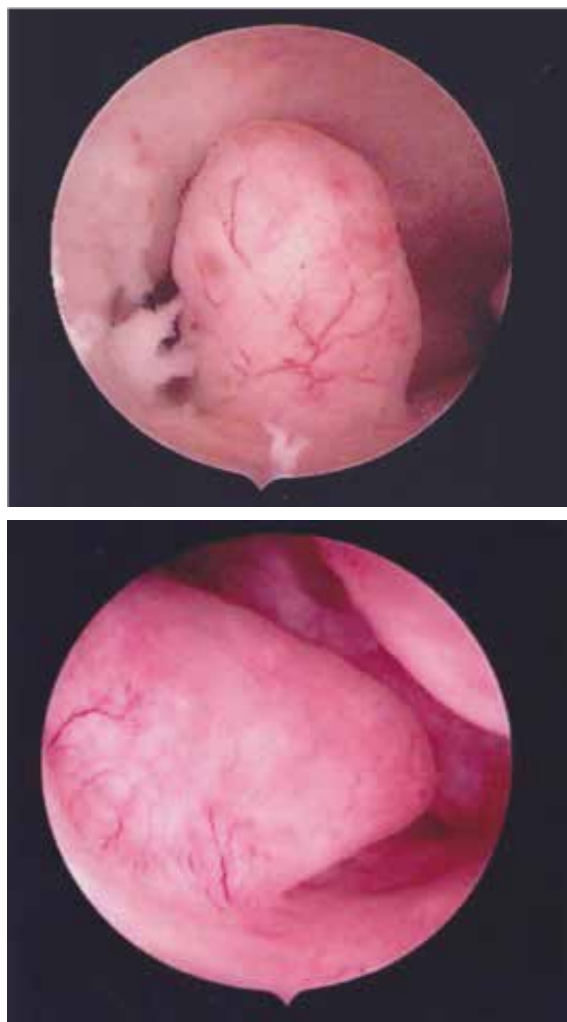


Figura 10. Imagens histeroscópicas de pólipos da cavidade endometrial.

pélvica. Se não tratada eficaz e atempadamente a endometrite pode conduzir a infeção tubo-ovárica, abscesso e peritonite pélvica.

4.5. Atrofia endometrial

A atrofia do endométrio é uma condição habitual nas mulheres pós-menopáusicas dado

o estado de hipoestrogenismo avançado e prolongado e constitui a causa mais frequente de hemorragias uterinas nesta época da vida (Figura 11). As hemorragias uterinas anormais ocorrem por sangramento dos vasos do córion, podendo ser discretas, de pequena quantidade ou atingir volumes consideráveis, apresentando-se tipicamente de sangue vivo, com ou sem coágulos, não acompanhadas de dor ou outros sinais e sintomas sistémicos. A nível local é frequente estas doentes apresentarem uma atrofia acentuada da pele e mucosa vulvovaginal, queixas de desconforto, prurido e secura vulvares e dispareunia superficial (vulvovaginal) acentuada com eventual ocorrência de coitorragias.

A atrofia endometrial surge particularmente em mulheres com hipoestrogenismo acentuado, geralmente magras, com privação hormonal prolongada por idade mais avançada ou devida a menopausa precoce.

O diagnóstico de atrofia endometrial numa mulher pós-menopáusica deve colocar-se sempre que existem sinais evidentes de hipoestrogenismo

e uma diminuição significativa da espessura do endométrio na ecografia, geralmente referida como igual ou inferior a 4 mm.

4.6. Carcinoma do endométrio

Não é a causa mais frequente de HUA na pós-menopausa mas é a causa mais grave. O carcinoma do endométrio é o tumor maligno ginecológico mais frequente nos países desenvolvidos e o 2.º cancro ginecológico mais frequente em todo o globo.

Habitualmente apresenta um bom prognóstico devido à sua deteção precoce, em estádios iniciais potencialmente curáveis. O principal motivo deste diagnóstico precoce é o facto de cerca de 90% das doentes apresentarem hemorragias uterinas anormais numa fase inicial do tumor (Figuras 12 e 13). As metrorragias pós-menopausa nas doentes com carcinoma do endométrio, embora possam ser de sangue vermelho vivo, mais ou

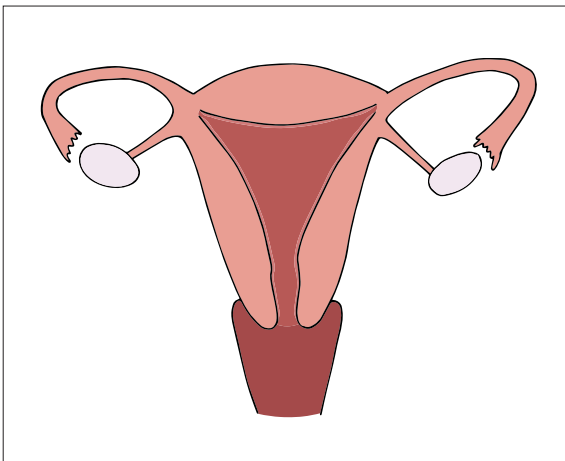


Figura 11. Representação esquemática de atrofia endometrial.

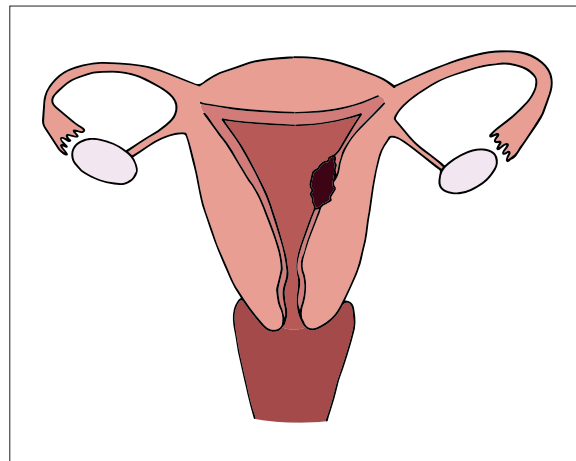


Figura 12. Representação esquemática de carcinoma do endométrio em estágio inicial.

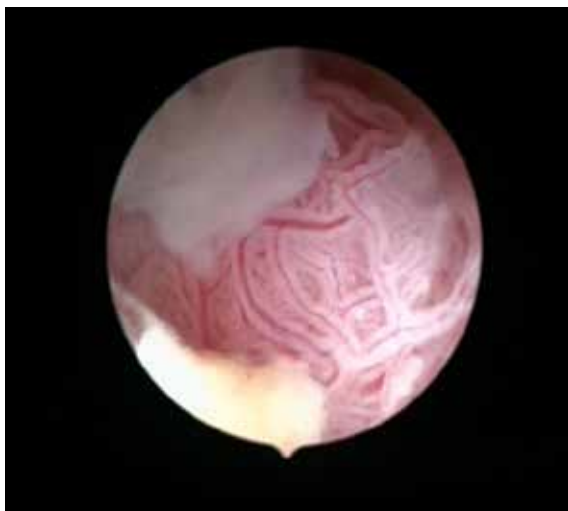


Figura 13. Imagem histeroscópica de carcinoma do endométrio.

menos abundantes, com ou sem coágulos, a maioria das vezes apresentam-se de uma forma discreta, tipo hidrorreia ligeiramente hemática, adquirindo um aspeto muito líquido, alaranjado ou rosado, designando-se por hemorragias tipo “água de lavar carne”. Não são geralmente acompanhadas por outros sintomas, embora numa percentagem variável se possam acompanhar de aumento do volume abdominal/distensão abdominal, aumento do volume uterino ao toque bimanual, dor pélvica de diversas características, formação tumoral aflorando ao exocolo (pseudopólipo) ou leucorreia purulenta. Cerca de 1 a 5% das doentes são completamente assintomáticas.

5. CAUSAS NÃO ESTRUTURAIS DE HUA

As causas não estruturais ou funcionais de HUA, segundo a classificação da FIGO, incluem todas as causas que não são diagnosticadas em imagiologia ou histopatologia.

- coagulopatias
- disfunções ovulatórias
- alterações endometriais
- causas iatrogénicas
- não classificadas

As causas não estruturais resumem-se, fundamentalmente, às causas de disfunção hormonal e causas hemorrágicas por alteração da coagulação por doença (coagulopatia) ou por medicação (iatrogénica).

É, então, evidente a necessidade de um interrogatório exaustivo com comorbilidades bem definidas, tais como a deficiência de fatores da coagulação, trombocitopenias de diversa índole, hemolinfopatias, hepatopatias, deficiência de vitamina K, entre outras.

O conhecimento absoluto de medicação habitual, ocasional ou accidental, com anticoagulantes, anti-agregantes plaquetares e vitamina E, entre outros, é fundamental. Neste ponto, não esquecer a toma crónica e prolongada de produtos naturais com ação direta ou indireta na coagulação tais como o ginkgo biloba, ginseng, gengibre, camomila e alho, entre outros.

Mas a causa principal de HUA não estruturais reside na disfunção hormonal resultante de três condições principais

5.1. Oligo-ovulação e anovulação

A oligo-ovulação e a anovulação são causa não orgânica de hemorragias uterinas anormais. Implicam a existência de ciclos anovulatórios que conduzem à presença de níveis inconstantes, não cíclicos de estrogénios séricos. Estes níveis

estrogénicos inconstantes são responsáveis por estimulação e proliferação irregular do endométrio. Inicialmente verifica-se o crescimento e desenvolvimento irregular e mantido no tempo, com aumento da espessura endometrial (endométrio proliferativo) sem contraposição da ação progesterónica e, portanto, sem o efeito secretor da mesma.

Neste caso, longos períodos de amenorreia podem ser seguidos de hemorragias irregulares e, por vezes, muito abundantes.

5.2. Defeito da fase luteínica

A fase luteínica dura, normalmente, cerca de 14 dias em cada ciclo; durante esta fase a progesterona produzida pelo corpo lúteo tem uma ação secretora no endométrio.

As doentes com defeito da fase luteínica apresentam uma insuficiência luteínica por regressão precoce do corpo lúteo, antes de 13 a 14 dias, condicionando hemorragias cíclicas mas com ciclos muito curtos que adquirem a designação de hemorragias uterinas anormais precisamente porque estas doentes têm menstruações muito frequentes e com interlúnios muito curtos.

5.3. Hemorragia periovulatória

A hemorragia periovulatória também designada por “spotting” da ovulação implica, tal como a anterior, a existência de ciclos ovulatórios. Na fase periovulatória, devido a uma súbita e anormal diminuição dos níveis séricos de estrogénios, a

doente experimenta uma hemorragia intercatamenial que coincide com a ovulação.

Esta metrorragia geralmente é escassa mas, por vezes, é relatada como uma hemorragia semelhante ao cataménio habitual.

6. CAUSAS DE HEMORRAGIAS UTERINAS ANORMAIS EM FUNÇÃO DA IDADE/ESTADO HORMONAL DA DOENTE

Uma forma clínica e mais prática de avaliar e estudar as HUA é a sua compartimentação em função da faixa etária e correspondente estado hormonal da doente.

Infância

As hemorragias uterinas anormais são muito raras na infância e, geralmente, estão relacionadas com doenças sistémicas, nomeadamente coagulopatias ou hemolinfopatias. A causa iatrogénica, traumática (abusos sexuais) e acidental (toma inadvertida de hormonas ou antiagregantes ou anti-coagulantes) deve ser sempre equacionada.

Puberdade e Adolescência

Na puberdade e adolescência, as perturbações da hemostase são igualmente uma causa a considerar, por patologia ou iatrogénicas. No entanto, nesta fase da vida da mulher, as perturbações hormonais sob a forma de oligo-ovulação ou anovulação (ciclos anovulatórios) adquirem a maior importância. Também os tumores do ovário produtores de estrogénios têm nestas idades a sua maior incidência e são causa de metrorragias.

Idade fértil

Em idade adulta, além das hemorragias uterinas de causa obstétrica, as causas estruturais ou orgânicas, particularmente os miomas submucosos e intersticiais, a adenomiose, os pólipos e a hiperplasia são as causas dominantes de HUA sob a forma de menorragias, metrorragias ou menometrorragias.

Perimenopausa

Na fase de perimenopausa que tem uma duração muito variável podendo ocorrer durante meses ou anos ou, em outras mulheres, não existir, mais uma vez adquirem a maior importância as HUA de causa hormonal. Ciclos anovulatórios frequentes conduzem a irregularidades menstruais, menorragias e metrorragias, podendo verificar-se, no intervalo destas, períodos de amenorreia mais ou menos prolongada.

Pós-menopausa

Finalmente, na pós-menopausa apenas são de considerar as HUA estruturais, além das hemorragias iatrogénicas e causadas por doenças associadas. Dentro das causas estruturais a atrofia do endométrio constitui a causa mais frequente, seguida das HUA iatrogénicas por terapêutica hormonal da menopausa. O carcinoma do endométrio é a 3.^a causa mais frequente e a causa mais grave, seguido da hiperplasia endometrial que surge particularmente em mulheres obesas.

A ecografia endovaginal e a histeroscopia adquirem a maior importância no estudo das HUA de causa estrutural, enquanto o estudo hormonal é fundamental na identificação de disfunção

ovulatória e o estudo analítico na determinação de outras patologias.

Em circunstâncias específicas outros exames de imagem podem complementar o estudo das causas estruturais, tais como a ressonância magnética pélvica, a tomografia computadorizada pélvica, a histerossonografia, entre outros. O estudo histológico é mandatório na suspeição de malignidade e na caracterização da lesão para orientação terapêutica.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 9. Dor Pélvica Cíclica

9

Ana Raquel Neves

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3417-5736>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_9

1. INTRODUÇÃO

A dor pélvica cíclica apresenta uma relação com a menstruação, podendo ser pré, trans ou pós-menstrual, e designa-se por dismenorrea. É habitualmente descrita como uma dor tipo cólica, muitas vezes acompanhada por cefaleias, náuseas, vômitos, diarreia e dor na região lombossagrada. A sua intensidade é variável, interferindo frequentemente com a qualidade de vida da mulher.

A dismenorrea deve ser distinguida da síndrome de Mittelschmerz, que designa a dor cíclica periovulatória que surge a meio do ciclo menstrual.

Podemos distinguir dois tipos de dismenorrea, dependendo da sua etiologia: dismenorrea primária, idiopática, e dismenorrea secundária, com uma etiologia clínica identificável. A Tabela 1 apresenta as principais diferenças entre ambas.

2. FISIOPATOLOGIA

Dismenorrea primária

Durante a fase secretora, sob a ação da progesterona, verifica-se um aumento da produção de prostaglandinas no endométrio, atingindo um pico com o início da menstruação. Durante a descamação endometrial ocorre a libertação destas prostaglandinas. Associadamente, a necrose das células endometriais promove um aumento do ácido araquidónico presente nas membranas celulares que constitui um substrato para a produção de prostaglandinas. As prostaglandinas estimulam de forma potente o músculo liso uterino, promovendo contrações intensas, com um aumento da

pressão intrauterina em cerca de 20 vezes relativamente à pressão basal. Em particular, a prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), exerce também uma ação no músculo liso extrauterino, sendo responsável pelas náuseas, vômitos e diarreia frequentemente associados à dismenorrea. Outra prostaglandina libertada a nível uterino é a prostaglandina E_2 (PGE_2), que exerce uma ação vasodilatadora e inibe a agregação plaquetar, sendo responsável pela menstruação abundante que acompanha com frequência as queixas algicas.

Dismenorrea secundária

As prostaglandinas também estão implicadas na fisiopatologia da dismenorrea secundária. No entanto, nestes casos, a fisiopatologia da dor está relacionada com a alteração clínica subjacente.

3. HISTÓRIA CLÍNICA

A história clínica tem por objetivo a identificação de possíveis causas de dismenorrea secundária. Um diagnóstico de dismenorrea primária deve ser estabelecido apenas após exclusão da existência de uma causa clínica, orgânica ou não orgânica.

3.1. Anamnese

A doente com **dismenorrea primária** tipicamente refere uma dor tipo cólica, cíclica, difusamente localizada aos quadrantes abdominais inferiores, por vezes com irradiação lombar e/ou para as coxas, e coincidente com os primeiros dias da menstruação. É frequente a presença

	Dismenorreia primária	Dismenorreia secundária
Causa	Idiopática	Endometriose Tumores pélvicos Aderências pélvicas Doença inflamatória pélvica Adenomiose Leiomiomas uterinos Contracetivos intrauterinos Infecções pélvicas Lesões cervicais Pólipos endometriais Obstrução do trato de saída (anomalias müllerianas, imperfuração himenial, estenose cervical) Causas não ginecológicas Psicogénica
Outros sintomas associados	Náuseas Vómitos Diarreia Cefaleias Irradiação para a região lombossagrada e/ou coxas	Dispareunia Disúria Disquézia Hemorragia uterina anormal Infertilidade
Início	Primeiros 3-6 ciclos após menarca (após estabelecimento de ovulação regular). Tende a melhorar com a idade	Tardio (excepto nos casos de obstrução do trato de saída relacionados com anomalias müllerianas ou imperfuração himenial, nos quais os sintomas têm início com a menarca)
Fatores de risco	Menarca precoce Períodos menstruais longos Tabagismo Índice de massa corporal elevado	Fatores inerentes à patologia de base
Fatores associados com melhoria	Paridade	Fatores inerentes à patologia de base

Tabela 1. Diferenças entre dismenorreia primária e secundária.

de sintomas associados como náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias e dor na região lombossagrada. Fatores de alívio incluem a posição fetal e a aplicação de calor nos quadrantes abdominais inferiores.

Nas doentes com **dismenorreia secundária**, a dor surge habitualmente antes da menstruação,

mantém-se durante o período menstrual e pode prolongar-se após o seu termo. A presença de sintomas ginecológicos associados, como leucorreia purulenta, hemorragia uterina anormal, infertilidade, sensação de peso pélvico ou aumento do volume abdominal, é também sugestiva de uma alteração estrutural.

3.2. Antecedentes pessoais

É importante questionar a paciente quanto a antecedentes de doença inflamatória pélvica ou de cirurgias abdominais, que deverão levantar a suspeita de aderências pélvicas.

Relativamente aos antecedentes médicos, deve ser registada história de patologia psiquiátrica e abuso sexual, bem como patologias que possam indicar uma causa não ginecológica para a dor, nomeadamente do foro gastrointestinal ou urinário.

3.3. Exame físico

Nas pacientes com dismenorreia primária o exame objetivo será normal. Nos casos de dismenorreia secundária, o exame ginecológico pode ser elucidativo quanto à etiologia:

Inspeção

A inspeção pode revelar a presença de um hímen imperfurado ou de alterações vulvares sugestivas de anomalias müllerianas.

Exame ao espéculo

A presença de leucorreia é sugestiva de uma causa infecciosa. A visualização de nódulos pigmentados no epitélio vaginal, no colo do útero ou no fundo de saco posterior deve levantar a suspeita de endometriose.

Deve ser confirmada a presença do colo uterino e vagina, que podem estar ausentes em situações de anomalias müllerianas, bem como avaliada a presença de septos vaginais.

Palpação

A palpação uterina bimanual pode revelar a presença de um útero aumentado de volume, de contornos irregulares, sugestivo de leiomiomas uterinos, ou de um útero globoso, de superfície regular e consistência amolecida, com desconforto à palpação, sugestivo de adenomiose.

A presença de nódulos palpáveis na vagina, no fundo de saco posterior e ao longo dos ligamentos úterossagrados, associada a um útero com mobilidade reduzida e, frequentemente, em retroversão, deve levantar a suspeita de endometriose. Outras causas de mobilidade uterina reduzida incluem a presença de aderências pélvicas resultantes de cirurgias prévias ou sequelas de doença inflamatória pélvica.

A palpação das áreas anexiais pode revelar a presença de uma massa anexial ou desencadear dor, sugestiva de doença inflamatória pélvica.

4. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Os exames complementares de diagnóstico devem ser dirigidos à investigação das causas suspeitas de dismenorreia secundária.

A **ecografia transvaginal** é um exame acessível e não invasivo, constituindo o *gold standard* para a avaliação da pélvis feminina e permitindo o diagnóstico de algumas das causas mais frequentes de dismenorreia secundária como a endometriose, a adenomiose ou leiomiomas uterinos.

Em doentes com suspeita de obstrução do trato de saída relacionada com anomalias

müllerianas, a **ecografia transvaginal 3D** é o exame de referência para o estabelecimento do diagnóstico. Nos casos em que a via vaginal não é possível, a ecografia pélvica por via suprapúbica, a ecografia transretal ou a ressonância magnética (RM) pélvica podem auxiliar o diagnóstico.

Em doentes com dismenorreia secundária cuja ecografia transvaginal 2D ou 3D não sejam elucidativas, a **RM pélvica** e/ou a **laparoscopia** podem ser necessárias para o esclarecimento do diagnóstico.

Uma vez que as causas de dismenorreia secundária são igualmente causas de dor pélvica crónica não cíclica, os exames complementares de diagnóstico solicitados na sua investigação etiológica podem ser consultados no capítulo “Dor Pélvica Crónica”.

5. TRATAMENTO

5.1. Dismenorreia primária

Tratamento médico

O tratamento da dismenorreia primária tem como objetivo a diminuição da produção de prostaglandinas, responsáveis pela génese da dor. Esta pode ser alcançada através da administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que inibem a síntese de prostaglandinas, ou de contraceptivos hormonais, que inibem a ovulação e, assim, o estímulo ao aumento da produção de prostaglandinas.

Os **AINEs** são a terapêutica de eleição da dismenorreia primária e a ausência de resposta à terapêutica deve motivar a reconsideração do diagnóstico.

Os **contracetivos hormonais**, estroprogestativos ou progestativos isolados, têm também eficácia comprovada na melhoria da dismenorreia. Os estroprogestativos podem ser administrados em regime cíclico ou contínuo, sendo este último superior no alívio dos sintomas. Os progestativos isolados nas suas diferentes formas (oral, implante subcutâneo, injetável e sistema intrauterino) demonstraram também elevada eficácia no alívio da dismenorreia.

Os **agonistas da hormona libertadora das gonadotropinas** (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), ao inibirem o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, diminuem também a produção de prostaglandinas e, consequentemente, os sintomas algícos. No entanto, os efeitos secundários que lhes estão associados impedem a sua utilização por rotina.

Outras medidas que comprovadamente aliviam os sintomas incluem a aplicação de calor local, a prática de exercício físico, a estimulação elétrica nervosa transcutânea de alta frequência, a psicoterapia e a tranquilização da doente.

Tratamento cirúrgico

Nas doentes com sintomatologia grave refratária à terapêutica médica pode ser considerada a **neurectomia pré-sagrada**, que consiste na secção do plexo hipogástrico superior. Este tem uma localização retroperitoneal, adjacente à face anterior do sacro, pelo que deve ser considerado o risco de hemorragia intraoperatória, por lesão das estruturas vasculares adjacentes. Deve também ser considerado o risco de sequelas pós-operatórias, nomeadamente obstipação e retenção urinária.

A **histerectomia** constitui uma alternativa cirúrgica em doentes com sintomas refratários a

terapêutica médica e que tenham completado o seu projeto reprodutivo.

5.2. Dismenorreia secundária

Nos casos de dismenorreia secundária, o tratamento deve ser dirigido à causa estrutural. No entanto, quando o tratamento definitivo não é possível, a administração de AINEs e/ou contraceptivos hormonais é, geralmente, eficaz no alívio dos sintomas.

Bibliografia

- Burnett M, Lemyre M. Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. J Obstet Gynecol Can 2017; 39(7):585-595.
- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. Hum Reprod 2016; 31(1):2-7.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 10.
Dor Pélvica Crónica

10

Ana Raquel Neves

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3417-5736>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_10

1. INTRODUÇÃO

Dor pélvica crónica (DPC) define-se como uma dor não cíclica, com duração superior a 6 meses, localizada na pélvis, parede abdominal anterior ao nível ou abaixo do nível do umbigo, região lombossagrada ou nádegas, e cuja intensidade é suficiente para interferir com as atividades de vida diárias da paciente ou para motivar procura de cuidados médicos.

Estima-se que cerca de 15-20% das mulheres entre os 18 e os 50 anos apresentem dor pélvica crónica com duração superior a 1 ano.

2. HISTÓRIA CLÍNICA

A avaliação da doente com dor pélvica crónica deve partir sempre do pressuposto de que existe uma causa orgânica para a mesma, sendo a patologia não orgânica um diagnóstico de exclusão.

2.1. Anamnese

As características da dor devem ser exploradas, nomeadamente: circunstâncias de início e evolução temporal, a localização, a irradiação, o tipo de dor, duração e intensidade, fatores de alívio ou agravamento e sinais e sintomas associados (nomeadamente, febre, leucorreia, hemorragia uterina anormal, dispareunia, sintomas urinários ou gastrointestinais). A relação da dor com o ciclo menstrual é fundamental para a caracterização correta em dor pélvica cíclica ou não cíclica.

A presença de sintomas gastrointestinais associados deve levantar a suspeita da síndrome do intestino irritável, presente em 50-80% das doentes com DPC. Uma anamnese cuidada é fundamental no diagnóstico desta entidade, que se baseia nos critérios de Roma IV (dor abdominal recorrente com uma frequência média de pelo menos um episódio por semana durante os últimos 3 meses, associada a dois ou mais dos seguintes critérios: dor associada a defecação, a alteração da frequência do trânsito intestinal ou a alteração do aspeto das fezes).

A associação com sintomas urinários poderá indicar a presença de cistite intersticial, patologia inflamatória crónica da bexiga que se caracteriza por dor pélvica, urgência e aumento da frequência miccional, e dispareunia.

Na síndrome de congestão venosa, a dor apresenta um agravamento pré-menstrual, após ortostatismo prolongado e após o coito.

2.2. Antecedentes pessoais

Os antecedentes pessoais podem fornecer informações importantes sobre a etiologia da dor, em particular:

2.2.1. Antecedentes ginecológicos e obstétricos

Gravidezes e partos prévios estão associadas a prolapso dos órgãos pélvicos, síndromes dolorosas miofasciais do pavimento pélvico e patologia das articulações sacroilíacas. Nos partos por cesariana, a incisão de Pfannenstiel pode estar associada a lesão dos nervos ilioinguinal ou ilio-hipogástrico, condicionando dor na parede

abdominal anterior que pode durar vários anos após a cirurgia.

A síndrome de congestão pélvica é mais frequente em múltiparas, devido ao ingurgitamento venoso que ocorre no final da gravidez, com consequente incompetência das veias ováricas e formação de varizes pélvicas. Esta entidade resolve com a transição para a menopausa, o que favorece a teoria da ação venodilatadora dos estrogénios na sua fisiopatologia.

2.2.2. Antecedentes médicos

A depressão pode ser causa ou consequência de DPC. A DPC pode ser enquadrada no espectro das síndromes somáticas funcionais, que incluem a fibromialgia, a síndrome de fadiga crónica, os distúrbios da articulação temporomandibular ou a enxaqueca.

Antecedentes de abuso sexual apresentam uma associação significativa com a dor pélvica crónica, pelo que as doentes devem ser sempre questionadas relativamente às relações familiares, conjugais e sociais.

2.2.3. Antecedentes cirúrgicos

Cerca de 40% das doentes submetidas a laparoscopia diagnóstica por dor pélvica crónica com suspeita de etiologia ginecológica apresentam aderências como sequela de cirurgia abdominal prévia.

2.3. Exame físico

2.3.1. Exame geral

Inspeção

A marcha e a postura da doente devem ser avaliadas procurando eventuais posições

antálgicas, assimetrias posturais ou escoliose, sugestivas de patologia osteomuscular subjacente.

A parede abdominal anterior e regiões inguinais devem ser inspecionadas para pesquisa de cicatrizes de cirurgias prévias, que aumentam o risco de aderências ou de hérnias da parede abdominal, inguinais ou crurais. Com a doente em decúbito dorsal, o sinal de *Carnett*, que consiste na presença de dor na parede abdominal com a elevação das pernas ou da cabeça e dos ombros, é um sinal de dor miofascial. Pelo contrário, a dor com origem intra-abdominal tipicamente alivia com esta manobra. A manobra de Valsalva durante a elevação da cabeça pode ainda identificar diástase dos retos abdominais ou hérnias abdominais.

Doentes com síndrome dolorosa miofascial com atingimento dos músculos do pavimento pélvico tendem a sentar-se sobre uma das nádegas ou na extremidade do assento.

A pesquisa do reflexo anocutâneo permite assegurar a integridade do nervo pudendo.

Auscultação

A auscultação abdominal pode revelar um aumento dos ruídos hidroaéreos, sugestivo da presença de patologia gastrointestinal como a síndrome do intestino irritável ou doença inflamatória intestinal. Na presença de sopros deve proceder-se à investigação de patologia vascular.

Percussão

A presença de macicez ou de uma onda líquida sugerem ascite, presente nas situações de patologia maligna.

Palpação

A palpação abdominal superficial permite identificar pontos dolorosos ou pontos de endurecimento muscular relacionados com a síndrome dolorosa miofascial, enquanto a palpação profunda pode permitir o diagnóstico de patologia com origem visceral pélvica.

2.3.2. Exame ginecológico

Inspeção

O eritema vulvar e/ou do vestíbulo, sugere a presença de vulvite e/ou vestibulite, enquanto o adelgaçamento da pele vulvar está associado a situações de atrofia e líquen escleroso. A presença de varizes vulvares deve levantar a suspeita de uma síndrome de congestão pélvica coexistente.

Exame ao espéculo

A presença de leucorreia é sugestiva de uma causa infecciosa. A visualização de nódulos no colo do útero ou no fundo de saco posterior deve levantar a suspeita de endometriose.

Palpação

A nível vulvar, a pesquisa de pontos de pressão dolorosos no vestíbulo ou a utilização de um cotonete permitem identificar situações de hiperalgesia (sensibilidade aumentada a um estímulo doloroso) ou alodinia (dor desencadeada por um estímulo não doloroso).

A dor desencadeada pela palpação da parede vaginal anterior pode indicar uma cistite intersticial, enquanto a dor à pressão digital nos diferentes músculos do pavimento pélvico (ilio-coccígeo, pubococcígeo, puboretalis, coccígeo e obturador interno) deverá levantar a suspeita de

uma síndrome dolorosa miofascial. A palpação dolorosa do cóccix é sugestiva de coccidinia.

A palpação bimanual do útero reveste-se também de grande importância na investigação etiológica da dor pélvica. Um útero aumentado de volume, de contornos irregulares, sugere a presença de leiomiomas, enquanto um útero globoso, de consistência amolecida, levanta a suspeita de adenomiose. A dor à mobilização do colo pode indicar a presença de uma doença inflamatória pélvica (DIP) crónica, uma vez que 18-35% das doentes com DIP desenvolve DPC. A imobilidade uterina sugere a presença de tecido fibroso resultante de endometriose, aderências ou DIP. A palpação das áreas anexiais poderá ainda revelar a presença de uma massa anexial ou de dor, sugestiva de endometriose, patologia diverticular ou síndrome de congestão pélvica.

Por fim, o toque retal poderá fornecer informações importantes: a presença de sangue nas fezes ou de hemorroidas poderá sugerir uma etiologia gastrointestinal, enquanto a palpação de nodularidades no septo retovaginal é sugestiva de endometriose ou de patologia neoplásica.

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A lista de diagnósticos diferenciais de causa ginecológica e não ginecológica de DPC é extensa (Tabelas 1 e 2, respetivamente). Na maioria dos casos, a história clínica e o exame objetivo são esclarecedores na investigação da etiologia da DPC. No entanto, tendo em conta os múltiplos diagnósticos diferenciais desta entidade, o envolvimento de uma equipa multidisciplinar é frequentemente desejável na sua abordagem.

Endometriose¹
 Síndrome do ovário restante e Síndrome do ovário remanescente¹
 Neoplasias ginecológicas malignas¹
 Doença inflamatória pélvica crónica¹
 Síndrome de congestão pélvica¹
 Aderências pélvicas², quistos peritoneais pós-operatórios²
 Leiomiomas uterinos²
 Mesotelioma quístico benigno²
 Neoplasias benignas (quistos anexiais não endometrióticos, tumores anexiais benignos)³
 Adenomiose³
 Endometrite crónica³
 Dispositivos intrauterinos³
 Gravidez ectópica crónica³
 Estenose cervical³
 Alterações da estática do pavimento pélvico (prolapso uterino, retroversão uterina acentuada)³
 Pólipos endometriais ou cervicais³

Tabela 1. Diagnósticos diferenciais ginecológicos de dor pélvica crónica. ¹ Evidência de nível A (evidência científica consistente) de uma relação causal com dor pélvica crónica; ² Evidência nível B (evidência científica limitada) de uma relação causal com dor pélvica crónica; ³ Evidência de nível C (baseada na opinião de *experts*) de uma relação causal com dor pélvica crónica.

Causas Gastrointestinais	Causas Urológicas	Causas Neurológicas
Síndrome do intestino irritável ¹ Doença inflamatória intestinal ¹ Patologia maligna gastrointestinal ¹ Obstipação crónica ¹ Doença celíaca ² Doença diverticular ³ Hérnias inguinais/cruais ³	Cistite intersticial ¹ Cistite rádica ¹ Dor uretral ¹ Neoplasia do trato urinário ¹ Divertículos uretrais ² Dissinergia do detrusor ² Litíase do trato urinário ³ Infecção crónica do trato urinário ³ Carúncula uretral ³ Infecções urinárias recorrentes ³	Nevralgia do nervo pudendo/ ilioinguinal/ilio-hipogástrico/ genitofemoral ¹ Síndromes de compressão nervosa ¹ Disfunção neurológica ² Tumor da medula espinhal ou dos nervos sagrados ²
Causas Osteomusculares	Causas Psiquiátricas	Miscelânea
Dor miofascial da parede abdominal ou do pavimento pélvico ¹ Coccidinia ¹ Fibromialgia ¹ Síndrome dolorosa pélvica periparto ¹ Dor postural ¹ Hérnias discais ² Patologia osteodegenerativa ³ Compressão vertebral ³	Depressão ¹ Somatização ¹ Distúrbios do sono ² Doença bipolar ³ Antecedentes de abuso sexual ³	Herpes zoster ² Porfíria ² Febre familiar mediterrânica ³

Tabela 2. Diagnósticos diferenciais não ginecológicos de dor pélvica crónica. ¹ Evidência de nível A (evidência científica consistente) de uma relação causal com dor pélvica crónica; ² Evidência nível B (evidência científica limitada) de uma relação causal com dor pélvica crónica; ³ Evidência de nível C (baseada na opinião de *experts*) de uma relação causal com dor pélvica crónica.

4. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

4.1. Estudo analítico

Alguns exames analíticos poderão fornecer informações importantes sobre causas ginecológicas e não ginecológicas da dor:

Hemograma com leucograma e a avaliação da proteína C reativa são úteis na identificação de causas infecciosas.

A patologia tiroideia pode afetar a função urinária e gastrointestinal pelo que a hormona estimulante da tiroide (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) deve ser avaliada nas pacientes com estes sintomas.

O doseamento da hormona estimulante folicular (FSH, *follicle-stimulating hormone*) pode ser útil na suspeita da síndrome do ovário remanescente, que consiste na remoção incompleta de tecido ovárico. Nestas situações, os valores de FSH serão compatíveis com a presença de atividade ovárica numa paciente pré-menopáusia.

O teste imunológico de gravidez poderá estar indicado nas pacientes em idade fértil.

A avaliação da glicemia permite o diagnóstico de diabetes, reconhecida causa de dor neuropática.

A análise sumária de urina é útil no diagnóstico de uma etiologia urinária, nomeadamente litíase ou neoplasia do trato urinário.

A pesquisa de sangue oculto nas fezes é útil no diagnóstico de patologia gastrointestinal.

4.2. Microbiologia

A realização de uma urocultura é útil para exclusão de infeções recorrentes do trato urinário.

O estudo microbiológico de exsudatos cervicais ou vaginais permite a identificação de agentes responsáveis por doença inflamatória pélvica, nomeadamente *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* ou anaeróbios.

4.3. Exames de imagem

Entre os exames de imagem, a **ecografia transvaginal** é utilizada pelos ginecologistas de forma generalizada e permite a identificação de múltiplas causas ginecológicas de dor pélvica crónica como a endometriose, a síndrome de congestão pélvica, miomas ou patologia anexial. Trata-se de um exame acessível e não invasivo, constituindo o exame de primeira linha para o estudo da cavidade pélvica na mulher.

Outros exames de imagem como a **tomografia computadorizada** (TC) ou a **ressonância magnética** (RM) pélvicas podem ser necessários nas situações em que a ecografia transvaginal não é esclarecedora.

A **venografia pélvica** está indicada no planeamento de terapêutica interventiva para a síndrome de congestão pélvica.

Exames de imagem ou endoscópicos gastrointestinais ou urinários poderão ser necessários para o esclarecimento da etiologia da dor em doentes com sintomas relacionados.

4.4. Laparoscopia diagnóstica

Quando os exames complementares de diagnóstico não são esclarecedores relativamente à etiologia da dor, deverá ser realizada uma laparoscopia diagnóstica, uma vez que a identificação intraoperatória da etiologia da DPC em doentes com estudo pré-operatório normal é possível em dois terços dos casos. Por este motivo, a laparoscopia é considerada por muitos como o exame *gold standard* na investigação da DPC.

5. TRATAMENTO

O tratamento da DPC deve ser etiológico. No entanto, a investigação da sua causa constitui um desafio clínico que se reflete na dificuldade da abordagem terapêutica.

5.1. Medidas comportamentais

Um diário alimentar poderá ser útil na investigação da síndrome do intestino irritável ou nas situações de intolerâncias alimentares. O tratamento da cistite intersticial inclui também medidas alimentares, como a evicção de alimentos ácidos, cafeína, álcool e adoçantes artificiais.

5.2. Terapêutica médica

A terapêutica analgésica deve começar com analgésicos orais como o paracetamol ou

anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os analgésicos opioides devem ser reservados para situações refratárias ao tratamento de primeira linha.

A terapêutica antibiótica está indicada nas situações de doença inflamatória pélvica.

Nas situações de dor neuropática, a terapêutica com antidepressivos, como os antidepressivos tricíclicos, ou anticonvulsivantes, como a gabapentina ou a pregabalina, é eficaz no alívio dos sintomas.

Uma prova terapêutica com **supressores da ovulação**, como os estroprogestativos, progestativos isolados ou agonistas da hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), permite excluir patologia hormonodependente. Em geral, são mais eficazes no tratamento da dor pélvica cíclica. No entanto, podem ser eficazes em doentes com dor pélvica crónica relacionada com endometriose ou adenomiose. Em particular, os agonistas da GnRH parecem aliviar os sintomas da síndrome do intestino irritável, da síndrome de congestão pélvica e da cistite intersticial, situações com algum grau de mediação hormonal.

Nas pacientes com cistite intersticial, a instilação vesical de analgésicos, anti-inflamatórios, lidocaína ou dimetilsulfóxido, o único fármaco de instilação vesical aprovado no tratamento da cistite intersticial, é eficaz no alívio dos sintomas. Fármacos orais como anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos ou o polissulfato sódico de pentosano são também utilizados no alívio da dor.

Em doentes com patologia gastrointestinal, o uso de laxantes ou antidiarreicos é eficaz no alívio sintomático.

5.3. Terapêutica cirúrgica

O tratamento deve ser dirigido ao fator etiológico, nomeadamente, quistectomia, salpingectomia ou ooforectomia no caso de lesões anexiais, ou miomectomia nas pacientes com miomas sintomáticos.

Relativamente ao tratamento das aderências pélvicas, a sua lise parece resultar numa melhoria inicial dos sintomas. No entanto, a eficácia da adesiólise a longo prazo não foi demonstrada, pelo que não deve ser recomendada por rotina.

A histerectomia é eficaz no tratamento da DPC de causa uterina e parece melhorar os sintomas em algumas pacientes sem patologia uterina conhecida, embora cerca de 40% das pacientes sem patologia pélvica conhecida se mantenham sintomáticas após histerectomia. São fatores de risco para a persistência dos sintomas a idade jovem (inferior a 30 anos), patologia psiquiátrica e ausência de doença pélvica identificável. Esta opção terapêutica deve apenas ser considerada após exclusão de uma origem não ginecológica, falha de terapêutica médica e em doentes que tenham concluído o seu projeto reprodutivo. A realização de anexectomia concomitante deverá ter em conta a idade da paciente e a presença de patologia anexial.

Cirurgias de neurólise, como a nevrectomia pré-sagrada, que envolve a secção do plexo hipogástrico superior, são eficazes no tratamento da dor pélvica de localização central. No entanto, devem ser efetuadas por profissionais experientes tendo em conta o risco de hemorragia perioperatória e de complicações pós-operatórias, nomeadamente obstipação e retenção urinária.

5.4. Outras terapêuticas

A escleroterapia ou a embolização das veias ováricas está indicada nos casos da síndrome de congestão pélvica refratários a terapêutica médica. Os bloqueios nervosos, o *biofeedback*, a estimulação nervosa transcutânea ou a ablação LASER dos ligamentos úterossagrados, associadas ou não a psicoterapia, são alternativas terapêuticas no alívio da dor.

6. FOLLOW-UP

Devem ser programadas consultas regulares no sentido de avaliar a adaptação à terapêutica instituída, eficácia e eventuais complicações. Após controlo da dor, a doente deve ser incentivada a manter uma vigilância periódica, e não apenas em caso de agravamento dos sintomas, de forma evitar recidivas.

Bibliografia

- Casanova R. et. al (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 11.

Dor Pélvica Aguda

11

Margarida Figueiredo Dias

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-8396-2667>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_11

1. INTRODUÇÃO

A dor pélvica aguda consiste em dor súbita, de instalação rápida, geralmente de elevada intensidade, com duração variável, podendo regredir de forma espontânea ou necessitar de tratamento imediato. Esta dor pode ser acompanhada de:

- a) mecanismos reflexos nociceptivos: cardíacos, vasculares, nervosos, respiratórios, entre outros;
- b) sinais inflamatórios e/ou infecciosos: febre, leucocitose, elevação de VS e PCR, entre outros;
- c) estado de pré-choque ou choque.

2. ETIOLOGIA

A dor pélvica aguda pode ter uma origem ginecológica ou em outros órgãos e sistemas não ginecológicos.

As causas mais frequentes de dor pélvica aguda de origem ginecológica, frequentemente designada como ventre agudo ginecológico, consistem em complicações mecânicas, hemorrágicas ou infecciosas a nível do útero e anexos.

A rotura de gravidez ectópica, nomeadamente tubar ou ovárica, é uma das causas mais frequentes e graves de ventre agudo ginecológico, podendo conduzir ao estabelecimento rápido de hemoperitoneu e choque hemorrágico. Ao contrário, embora o abortamento possa causar dor pélvica aguda e pré-choque tem, habitualmente, um quadro clínico menos grave.

Além das complicações obstétricas referidas, as complicações ginecológicas mecânicas

(torção de anexo ou torção de mioma pediculado seguidos de isquémia e necrose), hemorrágicas (hemorragia e rotura de quisto do ovário ou de endometrioma) e infecciosas (doença inflamatória pélvica aguda, abscesso tubo-ovárico, endometrite grave) constituem-se como as causas principais de dor pélvica aguda de causa ginecológica.

Por vezes a dismenorreia adquire características de ventre agudo por elevada intensidade, assim como a dor periovulatória (síndrome de Mittelschmerz), podendo mimetizar um ventre agudo cirúrgico (Tabela 1).

A dor pélvica aguda pode ter origem não ginecológica e é necessário estabelecer o diagnóstico diferencial com outras causas, nomeadamente de etiologia urológica, gastrointestinal, músculoesquelética, vascular, neurológica, entre outras. Dada a elevada frequência de dor pélvica aguda de origem urológica (litíase urinária e infeção aguda do trato urinário) e gastrointestinal (apendicite aguda, diverticulite), estas possibilidades deverão ser obrigatoriamente contempladas no interrogatório e exame físico inicial. Um ventre agudo de elevada intensidade conduzindo ao choque deve evocar, além da rotura de gravidez ectópica, a possibilidade de situações de extrema urgência e gravidade como a perfuração de víscera oca, particularmente de ansa intestinal, a rotura de aneurisma ou a trombose de veia ovárica (Tabela 2).

3. AVALIAÇÃO CLÍNICA

A avaliação clínica da dor pélvica aguda, embora seja de extraordinário valor no estabelecimento rápido de hipótese de diagnóstico, da

CAUSAS GINECOLÓGICAS DE DOR PÉLVICA AGUDA
Rotura de gravidez ectópica Doença inflamatória pélvica aguda / abscesso tubo-ovárico Complicações de quisto do ovário: hemorragia, rotura Complicações de endometriose: rotura de endometrioma Torção de anexo com isquémia ou necrose Complicação de mioma subseroso / submucoso pediculado: isquémia, necrose Endometrite Dismenorreia grave Síndrome de Mittelschmerz

Tabela 1. Causas ginecológicas de dor pélvica aguda.

CAUSAS NÃO GINECOLÓGICAS DE DOR PÉLVICA AGUDA	
Urológica Litíase urinária Pielonefrite Cistite aguda Abscesso perirenal	Gastrointestinal Gastroenterite Apendicite aguda Obstrução intestinal Perfuração ansa intestinal Diverticulite Colite Doença Inflamatória Intestinal Isquémia mesentérica
Músculoesquelética Osteíte do osso púbico Fasceíte necrotizante Rotura muscular Hérnia encarcerada	Outras Rotura de aneurisma aorta abdominal Trombose da veia ovárica Tromboflebite pélvica Vasculite Cetoacidose diabética Porfíria aguda Violência ou agressão

Tabela 2. Causas não ginecológicas de dor pélvica aguda.

gravidade da patologia em causa, do grau de urgência em iniciar o tratamento e da necessidade de recorrer à cirurgia, nem sempre é fácil ou possível, devido à má colaboração da doente por sofrimento intenso e incapacitante ou, até, por estabelecimento súbito de estado de choque.

Como o próprio nome indica, as situações de ventre agudo exigem uma vasta experiência do clínico e um elevado grau de suspeição, nomeadamente no estabelecimento rápido e eficaz de diagnósticos que obrigam ao tratamento imediato, médico ou cirúrgico.

3.1. Anamnese

O interrogatório da doente deverá processar-se enquanto se procede ao exame físico e a alguns procedimentos complementares, numa tentativa de abreviar o tempo necessário ao estabelecimento de uma hipótese de diagnóstico e, desta forma, otimizar os resultados

No caso de se tratar de uma doente em idade fértil, a possibilidade de uma complicação de gravidez inicial, nomeadamente de rotura de gravidez extrauterina, deve ser de imediato eliminada. O interrogatório deve iniciar-se pela data da última menstruação, atividade sexual, método de contraceção habitualmente utilizado e eventual falha de método contraceptivo.

As características da dor e sinais e sintomas acompanhantes devem ser, sempre que possível, avaliados. As circunstâncias de início da dor e o tipo de dor, eventuais fatores desencadeantes, a localização e intensidade inicial, a duração e evolução temporal, eventual irradiação, além de fatores de alívio e agravamento, medicação efetuada no domicílio e quadros anteriores semelhantes serão indicações fundamentais no estabelecimento da gravidade do quadro clínico.

Os eventuais sinais e sintomas associados são de extrema importância não só no estabelecimento de diagnóstico diferencial como também na indicação de quadros urgentes ou emergentes. A dor intensa e súbita acompanhada de sudação, extremidades frias, taquicardia, hipotensão, sensação de desmaio ou perda de consciência, com ou sem hemorragia vaginal, evoca a possibilidade de ventre agudo hemorrágico; a dor pélvica aguda acompanhada de febre, cefaleias, náuseas e vômitos é particularmente evocativa de quadro séptico,

sendo de considerar a doença inflamatória pélvica com eventual rotura de abscesso tubo-ovário, particularmente se a doente referir a existência de leucorreia purulenta.

A referência de sinais ou sintomas urinários (disúria, polaquiúria, urgência, hematúria) ou digestivos (diarreia, obstipação, hemorragia digestiva) apontam para quadros patológicos do trato urinário ou digestivo, respetivamente. A existência de vômitos não é informativa, já que qualquer causa de ventre agudo, ginecológica ou outra, pode cursar com vômitos, particularmente não associados a náuseas.

O estabelecimento da relação da dor com o ciclo menstrual é fundamental nas mulheres em idade fértil, assim como a relação da dor com eventual manipulação uterina ou cirurgia recente.

É da maior importância não mascarar o quadro clínico com a administração imediata e intempestiva de analgésicos ou outras drogas, embora a estabilização da doente do ponto de vista hemodinâmico e hidroeletrólítico seja obrigatória. A necessidade de equipa multidisciplinar deverá ser considerada em quadros graves sugestivos de sepsis.

No caso de a doente não estar colaborante, a informação possível deverá ser colhida junto dos familiares ou acompanhantes.

3.2. Exame físico e exames complementares

O exame físico deverá ser efetuado com precisão e rapidez, tentando avaliar no mais curto período de tempo os sinais vitais, a possibilidade de gravidez e a estabilidade hemodinâmica.

A tensão arterial, frequência cardíaca, a temperatura axilar, a coloração da pele e mucosas e o estado de consciência deverão ser determinados de imediato.

O aspeto geral da doente, incluindo a expressão facial, diaforese, palidez e agitação poderão indicar um quadro intra-abdominal de elevada gravidade e requerendo urgência de atuação.

A inspeção e palpação abdominal e, muito particularmente infraumbilical, deverá ser sistemática, avaliando o grau de contratura ou defesa, os quadrantes mais afetados, a presença de distensão ou de massas tumorais volumosas. Eventual hérnia encarcerada, hepatoesplenomegalia ou circulação colateral evidente devem ser registadas, assim como eventuais sinais de violência ou agressão física.

A punção de veia periférica para colheita de sangue deverá ser feita sem demoras para avaliação dos parâmetros mais urgentes como o hemograma completo, o estado da coagulação, a glicemia, as provas de função renal e hepática, além da determinação da β -HCG no caso de doente em idade fértil. Os marcadores inflamatórios (VS e PCR) deverão igualmente ser determinados, assim como a realização de hemoculturas se indicado. Na veia puncionada deverá ser imediatamente colocado um soro ou expensor do plasma, consoante a indicação clínica, tendo em vista a reposição de volémia e eletrólitos, além da eventual necessidade de transfusão de componentes sanguíneos e/ou terapêutica intravenosa que venha a ser necessária.

A urina deverá ser colhida, se necessário através da colocação de sonda vesical, para teste imunológico de gravidez e determinação de parâmetros de infeção e urocultura. No caso

de choque hemorrágico ou choque séptico, a sonda vesical deverá ser mantida.

A avaliação ginecológica deverá ser efetuada sempre que possível, com inspeção dos genitais externos, seguida de exame ao espéculo, toque bimanual e ecografia transvaginal. Na maioria das situações de ventre agudo de causa ginecológica o diagnóstico será estabelecido desta forma, particularmente se utilizada a ecografia transvaginal, incluindo rotura de gravidez ectópica ou de quisto do ovário, doença inflamatória pélvica com salpinge ou abscesso tubo-ovárico, torção e necrose de mioma pediculado.

No caso de dor pélvica aguda de origem infecciosa no exame ao espéculo pode ser observada, em grande percentagem dos casos, a exteriorização através do canal cervical de um muco purulento ou verdadeira leucorreia amarela ou esverdeada, com cheiro fétido; a presença de ectropion infetado ou hemorrágico pode estar relacionada com infeção tubar ou endometrite por Chlamidia. Durante o exame ao espéculo o diagnóstico de torção de mioma submucoso pediculado (mioma parido) é estabelecido de imediato.

A presença de sangue na vagina poderá apontar para uma complicação obstétrica (abortamento incompleto ou gravidez ectópica). As doentes com rotura de gravidez ectópica podem apresentar uma metrorragia discreta de sangue vermelho vivo ou mais escuro por descamação endometrial; no entanto, a ausência de metrorragia não deve excluir a possibilidade de rotura de gravidez extrauterina.

No caso de hemoperitонеu por hemorragia e rotura de quisto do ovário ou de endometrioma, o exame ginecológico é muito dificultado por queixas acentuadas e defesa e o toque

desperta uma dor ainda mais aguda, particularmente no fundo de saco posterior ou, eventualmente, em uma das regiões anexiais nas quais poderá palpar-se uma massa ou apenas um empastamento.

As doentes com isquemia e necrose de mioma subseroso pediculado, consequência de torção do pedículo, podem evidenciar uma massa tumoral dura na pélvis, podendo ocupar uma das regiões anexiais, embora se possa localizar em posição anterior ou posterior ao útero ou na região superior (fundo do útero) ou no fundo de saco de Douglas. A palpação bimanual é extremamente dolorosa.

A ecografia transvaginal é um valioso instrumento de diagnóstico na dor pélvica aguda pelo acesso fácil, rápido e inócuo, por ser relativamente bem tolerada mesmo nestas condições, informativa e acessível em sala de urgência, não necessitando de qualquer preparação prévia e podendo ser realizada mesmo na presença de dor, infecção ou hemorragia vaginal. A maioria das causas ginecológicas de ventre agudo podem ser identificadas ou, no mínimo, suspeitadas em ecografia transvaginal, como é o caso de miomas subserosos pediculados em necrobiose, quistos

ováricos com hemorragia intraquística ou rotura de endometriomas, rotura de gravidez ectópica, salpinge (hematossalpinge ou piossalpinge) e abscessos tubo-ováricos. Por vezes apenas é visível um derrame peritoneal de abundância e ecogenicidade variáveis, podendo ser livre e em grande abundância ou encontrar-se coletado numa das regiões anexiais, periuterino ou no fundo de saco posterior.

Nos casos em que o derrame peritoneal é abundante, em que não é possível identificar a sua etiologia, em que a doente se encontra desequilibrada do ponto de vista hemodinâmico, em hipovolémia ou com anemia aguda a abordagem cirúrgica deverá ser equacionada sem demoras, recorrendo à laparoscopia ou laparotomia para o estabelecimento rápido e preciso de um diagnóstico etiológico (Tabela 3).

A ausência de sinais físicos ou ecográficos de patologia ginecológica, embora não deva excluir em definitivo uma causa desta origem, deverá obrigar à pesquisa de causa não ginecológica de ventre agudo.

Em todas as situações de ventre agudo, de origem ginecológica ou não ginecológica, é obrigatório identificar, com a maior brevidade

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO
Análises de sangue (hemograma, bioquímica, PCR, β -HCG, ...)
Exame rápido de urina (Combur Test, TIG)
Ecografia transvaginal
Laparoscopia
Outros: ECG, angio-TC, RM, Rx abdómen e pélvico, ...

Tabela 3. Exames complementares de diagnóstico na dor pélvica aguda; PCR – Proteína C Reativa; β – HCG – subunidade beta da Gonadotrofina Coriônica Humana; TIG – Teste Imunológico de Gravidez; ECG – Eletrocardiograma; angio-TC – Angio-Tomografia Computorizada; RM – Ressonância Magnética; Rx – Radiografia.

possível, situações a exigir intervenção cirúrgica ou médica imediata, assim como situações de pré-choque e quadros de peritonite com possibilidade de sepsis.

4. TRATAMENTO

O tratamento da dor pélvica aguda deverá ser etiológico e, preferencialmente, dirigido ao fator causal. No entanto, dado tratar-se, na maioria das vezes, de situações que requerem medidas imediatas, frequentemente é exigida uma atuação médica e/ou cirúrgica antes de estar estabelecida a causa direta e específica.

Tal como referido anteriormente, a prioridade é estabilizar a doente do ponto de vista hemodinâmico e hidroeletrólítico, através da administração de soros, expansores do plasma ou transfusões de concentrado eritrocitário sempre que necessário.

No caso de choque séptico as medidas de suporte de vida e o tratamento anti-infecioso são uma prioridade. O tratamento anti-infecioso deverá ser administrado o mais rápido possível, optando por antibióticos com ação em agentes microbianos aeróbios e anaeróbios, ou uma associação de antibióticos. O estado de imunidade da doente deverá ser avaliado e conhecido.

Os analgésicos e anti-inflamatórios apenas deverão ser iniciados depois de estabelecido o/os diagnósticos mais prováveis para evitar mascarar o quadro clínico.

Igualmente, poderão ser necessários anti-inflamatórios não esteroides e antieméticos. A doente deverá manter o repouso e a pausa alimentar está indicada, na maioria das vezes, para

a eventualidade da necessidade de intervenção cirúrgica urgente.

Finalmente, sempre que necessário, a opção de abordagem cirúrgica será considerada, nomeadamente nos casos de rotura de gravidez extrauterina, rotura de quisto do ovário/endometrioma de grandes dimensões com hemoperitонеu abundante e rotura de abscesso tubo-ovárico com peritonite séptica, além das situações de torção anexial ou torção de pedículo de mioma com necrose do mesmo. A laparoscopia, nestes casos, constitui a abordagem cirúrgica de 1.^a linha.

Nos casos de hemoperitонеu moderado poderá ser contemplada uma atitude expectante e conservadora, mantendo a doente monitorizada e em permanente observação.

O tratamento de doença inflamatória pélvica aguda, endometrite ou abscesso pélvico na ausência de rotura poderá consistir em tratamento médico intravenoso e monitorização evolutiva; na ausência de resposta positiva ou na presença de doença evolutiva, a cirurgia está indicada, não devendo ser protelada.

Em conclusão, embora o tratamento inicial seja constituído por medidas gerais de suporte e de estabilização da doente, logo que conhecida a causa do ventre agudo e o agente microbiano no caso de ventre agudo infeccioso, o tratamento deverá ser causal, dirigido ao agente etiológico, podendo consistir em tratamento médico, cirúrgico ou combinado.

Bibliografia

Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 12. Miomas Uterinos

12

Inês Gante

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3867-9867>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_12

1. INTRODUÇÃO

Os miomas uterinos são tumores benignos, sendo os tumores pélvicos mais comuns nas mulheres e a mais frequente indicação para histerectomia (30% do total).

Tipicamente surgem na idade reprodutiva, mas o pico de prevalência ocorre durante a 5.^a década de vida, estando presentes em quase 70% nas mulheres de raça branca e mais de 80% nas mulheres de raça negra aos 50 anos.

Embora a maioria sejam assintomáticos, podem ser causa de hemorragia uterina anormal (HUA), dor/pressão pélvica ou infertilidade.

2. HISTOPATOLOGIA

Os miomas uterinos são tumores benignos monoclonais com origem nas células musculares lisas do miométrio. São rodeados por uma pseudocápsula de fibras musculares comprimidas.

3. PATOGÉNESE

As hormonas esteroides têm um papel central na patogénese dos miomas. Os estrogénios podem induzir o seu rápido crescimento em situações com elevados níveis estrogénicos, como a gravidez. Pelo contrário, os baixos níveis estrogénicos associados à menopausa geralmente condicionam a cessação do crescimento tumoral e, até, alguma atrofia.

Embora os mecanismos exatos ainda sejam desconhecidos, os estrogénios poderão estimular

a produção de recetores de progesterona no miométrio; a progesterona ao ativar estes recetores estimula a produção de vários fatores de crescimento, condicionando o crescimento dos miomas. Assim, ao contrário do que estava anteriormente estabelecido, a progesterona (e não os estrogénios) parece ser a hormona mais importante na patogénese dos miomas uterinos.

4. CLASSIFICAÇÃO

De acordo com a sua localização anatómica os miomas são classificados em três principais subgrupos: submucosos, intramurais e subserosos. Com o objetivo de permitir uma classificação mais precisa, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) criou um sistema de classificação numerado (0-8) (Figura 1):

Miomas submucosos (FIGO tipo 0, 1, 2) – projetam-se para a cavidade endometrial.

Tipo 0 – totalmente na cavidade endometrial

Tipo 1 – estende-se em menos de 50% para o miométrio

Tipo 2 – estende-se em 50% ou mais para o miométrio

Miomas intramurais (FIGO tipo 3, 4, 5) – localizados na parede uterina; podem crescer o suficiente para distorcer a cavidade uterina ou a serosa.

Miomas subserosos (FIGO tipo 6, 7) – podem ter uma base larga (sésil) ou pediculada (Figura 2).

Outros (FIGO tipo 8) – por exemplo, com origem no colo uterino.

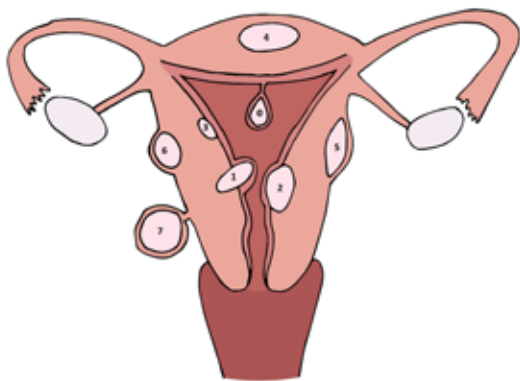


Figura 1. Classificação dos miomas uterinos de acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO): Tipo 0 – Submucoso, totalmente na cavidade endometrial; Tipo 1 – Submucoso com menos de 50% intramural; Tipo 2 – Submucoso com 50% ou mais intramural; Tipo 3 – Intramural, contacta com o endométrio; Tipo 4 – Totalmente intramural; Tipo 5 – Subseroso com 50% ou mais intramural; Tipo 6 – Subseroso com menos de 50% intramural; Tipo 7 – Subseroso pediculado.



Figura 2. Imagem laparoscópica de útero com múltiplos miomas subserosos.

5. FATORES DE RISCO

- Raça negra
- Nuliparidade
- Menarca precoce (antes dos 10 anos)
- Exposição *in utero* ao dietilestilbestrol
- Aumento marcado de peso na idade adulta
- Consumo exagerado de carnes vermelhas

- Défice de vitamina D
- Consumo de álcool
- Hipertensão arterial
- História familiar de miomas uterinos

6. SINTOMAS

A maioria dos miomas são de reduzidas dimensões e assintomáticos; no entanto, muitas das mulheres com miomas têm sintomatologia significativa com necessidade de tratamento.

Os sintomas são classificados em três principais categorias: hemorragias uterinas anormais, sintomas relacionados com o efeito de massa (como pressão, dor pélvica ou sintomas por compressão de estruturas adjacentes) e alterações da função reprodutora (como infertilidade ou complicações obstétricas).

Hemorragias uterinas anormais (particularmente sob a forma de hemorragia menstrual abundante, menorragia) – é o sintoma mais frequente, ocorrendo em 26-29% das doentes com miomas uterinos. Vários mecanismos são aceites como responsáveis pelas hemorragias uterinas: anomalias microscópicas e macroscópicas da vascularização uterina, alterações da hemostase endometrial, desregulação molecular dos fatores angiogénicos e alterações da contractilidade uterina. Tipicamente, o tipo de miomas que mais contribuem para as HUA do tipo menorragias são os submucosos por condicionarem distorção da cavidade endometrial; no entanto, também os miomas intramurais, quando se tornam mais volumosos, condicionam menorragias. Estas perdas hemáticas podem condicionar anemia

crônica (por déficit de ferro) e, mais raramente, anemia aguda. Excecionalmente, podem ocorrer coitorragias ou corrimento vaginal sero-hemático, em miomas “paridos”.

Sintomas relacionados com o efeito de massa – um útero miomatoso, que pode estar aumentado de volume e com contornos irregulares, pode causar sintomas específicos devido à pressão dos miomas em determinadas localizações: dor ou pressão pélvica, obstrução intestinal, obstrução do trato urinário ou compressão venosa. Sensação de dor ou pressão pélvica é o segundo sintoma mais comum nas mulheres com miomas uterinos, sendo habitualmente de intensidade crescente. Queixas de dispareunia profunda podem surgir nos miomas de grande volume, miomas subserosos localizados nos fundos de saco vaginais ou miomas “paridos”. Um grupo heterogêneo de sintomas urinários, incluindo, polaquiúria, dificuldade no esvaziamento vesical ou até hidronefrose podem também ocorrer, dependendo do tamanho e localização dos miomas. A nível intestinal pode ocorrer obstipação crônica e resistente, por pressão dos miomas sobre o reto, ou mesmo quadros suboclusivos. Por último, um útero muito aumentado de volume poderá comprimir a veia cava inferior, com edemas dos membros inferiores, síndrome varicosa uni ou bilateral e aumento do risco tromboembólico. Dado o seu tamanho, estes miomas são habitualmente palpáveis durante a palpação abdominal ou no exame ginecológico bimanual.

Infertilidade ou complicações obstétricas – os miomas podem interferir com a fertilidade pela distorção da cavidade endometrial ou pela

alteração da contractilidade uterina, condicionando, assim, alterações da implantação embrionária. Adicionalmente, estão associados a um aumento do risco de aborto, descolamento placentar, restrição de crescimento fetal, posição fetal anômala, parto pré-termo, maior necessidade de cesariana e elevado risco de hemorragia pós-parto.

Outros sintomas:

Dismenorreia – por aumento dos níveis de prostaglandinas, que condicionam aumento da contractilidade uterina.

Algias pélvicas agudas (ventre agudo ginecológico) – por exemplo, por torção de mioma pediculado, com consequente isquemia e necrose, ou degenerescência miomatosa.

7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de miomas uterinos é baseado no exame ginecológico ou em exames imagiológicos. Não é necessária a confirmação histológica para o diagnóstico de mioma uterino. No entanto, frequentemente o diagnóstico é incidental na sequência do estudo histológico do útero removido por outras indicações.

Ao **exame ginecológico**, os miomas habitualmente condicionam aumento do volume uterino e irregularidades no seu contorno. O tamanho do útero pode ser descrito tendo em consideração a altura do fundo do útero, comparando em “semanas de gravidez” (12 semanas é palpável imediatamente acima da sínfise púbica; 16 semanas entre a sínfise púbica e o umbigo; 20 semanas a nível do umbigo). Relativamente à consistência, um útero miomatoso é duro-elástico

e, habitualmente, mantém-se móvel ao exame bimanual. Um útero aumentado de volume que é fixo deverá levantar a suspeita de um processo inflamatório (como a endometriose) ou maligno (sarcoma uterino). Por vezes, miomas subserosos ocupam a região anexial, traduzindo-se por massas pélvicas duras e aparentemente independentes do útero, sendo difícil o diagnóstico diferencial com massas ováricas. Excepcionalmente, ao exame com espécúlo, poderá ser visível um mioma submucoso prolapsado através do orifício externo do colo uterino (“mioma parido”) ou um mioma cervical.

A **ecografia pélvica por via transvaginal** é o exame imagiológico de primeira linha para o diagnóstico e caracterização de miomas uterinos. Ecograficamente, os miomas traduzem-se tipicamente como massas arredondadas no miométrio, hipoeecogénicas, bem delimitadas, com sombras acústicas. A linha endometrial poderá estar distorcida na presença de miomas com componente submucoso. Poderão estar presentes áreas quísticas ou de calcificação em miomas em degenerescência. Perante um mioma com componente submucoso poderão ser usados exames complementares para a avaliar a cavidade endometrial (Figuras 3a, 3b e 4): histeroscopia, histerossonografia ou, excepcionalmente, histerossalpingografia. **Ressonância magnética** poderá ser útil para avaliar miomas muito volumosos, para planeamento cirúrgico (perante múltiplos miomas) ou se houver suspeita de adenomiose ou sarcoma uterino (Figura 5). Quando os exames complementares de diagnóstico, incluindo a ressonância magnética, não permitem o diagnóstico diferencial entre um mioma ou uma situação oncológica (como carcinoma do ovário) poderá ser necessário laparoscopia diagnóstica para esclarecimento.

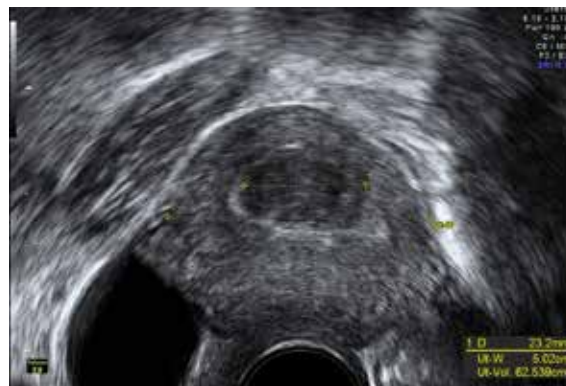


Figura 3a. Ecografia por via transvaginal com formação nodular hipoeecogénica na cavidade endometrial sugestiva de mioma submucoso.



Figura 3b. Histerossonografia que permite definir com maior precisão o mioma referido em Fig 3a – formação nodular hipoeecogénica, bem delimitada, sugestiva de mioma submucoso.



Figura 4. Histeroscopia diagnóstica revelando mioma submucoso totalmente na cavidade endometrial (Tipo 0 de FIGO), com pedículo na parede posterior da cavidade endometrial. De realçar também, junto ao fundo uterino, pólipos endometriais.

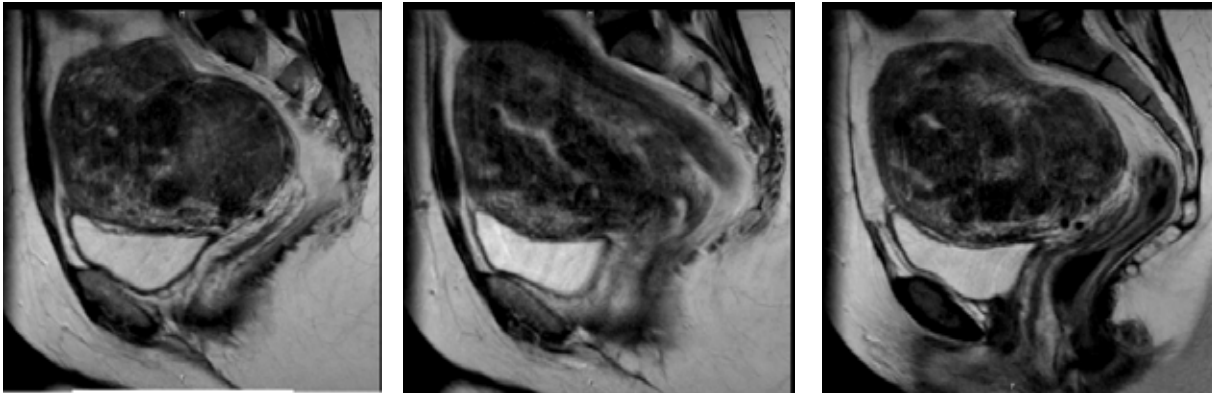


Figura 5. Ressonância magnética pélvica evidenciando útero aumentado de volume com múltiplos miomas intersticiais.

8. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O diagnóstico diferencial inclui as outras condições que causem aumento do volume uterino, hemorragia uterina anormal, dor/pressão pélvica ou infertilidade. É importante ter em consideração que os miomas são uma patologia prevalente e que outra condição coexistente poderá ser a etiologia dos sintomas.

Lesões miometriais

- Adenomiose ou adenomioma
- Leiomiossarcoma
- Doença metastática

Lesões endometriais

- Pólipo endometrial
- Hiperplasia ou carcinoma endometrial
- Carcinossarcoma
- Sarcoma do estroma endometrial

Gravidez

9. HISTÓRIA NATURAL

Durante o período fértil, embora a maioria dos miomas aumente progressivamente de volume (em média 1 cm em 2,5 anos), entre 7 a 40% dos miomas regredem espontaneamente no período de 6 meses a 3 anos. Em particular após o parto, 80% dos miomas têm menores dimensões do que previamente ao parto.

Após a menopausa, com a suspensão do ciclo menstrual e a redução dos níveis de hormonas esteroides, cessam as hemorragias uterinas associadas aos miomas. A maioria dos miomas reduz na pós-menopausa, podendo calcificar após alguns anos.

10. TRATAMENTO

Os miomas uterinos assintomáticos podem, habitualmente, ser mantidos em vigilância, sem qualquer tratamento.

Não está recomendada terapêutica profilática para evitar potenciais futuros sintomas ou complicações, com eventual exceção em mulheres com miomas submucosos a ponderar engravidar ou com miomas a causar compressão ureteral (para prevenir obstrução do trato urinário).

O objetivo principal da terapêutica é o tratamento dos sintomas. O tipo e momento da intervenção deverá ser individualizado e baseado em fatores como: tipo e severidade dos sintomas, tamanho e localização do(s) mioma(s), idade da doente, projeto reprodutivo e história obstétrica.

10.1. Tratamento médico

O tratamento médico poderá ser usado com objetivo de controlo das hemorragias uterinas ou, em algumas situações, redução do volume do mioma. Em alguns casos, a cirurgia poderá ser dispensada se a doente entrar na menopausa ou se obtiver um controlo satisfatório da sintomatologia.

Para minimizar as dores e as hemorragias uterinas anormais poderão ser utilizados **anti-inflamatórios não esteroides** com o objetivo de reduzir a síntese de prostaglandinas pela inibição da ciclooxigenase e, assim, reduzir a dismenorreia e o fluxo menstrual. Também os **agentes antifibrinolíticos** (como o ácido tranexâmico e o ácido aminocaprílico) poderão ser úteis no tratamento sintomático das menorragias.

Os **progestativos e estroprogestativos** são frequentemente utilizados para se obter simultaneamente controlo sintomático das hemorragias uterinas (particularmente das menorragias) e efeito contraceptivo; no entanto, não têm qualquer eficácia no tratamento dos miomas uterinos, não

permitindo resolução dos sintomas relacionados com o efeito de massa ou com a fertilidade. O mecanismo de ação para controlo das menorragias é a atrofia endometrial resultante da administração destes fármacos. Devido ao efeito imprevisível dos progestativos no crescimento do mioma, deverá ser mantida uma vigilância apertada.

Os **análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas** (*gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) são um tratamento médico eficaz para os miomas uterinos. Estes fármacos inicialmente causam um aumento da libertação de gonadotrofinas (*flare up*) e, seguidamente, condicionam uma dessensibilização e *down-regulation* para um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico que, clinicamente, simula a menopausa. Assim, a maioria das mulheres fica em amenorreia (induzindo a regressão da anemia, se presente) e, 3 meses após o início da terapêutica, ocorre geralmente uma redução significativa (35-60%) no tamanho dos miomas. No entanto, os marcados efeitos secundários relacionados com o hipoestrogenismo (como a sintomatologia vasomotora e a perda de massa óssea) são frequentes e limitam a duração do tratamento. Desta forma, o uso de análogos GnRH está reservado para redução pré-cirúrgica de volumosos miomas com o objetivo de facilitar a cirurgia e reduzir a perda hemática peroperatória e, em determinadas situações, poderá ser utilizado temporariamente em mulheres na perimenopausa até que ocorra a menopausa natural. O tratamento com estes fármacos não deverá ultrapassar os 6 meses devido ao risco de perda significativa de massa óssea. Excecionalmente poderá ser prolongado se for adicionada terapêutica hormonal de suporte com estroprogestativo de baixa dosagem (*add-back*

therapy) na tentativa de reduzir esta perda de massa óssea. Resultados similares têm sido obtidos com **antagonistas da GnRH**; no entanto, ao contrário dos agonistas, os antagonistas da GnRH têm um efeito inicial desprovido da liberação inicial de gonadotrofinas e poderão ter a vantagem de controlar a sintomatologia mais rapidamente. Contudo, dada a necessidade de injeções diárias e o elevado custo, o seu uso ainda está limitado.

Tal como referido na patogénese, a progesterona é considerada essencial para o crescimento do mioma e, como tal, os **moduladores seletivos dos recetores de progesterona** são outra opção terapêutica, dado que, a nível uterino, têm efeito antagonista da progesterona. Têm a vantagem de serem fármacos administrados por via oral, e, dada a sua eficácia, têm uso crescente no tratamento médico dos miomas pois permitem simultaneamente o tratamento das hemorragias uterinas anormais e, frequentemente, a redução do volume do mioma uterino. Desde o desenvolvimento do primeiro modulador seletivo dos recetores de progesterona, o mifepristone, vários fármacos têm sido estudados, nomeadamente o acetato de ulipristal. Apesar de não estar aprovado em todos os países, na Europa, o acetato de ulipristal está aprovado para tratamentos curtos intermitentes (períodos de até 3 meses): previamente a cirurgia de miomas uterinos sintomáticos (para redução do volume, controlo das HUA e melhoria dos níveis de hemoglobina) e em situações clínicas selecionadas, como mulheres na perimenopausa que não pretendam tratamento cirúrgico. Têm como vantagem em relação aos análogos da GnRH o facto de não induzirem hipoestrogenismo e os

efeitos secundários daí decorrentes. No entanto, o risco de lesão hepática grave constitui uma importante limitação ao seu uso. Têm de ser realizados testes de função hepática antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento e, perante sinais ou sintomas compatíveis com lesão hepática, o tratamento deve ser interrompido e a doente deve ser imediatamente avaliada. Por último, esta classe de fármacos pode induzir espessamento endometrial (por dilatação glandular quística), que é habitualmente reversível após cessação do tratamento.

Na presença de anemia deverá ser considerada a suplementação com **ferro**.

10.2. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico dos miomas uterino pode ser realizado por miomectomia ou histerectomia.

A **histerectomia** mantém-se o procedimento mais realizado na presença de miomas sintomáticos. É um tratamento definitivo que apenas deverá ser considerado perante mulheres sintomáticas que já tenham completado o projeto reprodutivo.

A **miomectomia** é uma opção para mulheres que ainda pretendam ter filhos ou que pretendam, por outro motivo, manter o útero. Apesar de ser um tratamento eficaz tem como desvantagem a manutenção do risco de desenvolvimento de novos miomas por clones de miócitos anómalos. Miomas subserosos ou intramurais devem ser removidos preferencialmente por via laparoscópica ou, em alternativa, por laparotomia. Miomectomia por histeroscopia (ressetoscopia) é

o procedimento de escolha na presença de miomas com componente submucoso. No entanto, em miomas submucosos pediculados que prolapam pelo orifício externo do colo (miomas “paridos”) ou miomas cervicais a miomectomia poderá ser realizada por via histeroscópica ou por via vaginal.

10.3. Outros tratamentos

Existem ainda alternativas terapêuticas:

Ablação endometrial – isolada ou combinada com a ressetoscopia pode ser uma alternativa para a resolução das hemorragias uterinas graves, resistentes a tratamentos médicos, em doentes que terminaram o projeto reprodutivo.

Embolização das artérias uterinas – procedimento que envolve a cateterização seletiva das artérias uterinas, por angiografia, e sua a embolização (com microesferas ou outras partículas sintéticas). O fluxo sanguíneo fica obstruído seletivamente a nível das arteríolas que irrigam os miomas, causando a isquemia e a necrose dos miomas. A longo prazo, aproximadamente 85% das doentes tem melhoria da sintomatologia (hemorragias uterinas, dor e pressão pélvica); no entanto, existem complicações frequentes como dor aguda e febre após a embolização. Apesar de existirem relatos de gravidezes após a embolização seletiva das artérias uterinas, este procedimento está preferencialmente reservado a mulheres que já completaram o seu projeto reprodutivo.

Miólise – destruição dos miomas com aplicação de energia orientada utilizando vários tipos de tecnologia como o laser, micro-ondas, radiofrequência, crioterapia e foco de ultrassons.

Em particular, os focos de ultrassons guiados por ressonância magnética é uma técnica com baixa morbidade, recuperação rápida e que, apesar de serem necessários vários tratamentos, tem resultados promissores.

Pontos-chave:

Os miomas uterinos são os tumores pélvicos mais comuns nas mulheres e a mais frequente indicação para histerectomia.

De acordo com a sua localização anatômica são classificados em três principais subgrupos: submucosos, intramurais e subserosos.

A ecografia pélvica por via transvaginal é o exame imagiológico de primeira linha para o diagnóstico e caracterização de miomas uterinos.

Dado que tanto é possível o crescimento como a regressão espontânea dos miomas, miomas uterinos assintomáticos podem, habitualmente, ser mantidos em vigilância, sem qualquer tratamento.

O objetivo principal da terapêutica (médica ou cirúrgica) é o tratamento dos sintomas. O tipo e momento da intervenção deverá ser individualizado e baseado em fatores como: tipo e severidade dos sintomas, tamanho e localização do(s) mioma(s), idade da doente, projeto reprodutivo e história obstétrica.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. Hum Reprod 2016; 22(6):665

Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition.
McGraw-Hill Education, USA.

Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids.

Cochrane Database Syst Rev 2017; 4:CD010770.

Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. ACOG Practice Bulletin 110. Obstet Gynecol 2010; 115(1):206.

Capítulo 13.
Hiperplasia e Pólipos
Endometriais

13

Inês Gante

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3867-9867>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_13

1. HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

1.1. Introdução

A hiperplasia endometrial resulta, em geral, da estimulação continuada das células do endométrio por estrogénios sem oposição pela ação da progesterona que existe habitualmente na 2.^a fase do ciclo menstrual.

A hiperplasia do endométrio constitui o precursor mais frequente de adenocarcinoma do endométrio e a presença de atipia nuclear é o mais importante indicador de risco de coexistência ou progressão para carcinoma.

1.2. Histopatologia

A hiperplasia endometrial é caracterizada pela proliferação de glândulas endometriais, que podem adquirir formas e tamanhos irregulares, com aumento relativo do componente glandular em relação ao estroma (> 50%). As células podem ser de características citológicas normais ou conter atipia.

1.3. Classificação

Em 2015 a Organização Mundial de Saúde (OMS) simplificou o sistema de classificação da hiperplasia endometrial de tal forma que, atualmente, é subdividida em apenas 2 tipos: hiperplasia sem atipia e hiperplasia com atipia.

1.3.1. Hiperplasia sem atipia

Hiperplasia sem atipia é, do ponto de vista patológico, a forma menos significativa de

hiperplasia endometrial e, habitualmente, não está associada com progressão para carcinoma do endométrio. Neste tipo de hiperplasia, simples sem atipia, ambos os elementos (glandular e estromal) proliferam excessivamente, mas em proporções relativas mantidas e mantendo a integridade das características citológicas e histológicas.

Hiperplasia complexa sem atipia representa uma proliferação anormal predominantemente dos elementos glandulares sem a proliferação concomitante dos elementos estromais, aumentando a proporção relativa do componente glandular em relação ao componente estromal.

Na hiperplasia sem atipia o risco de coexistirem áreas de carcinoma do endométrio é inferior a 1% e o risco de progressão para carcinoma é considerado inferior a 5% aos 20 anos.

1.3.2. Hiperplasia com atipia

Hiperplasia atípica caracteriza-se por um número significativo de elementos glandulares com atipia citológica e alterações da maturação (perda da polaridade celular, aumento da relação núcleo-citoplasma, cromatina densa e nucléolos proeminentes), sendo considerada como lesão precursora de carcinoma do endométrio.

Neste tipo de hiperplasia já estão presentes muitas das alterações genéticas típicas de carcinoma do endométrio, tais como instabilidade de microssatélites, inativação da PAX2, mutações no PTEN, KRAS e CTNNB1, entre outras.

Na ausência de terapêutica adequada e atempada, o risco de progressão para carcinoma é superior a 50% em 6 meses. Além disso, no momento do diagnóstico de hiperplasia com atipia o risco de já estarem presentes focos de carcinoma do endométrio varia entre 25 a 33%.

1.4. Patogénese

O processo central para o desenvolvimento de hiperplasia endometrial consiste na proliferação exagerada do endométrio em resposta a exposição continuada a estrogénios sem a oposição pela ação da progesterona. A origem dos estrogénios pode ser endógena ou exógena (Tabela 1).

No ciclo menstrual normal, os estrogénios estimulam a proliferação endometrial durante a fase folicular. No entanto, este efeito é subsequentemente equilibrado pela ação secretora da progesterona que, além de inibir a proliferação do endométrio, estimula a diferenciação das células endometriais conferindo-lhes propriedades secretoras de forma a preparar o endométrio para uma eventual implantação embrionária. Perante a estimulação estrogénica mantida e prolongada a proliferação endometrial fisiológica poderá evoluir para hiperplasia endometrial. A estimulação estrogénica prolongada pode ser endógena por disfunção ovárica, por conversão da androstenediona ou da testosterona circulante pela enzima aromatase existente particularmente no tecido adiposo ou, ainda, pela produção excessiva de 17-β estradiol por tumor das células da granulosa. Em média, são necessários no mínimo 6 meses de

estimulação estrogénica sem a adequada oposição pela ação da progesterona para o desenvolvimento de hiperplasia endometrial.

1.5. Fatores de risco

Os fatores de risco para hiperplasia endometrial são similares aos fatores de risco para carcinoma do endométrio (Tabela 2).

Existem ainda síndromes genéticas associadas a um risco aumentado de hiperplasia e carcinoma endometrial: síndrome de Lynch (22 a 55% de risco cumulativo de carcinoma endometrial) e Síndrome de Cowden (13 a 19% de risco cumulativo de carcinoma endometrial).

1.6. Clínica

A hiperplasia endometrial tipicamente manifesta-se por hemorragia uterina anormal (HUA), sendo mais frequente na perimenopausa ou na pós-menopausa precoce. A obesidade, síndrome do ovário poliquístico e anovulação crónica são fatores frequentemente associados.

O diagnóstico de hiperplasia endometrial surge frequentemente na sequência de achados

Estrogénios endógenos	Estrogénios exógenos
Ovário (estradiol e estrona)	Estrogénios conjugados
Tecido adiposo (estrona e estradiol)	Estradiol liofilizado
Tumoral (estradiol)	Sistemas transdérmicos e cremes

Tabela 1. Fontes de estrogénios.

Fator de risco	Risco relativo estimado
Uso prolongado de estrogénios isolados em altas dosagens na menopausa	10-20
Residência na América do Norte ou Europa do Norte	3-18
Elevadas doses cumulativas de tamoxifeno	3-7
Síndrome do ovário poliquístico, anovulação crónica ou tumores produtores de estrogénios	> 5
Obesidade	2-5
Nuliparidade	3
Idade avançada	2-3
História de infertilidade	2-3
Menopausa tardia (> 55 anos)	2-3
Diabetes <i>mellitus</i>	2
Menarca precoce	1,5-2

Tabela 2. Fatores de risco para hiperplasia endometrial e carcinoma do endométrio.

ecográficos incidentais (espessamento endometrial) ainda na ausência de sintomatologia.

Excecionalmente, em mulheres sem HUA, a hiperplasia endometrial é diagnosticada na sequência de alterações na citologia de rotina através da presença células glandulares atípicas (AGC) ou células endometriais atípicas.

Perante uma hemorragia uterina anormal é necessária avaliação complementar para exclusão de hiperplasia endometrial e/ou carcinoma do endométrio se:

- a) Idade superior a 45 anos
- b) Idade igual ou inferior a 45 anos mas fatores de risco adicionais: fatores de risco para hiperplasia endometrial e carcinoma do endométrio; história familiar de carcinoma ginecológico, da mama ou cólon; hiperplasia endometrial prévia.

1.7. Diagnóstico

A ecografia por via transvaginal acoplada ou não ao estudo Doppler a cores é um exame de primeira linha para avaliação da cavidade endometrial, permitindo excluir ou diagnosticar patologia do endométrio, como é o caso de espessamento endometrial sugestivo de hiperplasia ou carcinoma, miomas submucosos ou pólipos endometriais. Perante dúvidas no exame ecográfico, poderá ser instilado fluído (histerossonografia) para melhor caracterização da cavidade endometrial.

Na mulher pós-menopausa, a presença de espessamento endometrial > 4 mm, formação polipoide ou coleção de fluído intracavitária é indicação para avaliação complementar através da obtenção de biópsias endometriais sob visualização direta por histeroscopia, para avaliação

histológica. Na ausência de espessamento endometrial (≤ 4 mm) a probabilidade de carcinoma do endométrio é muito baixa, inferior ou igual a 1%, verificando-se que nestes casos etiologia mais frequente para a HUA é a atrofia do endométrio.

Na mulher pré-menopausa, a ecografia permite excluir patologia estrutural, e outros estudos complementares apenas estão indicados perante fatores de risco específicos.

A hiperplasia endometrial é um diagnóstico histológico, podendo ser obtido com base na avaliação de biópsia endometrial (por exemplo através de histeroscopia, histerossonografia ou curetagem), ou pelo estudo histológico de peça operatória de histerectomia.

No entanto, nenhum dos métodos para biópsia endometrial permite detetar todos os casos de carcinoma do endométrio, sendo a taxa de falsos negativos de cerca de 10%. Está indicado repetir a avaliação endometrial se a doente, apesar de um resultado histológico normal, mantiver hemorragia uterina.

Por último, após um diagnóstico inicial de hiperplasia está indicada a realização de dilatação e curetagem para uma melhor caracterização do endométrio e exclusão da possibilidade de carcinoma coexistente.

1.8. Orientação terapêutica

O principal objetivo do tratamento da hiperplasia endometrial consiste no controlo da hemorragia e na redução do risco de transformação maligna.

A orientação terapêutica da hiperplasia endometrial depende de fatores clínicos tais como

o risco de recorrência da hiperplasia, o risco de progressão para neoplasia maligna, o projeto reprodutivo ou a necessidade de contraceção, sendo também determinada pela classificação histológica.

O tratamento poderá ser médico (progestativos) ou cirúrgico (histerectomia).

Os progestativos revertem a hiperplasia endometrial através da ativação dos recetores de progesterona, o que condiciona a decidualização do estroma e a subsequente normalização do endométrio. A exposição aos progestativos também reduz o número de recetores de estrogénios e progesterona no endométrio e ativa as enzimas hidroxilase que convertem o estradiol no seu metabolito menos ativo (estrona).

Os progestativos podem ser administrados através do sistema intrauterino de libertação prolongada de levonorgestrel (52 mg – Mirena®, com efeito terapêutico durante 5 anos) ou através da via oral de forma cíclica (acetato de medroxi-progesterona, 10 mg/dia administrado 10 a 14 dias/mês, durante 3 a 6 meses) ou contínua (diária, durante 3 a 6 meses).

1.8.1. Hiperplasia sem atipia

Em mulheres com hiperplasia sem atipia a terapêutica médica com progestativos é a terapêutica de primeira linha.

Terapêutica expectante é uma alternativa apenas nas mulheres na pré-menopausa sem fatores de risco para carcinoma do endométrio e/ou com contraindicações aos progestativos.

Em mulheres na pós-menopausa com fatores de risco para carcinoma do endométrio e/ou contraindicações para terapêutica com progestativos, a histerectomia é o tratamento de escolha.

1.8.2. Hiperplasia com atipia

Em mulheres com hiperplasia com atipia na pós-menopausa ou na pré-menopausa mas que já tenham completado o projeto reprodutivo, está recomendada a histerectomia total dado o elevado risco de progressão para carcinoma.

Perante hiperplasia com atipia, a terapêutica com progestativos é uma opção alternativa apenas nas mulheres que pretendam preservar a fertilidade ou sem condições cirúrgicas. Nestas, deverão ser realizadas biópsias endometriais periódicas (a cada 3 meses após iniciar a terapêutica) para monitorização da resposta à terapêutica. O tratamento cirúrgico (histerectomia) deverá ter lugar logo após o projeto reprodutivo concluído.

2. PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

2.1. Introdução

Os pólipos endometriais são uma das etiologias mais frequentes de HUA, tanto na pré como

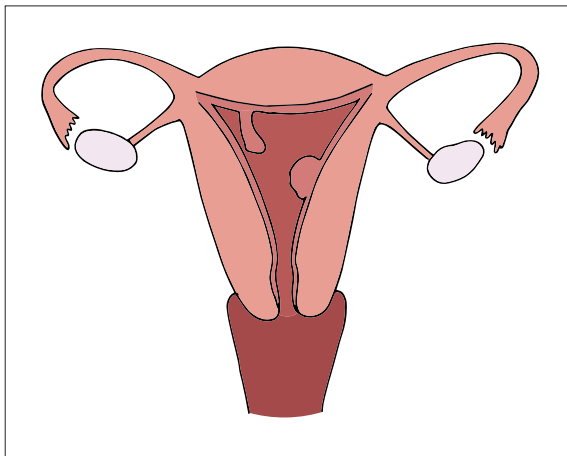


Figura 1. Pólipos endometriais: pólipo endometrial pediculado e pólipo endometrial sésil.

na pós-menopausa. No entanto, frequentemente são assintomáticos. A grande maioria (cerca de 95%) dos pólipos endometriais são benignos.

2.2. Histopatologia

Em geral, os pólipos representam um processo de hiperplasia focal acentuada das glândulas e do estroma endometrial, formando uma projeção sésil ou pediculada para a cavidade endometrial (Figura 1).

2.3. Epidemiologia

Os pólipos endometriais são mais frequentes na perimenopausa ou imediatamente após a menopausa, quando a função ovárica é caracterizada por produção estrogénica mantida e persistente, devido a anovulação crónica, acompanhada de défice grave ou ausência da produção de progesterona.

2.4. Fatores de risco

A maioria dos fatores de risco para pólipos endometriais estão relacionados com o aumento relativo ou absoluto dos níveis de estrogénios tanto endógenos, como exógenos. Tal como na hiperplasia do endométrio, são também fatores de risco todas as situações fisiológicas, farmacológicas ou patológicas que implicam elevadas concentrações séricas de estrogénios sem adequada contraposição de progestativos (terapêutica da menopausa exclusivamente com estrogénios, terapêuticas de estimulação ovárica, síndrome do ovário poliquístico, anovulação crónica, tumores produtores de estrogénios, entre outros), a

obesidade, uso prolongado de tamoxifeno e síndromes genéticas como a síndrome de Lynch e síndrome de Cowden.

2.5. Clínica

Embora a maioria dos pólipos endometriais sejam diagnosticados na sequência de hemorragias uterinas anormais, uma percentagem significativa das mulheres mantêm-se assintomática por longos períodos de tempo. Em mulheres na pré-menopausa, tipicamente causam metrorragia geralmente ligeira, do tipo “spotting”. Em mulheres na pós-menopausa, a hemorragia uterina é também uma forma de apresentação comum, podendo estas metrorragias pós-menopausa serem de características e volumes diferentes.

Os pólipos que permanecem assintomáticos são diagnosticados na sequência de estudos complementares como ecografia ginecológica de rotina ou outros exames, tais como a histeroscopia ou biópsia do endométrio, efetuados num contexto de infertilidade, de estudo da presença anormal de células endometriais em citologia cervical ou na vigilância de doentes de alto risco portadoras da síndrome de Lynch ou de Cowden.

Excecionalmente, pólipos mais volumosos, poderão prolapsar, exteriorizando-se através do orifício externo do colo do útero, designados como “pólipos paridos”. No entanto, uma formação polipoide a exteriorizar-se pelo orifício externo do colo é mais frequentemente um pólipo endocervical, sendo raramente um pólipo endometrial.



Figura 2. Histeroscopia diagnóstica em ambulatório revelando pólipo endometrial pediculado inserido na parede anterior da cavidade endometrial.

2.6. Diagnóstico

Perante a suspeita clínica de pólipo endometrial o estudo poderá ser feito por exame de imagem pélvico, preferencialmente a ecografia transvaginal, acoplada ou não ao estudo Doppler a cores, ou por histeroscopia em ambulatório (Figura 2).

Em mulheres com hemorragias uterinas anormais, a ecografia transvaginal é o exame de primeira linha para avaliação etiológica. Se necessário, o estudo poderá ser complementado com a avaliação da cavidade por histeroscopia diagnóstica.

O diagnóstico definitivo de pólipo endometrial é histológico, após a sua excisão. A avaliação histológica permite ainda excluir malignidade, que está presente em menos de 5% dos pólipos endometriais.

2.7. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deverá ser estabelecido fundamentalmente com

- Miomas submucosos
- Sinéquias uterinas
- Hiperplasia endometrial
- Carcinoma endometrial

2.8. Orientação terapêutica

Pólipos endometriais sintomáticos deverão ser sempre excisados.

Polipectomia guiada por histeroscopia é o tratamento de eleição para a maioria dos pólipos endometriais.

O objetivo da polipectomia consiste na resolução da sintomatologia e detecção ou prevenção de eventual malignidade ou transformação maligna.

2.8.1. Mulheres pré-menopáusicas

Sintomáticas – Polipectomia

Assintomáticas – Polipectomia apenas se:

- a) fatores de risco para hiperplasia endometrial ou carcinoma do endométrio
- b) pólipos > 1,5 cm, pólipos múltiplos, pólipos prolapsados (“paridos”) ou infertilidade

2.8.2. Mulheres pós-menopáusicas

Polipectomia de todos os pólipos endometriais, independentemente das características e tamanho dos pólipos, da presença ou ausência de sintomas ou de fatores de risco para transformação maligna.

Pontos-chave:

A hiperplasia endometrial constitui o precursor mais frequente de adenocarcinoma do endométrio.

Tanto a hiperplasia endometrial como os pólipos endometriais resultam da estimulação continuada das células do endométrio por estrogénios sem oposição pela ação da progesterona.

Tanto a hiperplasia endometrial como os pólipos endometriais manifestam-se tipicamente por HUA, sendo mais frequentes na perimenopausa ou na pós-menopausa precoce.

O tratamento da hiperplasia endometrial poderá ser médico (progestativos) ou cirúrgico (histerectomia).

O tratamento dos pólipos endometriais é a sua excisão (polipectomia).

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2015; 125(5):1272. Reaffirmed July 2019.
- Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75(2):135.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 113(1):3.

Capítulo 14.
Tumores Benignos
do Ovário

14

Inês Gante

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3867-9867>

Margarida Figueiredo Dias

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-8396-2667>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_14

1. INTRODUÇÃO

As formações tumorais ováricas benignas são um achado comum na ginecologia. A maioria corresponde a formações quísticas do ovário, particularmente quistos funcionais, menos frequentemente quistos orgânicos. Mais raramente, são diagnosticados tumores sólidos do ovário.

A maioria das mulheres portadoras de tumores do ovário são assintomáticas, sendo o diagnóstico por exame ginecológico ou exame de imagem de rotina. Por esse motivo, por vezes, o diagnóstico inicial é apenas realizado perante um quadro de ventre agudo na sequência de complicações como hemorragia intraquística, rotura do quisto ou torção anexial.

Na presença de sintomas, a dor pélvica, dispareunia e sensação inespecífica de peso pélvico são frequentes. A dor e sensação de peso pélvico poderão ser decorrentes de compressão de estruturas adjacentes. A dismenorrea pode indicar a presença de endometriose com endometrioma associado. Excecionalmente poderá coexistir ascite e derrame pleural (síndrome de Meigs) ou derrames pleurais catameniais (endometriomas associados a endometriose pleural).

Os tumores benignos do ovário poderão ser palpáveis ao toque bimanual. Geralmente, são formações tumorais móveis, de consistência duro-elástica (quistos) ou mais consistente (tumores sólidos), podendo ser dolorosas ao toque e localizadas lateralmente ao útero (uni ou bilaterais).

Em mulheres em idade reprodutiva, mais de 90% dos tumores ováricos são benignos. No entanto, em mulheres pós-menopáusicas menos de 70% dos tumores ováricos são benignos. A idade é o principal fator de risco para malignidade.

2. TIPOS HISTOLÓGICOS

2.1. Quistos ováricos funcionais

Os quistos ováricos funcionais são comuns, têm origem nos folículos ováricos e surgem por disfunção hormonal durante a ovulação. Não são neoplasias e formam quistos por acumulação de líquido folicular.

Na idade reprodutiva, 75% das formações quísticas anexiais são quistos funcionais.

Em mulheres pré-puberdade e em idade fértil, a maioria dos quistos ováricos é funcional e regride espontaneamente em 6 meses após a sua identificação, não sendo necessária qualquer intervenção terapêutica.

2.1.1. Quisto folicular

Quando, por disfunção hormonal, um folículo ovárico em maturação falha o processo de rotura, não ocorre ovulação e pode surgir um quisto folicular. Este processo, condiciona um prolongamento da fase folicular do ciclo, com consequente amenorrea secundária. Os quistos foliculares são delimitados por células normais da granulosa e contém um fluido seroso rico em estrogénios.

Clinicamente, podem condicionar dor pélvica ligeira a moderada e alterações no intervalo menstrual, tanto por falha na ovulação como por estimulação estrogénica excessiva do endométrio (pelos estrogénios produzidos no folículo), podendo, assim, causar metrorragias. Ao exame ginecológico poderá ser palpada uma formação quística anexial, unilateral, móvel, dolorosa à mobilização. Ecograficamente, traduz-se por um quisto simples, unilocular, sem componentes sólidos.

A maioria dos quistos foliculares tem resolução espontânea em 6 semanas. A administração de estroprogestativos poderá evitar o desenvolvimento de novos quistos foliculares (pela supressão da estimulação por gonadotrofinas); no entanto, não reduz o quisto já existente.

Se houver persistência do quisto presumido como funcional, deverá ser colocada a hipótese de formação quística orgânica e feita a avaliação imagiológica e/ou cirúrgica.

2.1.2. Quisto do corpo lúteo ou quisto lutéinico

Um quisto do corpo lúteo é outro tipo de quisto funcional, sendo designado por “quisto” (em vez de simplesmente corpo lúteo) se o diâmetro do corpo lúteo exceder os 3 cm. Surge na fase lútea, após a ovulação, e existem duas variantes. A primeira, mais frequente, corresponde a um corpo amarelo aumentado que pode produzir progesterona por mais tempo do que os habituais 14 dias e, assim, condicionar atraso na menstruação. Devido à tríade amenorreia, dor pélvica unilateral e aumento anxial, a gravidez ectópica é frequentemente considerada como diagnóstico diferencial. Um teste de gravidez negativo elimina esta possibilidade. Existe um tipo menos frequente de quisto do corpo lúteo, na sequência de hemorragia excessiva após a ovulação (quisto hemorrágico), que poderá romper no final da fase lútea e condicionar dor pélvica aguda, geralmente autolimitada. Excecionalmente, se existir hemorragia intraquística ativa, poderá condicionar hemoperitонеu e hipovolémia, sendo necessária excisão cirúrgica.

Ecograficamente, os quistos do corpo lúteo são conhecidos como os “grandes imitadores”

dada a sua semelhança com quistos orgânicos. No entanto, ao contrário dos quistos orgânicos, a avaliação ecográfica seriada permite documentar a sua resolução espontânea.

Doentes com quistos do corpo lúteo recorrentes podem beneficiar de terapêutica com estroprogestativo cíclico.

2.1.3. Quisto teca-luteínico

O terceiro tipo de quistos funcionais é o menos comum e estão associados à gravidez. Geralmente são bilaterais, sendo mais frequentes em gravidezes gemelares, doenças do trofoblasto e após indução da ovulação. A regressão espontânea é muito frequente.

2.2. Tumores ováricos benignos – quistos ováricos orgânicos (não funcionais) e tumores sólidos do ovário

Na idade reprodutiva, 90% dos tumores ováricos (quísticos ou sólidos) são benignos. No entanto, se incluirmos também as doentes na pós-menopausa o risco de malignidade sobe para 25%. Assim, deve ser feita uma avaliação detalhada dos tumores ováricos.

Os tumores ováricos são classificados de acordo com o tipo celular de origem:

Tumores de células epiteliais, a maior classe de tumores ováricos;

Tumores de células germinativas, o tipo de tumores ováricos mais frequente na idade reprodutiva, como os quistos dermóides;

Tumores de células estromais, que inclui alguns dos mais raros tumores do ovário.

2.2.1. Tumores benignos de células epiteliais

Inclui os tumores quísticos serosos e mucinosos, endometriomas e tumores de Brenner.

O **tumor seroso benigno** é o mais comum e designado por cistadenoma seroso (Figura 1). Embora 70% dos tumores serosos do ovário sejam benignos, 10% têm baixo potencial de

malignidade e 20% são malignos. Assim, deverá ser considerado o tratamento cirúrgico podendo consistir em quistectomia ou ooforectomia em função do tamanho, idade e risco de malignidade. Ecograficamente, os tumores serosos benignos traduzem-se por quistos uniloculares de parede fina, repletos de líquido seroso (Figura 2).



Figura 1. Cistadenoma seroso do ovário direito (laparoscopia).



Figura 2. Cistadenoma seroso – quisto simples, unilocular, de paredes finas, repleto de líquido seroso (ecografia transvaginal).

Os **tumores mucinosos benignos** ou cistadenomas mucinosos são o segundo tipo mais comum. A taxa de malignidade dos tumores mucinosos é 15%. Ecograficamente, traduzem-se frequentemente por formações quísticas multiloculares. O tratamento de escolha é a cirurgia.

Os **tumores endometrioides** tipicamente apresentam-se como **endometriomas** ou vulgarmente designados por “quistos de chocolate” (Figura 3). Clinicamente estão associados a dor pélvica, dismenorreia e dispareunia. Ecograficamente apresentam-se como estruturas quísticas complexas, com ecos internos de baixa intensidade, em “vidro fosco”.

Os **tumores de Brenner** são raros, mais frequentes em mulheres idosas e raramente malignos. Ecograficamente traduzem-se por tumores sólidos. Dada a impossibilidade de excluir malignidade, o tratamento é cirúrgico.

2.2.2. Tumores benignos de células germinativas

Inclui os tumores derivados das células germinativas tais como os quistos dermóides e podem conter diferentes estruturas como cabelos, sebo e osso.

Os **quistos dermóides**, também conhecidos por teratomas quísticos maduros, são o tumor ovárico mais frequente, correspondendo a 60% dos tumores ováricos benignos. Clinicamente traduzem-se por massas anexiais unilaterais, assintomáticas, móveis e não dolorosas. Ecograficamente, dada a sua constituição, são formações quísticas com alguns sinais típicos: sombras acústicas e níveis formados por líquido-gordura (Figura 4). O tratamento dos quistos dermóides depende do tamanho, sintomas, risco cirúrgico e suspeição de malignidade. Apesar de o risco de malignidade ser baixo, a excisão cirúrgica deverá ser ponderada

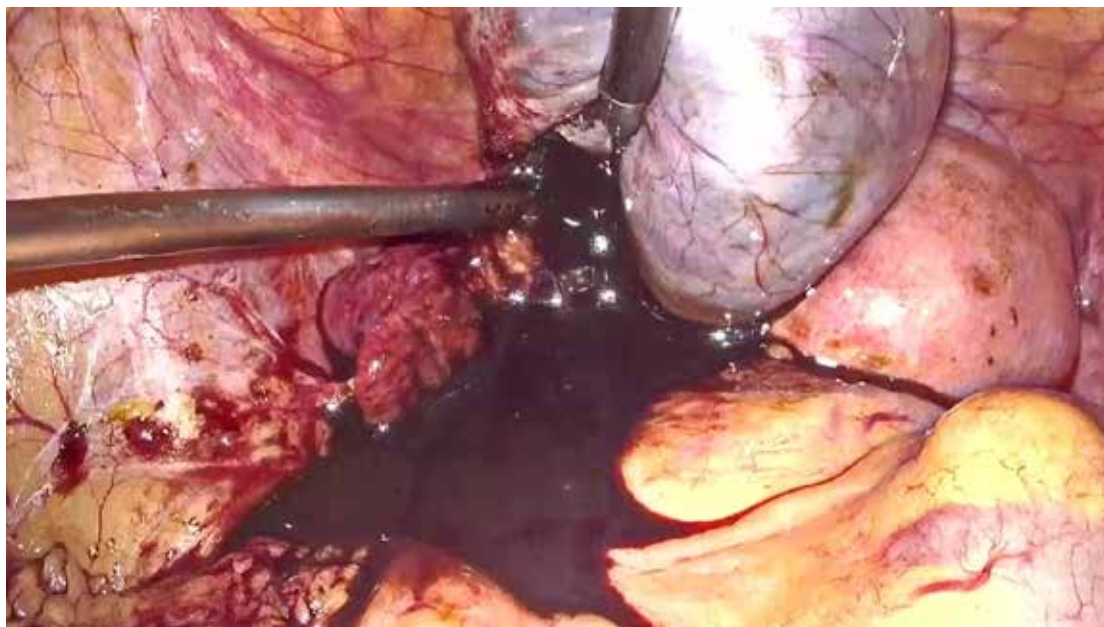


Figura 3. Endometrioma do ovário esquerdo. Rotura intraoperatória do endometrioma, revelando o seu conteúdo de sangue escuro e espesso, tipo “chocolate” (laparoscopia).



Figura 4. Teratoma quístico maduro ou quisto dermoide – formação quística com sombras acústicas e níveis formados por líquido-gordura (ecografia transvaginal e Doppler a cor).

devido ao risco acrescido de torção ovárica ou rotura, esta última causa de peritonite química devido ao conteúdo sebáceo.

2.2.3. Tumores benignos de células estromais

Os tumores de células estromais são habitualmente tumores sólidos e incluem os tumores de células da granulosa-teca, tumores das células de Sertoli-Leydig e os fibromas do ovário.

Os **tumores de células da granulosa-teca** e os **tumores das células de Sertoli-Leydig** são tumores “funcionais” dada a sua produção hormonal de componentes estrogénicos e androgénicos, respetivamente. Tumores de células da granulosa que surjam em idade pediátrica podem desencadear uma puberdade precoce. Tumores das células de Sertoli-Leydig podem desencadear hirsutismo ou virilização.

Os **fibromas do ovário** correspondem a 4% dos tumores do ovário, não secretando qualquer esteroide sexual. Habitualmente são tumores sólidos, de pequenas dimensões e contornos regulares (Figura 5). A combinação de fibroma

benigno do ovário com ascite e derrame pleural direito é conhecida como a síndrome de Meigs.

3. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

O principal objetivo na avaliação de um tumor ovárico é a exclusão de malignidade.

Em mulheres em idade reprodutiva, mais de 90% dos tumores ováricos são benignos. No entanto, apesar de a maioria dos tumores ováricos nas mulheres pós-menopausa também ser benigna, a incidência de carcinoma do ovário aumenta com a idade; pelo menos 30% dos tumores ováricos em mulheres pós-menopausa são malignos.

A **ecografia pélvica**, preferencialmente por via transvaginal e complementada por estudo Doppler, é o exame de primeira linha na avaliação de formação tumoral anexial. Quistos simples uniloculares com diâmetro inferior a 10 cm são quase universalmente benignos e podem ser mantidos

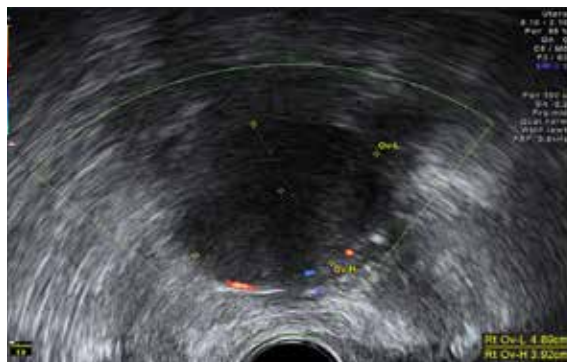


Figura 5. Fibroma do ovário. Tumor sólido benigno do ovário direito, com vascularização periférica normal (ecografia transvaginal com Doppler a cor).

Parâmetros preditivos de tumor benigno (Regras-B)		Parâmetros preditivos de tumor maligno (Regras-M)	
B1	Unilocular	M1	Tumor sólido irregular
B2	Presença de componentes sólidos em que o maior componente sólido tem um diâmetro < 7 mm	M2	Presença de ascite
B3	Presença de sombras acústicas	M3	Pelo menos 4 estruturas papilares
B4	Tumor multilocular de contornos regulares < 10 cm	M4	Tumor sólido-multilocular irregular > 10 cm
B5	Ausência vascularização na avaliação Doppler	M5	Hipervascularização na avaliação Doppler

Tabela 1. Dez parâmetros ecográficos simples para estabelecer um elevado grau de predição de benignidade/malignidade de formação tumoral ovárica. Se uma ou mais regras-B se aplica na ausência de regras-M, o tumor é classificado como benigno. Se uma ou mais regras-M se aplica na ausência de regras-B, o tumor é classificado como maligno. Se ambas regras-M e regras-B se aplicam, o tumor não é classificável. Se nenhuma das regras se aplica, o tumor não é classificável. Adaptado de *Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31(6):681.*

sob vigilância independentemente da idade; no entanto, as doentes deverão ser alertadas para possíveis complicações como torção ovárica ou rotura do quisto. De acordo com o grupo IOTA (*International Ovarian Tumor Analysis*) a avaliação ecográfica permite estabelecer um valor preditivo no que respeita ao risco de malignidade do tumor com base em 10 parâmetros simples (Tabela 1).

Por vezes, a **tomografia computadorizada** (TC) ou a **ressonância magnética** (RM) abdominopélvica podem ser úteis para clarificar situações nas quais a imagem ecográfica não foi suficiente.

Os marcadores tumorais, em particular o **CA 125** (*Cancer Antigen 125*), podem ser úteis para distinguir entre tumor benigno ou maligno.

Os níveis séricos do CA 125 frequentemente estão elevados em mulheres com cancro epitelial do ovário. No entanto, não é específico para cancro do ovário e pode estar elevado em outro tipo de patologias (Tabela 2).

Na pré-menopausa, o CA 125 deve ser avaliado apenas se houver suspeita de malignidade. Na pós-menopausa, o CA 125 deve ser sempre avaliado pois qualquer tumor anexial (independentemente do tamanho e características ecográficas) associado a elevação sérica do CA 125 é altamente suspeito (embora não diagnóstico) de malignidade.

O **HE4** (*human epididymis protein 4*) apresenta uma sobre-expressão em doentes com carcinoma seroso e carcinoma endometriode do ovário e, por esse motivo, é utilizado juntamente com o CA 125 para predizer o risco de malignidade.

Existem outros marcadores, não avaliados por rotina, que podem ser úteis em função da suspeição clínica: alfa-fetoproteína, beta-HCG, inibina A e B, lactodesidrogenase, antigénio carcinoembrionário ou CA 19.9.

Para estimar a probabilidade de malignidade podem ainda ser utilizados algoritmos baseados em modelos matemáticos:

Oncológicas	Ginecológicas benignas	Não ginecológicas
Carcinoma epitelial do ovário	Tumores benignos do ovário	Cirrose e outras patologias hepáticas
Carcinoma da trompa	Quistos ováricos funcionais	Gastrite
Carcinoma peritoneal	Endometriose	Ascite
Carcinoma endometrial	Síndrome de Meigs	Colite
Carcinoma da mama	Adenomiose	Diverticulite
Carcinoma do cólon	Miomas uterinos	Abcesso apendicular
Carcinoma hepático	Doença inflamatória pélvica	Derrame pleural
Carcinoma da vesícula biliar	Hiperestimulação ovárica	Embolia pulmonar
Carcinoma do pâncreas	Gravidez	Pneumonia
Carcinoma pulmonar	Menstruação	Fibrose quística
Patologia hematológica maligna		Insuficiência cardíaca
		Insuficiência renal
		Cirurgia recente
		Lúpus eritematoso sistêmico
		Sarcoidose

Tabela 2. Patologias associadas a elevação sérica do CA 125. Adaptado de *Ueland FR, Li AJ. Serum biomarkers for evaluation of an adnexal mass for epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum, 2019.*

IOTA ADNEX model – desenvolvido pelo grupo IOTA tendo em consideração características clínicas (idade), valor do CA 125 e características ecográficas do tumor.

IOTA Logistic Regression model 2 (IOTA LR2) – também desenvolvido pelo grupo IOTA tendo em consideração 6 preditores: idade, diâmetro máximo do maior componente sólido, paredes internas do quisto irregulares, presença de projeções papilares vascularizadas, sombras acústicas e ascite.

Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) – algoritmo com base no estado hormonal (pré ou pós-menopausa) nos valores do HE4 e do CA 125

Risk of Malignancy Index (RMI) – algoritmo baseado no valor de CA 125, estado hormonal (pré ou pós-menopausa) e avaliação ecográfica.

4. CONDUTA

4.1. Expectante

Em mulheres com quistos simples, a conduta expectante é uma possibilidade, mesmo se pós-menopáusicas, se estiverem presentes os seguintes critérios: (1) evidência ecográfica de quisto unilocular de paredes finas; (2) diâmetro do quisto inferior a 10 cm; (3) ausência de aumento

de diâmetro durante a vigilância ecográfica; (4) nível sérico de CA 125 normal.

4.2. Excisão cirúrgica

Dada a semelhança morfológica entre algumas formações tumorais benignas e malignas, a excisão cirúrgica é única possibilidade para obter um diagnóstico definitivo, pois não existe nenhuma técnica não invasiva para diagnóstico de carcinoma do ovário. Esta abordagem condiciona uma elevada taxa de cirurgias por tumores benignos.

Perante suspeição clínica de malignidade, a doente deverá ser referenciada para Centro de Ginecologia Oncológica.

Perante formações quísticas com presunção de benignidade, poderá ser efetuada quistectomia ou ooforectomia (preferencialmente, por via laparoscópica), em função do tamanho da lesão, idade da doente e achados intraoperatórios (Figura 6). Por exemplo, em mulheres pré-menopáusicas, a opção mais frequente é a quistectomia; em mulheres pós-menopáusicas, a ooforectomia ou, mesmo, anexectomia é a intervenção de escolha dado o risco de carcinoma ser maior e os benefícios de preservação do ovário serem limitados.

Nos tumores sólidos, dada a impossibilidade de excluir malignidade previamente ao estudo histológico, o tratamento é sempre a excisão cirúrgica.

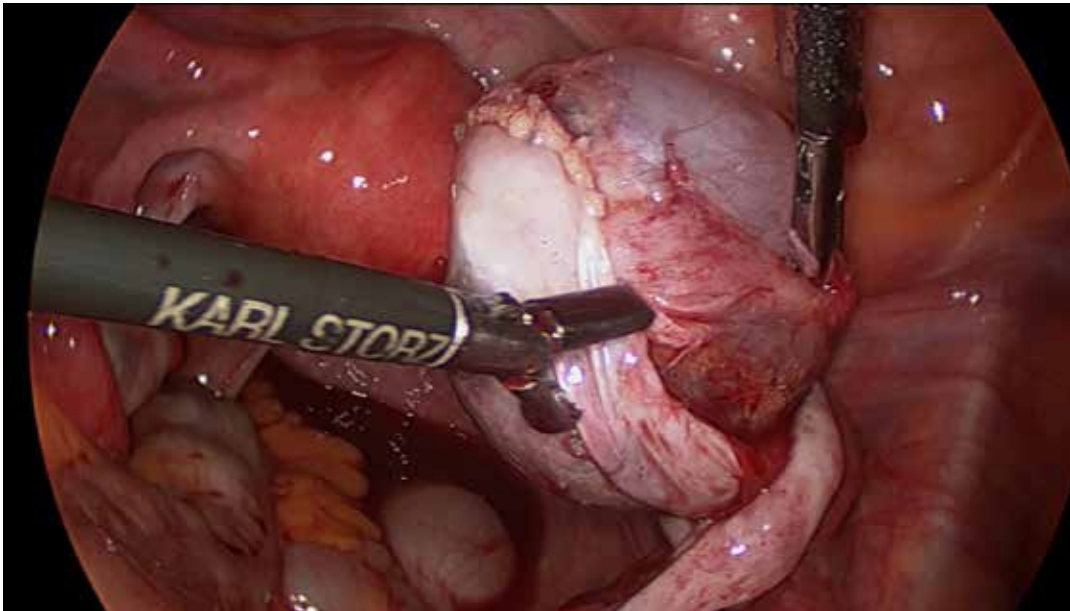


Figura 6. Quistectomia por via laparoscópica.

Pontos-chave:

Na idade reprodutiva, 75% das formações quísticas anexiais são quistos funcionais que regredem espontaneamente.

O principal objetivo na avaliação de um tumor ovárico é a exclusão de malignidade.

A ecografia por via transvaginal e complementada por avaliação Doppler, é o exame de primeira linha na avaliação de formação tumoral anexial.

Na pós-menopausa, o CA 125 deve ser sempre avaliado pois qualquer tumor anexial associado a elevação sérica do CA 125 é altamente suspeito de malignidade.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Evaluation and management of adnexal masses. ACOG Practice Bulletin 174. Obstet Gynecol 2016; 128:210–26.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31(6):681.

Capítulo 15. Endometriose

15

Simone Subtil

ORCID iD <http://orcid.org/0000-0002-1288-4494>

Margarida Figueiredo Dias

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-8396-2667>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_15

1. INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença benigna e dependente dos estrogénios, definida histologicamente como a presença de glândulas e de estroma endometrial fora da cavidade uterina. A existência destes implantes ectópicos endometriais na cavidade peritoneal, a formação de endometriomas, de aderências na escavação pélvica e a existência de um ambiente inflamatório crónico constituem os principais processos patológicos desta doença. Do ponto de vista clínico, a endometriose pode ser assintomática ou causar dismenorrea secundária intensa, dispareunia profunda, dor pélvica e infertilidade, levando frequentemente a uma diminuição grave da qualidade de vida. O tratamento de base desta patologia é hormonal, estando a cirurgia reservada essencialmente para casos refratários ao tratamento médico.

2. EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a endometriose afete entre 7% a 10% das mulheres em geral. No entanto, em populações específicas, esta patologia é significativamente mais prevalente: em mulheres submetidas a laparoscopia por dor pélvica estima-se que estejam presentes lesões pélvicas relacionadas com endometriose em 12 a 32% e estas lesões parecem estar presentes em 21 a 48% das mulheres com infertilidade. Aproximadamente dois terços das adolescentes submetidas a laparoscopia por dor pélvica apresentam lesões de endometriose.

Esta patologia ocorre tipicamente em mulheres em idade fértil, sendo mais frequente em

nulíparas. Um índice de massa corporal baixo está associado a um risco aumentado de endometriose.

3. ETIOLOGIA

A endometriose é uma patologia enigmática, cuja etiologia ainda não se encontra totalmente esclarecida. A teoria mais consensual baseia-se na hipótese de que a menstruação retrógrada conduza à invasão do peritoneu por fragmentos de tecido endometrial, que sobrevivem e crescem fora da cavidade endometrial. Esta teoria explica a maior prevalência de lesões de endometriose em adolescentes com agenesias müllerianas, que condicionam um mecanismo de obstrução à menstruação. No entanto, apesar deste pressuposto (teoria de Sampson) ser o mecanismo etiológico mais aceite, pensa-se que terá que existir uma suscetibilidade genética e/ou imunológica, dado que o fluxo retrógrado não é exclusivo das mulheres com endometriose. Mulheres com familiares em 1.º grau com endometriose têm um risco 7 a 10 vezes superior de desenvolverem esta patologia, sugerindo um padrão poligénico ou multifatorial. Vários autores têm demonstrado que uma disfunção do sistema imunitário tem um papel fundamental no desenvolvimento dos implantes de endometriose, dado que o tecido menstrual que sofre refluxo durante a menstruação retrógrada é normalmente eliminado por macrófagos, células *natural killer* e linfócitos. Na endometriose, verifica-se que existe um estado de imunotolerância, que permite a sobrevivência e crescimento dos implantes endometrióticos.

Deverá igualmente existir um componente de disseminação à distância, vascular e linfático,

que permita explicar a existência de implantes endometriais em locais como os gânglios linfáticos ou a cavidade pleural.

A metaplasia celômica (teoria de Meyer) coloca a hipótese da existência de células pluripotenciais na cavidade peritoneal capazes de se transformarem em endométrio funcionando possivelmente em resposta à menstruação retrógrada. Esta teoria explica a existência de implantes endometriais em raparigas pré-púberes.

Os implantes ectópicos de endometriose apresentam características distintas do endométrio eutópico (presente na cavidade endometrial) de mulheres sem esta patologia, tais como um ambiente de dominância dos estrogénios, resistência à ação da progesterona (por diminuição dos respetivos recetores), aumento da expressão da aromatase, inflamação, resistência à apoptose, capacidade de invasão local e aumento da proliferação celular. Os estrogénios têm uma ação proliferativa no endométrio normal e ectópico, sendo que a progesterona antagoniza este efeito durante a fase lútea do ciclo menstrual. Havendo uma resistência à ação da progesterona, mantém-se sem oposição o efeito pró-mitótico promovido pelos estrogénios.

4. PATOGÉNESE

As estruturas onde se encontram mais frequentemente lesões de endometriose são os ovários, o fundo de saco de Douglas (FSD), ligamentos úterossagrados (LUS), septo retovaginal (SRV), o ligamento redondo, as trompas de Falópio, serosa da bexiga e o cólon sigmoide (Figura 1). Outras localizações mais atípicas são

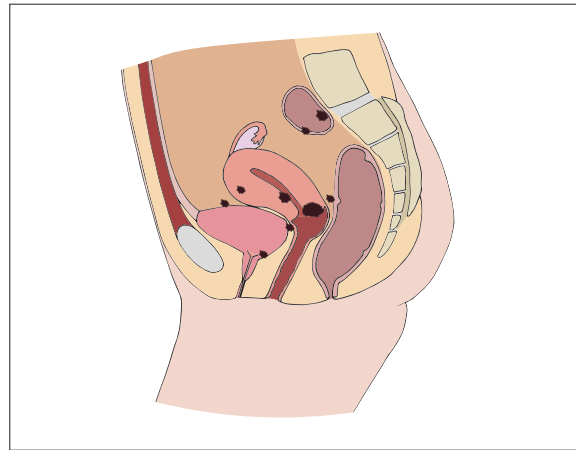


Figura 1. Representação esquemática das principais localizações pélvicas dos implantes de endometriose.

as cicatrizes cutâneas de cirurgia prévia abdominal (por exemplo, a cicatriz de cesariana) ou na sutura da episiotomia, o umbigo, os ureteres, a pleura, o pericárdio e o colo uterino. Está descrita a identificação de lesões de endometriose em todos os órgãos, exceto no baço. Os implantes podem-se localizar superficialmente no peritoneu ou podem infiltrá-lo em profundidade (> 5 mm), adquirindo neste caso a denominação de endometriose infiltrativa profunda. As lesões profundas são encontradas principalmente ao nível do SRV, bexiga e intestino. O aspeto dos implantes ectópicos é muito variável. Os implantes ativos apresentam-se como lesões vermelhas, glandulares ou vesiculares. As lesões mais avançadas têm uma cor negra e aspeto enrugado, enquanto as lesões cicatriciais são brancas e fibróticas (Figura 2).

Ao nível dos ovários podem existir formações quísticas de endometriose, preenchidas por um conteúdo vermelho escuro ou acastanhado devido à presença de hemossiderina, constituindo os endometriomas, classicamente designados por “quistos de chocolate”.



Figura 2. Imagem laparoscópica de focos de endometriose.

A existência de um ambiente inflamatório crónico com fibrose reativa pode comprometer a normal anatomia da cavidade pélvica, devido à

formação de bridas, aderências e retração fibrótica, levando a uma distorção da normal arquitetura pélvica (Figura 3).



Figura 3. Imagem laparoscópica de aderências num contexto de endometriose pélvica infiltrativa.

5. SINAIS E SINTOMAS

A apresentação clínica da endometriose é muito variável, assim como a sua correlação com a extensão da doença. Mulheres com formas de endometriose severa podem ter poucos sintomas, enquanto mulheres com formas ligeiras podem apresentar dor pélvica incapacitante e infertilidade.

Os sintomas clássicos da endometriose são a dismenorreia secundária progressiva e agravada, dispareunia profunda e dor pélvica crónica. A etiologia da dor não se encontra totalmente esclarecida, mas pensa-se estar associada à libertação de citocinas pró-inflamatórias e de prostaglandinas produzidas pelo tecido ectópico, assim como o crescimento de tecido nervoso nos implantes. A dismenorreia tem tipicamente um agravamento progressivo, surgindo 1 a 2 dias antes do início da menstruação, podendo prolongar-se para além da fase menstrual. A dismenorreia pode ser refratária ao tratamento hormonal ou aos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). A dispareunia é tipicamente profunda, estando relacionada com implantes nos LUS, FSD ou SRV. A dor pélvica crónica não cíclica também é um sintoma comum, sendo frequentes os achados compatíveis com endometriose (33%) em mulheres que são submetidas a laparoscopia por esta queixa.

Outros sintomas menos frequentes são a disquézia, hematoquézia, disúria e hematúria, que ocorrem ciclicamente durante a menstruação. A presença de lesões infiltrativas profundas no trato gastrointestinal ocorre principalmente ao nível do cólon sigmoide, afetando cerca de 5 a 12% das mulheres com endometriose. As lesões encontram-se localizadas na subserosa

e *muscularis propria*, pelo que a colonoscopia tipicamente não permite a visualização das mesmas. As lesões do ureter podem causar obstrução, podendo progredir para uma uretero-hidronefrose.

A endometriose também se pode manifestar na forma de dor aguda, associada à rotura de um endometrioma ou torção anexial devido à existência de massas anexiais (endometriomas). Pode igualmente manifestar-se como dor na parede abdominal, quando relacionada com lesões que se desenvolveram em cicatrizes abdominais ou, mesmo, na parede abdominal sã, sem história prévia de cirurgia abdominal. Estas lesões são normalmente palpáveis, estando localizadas no tecido celular subcutâneo, podendo envolver a aponevrose dos músculos retos abdominais. Pouco frequentes são as queixas de coitorragias por lesões de endometriose localizadas no exocolo, visíveis aquando do exame ginecológico. Mais raramente, as lesões torácicas podem manifestar-se na forma de dor torácica, hemoptises ou pneumotórax catameniais.

Raramente, pode verificar-se a malignização de endometriomas ou de focos de endometriose intra-abdominal ou enxertados em cicatrizes abdominais ou cicatrizes de episiotomia, geralmente sob a forma de carcinoma de células claras, mais raramente carcinomas endometrioides.

A infertilidade ocorre frequentemente em mulheres com endometriose. Nos casos de endometriose moderada a severa, é clara a relação entre a distorção da normal arquitetura da cavidade peritoneal causada pela fibrose e aderências, com a distorção tubária que é responsável pela infertilidade. Na endometriose mínima a ligeira,

pena-se que o aumento da prevalência de infertilidade esteja associado com a existência de um ambiente inflamatório crónico. Em alguns casos, a infertilidade pode ser a única queixa, sendo a endometriose diagnosticada em cerca de 30 a 50% dos casos no decurso de uma laparoscopia efetuado por este motivo.

Ao exame objetivo, existem alguns sinais sugestivos de endometriose, como a palpação de fibrose ou nodularidade dolorosa ao nível dos LUS e SRV e a retroversão fixa uterina. A palpação bimanual também pode permitir a identificação de massas anexiais que poderão corresponder a endometriomas. Ocasionalmente, poderão ser identificadas lesões nodulares no colo do útero ou no fundo de saco vaginal posterior na observação com o espéculo. Muitas doentes irão referir dor acentuada à mobilização do colo, à palpação do SRV, dos LUS e do FSD, que poderá ser impeditiva da realização de um exame ginecológico completo. No entanto, o exame ginecológico pode ser completamente normal.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Em doentes com dor crónica pélvica, o diagnóstico diferencial deve ser colocado com doença inflamatória pélvica crónica, bridas e aderências relacionadas com antecedentes cirúrgicos ou infeção pélvica anterior ou síndrome do intestino irritável. Em mulheres cuja principal queixa é a dismenorrea, devem ser excluídas todas as outras causas de dismenorrea secundária, como a adenomiose, pólipos, miomas ou patologia obstrutiva do trato genital. Na presença de dispareunia deve ser ponderada a hipótese de estar perante uma

doença inflamatória pélvica crónica, massas anexiais ou retroversão uterina sintomática.

Caso a forma de apresentação seja um quadro de dor aguda, devem ser excluídas as seguintes patologias: gravidez ectópica, doença inflamatória pélvica ou abscesso tubo-ovárico, torção anexial ou rotura de quisto do ovário.

7. DIAGNÓSTICO

A avaliação inicial no contexto de dor pélvica envolve a realização de um hemograma, doseamento da gonadotrofina coriónica humana, urocultura e exame cultural do exsudado vaginal para exclusão de patologia infecciosa e de causas obstétricas.

A ecografia transvaginal, exame de primeira linha na abordagem da dor pélvica, permite a identificação de endometriomas ou de nódulos de endometriose profunda infiltrativa, assim como a exclusão de outras causas de dor pélvica. No entanto, não permite a identificação de lesões superficiais nem de aderências. Ecograficamente, o diagnóstico dos endometriomas tem uma sensibilidade elevada, apresentando-se como uma massa ovárica quística homogénea, hipocogénica, com ecos internos dispersos, muitas vezes sendo descrita como tendo um aspeto em “vidro fosco”; esta formação anexial encontra-se, habitualmente, rodeada por tecido ovárico saudável (Figura 4). Estas características são idênticas às encontradas num quisto do corpo amarelo hemorrágico constituindo-se, assim, um desafio na prática clínica o diagnóstico diferencial entre estas duas patologias. O estudo Doppler a cores e a ecografia 3D poderão aumentar a acuidade



Figura 4. Imagem ecográfica de endometrioma do ovário esquerdo.



Figura 5. Volumoso endometrioma do ovário direito avascular em ecografia transvaginal e Doppler a cores.

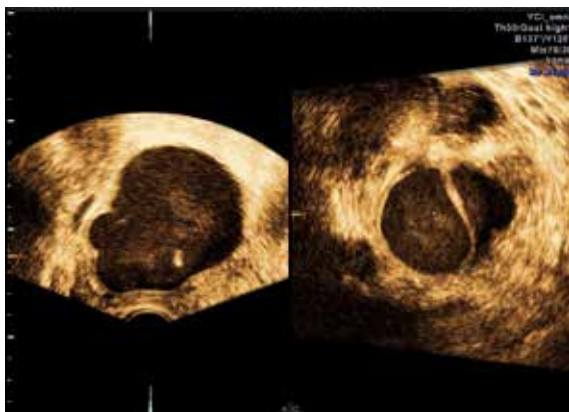


Figura 6. Endometriomas bilaterais de aspeto complexo com imagens hiperecogénicas e pseudosseptos em ecografia 3D.

diagnóstica e facilitar o diagnóstico diferencial com tumores malignos (Figuras 5 e 6). A identificação ecográfica de nódulos infiltrativos retais pode ter uma elevada sensibilidade, mas implica uma curva de aprendizagem muito longa, sendo não reproduzível e totalmente dependente do operador. Nestas situações, a RM permite uma boa avaliação das lesões, sendo especialmente útil para avaliação pré-operatória do grau de invasão dos nódulos. A ecografia transvaginal permite também identificar lesões infiltrativas na bexiga, sendo menos sensível para lesões no ureter. Mais uma vez, nestes casos a RM oferece uma avaliação mais informativa.

A cistoscopia pode ser necessária para realização de biópsia da mucosa vesical e a retossigmoidoscopia é essencial no diagnóstico pré-operatório de endometriose do septo reto-vaginal dada a maior complexidade cirúrgica nos casos em que existe invasão da parede e da mucosa da sigmoide e do reto por implantes endometrióticos.

Muito embora o diagnóstico de endometriose seja baseado em critérios clínicos, o diagnóstico definitivo através da confirmação histológica implica recorrer a um procedimento cirúrgico, a laparoscopia. Esta permite a visualização direta dos órgãos pélvicos, podendo ser realizada ou não a biópsia de lesões suspeitas para o diagnóstico histológico. O diagnóstico histológico implica a presença de 2 dos seguintes critérios: a) presença de epitélio, glândulas ou estroma endometrial, ou b) identificação de macrófagos preenchidos por hemossiderina.

No sentido de aumentar a acuidade diagnóstica sem necessidade de recorrer a cirurgia tem sido procurado um marcador não invasivo

de endometriose. O CA 125 é uma glicoproteína que está presente no mesotélio e correlaciona-se positivamente com a endometriose moderada a severa. No entanto, apresenta uma baixa especificidade, com elevada taxa de falsos positivos noutras patologias, tais como no cancro epitelial do ovário, miomas, doença inflamatória pélvica e intestinal, cirrose hepática, cancro do pâncreas ou do pulmão e em mulheres fumadoras. Encontra-se, ainda, elevado na gravidez inicial. A sua sensibilidade é baixa nos casos de endometriose mínima a ligeira.

8. CLASSIFICAÇÃO

Têm sido propostos vários sistemas de classificação da endometriose, para caracterização da sua localização e extensão. Atualmente os *scores* de classificação estão em revisão, sendo expectável que uma nova classificação integrando os achados pélvicos laparoscópicos (localização, grau de invasão, morfologia e extensão das aderências) com a clínica, nomeadamente a dor pélvica e a infertilidade, seja publicada dentro de um curto espaço de tempo.

9. TRATAMENTO

O tratamento da endometriose vai depender da presença de sintomas, da sua severidade, da localização dos implantes endometriais e do desejo de conceção futura. A inexistência de um tratamento definitivo faz com que o controlo dos sintomas e a resolução da infertilidade sejam os objetivos terapêuticos.

9.1. Atitude expectante

Encontra-se reservada para casos de doença limitada, associada à presença de sintomas mínimos ou mesmo ausentes, numa mulher que esteja a tentar engravidar. A evolução da doença é incerta, havendo evidência de regressão espontânea em 29% dos casos.

9.2. Tratamento médico

Tendo em conta que os implantes respondem aos estrogénios, o tratamento hormonal deverá induzir a atrofia dos focos de endométrio ectópico. Numa mulher sintomática e que não pretenda engravidar, o tratamento hormonal constitui o tratamento de primeira linha da endometriose, atingindo resultados eficazes no controlo dos sintomas e na progressão da doença. Engloba os estroprogestativos, os progestativos isolados, incluindo o sistema intrauterino de libertação prolongada de levonorgestrel, os análogos da GnRH, os inibidores da aromatase e o danazol (já não comercializado em Portugal, mas ainda em vigor em outros países). Mais recentemente tem sido considerado o tratamento com antagonistas dos recetores da GnRH particularmente no tratamento da dor crónica incapacitante. O tratamento hormonal tem como mecanismo de ação a atrofia dos implantes ectópicos, interferindo a nível molecular, promovendo a apoptose e diminuindo a proliferação celular. No entanto, apesar do tratamento farmacológico na endometriose ser considerado eficaz e seguro, a incapacidade de atuar na etiologia desta doença, no sentido de permitir uma cura definitiva, ou seja, impedir a recorrência da doença após a suspensão

do tratamento hormonal, torna o controlo dos sintomas o único objetivo dos fármacos atuais. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também são frequentemente utilizados como tratamento de primeira linha perante a suspeita de endometriose. Podem ser usados isoladamente ou em associação com o tratamento hormonal, tendo em conta a sua eficácia na diminuição dos níveis de prostaglandinas, que estão envolvidas no mecanismo da dor associada à endometriose. O tratamento médico pode ser iniciado empiricamente, baseado nas queixas sugestivas de endometriose, após a exclusão de outras causas de dismenorreia secundária ou dor pélvica crónica.

Se a infertilidade for a queixa predominante, deve ser efetuada a orientação da doente para um Centro de Medicina da Reprodução para avaliação e realização de técnicas de reprodução assistida.

9.2.1. Estroprogestativos

Os **estroprogestativos** sob a forma de contraceptivos hormonais combinados (CHC) têm sido largamente utilizados na terapêutica da endometriose. O mecanismo de ação principal consiste na inibição da ovulação e do desenvolvimento folicular, por mecanismos de *feedback* negativo a nível hipofisário, do qual resulta uma diminuição dos níveis das hormonas FSH (*follicle-stimulating hormone*) e LH (*luteinizing hormone*). O uso de CHC, além de induzir uma diminuição da função ovárica, e como tal, uma diminuição dos níveis de estradiol e de progesterona, que se mantêm residuais e estáveis ao longo de todo o ciclo, tem também efeitos diretos ao nível do endométrio, suprimindo a proliferação endometrial, conduzindo, progressivamente, à sua atrofia (reação de decidualização). O uso em regime contínuo, ao

inibir a hemorragia de privação e ao reduzir os níveis séricos de estradiol, contribui para que os implantes ectópicos de endométrio não proliferem e acabem por sofrer atrofia. A evidência suporta também o uso do sistema transdérmico ou do anel vaginal como formulações alternativas à via oral, com eficácia comprovada.

9.2.2. Progestativos isolados

Os **progestativos** antagonizam os efeitos dos estrogénios, causando decidualização e conduzindo à atrofia endometrial, podendo ser eficazes no controlo da dor pélvica e na resolução dos implantes peritoneais. Quando usados de forma isolada, nomeadamente na forma de comprimidos ou de implante subcutâneo, suprimem os níveis de gonadotrofinas, diminuindo a esteroidogénese ovárica, afetando diretamente o endométrio, tanto eutópico como ectópico. O **acetato de medroxiprogesterona** oral, com administração diária, pode ser uma opção em mulheres que pretendam engravidar, dado que não tem efeito contraceptivo. Outros progestativos alternativos que podem ser usados por via oral são o acetato de noretisterona ou o dienogeste. O acetato de medroxiprogesterona também pode ser usado por via intramuscular numa formulação *depot*. No entanto, está associado a atraso do retorno da fertilidade após a sua suspensão e a perda da densidade mineral óssea.

O **sistema intrauterino de libertação prolongada de levonorgestrel** demonstrou a sua eficácia, ao melhorar o estágio aquando da realização de laparoscopia de *second-look* e ao tratar os sintomas associados à endometriose, com a vantagem de menores efeitos sistémicos, nomeadamente a nível da densidade mineral óssea.

9.2.3. Outros tratamentos

Os **análogos da GnRH** provocam inicialmente um aumento dos estrogénios circulantes, seguido de uma dessensibilização dos recetores de GnRh na hipófise, conduzindo a uma diminuição dos níveis de gonadotrofinas e hormonas ováricas, resultando na indução de um estado de hipoestrogenismo. Uma vez que a endometriose é uma doença estrogénio-dependente, esta menopausa reversível induzida pelos análogos da GnRH conduz a uma regressão dos implantes. No entanto, esta opção terapêutica deve ser reservada para doentes com endometriose refratária ao tratamento com estroprogestativos, devido aos seus efeitos secundários, como os sintomas vasomotores, atrofia vulvar e vaginal, diminuição da libido e perda de densidade mineral óssea. Várias estratégias têm sido propostas para contrariar estes efeitos adversos, como o uso de agentes adjuvantes quando é previsível uma duração de tratamento superior a 6 meses ou a necessidade de realizar tratamentos repetidos, nomeadamente com doses baixas de estrogénios e/ou de progesterona. Esta terapêutica *add-back* pode ser iniciada concomitantemente com o início do análogo da GnRH.

Os **antagonistas dos recetores da GnRH**, por outro lado, parecem ser bastante promissores no tratamento mais cómodo (via oral) da dor crónica associada à endometriose. O elagolix, um antagonista dos recetores da GnRH de 2.^a geração aprovado pela FDA em 2018, apresenta-se como um fármaco com grande potencial no tratamento da dor nestas doentes, estando ainda por determinar qual o impacto na densidade mineral óssea se utilizado por longos períodos de tempo.

A **gestrinona** é um agente antiprogestativo com efeitos antiestrogénicos e androgénicos, sendo tão eficaz no controlo da dor associada à endometriose como os análogos da GnRH. Não está associado a perda da densidade mineral óssea, mas pode interferir com o perfil lipídico, com a diminuição dos níveis da lipoproteína de alta-densidade (HDL).

Os **inibidores da aromatase** também podem ser usados no tratamento da endometriose. Tendo em conta que os estrogénios podem ser produzidos localmente no tecido endometrial ectópico, que apresenta níveis mais elevados de aromatase, a enzima conversora dos androgénios para estrogénios, o uso de inibidores da aromatase está associado a uma supressão eficaz estrogénica. No entanto, deverão ser associados a progestativos ou estroprogestativos, para a prevenção de quistos ováricos. Além disso, o seu uso na endometriose deve ser apenas considerado após se terem esgotado outras alternativas terapêuticas, dado que está associado a sintomatologia vasomotora, secura vaginal e a perda da densidade mineral óssea.

O **danazol**, um derivado sintético da 17 α -etiltestosterona, é eficaz na indução de um estado de hipoestrogenismo. No entanto, não deve ser usado na endometriose desde que estejam disponíveis outras alternativas, tendo em conta os seus efeitos adversos associados ao hiperandrogenismo, como acne, hirsutismo, aprofundamento da voz irreversível, alteração do perfil lipídico e das enzimas hepáticas.

A evidência acerca dos **moduladores seletivos dos recetores de progesterona** é insuficiente, no estado atual do conhecimento, para suportar o seu uso na endometriose.

9.3. Tratamento cirúrgico

9.3.1. Conservador

O tratamento conservador inclui a fulguração com eletrocoagulação, ablação com laser ou excisão de focos de endometriose e a restauração da arquitetura anatómica pélvica, com recurso à adesiólise, preservando a fertilidade. Esta é a abordagem mais frequente em mulheres que são submetidas a uma laparoscopia inicial num contexto diagnóstico por dor pélvica e/ou por infertilidade. Considerando que a recorrência dos sintomas é comum após o tratamento cirúrgico conservador (aproximadamente 20 meses depois), recomenda-se o uso de tratamento médico após a cirurgia, com estroprogestativos ou com o sistema intrauterino de libertação lenta de levonorgestrel.

Os endometriomas são tratados com frequência cirurgicamente, particularmente se apresentam dimensões ≥ 5 cm, sendo a melhor técnica a quistectomia laparoscópica, com preservação do tecido ovárico e diminuição das recorrências. A sua remoção está associada a diminuição da dor pélvica e aumento das taxas de gravidez espontânea. A quistectomia pode também estar associada a diminuição da reserva ovárica, principalmente se houver destruição de tecido ovárico durante a intervenção cirúrgica. É, então, legítima a opção de atitude expectante com vigilância ecográfica em mulheres assintomáticas e com endometriomas de pequenas dimensões, sem aspetos atípicos na ecografia e RM.

O tratamento cirúrgico conservador permite taxas de gravidez pós-cirurgia entre os 25-100% nos casos de doença ligeira, 19-66% nos casos de doença moderada e 25-50% nos casos de doença severa.

9.3.2. Tratamento radical

O tratamento mais radical inclui a histerectomia total, anexectomia bilateral, lise de bridas e aderências e remoção de focos endometriais ectópicos. A preservação dos ovários acarreta um risco de recorrência da doença. Este tratamento encontra-se reservado para casos de doença severa, que impossibilita a realização de um tratamento conservador, ou se a doente deseja tratamento mais radical e já completou o seu projeto reprodutivo. Após a menopausa cirúrgica causada pela ooforectomia, deve ser instituída terapêutica hormonal com estrogénios associados à progesterona para prevenção da recorrência da doença e da malignização de focos endometrióticos residuais.

Nos casos de endometriose profunda infiltrativa intestinal, pode haver necessidade de realizar uma ressecção intestinal.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis Hum Reprod 2014; 29(3):400-412.
- Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline (NG73), 2017.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Johnson P, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. Human Reprod 2017; 32(2):315-324.

Capítulo 16.
Adenomiose

16

Inês Gante

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-3867-9867>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_16

1. INTRODUÇÃO

Adenomiose é uma patologia uterina na qual glândulas endometriais e estroma estão presentes no miométrio. Tipicamente, este tecido endometrial ectópico induz hipertrofia e hiperplasia do miométrio envolvente, resultando num útero difusamente aumentado.

Estima-se que a adenomiose afete cerca de 20% das mulheres. No entanto, a sua prevalência exata não é possível de determinar dado que o diagnóstico definitivo exige o estudo histológico do útero, o que só é possível retrospectivamente em doentes submetidas a histerectomia.

2. HISTOPATOLOGIA

A adenomiose pode ser difusa, correspondendo a tecido endometrial ectópico disseminado por todo o miométrio, ou focal, circunscrita a uma área limitada e nodular designada, neste caso, adenomioma.

Ao exame macroscópico, o útero com adenomiose difusa está uniformemente aumentado de volume, globoso, mantendo os contornos lisos e regulares, sendo comum verificar-se um amolecimento generalizado do miométrio. As paredes miometriais apresentam-se espessadas, com um aspeto “esponjoso”, frequentemente contendo áreas hemorrágicas ou de cor acastanhada (tipo “chocolate”), que consistem em focos de hemorragia endometrial (Figura 1). Frequentemente estão presentes adenomiomas que, ao contrário dos miomas, não têm um plano de clivagem com o miométrio.

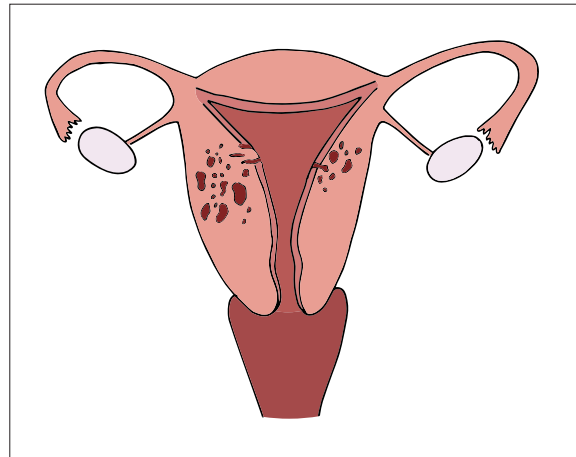


Figura 1. Adenomiose: o miométrio apresenta-se espessado, com um aspeto “esponjoso”, frequentemente contendo áreas hemorrágicas ou de cor acastanhada, tipo “chocolate”, que consistem em focos intramiometriais de hemorragia endometrial.

Ao exame histológico, o achado patognomónico de adenomiose é a presença de tecido endometrial no miométrio. O miométrio que envolve o endométrio ectópico apresenta hipertrofia e hiperplasia.

3. PATOGÉNESE

A patogénese da adenomiose é ainda desconhecida. Existem duas principais teorias: invaginação da camada endometrial basal para o interior do miométrio ou, *de novo*, a partir de restos müllerianos. Os mecanismos que desencadeiam a invasão miometrial são igualmente desconhecidos; no entanto, em alguns casos, parece existir previamente um certo grau de fragilidade miometrial causada por uma gravidez ou cirurgia uterina anterior. É provável que os estrogénios e

a progesterona desempenhem um papel na etiopatogenia e manutenção da adenomiose, dado que a adenomiose surge apenas durante a idade fértil e regride após a menopausa.

4. FATORES DE RISCO

O principal fator de risco para adenomiose é a idade, surgindo em mulheres em idade fértil e sendo mais prevalente em mulheres na perimenopausa.

Também relevante como fator de risco é a história de cirurgia uterina prévia, particularmente dilatação e curetagem. A multiparidade e o tabagismo crónico permanecem como fatores de risco controversos.

5. CLÍNICA

Os sintomas *major* de adenomiose são as hemorragias uterinas anormais do tipo menorragias (hemorragias menstruais excessivas) e a dismenorreia, que ocorrem em aproximadamente 60% e 25% das doentes, respetivamente. As menorragias estão, provavelmente, relacionadas com o útero aumentado de volume e, portanto, com o aumento da superfície de descamação endometrial durante os cataménios, enquanto a dismenorreia poderá ser relacionada com a hemorragia aumentada, com coágulos, e edema dos focos de endométrio inclusos no miométrio. Em cerca de 10% das mulheres com adenomiose ocorre dispareunia profunda, provavelmente relacionada com o aumento de volume uterino. Menos frequentemente ocorrem sintomas como

algias pélvicas crónicas e sensação de distensão abdominal e peso pélvico. Ainda assim, cerca de um terço das mulheres com adenomiose são assintomáticas. Por norma, a gravidade dos sintomas apresenta uma relação direta com o número de focos ectópicos de endométrio e com a extensão da invasão miometrial.

Ao exame ginecológico o útero, frequentemente, encontra-se aumentado de volume, globoso, mas, geralmente, não excede o tamanho de um útero gravídico de 12 semanas. Algumas mulheres poderão ter um útero normodimensionado e outras poderão ter nódulos (adenomiomas), que clinicamente se assemelham a miomas. A palpação uterina pode ser dolorosa, embora tal não se verifique numa elevada percentagem de casos.

6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo de adenomiose é feito retrospectivamente com base no exame histológico do útero após histerectomia. O diagnóstico pode ser sugerido pela clínica, dado que a maioria das doentes apresenta hemorragias menstruais excessivas, acompanhadas ou não de dismenorreia, e um útero globalmente aumentado de volume ao toque bimanual. Devem ser excluídas outras patologias como endometriose ou miomas.

A suspeição clínica de adenomiose poderá ser reforçada através de exames imagiológicos: ecografia transvaginal (exame de primeira linha), preferencialmente acompanhada de Doppler a cores, ou ressonância magnética.

Os achados ecográficos sugestivos de adenomiose difusa incluem (Figura 2):

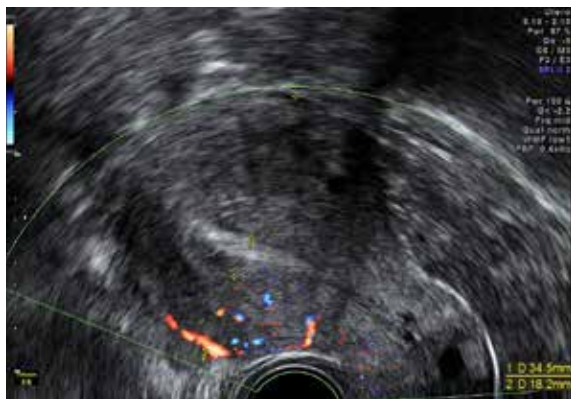


Figura 2. Imagem ecográfica sugestiva de adenomiose difusa: espessamento assimétrico do miométrio (parede posterior mais espessa) com textura heterogênea e vascularização do miométrio difusamente aumentada (ecografia transvaginal com Doppler a cor).

- Espessamento assimétrico do miométrio (mais frequentemente, da parede posterior)
- Miométrio de textura heterogênea
- Pequenas inclusões quísticas miometriais, que correspondem a glândulas quistizadas nos focos de endométrio ectópico
- Estrias lineares que se estendem do endométrio para o miométrio
- Eco endometrial mal definido
- Útero de dimensões globalmente aumentadas
- Vascularização do miométrio difusamente aumentada (avaliada através do uso do Doppler de cores)

A adenomiose focal traduz-se ecograficamente por nódulos hiperecogênicos, por corresponderem a endométrio ectópico. Por vezes são difíceis de diferenciar de miomas; tipicamente têm margens mal definidas, forma mais elíptica do que globular, ausência de calcificações e presença de quistos.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A maioria das mulheres com adenomiose têm sobrepostas outras patologias ginecológicas que dificultam o diagnóstico. Miomas, endometriose, pólipos endometriais estão simultaneamente presentes em 50%, 11% e 7% das mulheres com adenomiose.

O diagnóstico diferencial assenta nas patologias que cursam com hemorragias menstruais excessivas e/ou dismenorreia.

8. TERAPÊUTICA

O objetivo principal consiste no alívio sintomático. O único tratamento com eficácia garantida é a histerectomia total. No entanto, a histerectomia é um tratamento definitivo, de última linha, que apenas poderá ser ponderada em mulheres que já completaram o projeto reprodutivo dado que, além dos riscos cirúrgicos, condiciona infertilidade permanente.

Assim, o tratamento médico tem um papel fundamental na terapêutica da adenomiose, especialmente nas mulheres que pretendem manter o potencial reprodutivo.

Com o objetivo de alívio sintomático, poderão ser administrados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) durante os catamênios ou contraceptivos hormonais, sob a forma de estroprogestativos combinados monofásicos em contínuo ou não, com o objetivo de induzir atrofia endometrial e, assim, reduzir a hemorragia menstrual e a dismenorreia. Apesar de os estroprogestativos serem frequentemente utilizados como terapêutica de primeira linha para a dismenorreia, existe baixa

evidência relativamente à sua eficácia na adenomiose. Pelo contrário, o sistema intrauterino com libertação lenta de levonorgestrel revelou ser extremamente eficaz na redução da hemorragia menstrual e da dismenorreia, sendo atualmente considerado como terapêutica de primeira linha. Simultaneamente à resolução da sintomatologia, com uma satisfação global da utilizadora superior a 70%, o sistema intrauterino com libertação de levonorgestrel assegura uma contraceção com elevada eficácia independente da utilizadora. Assim, o sistema intrauterino com libertação de levonorgestrel é um método simples, eficaz, reversível, de baixo custo e com longa durabilidade que permite, na maioria das mulheres, a resolução da sintomatologia associada à adenomiose evitando, desta forma, os riscos associados a uma intervenção cirúrgica.

Embora sejam necessários mais estudos, ablação endometrial, eletrocoagulação miometrial por via laparoscópica, exérese de adenomioma e embolização das artérias uterinas, são técnicas alternativas promissoras que têm evidenciado sucesso no alívio sintomático.

A histerectomia total continua a ser o tratamento definitivo em mulheres com sintomas significativos que já tenham completado o projeto reprodutivo e nas quais a terapêutica médica não se revelou eficaz. No entanto, nas mulheres mais jovens com adenomiose extensa que rejeitem histerectomia ou com graves comorbilidades e contraindicações anestésicas e/ou cirúrgicas é necessário explorar as hipóteses terapêuticas alternativas.

Pontos-chave:

A adenomiose corresponde à presença de tecido endometrial ectópico no miométrio.

O diagnóstico pode ser sugerido por manifestações clínicas, tais como hemorragia menstrual excessiva e dismenorreia com um útero globoso, ou achados imagiológicos em ecografia transvaginal ou ressonância magnética.

O diagnóstico definitivo é sempre retrospectivo, dado necessitar de confirmação histológica na peça de histerectomia (útero).

Histerectomia é o tratamento definitivo, em mulheres com sintomatologia significativa cuja terapêutica médica não se revelou eficaz.

O sistema intrauterino com libertação lenta de levonorgestrel é a terapêutica médica com maior eficácia.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 113(1):3.
- Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018; 109(3):398-405.

Secção IV
INFERTILIDADE E REPRODUÇÃO

Capítulo 17. Infertilidade

17

Ana Sofia Pais

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-1977-5258>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_17

1. DEFINIÇÕES

A infertilidade é definida pela incapacidade de estabelecer uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e sem contraceção, ou a incapacidade de reprodução quer como indivíduo quer com o respetivo parceiro. Pode ser dividida em primária, quando não existe uma gravidez prévia, e secundária, se a infertilidade sucede a uma ou mais conceções anteriores. A esterilidade é entendida como um estado permanente de infertilidade.

A probabilidade de uma gravidez durante um ciclo menstrual é denominada de fecundabilidade. De modo semelhante, a fecundidade é definida clinicamente como a capacidade de ter um filho vivo. Quer a fecundabilidade, quer a fecundidade diminuem diretamente com a duração da infertilidade e inversamente com a idade da mulher.

2. EPIDEMIOLOGIA

A infertilidade é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema de saúde pública e afeta cerca de 15% dos casais em idade reprodutiva. Trata-se de uma condição médica complexa, com importantes implicações clínicas, psicossociais, demográficas e económicas.

A prevalência mundial de infertilidade é muito difícil de estimar devido à grande heterogeneidade de critérios usados na sua definição, às diferenças entre as estimativas de infertilidade baseadas em inquéritos populacionais em grande escala *versus* estudos epidemiológicos de infertilidade e, por último, à unidade de análise utilizada, isto é, se a infertilidade é definida como estando

localizada em 'mulheres', 'casais', 'pessoas' ou 'indivíduos'.

O estudo mais recente, apoiado pela OMS, estimou a existência de cerca de 48,5 milhões de casais inférteis em 2010 em todo o mundo, sendo que as taxas de infertilidade se mantiveram semelhantes nas duas últimas décadas. A prevalência de infertilidade foi maior no Sul da Ásia, África Subsaariana, Norte de África, Médio Oriente, Europa Central/Oriental e Ásia Central, atingindo 30%. Em 2010, na faixa etária dos 20 aos 44 anos, a taxa de infertilidade primária foi de 1,9% e de infertilidade secundária 10,5%. Assim, a infertilidade secundária é a forma mais comum de infertilidade feminina em todo o mundo, sendo mais prevalente em países subdesenvolvidos, com elevadas taxas de interrupções ilegais da gravidez e cuidados obstétricos precários.

A fecundabilidade estima-se em 20 a 25% nos casais jovens. Após 1 ano de relações sexuais desprotegidas, aproximadamente 80% dos casais terão obtido gravidez. Daqueles que não obtiveram gravidez, 50% irão engravidar espontaneamente no ano seguinte (taxa cumulativa de 90%). Após este período, a infertilidade provavelmente persistirá sem intervenção médica. Atualmente, 85% dos casais inférteis submetidos a tratamentos adequados têm filhos.

3. ETIOLOGIA

O sucesso da gravidez requer uma sequência complexa de eventos, tais como: a ovulação de um ovócito de qualidade, captação do ovócito pela trompa de Falópio, deposição de espermatozoides com adequado número e qualidade no

colo do útero e próximo da ovulação, fertilização do ovócito por um espermatozoide, transporte do embrião até ao útero e implantação na cavidade endometrial. Estes eventos devem ser recordados para identificar a etiologia subjacente à dificuldade em obter gravidez e auxiliar no desenvolvimento de uma estratégia adequada de avaliação e tratamento.

A causa da infertilidade é difícil de estimar devido à heterogeneidade de fatores etiológicos reportada na literatura. Alguns autores consideram que a infertilidade é devida em 1/3 dos casos a fatores femininos, 1/3 a fatores masculinos e no restante 1/3 a ambos. Outros por sua vez atribuem a origem da infertilidade a fatores femininos em cerca de 65% das situações, sendo os fatores masculinos responsáveis por apenas 20% e 15% dos casos seriam de origem indeterminada e não explicada.

3.1. Fatores femininos

Os fatores de infertilidade feminina mais comuns são as alterações das trompas de Falópio (34%), a anovulação (32%) e a endometriose (15%). Outras etiologias de infertilidade incluem fatores uterinos e cervicais, defeito da fase lútea e distúrbios genéticos (Tabela 1).

A principal causa de infertilidade por fator tubário é a doença inflamatória pélvica. Outros fatores tubários que causam infertilidade são as aderências pélvicas decorrentes de endometriose severa, antecedentes de gravidez ectópica ou de cirurgias pélvicas.

A disrupção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário pode resultar em distúrbios menstruais e

infertilidade. A síndrome do ovário poliquístico é a principal causa de anovulação. Outras causas incluem a insuficiência ovárica prematura, hiperprolactinémia (por tumor hipofisário, síndrome da sela turca vazia ou lesão iatrogénica), insuficiência hipofisária e/ou hipotalâmica (traumatismo, tumor ou alteração congénita), disgenesia gonadal, patologia da tiroide, obesidade e distúrbios alimentares.

Cerca de 10% dos problemas femininos de infertilidade estão associadas a fatores uterinos e cervicais, nomeadamente a presença de malformação congénita, mioma submucoso, pólipos endometrial, sinéquias uterinas, estenose cervical, cervicite e produção anormal do muco cervical.

A infertilidade secundária é geralmente causada por infeções sexualmente transmissíveis não tratadas e que danificam as trompas de Falópio. Trata-se de um tipo de infertilidade mais prevalente em países subdesenvolvidos, com elevadas taxas de interrupções da gravidez e cuidados obstétricos precários, com consequências graves a nível da saúde da mulher.

3.2. Fatores masculinos

Existem condições de infertilidade masculina relacionadas com alterações anatómicas, distúrbios endócrinos, alterações na espermatogénese e disfunção sexual (Tabela 2).

Ocasionalmente, a infertilidade masculina pode ser o sinal de apresentação de uma condição médica grave, como uma neoplasia testicular ou um tumor hipofisário. As etiologias da infertilidade masculina incluem distúrbios congénitos,

Fator ovulatório	Central	Hiperprolactinémia Disfunção hipofisária e/ou hipotalâmica
	Periférica	Disgenesia gonadal Insuficiência ovárica prematura Tumor ovárico
	Metabólica	Síndrome do ovário poliquístico Hiperandrogenismo Obesidade/distúrbios alimentares Patologia da tireoide
Fator tubário	Doença inflamatória pélvica/salpingite Aderências Endometriose Fatores iatrogénicos: laqueação tubar, salpingectomia	
Fator uterino	Malformação congénita Mioma submucoso Pólipo endometrial Sinéquias uterinas (síndrome de Asherman) Fatores iatrogénicos: histerectomia	
Fator cervical	Malformação congénita Estenose Cervicite/inflamação crónica Fatores iatrogénicos: excisão da zona de transformação (EZT), traquelectomia	

Tabela 1. Causas de infertilidade por fator feminino.

adquiridos e sistémicos que podem ser agrupados como representado na Tabela 2 ou nas seguintes categorias: doença hipotalâmico-hipofisária que causa disfunção gonadal (1% a 2%), doença testicular (30% a 40%), pós-testicular – defeitos que causam distúrbios do transporte de espermatozoides ou ejaculação (10% a 20%) e infertilidade inexplicada (40% a 50%).

Certos fármacos podem condicionar diminuição da quantidade e qualidade do esperma, causar disfunção erétil ou resultar em alterações da ejaculação, nomeadamente metoclopramida, β -bloqueantes, nitrofurantoína, antidepressivos, espironolactona, sulfassalazina, cimetidina, uso de esteroides anabolizantes, abuso de álcool, consumo de marijuana, cocaína e heroína.

Espermograma anormal	Criptorquidia Orquite por parotidite Anticorpos antiespermatozoide Idiopático
Distúrbios endócrinos	Hipogonadismo hipogonadotrófico Patologia da tiroide
Exposição ambiental	Radiação Calor Tóxicos químicos
Alteração genética	Síndrome de Klinefelter Discinesia ciliar primária Fibrose quística
Disfunção sexual	Disfunção erétil Ejaculação retrógrada
Fator estrutural	Varicocele Torsão testicular Vasectomia

Tabela 2. Causas de infertilidade por fator masculino.

4. ORIENTAÇÃO

O momento da avaliação inicial depende principalmente da idade da mulher e dos fatores de risco de infertilidade do casal. Os casais devem iniciar o estudo da infertilidade após 12 meses de relações sexuais desprotegidas, exceto se a mulher tiver 35 anos ou mais, em que o estudo deve ser iniciado aos 6 meses. A avaliação inicial e tratamento de infertilidade são realizados por um médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Ambos os elementos do casal devem participar na consulta inicial, devido à elevada prevalência

de infertilidade por fator misto, além de ser uma excelente oportunidade para educar sobre o processo de concepção normal.

Bibliografia

Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling’s Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.

Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update 2015; 21(4):411-426.

Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. PLoS Med 2012; 9(12): e1001356.

Zegers-Hochschild F. et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, Fertil Steril 2017. 2017; 108(3):393-406.

Capítulo 18.
Estudo do Casal Infértil

18

Ana Sofia Pais

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-1977-5258>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_18

A avaliação da infertilidade deve ser oferecida a qualquer casal que não tenha conseguido obter gravidez após 12 meses de relações sexuais desprotegidas. Porém, há circunstâncias que motivam uma intervenção mais precoce, principalmente a idade da mulher e a presença de fatores de risco para infertilidade. Se a mulher tiver 35 anos ou mais, o estudo deve ser iniciado aos 6 meses. É importante recordar que a fecundabilidade está significativamente relacionada com a idade. De acordo com a Sociedade Americana de Medicina da Reprodução, há uma diminuição significativa da fecundabilidade aos 32 anos de idade e um declínio mais rápido a partir dos 37 anos. Paralelamente a gravidez na mulher com idade materna avançada associa-se a desfechos materno-fetais adversos, principalmente devido ao aumento das taxas de aneuploidia. Por outro lado, atrasar a avaliação numa mulher com anovulação ou antecedentes de doença inflamatória pélvica grave pode não ser apropriado.

A avaliação clínica de um casal infértil deve ser realizada por um médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Este processo deve incluir ambos os elementos do casal, porque ambos são afetados pelas decisões relacionadas com a investigação e tratamento. Assim, a avaliação deve ser abrangente e progressiva, pela coexistência frequente de diferentes fatores etiológicos. O objetivo principal do estudo do casal é identificar e corrigir a etiologia da infertilidade, sabendo que em cerca de 15% das situações esta é idiopática.

O apoio psicológico é importante, paralelamente ao fornecimento de informação sobre a fisiologia da reprodução, taxa de fecundabilidade normal e finalidade dos exames auxiliares de

diagnóstico. Quando os casais têm problemas de fertilidade, ambos os parceiros devem ser informados que o *stress* psicológico pode afetar o relacionamento do casal e é provável que reduza a libido e a frequência da atividade sexual, o que contribui para o problema de fertilidade. Desta forma, deve ser oferecida a possibilidade de acompanhamento psicológico. Relativamente à informação a fornecer a estes casais, importa recordar que 80% dos casais obtêm uma gravidez no 1.º ano. Daqueles que não obtiveram gravidez, 50% engravidam espontaneamente no ano seguinte (taxa cumulativa de 90%) (Tabela 1).

Sumariamente, e como em qualquer patologia médica, o estudo do casal infértil inclui a história clínica, seguida do exame objetivo e, por último, da requisição de exames complementares de diagnóstico.

1. INTERROGATÓRIO

A avaliação deve iniciar-se pela **história clínica completa** do casal, uma vez que esta assume um carácter fundamental.

Idade da mulher, anos	Após 1 ano (12 ciclos), %	Após 2 anos (24 ciclos), %
19-26	92	98
27-29	87	95
30-34	86	94
35-39	82	90

Tabela 1. Probabilidade cumulativa de obter uma gravidez clínica pelo número de ciclos menstruais e de acordo com a idade da mulher.

A **história feminina** deve incluir:

- idade da mulher;
- duração da infertilidade;
- exames e tratamentos anteriores;
- antecedentes pessoais médicos e cirúrgicos;
- medicação habitual;
- estilo de vida, como hábitos alimentares, consumo de substâncias ilícitas, álcool, tabaco e exposição a tóxicos/radiações;
- história familiar de doenças genéticas e idade da menopausa das familiares;
- consanguinidade do casal.

Durante o interrogatório, devem ser procurados sinais e sintomas de hiperprolactinemia ou de doenças da tireoide. Os sinais de hiperandrogenismo, como acne ou hirsutismo, podem indicar a presença da síndrome do ovário poliquístico ou, muito menos frequente, a hiperplasia congênita da suprarrenal. Antecedentes de quimioterapia ou radioterapia pélvica podem sugerir insuficiência ovárica prematura.

A informação relativa à medicação habitual, como a utilização de produtos de venda livre, medicações “naturais” ou anti-inflamatórios não esteroides, é relevante, uma vez que podem afetar adversamente a ovulação.

Os antecedentes cirúrgicos abdominais ou pélvicos podem diminuir a fertilidade, nomeadamente em cirurgias relacionadas com endometriose ou por apendicite ou diverticulite, particularmente se acompanhadas de peritonite. Assim, a cirurgia abdominopélvica deve ser minimamente invasiva, por forma a minimizar o risco de aderências e de obstrução tubar.

Uma história familiar de infertilidade, abortos recorrentes ou anomalias fetais pode apontar para uma etiologia genética.

O casamento consanguíneo é geralmente definido como o casamento entre um homem e uma mulher que são relacionados como primos de segundo grau ou mais próximos. Um estudo observacional mostrou que a consanguinidade dos pais está associada a infertilidade feminina e reserva ovárica prematuramente reduzida. No homem, está associada a discinesia ciliar primária, uma doença autossômica recessiva rara que condiciona infertilidade secundária devido à imobilidade dos espermatozoides como resultado do movimento defeituoso do flagelo espermático. Portanto, os casamentos consanguíneos aumentam significativamente a incidência de distúrbios recessivos hereditários, mas também de abortos recorrentes.

Na **história ginecológica** deve inquirir-se:

- idade da menarca;
- características do ciclo menstrual, como frequência, duração e intervalo (cataménios/interlúnios), intensidade do fluxo menstrual, tipo de dismenorreia, sintomas vasomotores;
- história sexual, nomeadamente a frequência da atividade sexual e momento no ciclo menstrual, presença de dispareunia, coitorragias ou disfunção sexual;
- tempo e método de contraceção prévia;
- rastreio do cancro do colo do útero.

A história menstrual é um excelente preditor da ovulação regular. Uma mulher com menstruação cíclica com interlúnios de 25 a 35 dias e

catamênios de 3 a 7 dias é mais provável que ovule. A ovulação também é sugerida pela presença de “*mittelschmerz*”, que é a dor pélvica do meio do ciclo associada à ovulação, ou por sintomas, como sensibilidade mamária aumentada, acne, desejos excessivos e alterações de humor. Os ciclos ovulatórios têm maior probabilidade de estar associados a dismenorreia. A presença de dismenorreia secundária grave pode sugerir endometriose.

No que se refere à história sexual, o casal deve ser informado que a frequência das relações sexuais a cada 2 ou 3 dias aumenta a possibilidade de gravidez. A presença de dispareunia profunda pode ser um sintoma de endometriose, pelo que se pode equacionar a realização de laparoscopia diagnóstica.

Nos antecedentes pessoais ginecológicos é pertinente a identificação de endometriose pélvica, quistos anexiais recorrentes, leiomiomas uterinos, doenças sexualmente transmissíveis e doença inflamatória pélvica.

Relativamente à **história obstétrica** deve abordar-se o número de gestações prévias e o desfecho materno-fetal, incluindo o tipo de parto e complicações associadas, nomeadamente aborto espontâneo, morte fetal, parto pré-termo, retenção placentária, dilatação e curetagem pós-parto, corioamnionite ou anomalias fetais. A história de concepção prévia indica uma ovulação eficaz e, pelo menos, uma trompa de Falópio patente no passado.

No **elemento masculino** do casal o interrogatório deve abordar:

- riscos profissionais, exposição a tóxicos, radiação e/ou calor excessivo, traumatismos escrotais;

- antecedentes pessoais médicos, nomeadamente infeções e neoplasias;
- estilo de vida;
- medicação habitual, nomeadamente o consumo de anabolizantes;
- desenvolvimento pubertário;
- disfunção sexual;
- antecedentes cirúrgicos;
- história familiar de infertilidade, défice cognitivo grave ou anomalia congénita;
- filhos de relacionamentos anteriores.

Os problemas ejacutórios também são avaliados, incluindo a investigação de anomalias de desenvolvimento, como hipospádia. Patologias como hipertensão, diabetes *mellitus* e distúrbios neurológicos podem estar associados a disfunção erétil ou ejaculação retrógrada.

Doenças sexualmente transmissíveis ou infeções geniturinárias frequentes, incluindo epididimite ou prostatite, podem levar à inflamação e obstrução do canal deferente. Da mesma forma, a parotidite no adulto pode condicionar inflamação testicular e danificar células-tronco da espermatogénese. Criptorquidia prévia, torção testicular ou traumatismo testicular podem sugerir espermatogénese anormal.

O calor excessivo, nomeadamente com aumento da temperatura escrotal, está associado à redução da qualidade do esperma.

O varicocelo é uma síndrome anatómica de varizes escrotais, devido à dilatação das veias que drenam o sangue da região dos testículos. Pensa-se que nesta patologia há um aumento da temperatura escrotal; no entanto, os seus efeitos negativos na fertilidade são controversos. Se

houver suspeita desta patologia, o elemento masculino deve ser referenciado para uma consulta de andrologia, com um urologista.

Os antecedentes de quimioterapia ou radioterapia testicular podem condicionar infertilidade, por lesão nas células-tronco da espermatogênese.

Relativamente aos **hábitos**, importa salientar alguns aspetos que podem comprometer a fertilidade em ambos os elementos do casal.

O *consumo de álcool* deve ser evitado, pois afeta a fertilidade do casal. No homem altera a qualidade do espermatozoide e aumenta disfunção sexual. Na mulher e no início da gestação poderá ter efeitos teratogénicos no feto.

Os *hábitos tabágicos* também afetam a fertilidade do casal. A prevalência da infertilidade é maior e o tempo para a conceção também é maior nas mulheres que fumam, ou mesmo naquelas expostas passivamente ao tabaco. Além disso, os efeitos deletérios do tabaco sobre a fecundidade não parecem ser ultrapassados pelas técnicas de reprodução medicamente assistida, pelo seu efeito negativo na recetividade endometrial. As toxinas do tabaco podem acelerar a depleção folicular e aumentar mutações genéticas nos gametas ou embriões. O tabagismo está ainda associado a uma taxa mais elevada de aborto. O mecanismo envolvido não é claro, mas as propriedades vasoconstritoras e antimetabólicas de alguns componentes do tabaco podem condicionar insuficiência placentária. Há ainda um aumento da incidência de eventos obstétricos adversos, como parto pré-termo e restrição do crescimento fetal. No homem, o tabaco diminui a concentração e mobilidade dos espermatozoides. Por todos estes motivos, devem ser fornecidos esclarecimentos

e se necessário encaminhar para uma consulta de cessação tabágica.

No que diz respeito ao *consumo de cafeína*, não há evidências consistentes da sua associação com problemas de fertilidade.

O *consumo de drogas ilícitas* também pode afetar a fecundabilidade. A marijuana suprime o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas em ambos os elementos do casal e a cocaína pode prejudicar a espermatogênese.

A exposição a *tóxicos* e a toma de alguns *fármacos* aumentam o risco de infertilidade, devendo estes aspetos ser abordados e fornecido o aconselhamento adequado. Os disruptores endócrinos têm demonstrado ser tóxicos para o sistema reprodutivo. Exemplos são pesticidas, herbicidas, ftalatos, chumbo e bisfenol A. As características do espermatozoide são modificadas por alguns medicamentos, como cimetidina, eritromicina, gentamicina, tetraciclina e espironolactona. O uso crescente de esteroides anabolizantes diminui a produção de espermatozoides, pela supressão da produção de testosterona intratesticular. Embora os efeitos de muitos medicamentos sejam reversíveis, o consumo em excesso de esteroides anabolizantes pode causar danos prolongados ou até permanentes na função testicular.

2. EXAME FÍSICO

O **exame físico** é o segundo pilar fundamental da avaliação do casal infértil.

No *exame geral* deve ser avaliado: o peso e a altura, com o cálculo de índice de massa corporal, e os sinais vitais. Uma estatura particularmente

baixa na mulher pode refletir uma condição genética, como a síndrome de Turner. Por outro lado, a estatura elevada no homem pode estar associada à síndrome de Klinefelter. A obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ Kg/m}^2$) e a magreza ($\text{IMC} < 19 \text{ Kg/m}^2$) diminuem a fertilidade em ambos os elementos do casal, por alteração na secreção da GnRH e gonadotrofinas. Na mulher, condicionam anovulação, uma das principais causas de infertilidade. Por este motivo, devem ser aconselhados a estilos de vida saudável, com prática de exercício físico e uma alimentação equilibrada, se necessário com referência a uma consulta de nutrição.

A *inspeção da pele*, nomeadamente a verificação da presença de hirsutismo, acne e alopecia na mulher indicam a necessidade de determinar os níveis de androgénios. A presença de *acanthosis nigricans* é consistente com a presença de insulinoresistência associada à síndrome do ovário poliquístico ou, muito menos frequente, à síndrome de Cushing.

A *inspeção e palpação da tireoide* devem ser realizadas em caso de suspeita de alterações desta glândula.

O *exame mamário* permite avaliar a presença de galactorreia que geralmente indica hiperprolactinémia. Acresce ainda a sua utilidade na deteção precoce de patologia mamária.

O *exame pélvico* é o mais informativo e inicia-se com a inspeção dos genitais externos, seguida da avaliação ao espéculo e do toque vaginal. A incapacidade de colocar um espéculo através do introito pode levantar dúvidas sobre a frequência coital. A produção adequada de estrogénios pode ser inferida pela observação da vagina húmida e rugosa e do colo do útero com quantidade razoável de muco. A palpação

uterina fornece algumas informações, relativas a patologia ginecológica. Um útero irregular ou aumentado pode refletir a presença de leiomiomas, enquanto um útero fixo e/ou retrovertido sugere aderências pélvicas devido a endometriose ou infeção pélvica prévia. A presença de nódulos nos ligamentos úterossagrados ou massas ováricas podem indicar a presença de endometriose ou, menos frequentemente, malignidade.

A avaliação física do *elemento masculino* inicia-se pela inspeção que deve avaliar a presença de caracteres sexuais secundários, como barba, voz grossa, pelos púbicos e axilares, que indicam produção de testosterona. A ginecomastia ou o hábito eunucoide podem sugerir a síndrome de Klinefelter. A palpação testicular permite avaliar a localização, dimensão e consistência, para excluir criptorquidia e a presença de nódulos. Devem ser também avaliados o epidídimo, ducto deferente e cordão espermático, para exclusão de patologia obstrutiva ou a presença de varicocele. Se se justificar, deve ser feita a referência para a consulta de andrologia, para completar a avaliação e orientar a terapêutica.

3. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Em primeiro lugar devem ser solicitadas análises pré-concepcionais, nomeadamente: fenotipagem ABO Rh, hemograma, glicémia em jejum, serologias para rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus e infeções sexualmente transmissíveis, nomeadamente o vírus da hepatite B, vírus da imunodeficiência humana (VIH) e sífilis, estando o rastreio da hepatite C reservado para mulheres

com fatores de risco. O rastreio do cancro do colo do útero também deve ser realizado, se não estiver atualizado.

Nas mulheres em que esteja prevista a instrumentação uterina deve ser realizado o **rastreio de *Chlamydia trachomatis***. Se o resultado for positivo, as mulheres e seus parceiros sexuais devem ser tratados. Se não tiver sido realizado este rastreio, deve ser considerada a realização de antibioterapia profilática antes da instrumentação uterina. Porém e de acordo com as recomendações internacionais, é aconselhado o rastreio anual a todas as mulheres sexualmente ativas com 25 anos de idade ou menos. A partir dos 26 anos, o rastreio é oferecido a mulheres com fatores de risco ou residentes numa região geográfica com elevada prevalência de infeção por clamídia. Este rastreio tem por objetivo reduzir os efeitos adversos associados à doença inflamatória pélvica, dor pélvica crónica e infertilidade.

Os testes imunológicos e o estudo das trombofilias não está recomendado por rotina, de acordo com a Sociedade Americana de Medicina da Reprodução.

Por último e especificamente para o estudo de um casal infértil, são solicitados **exames complementares de diagnóstico**, de acordo com as hipóteses de diagnóstico estabelecidas para a etiologia da infertilidade (Tabela 2).

3.1. Estudo da mulher

3.1.1. Disfunção ovulatória

Para avaliação da função ovária são equacionados **doseamentos hormonais**, incluindo hormona estimulante dos folículos (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol, progesterona, testosterona total, dehidroepiandrosterona (DHEA), hormona estimulante da tiroide (TSH), tiroxina livre (T4L) e prolactina (PRL).

Fator	Exames auxiliares de diagnóstico
Ovário	Doseamentos hormonais: avaliação da reserva ovária: FSH, LH, estradiol, HAM TSH, T4L, prolactina, progesterona, androgénios (testosterona, DHEA) Contagem de folículos antrais
Tubar/pélvico	Histerossalpingografia Histerossonossalpingografia ± Laparoscopia com prova de cromotubação
Uterino	Ecografia ginecológica transvaginal ± 3D Histerossonografia ± RM ± Histeroscopia ± Laparoscopia
Masculino	Espermograma

Tabela 2. Exames auxiliares de diagnóstico de acordo com o fator de infertilidade (FSH, *follicle-stimulating hormone*; LH, *luteinizing hormone*; HAM, hormona antimülleriana; TSH, *thyroid-stimulating hormone*; T4L, tiroxina livre; DHEA, dehidroepiandrosterona; RM, ressonância magnética).

A avaliação da FSH e LH na fase folicular precoce, entre o 2.º e 4.º dia do ciclo, é um preditor simples e sensível da reserva ovárica. Se a FSH for superior a 10 mUI/mL indica uma diminuição significativa da reserva ovárica, o que é indicação para uma avaliação mais célere e um tratamento mais intensivo.

O doseamento da progesterona sérica na fase lútea do ciclo (21.º dia de um ciclo de 28 dias ou 7 dias após a ovulação) é útil para confirmar a ovulação, mesmo com ciclos menstruais regulares. Em mulheres com ciclos menstruais irregulares e prolongados, este doseamento deve ser realizado mais tardiamente (por exemplo, no 28.º dia de um ciclo de 35 dias) e repetido semanalmente até que o próximo ciclo menstrual comece. Níveis de progesterona superiores ou iguais a 5 ng/mL (ou 15,9 nmol/L) correlacionam-se com ovulação e produção de progesterona pelo corpo lúteo.

O doseamento da fração androgénica, incluindo a testosterona total e a dehidroepiandrosterona (DHEA), tem especial interesse na presença de sinais de hiperandrogenismo, como hirsutismo.

Alguns autores defendem que a avaliação da função da tiroide deve ser confinada a mulheres com sintomas de doença da tiroide ou anovulação. O doseamento sérico da prolactina é essencial na avaliação de mulheres com distúrbio ovulatório, galactorreia ou suspeita de tumor hipofisário.

A **biópsia endometrial** tem uma utilidade limitada, devido à elevada variabilidade intra e interobservador na avaliação histológica. Porém, seria expectável que, quando realizada na fase lútea, refletisse tanto a função do corpo lúteo quanto a resposta endometrial. No futuro, poderá ser novamente parte integrante da avaliação

diagnóstica, caso os padrões de expressão proteica das glândulas endometriais e do estroma sejam preditivos da recetividade endometrial.

Os **gráficos de temperatura corporal basal** não são um indicador confiável, pelo que não estão atualmente recomendados para confirmar a ovulação. Esse teste requer que a temperatura oral matinal de uma mulher seja graficamente mapeada. A elevação pós-ovulatória dos níveis de progesterona aumenta a temperatura basal. Para um casal que deseja engravidar este teste não tem interesse, porque o aumento da temperatura segue a ovulação e, portanto, a janela de fertilidade máxima foi perdida.

Os **kits** preditores da ovulação medem a concentração de **hormona luteinizante urinária** (LH) por ensaio colorimétrico. A mulher deve começar a testar 2 a 3 dias antes do pico previsto de LH e o teste é continuado diariamente. Na maioria dos casos, a ovulação ocorre no dia seguinte ao pico de LH na urina.

A **ecografia ginecológica transvaginal** permite a avaliação do útero e anexos. Pode identificar e caracterizar alterações estruturais do útero (miomas, pólipos, adenomiose e malformações congénitas) ou dos ovários. A possibilidade de obter imagens de ecografia 3D permite a avaliação muito detalhada do útero.

A **contagem dos folículos antrais** (CFA) entre o 2.º e 4.º dia do ciclo possibilita a avaliação da reserva ovárica. O número de pequenos folículos antrais reflete o *pool* folicular. Através da ecografia são contados os folículos antrais entre 2 e 10 mm em ambos os ovários. A CFA total geralmente varia entre 10 e 20 numa mulher em idade reprodutiva.

A avaliação da reserva ovárica pode ser complementada com o doseamento da **hormona**

antimülleriana (HAM), que é produzida pelas células da granulosa dos folículos antrais, correlacionando-se com a sua quantidade. Estudos recentes sugerem que os níveis de HAM se correlacionam melhor com o número de folículos primordiais do que os níveis de FSH. Além disso, as alterações nos valores de HAM surgem primeiro, pelo que é um marcador mais precoce de diminuição da função ovárica. Ao longo da vida reprodutiva há um declínio nos níveis séricos de HAM. Nas mulheres com síndrome do ovário poliquístico, os níveis de HAM são 2 a 3 vezes superiores, o que é consistente com os múltiplos folículos iniciais encontrados nestas mulheres.

Os doseamentos hormonais e a CFA também ajudam a prever a resposta ovárica à estimulação com gonadotrofinas, nomeadamente:

- Resposta baixa com CFA ≤ 4 , HAM $\leq 5,4$ pmol/L e/ou FSH $> 8,9$ UI/L;
- Resposta alta com CFA > 16 , HAM $\geq 25,0$ pmol/L e/ou FSH < 4 UI/L.

3.1.2. Fator uterino ou tubar

Além da **ecografia ginecológica transvaginal**, existem outros exames complementares de

diagnóstico úteis para o estudo de infertilidade por fator uterino ou tubar (Tabela 3).

A **histerossalpingografia** é a técnica de eleição para avaliar a permeabilidade tubária, mas também pode ser utilizado para definir o tamanho e a forma da cavidade uterina. Trata-se de um exame radiológico da cavidade uterina e trompas de Falópio, após opacificação pela injeção de contraste iodado através do colo, que deve ser realizado na fase folicular (entre o 8.º e 10.º dia do ciclo). Com a radiografia, o contraste é visualmente seguido à medida que preenche a cavidade uterina, depois o lúmen tubário e finalmente exterioriza-se pelas frimbrias tubárias para a cavidade pélvica. Este exame demonstrou ter uma sensibilidade de 65% e especificidade de 83%, sendo útil para excluir oclusão tubária e menos invasivo do que a laparoscopia.

A **histerossonografia** realizada após infusão transcervical com uma solução salina, permite melhor visualização da cavidade uterina na fase folicular. Este exame tem uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 90%. Comparativamente à histerossalpingografia, é um exame mais sensível na determinação de um defeito cavitário (leiomioma pediculado ou um

	Trompas de Falópio	Cavidade Uterina	Ovários
Ecografia ginecológica	-	+	+
Histerossalpingografia	+	+	-
Histerossonossalpingografia	+	+	+
RM pélvica	-	+	+
Histeroscopia	-	+	-
Laparoscopia	+	-	+

Tabela 3. Avaliação da anatomia pélvica com os diferentes exames auxiliares de diagnóstico.

pólipo). Outras vantagens são a menor dor e a ausência de exposição à radiação comparativamente à histerossalpingografia. A **histerossalpingografia** é uma alternativa eficaz à histerossalpingografia. Este exame permite uma avaliação limitada da permeabilidade tubária, embora a perda rápida de soro fisiológico na pélvis seja consistente com patência tubar, pelo menos, unilateral.

A **laparoscopia** permite a inspeção direta, possibilitando a avaliação de patologia pélvica. A avaliação da permeabilidade tubar pode ser realizada através da prova de cromotubação, com a introdução de um líquido corante pelo colo uterino. A laparoscopia permite simultaneamente o diagnóstico e o tratamento cirúrgico imediato de patologias, como a endometriose ou aderências pélvicas. Porém, é um procedimento invasivo, que não deve ser realizado como primeira linha na avaliação inicial do casal infértil.

A **histeroscopia** é um exame endoscópico para o estudo de patologia intrauterina. Permite a visualização direta do canal cervical e cavidade endometrial. A histeroscopia também pode ser realizada no mesmo tempo operatório da laparoscopia para avaliação da cavidade uterina e/ou realização de procedimentos cirúrgicos, como a septotomia ou polipectomia.

A **ressonância magnética pélvica** pode ser útil para a avaliação mais detalhada dos órgãos pélvicos, nomeadamente no estudo de anomalias uterinas ou na caracterização de endometriose.

3.1.3. Fator cervical

O **teste pós-coital** ou **teste de Hühner** raramente é utilizado, porque não tem valor preditivo na taxa de gravidez. Este teste permite

avaliar a interação entre o esperma e o muco cervical. Para tal, é solicitado ao casal que tenha relação sexual no dia da ovulação. Cerca de 6 a 8 horas depois é colhida uma amostra do muco cervical e avaliada quanto à elasticidade e número de espermatozoides móveis por campo de alta ampliação. O muco cervical é secretado pelas glândulas cervicais e normalmente é espesso e impermeável aos espermatozoides e às infeções ascendentes. A meio do ciclo menstrual, os elevados níveis de estrogénios alteram o muco, tornando-o fino e elástico e com níveis aumentados de cloreto de sódio, características favoráveis para os espermatozoides.

3.2. Estudo do homem

A avaliação do elemento masculino deve iniciar-se pelo **espermograma** (Tabela 4). Este deve ser realizado após 48 a 72 horas de abstinência sexual. Se o resultado da primeira análise for anormal, deve ser repetida a análise idealmente 3 meses depois, de modo a que a espermatogénese seja concluída. No entanto, perante a deteção de azoospermia ou oligozoospermia grave, a repetição do teste deve ser realizada o mais rápido possível. O resultado normal da análise exclui a causa masculina de infertilidade em mais de 90% dos casais.

Nas situações em que se verifiquem anomalias da concentração, mobilidade ou morfologia espermática impõe-se uma avaliação complementar, podendo ser necessário solicitar **doseamentos hormonais** (testosterona, FSH, LH, TSH, prolactina). Se houver oligozoospermia ou azoospermia, deve-se suspeitar de hipogonadismo. A

Indicadores	Valores normais	Anomalias
Volume do ejaculado	≥ 1,5 mL	
pH	7,2 – 8	
N.º total de espermatozoides	≥ 39 x 10 ⁶	
Concentração de espermatozoides	≥ 15 x 10 ⁶ /mL	< 15 x 10 ⁶ /mL Oligozoospermia < 0,1 x 10 ⁶ /mL Criptozoospermia 0 x 10 ⁶ /mL Azoospermia
Vitalidade	≥ 58%	
Mobilidade progressiva	≥ 32%	< 32% Astenozoospermia
Mobilidade total	≥ 40%	
Morfologia normal	≥ 4%	< 4% Teratozoospermia

Tabela 4. Parâmetros normais do espermograma de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2010).

diminuição da testosterona com o aumento da FSH aponta para o hipogonadismo primário. Níveis baixos de testosterona e FSH indicam uma causa secundária.

Se existir azoospermia ou oligozoospermia severa, devem ser solicitados **exames genéticos**, como cariótipo e a pesquisa das microdeleções do cromossoma Y. Outros exames que podem ser úteis são a **ecografia testicular e transretal**, e a **análise da urina após-ejaculação** (nas situações de ejaculação retrógrada).

3.3. Estudo do casal

Nos casais em que se prevê a necessidade de realização de tratamentos de reprodução medicamente assistida devem ser requisitadas **serologias**, nomeadamente para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC).

O estudo do casal infértil permite diagnosticar a causa da infertilidade, possibilitando assim um tratamento adequado (Figura 1). A identificação de causas tratáveis implica uma correta orientação. A presença de patologia da tiroide ou hiperprolactinémia carece de referenciação para consulta de endocrinologia. Perante obesidade ou distúrbios alimentares pode ser necessário um acompanhamento por um nutricionista. A patologia uterina ou anexial, como útero septado, leiomioma, pólipos uterinos ou tumor anexial, pode ser indicação para intervenção cirúrgica. Perante causas não tratáveis de infertilidade, o casal deve ser referenciado para tratamento de reprodução medicamente assistida.

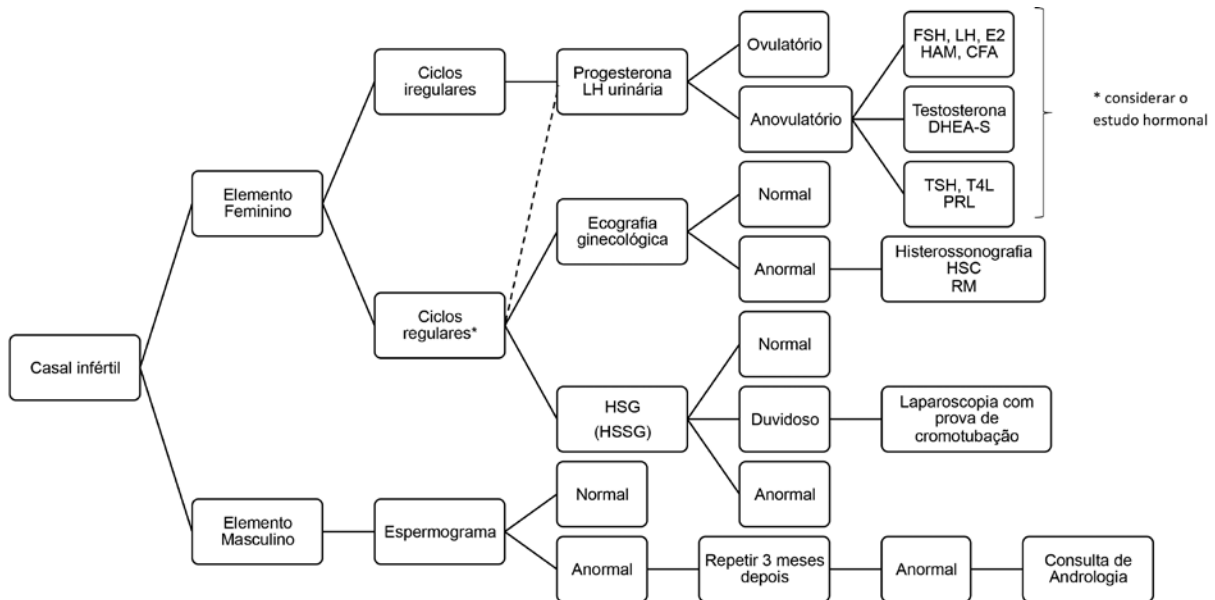


Figura 1. Algoritmo de avaliação do casal infértil. (FSH, *follicle-stimulating hormone*; LH, *luteinizing hormone*; E2, estradiol; DHEA, dehidroepiandrosterona; TSH, *thyroid-stimulating hormone*; T4L, tiroxina livre; PRL, prolactina; HSC, histeroscopia; HSG, histerossalpingografia; HSSG, histerossonossalpingografia; RM, ressonância magnética).

Bibliografia

- ## Bibliografia
- Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* 2017; 23(6):660-680.
- Callahan T., Caughey AB (2018). *Blueprints Obstetrics and Gynecology*, 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.
- Cooper TG, Noonan E, Eckardstein SV, et al. World Health Organization reference values for human semen. *Hum Reprod Update* 2010; 16(3):231-245.
- Casanova R. et al. (2019). *Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology*, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Fertility problems: assessment and treatment. NICE Clinical Guideline (CG156), 2018.
- Hoffman B.L. et al. (2016). *Williams Gynecology*, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Keegan MB, Diedrich JT, Peipert FP. Chlamydia Trachomatis Infection: Screening and Management. *J Clin Outcomes Manag* 2014; 21(1):30–38.
- Vander BM, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018; 62:2-10.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Fertil Steril* 2017; 108(3):393–406.

Capítulo 19.
Procriação Medicamente Assistida

19

Margarida Silvestre

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0659-9435>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_19

1. INTRODUÇÃO

Denominam-se técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) todos os procedimentos que envolvem manipulação de gâmetas e embriões, com o objetivo de alcançar uma gravidez. De entre as várias técnicas, descreveremos as mais utilizadas atualmente: a Inseminação Intrauterina (IIU), a Fecundação *In Vitro* (FIV) e a Microinjeção de Espermatozoide no Ovócito (ICSI, de *Intra-Cytoplasmatic Spermatozoa Injection*).

2. TÉCNICAS DE PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA

2.1. Inseminação intrauterina

A inseminação intrauterina é a técnica de PMA mais simples: consiste na introdução de esperma dentro da cavidade uterina, habitualmente antecedida de uma estimulação ovárica ligeira, controlo ecográfico do crescimento folicular e indução da maturação ovocitária com gonadotrofina coriônica humana (hCG) (Figura 1). Com esta técnica utiliza-se esperma tratado, de melhor qualidade do que o esperma a fresco, depositado no interior da cavidade uterina, ou seja, mais perto do local onde ocorre a fecundação e acima do colo uterino, cujo muco poderá constituir uma barreira à ascensão dos espermatozoides; tudo isto tendo em conta o momento em que irá ocorrer a fecundação, por nós controlado com a administração da hCG.

A IIU tem como indicação clássica a infertilidade de causa cervical, ou seja, a presença de um muco insuficiente ou hostil à passagem dos

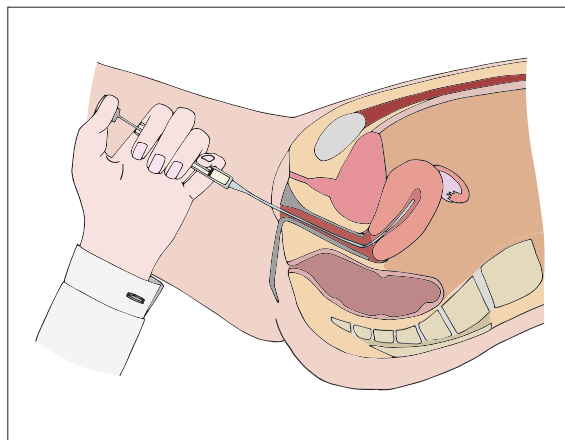


Figura 1. Inseminação Intrauterina.

espermatozoides para a cavidade endometrial. Em situações de alteração ligeira da qualidade do esperma, o tratamento do mesmo e a sua introdução na cavidade uterina podem também constituir, secundariamente, uma indicação para IIU. Por último, a IIU pode também ser utilizada no contexto de infertilidade idiopática, na prevenção de transmissão de doença viral ou, ainda, quando se utiliza esperma de dador: em tratamentos realizados em mulheres sem parceiro, casais de mulheres ou casais heterossexuais em que o elemento masculino não produz espermatozoides (azoospermia secretora).

A taxa de sucesso da IIU é baixa por tentativa: 8,5% de partos em IIU intraconjugais e 11,6% com utilização de esperma de dador, segundo os dados europeus mais recentemente publicados.

2.2. Fecundação *in vitro*

Na maior parte dos casos, a fecundação *in vitro* realiza-se após estimulação ovárica com gonadotrofinas, controlada por ecografia, de

modo a avaliar a resposta ovárica e o crescimento folicular. A esta medicação costuma associar-se: um análogo da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) (agonista ou antagonista), para prevenir o pico endógeno de hormona luteinizante (LH) e hCG, para induzir a maturação final dos ovócitos. Segue-se a realização de uma punção folicular ecoguiada para recolha ovocitária, geralmente sob sedação (Figura 2).

No laboratório juntam-se os ovócitos com os espermatozoides (após tratamento do espermatozoides), em meio de cultura adequado. A avaliação da fecundação deve ser efetuada entre as 16 e 20 horas; a evolução embrionária subsequente pode ser avaliada segundo critérios morfológicos clássicos ou, mais recentemente, por critérios morfocinéticos de desenvolvimento embrionário, através de equipamentos que permitem filmar em contínuo o desenvolvimento embrionário dentro das incubadoras, sem ter de retirar os embriões

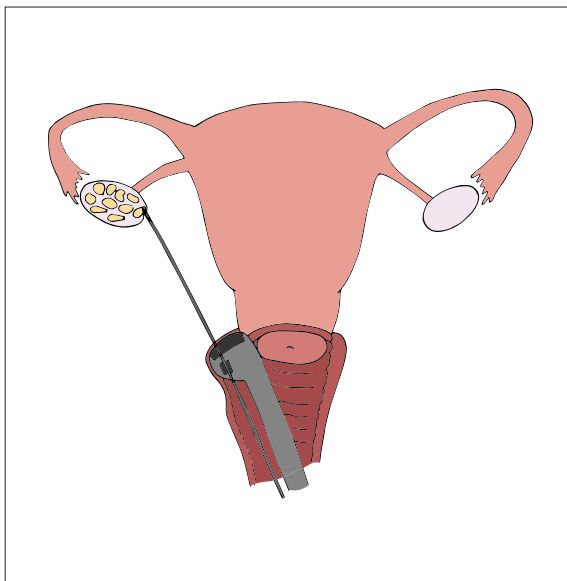


Figura 2. Punção folicular ecoguiada para recolha ovocitária.

das mesmas para os visualizar ao microscópio. No final serão transferidos para o útero materno 1 ou 2 embriões, sob controlo ecográfico, consoante os requisitos legais, recomendações médicas e o desejo do casal (Figura 3). Após a transferência embrionária administra-se progesterona para suporte da fase lútea (por via oral, intramuscular ou mais frequentemente por via vaginal), a qual deverá ser mantida, em caso de gravidez, nas primeiras 8-10 semanas de gestação (a duração ótima desta suplementação ainda não está definida).

Existem diversos protocolos de estimulação ovárica, sendo os mais utilizados o protocolo curto com antagonista da GnRH e o protocolo longo com agonista da GnRH. Em situações pontuais pode optar-se pela realização da técnica em ciclo natural, nomeadamente em casos de baixa reserva folicular ovárica.

A principal indicação da FIV é a infertilidade de causa tubar (obstrução tubar, salpingectomia ou laqueação tubar); outras indicações são o fator peritoneal (aderências, fibrose e distorção da anatomia dos órgãos pélvicos, habitualmente decorrentes de endometriose, peritonite ou cirurgia),

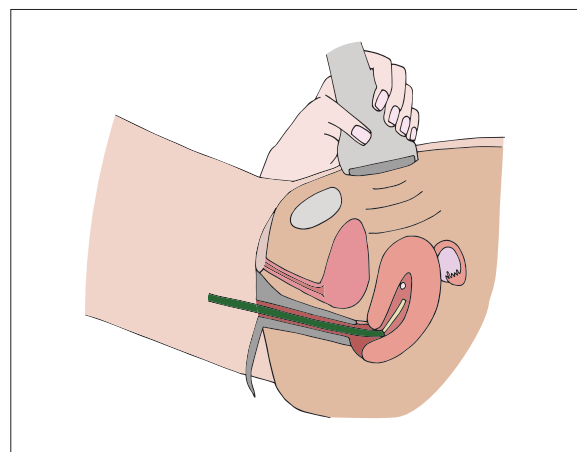


Figura 3. Transferência embrionária com controlo ecográfico.

o fator ovárico (oligo-ovulação ou anovulação) com resposta insuficiente à estimulação ovárica, o fator masculino ligeiro e, ainda, o insucesso de terapêuticas menos agressivas, como a IIU.

A infertilidade idiopática é, por definição, de causa desconhecida. Consequentemente, todos os tratamentos realizados neste contexto são empíricos, tendo como objetivo juntar ovócitos e espermatozoides, em quantidade superior ao normal, no local certo e à hora certa, através de estimulação ovárica, seguida de IIU ou FIV. Embora a eficácia dos tratamentos seja menor neste grupo do que no contexto das restantes etiologias, a FIV é claramente o tratamento mais eficaz da infertilidade idiopática.

A taxa de sucesso desta técnica é superior à da IIU: 29,8% de gestações e 22,3% de partos por punção folicular, respetivamente.

2.3. Microinjeção de espermatozoide no ovócito

A microinjeção de espermatozoide no ovócito (ICSI) é uma técnica que difere da FIV convencional apenas nos procedimentos laboratoriais: cada ovócito maduro, depois de desnudado das células da zona pelúcida que o envolvem, é injetado, depositando-se um espermatozoide no seu interior (Figura 4). A escolha dos espermatozoides baseia-se nas características de qualidade dos mesmos, nomeadamente a morfologia e mobilidade.

A principal indicação para realização desta técnica é a infertilidade de causa masculina; outra possível indicação é a falha de fecundação por FIV.

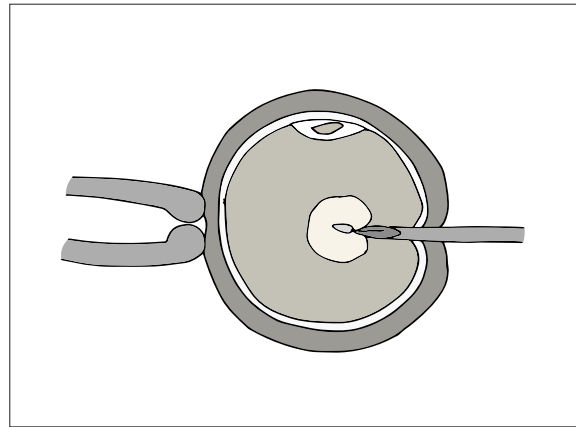


Figura 4. Microinjeção de espermatozoide no ovócito.

As taxas de sucesso da ICSI são ligeiramente inferiores às da FIV convencional: 27,2% de gestações e 20,1% de partos por punção folicular, respetivamente.

3. INDICAÇÕES PARA PMA

As técnicas de PMA surgiram com o objetivo claro de resolver um problema de saúde, a infertilidade. No entanto, novas indicações foram surgindo ao longo do tempo, umas de carácter médico, outras de carácter biológico ou social.

No âmbito das indicações médicas, temos a prevenção da transmissão de doenças à descendência, nomeadamente do foro genético e infeccioso e, mais recentemente, a prevenção da transmissão de mutações com elevado potencial oncogénico.

Uma indicação que tem crescido nos últimos tempos é a preservação do potencial reprodutivo, através da criopreservação de gâmetas, em situações patológicas em que a própria doença

ou os tratamentos a realizar (como, por exemplo, a quimioterapia), podem prejudicar seriamente a reserva folicular ovárica (na mulher) ou a espermatogénese (no homem). As principais indicações para preservação da fertilidade são as doenças oncológicas, sendo que a criopreservação por doenças genéticas e autoimunes tem vindo a aumentar nos últimos tempos.

Outra possível indicação para a PMA, em associação com a realização de um teste genético pré-implantação, é a seleção de embriões HLA-compatíveis com um familiar doente, geralmente um irmão, com o intuito de utilizar células estaminais do sangue do cordão umbilical para o tratar.

A PMA também pode ser utilizada no contexto dos novos modelos de família, monoparentais ou homossexuais, que não têm condições biológicas para se reproduzir sem recurso a PMA com gâmetas de dador.

Por último, estas técnicas podem ser requeridas por motivos sociais: é crescente o número de mulheres que pretendem congelar ovócitos para preservar o seu potencial reprodutivo.

Há ainda quem queira recorrer a estas técnicas para selecionar características fetais, como o sexo, sendo que esta indicação não é legalmente aceite na maioria dos países.

4. RISCOS E POTENCIAIS COMPLICAÇÕES

As técnicas de PMA, embora seguras, não são totalmente desprovidas de riscos e eventuais complicações, nas suas várias etapas:

1 – Durante a estimulação ovárica pode haver necessidade de cancelar o ciclo terapêutico por resposta inadequada à estimulação (seja esta

por defeito ou por excesso). A prevenção desta ocorrência deve fazer-se através de uma cuidadosa avaliação da reserva folicular ovárica, utilizando os meios mais fidedignos ao nosso alcance: doseamento sérico da hormona antimülleriana e a contagem de folículos antrais (folículos < 10 mm), por ecografia transvaginal.

2 – Durante punção folicular ecoguiada para recolha ovocitária podem ocorrer complicações, como infeção ou hemorragia/lesão de órgãos anexos. Estes acontecimentos adversos são raros e podem ser prevenidos, no primeiro caso, com uma boa desinfeção vaginal, seguida de lavagem com soro fisiológico (e antibioterapia se risco infeccioso aumentado); no segundo, através de treino técnico adequado e cumprimento das boas práticas médicas. A acessibilidade dos ovários à agulha de punção deve ser avaliada previamente por ecografia; se os ovários estiverem inacessíveis para puncionar, pode equacionar-se o seu reposicionamento na escavação pélvica, por laparoscopia. Não se recomenda a punção de folículos muito distantes do fundo de saco vaginal, de modo a evitar as complicações previamente enunciadas.

3 – A transferência de embriões e a IIU podem não se conseguir concretizar por impossibilidade de transposição do orifício interno do colo. Para prevenir esta situação, poderemos realizar uma técnica de prova prévia, designada por cateterismo, que assegure a entrada de um cateter na cavidade uterina; quando o cateterismo se afigura particularmente difícil ou mesmo impossível, poderemos equacionar a realização deste gesto com sedação, ou ainda substituir a técnica em causa por uma transferência de gâmetas para a trompa (GIFT) ou uma transferência de zigotos

para a trompa (ZIFT). Estas técnicas alternativas pressupõem a existência de trompas de boa qualidade, em termos não só de permeabilidade mas também de função; a colocação dos gametas ou dos zigotos na trompa realiza-se por laparoscopia, após a punção folicular.

A complicação da PMA mais temida designa-se por síndrome de hiperestimulação ovárica (SHO) e surge habitualmente após a transferência de embriões. É uma complicação iatrogénica rara, mas potencialmente fatal, que ocorre devido à libertação de substâncias vasoativas (nomeadamente o *vascular endothelial growth factor* (VEGF)), com consequente aumento da permeabilidade vascular e saída de líquidos do espaço intravascular para o 3.º espaço. Esta síndrome é desencadeada pela administração da hCG e pode apresentar uma multiplicidade de sinais, como sejam distensão abdominal, aumento do volume ovárico, ascite e oligúria. Nos casos mais graves podem ocorrer também derrame pleural e/ou pericárdico. Os sintomas mais frequentes são dor abdominal, náuseas e vômitos. Existem fatores que aumentam o risco de SHO, como sejam a síndrome do ovário poliquístico, idade jovem, baixo índice de massa corporal, contagem de folículos antrais > 20 e a existência de antecedentes pessoais de tromboembolismo ou SHO. O diagnóstico é analítico (hemoconcentração, leucocitose, hipernatrémia, hipocaliémia, elevação das enzimas hepáticas, hipercoagulabilidade e/ou hipoproteínemia) e ecográfico (por via transvaginal e abdominal). A prevenção deve ser implementada, sempre que a presença de fatores de risco e a hiper-resposta o justifiquem. Para o efeito, deveremos substituir a administração de hCG por um agonista da GnRH, que tem

a mesma capacidade de induzir a maturação final dos ovócitos, e posteriormente criopreservar todos os embriões obtidos ("*freeze-all*"), para transferência em ciclo posterior. Um fármaco bastante eficaz na prevenção desta síndrome e que se deve administrar por rotina em situações de risco é a cabergolina, pelo efeito inibidor que apresenta na libertação de vasoaminas.

Quando um ciclo terapêutico culmina com a desejada gravidez, há que ter em atenção o volume dos ovários nesta fase inicial, pelo risco de torsão de um anexo; sempre que estes estão muito aumentados à custa de vários e volumosos quistos luteínicos, é de recomendar a abstinência sexual e contraindicar a atividade física.

5. CONCLUSÕES

A PMA é uma área complexa e delicada, particularmente exigente para todos os que a ela se dedicam. Obriga ao desenvolvimento de capacidades técnico-científicas, conhecimento do suporte legal e também, com importância crescente, ao domínio de competências éticas.

A prestação de cuidados de saúde na área da Medicina da Reprodução implica ainda um adequado aconselhamento e orientação por parte de uma equipa multidisciplinar, que deve transmitir informação detalhada não só acerca das técnicas a realizar (incluindo também riscos e resultados), mas também das suas consequências, nomeadamente o risco de gravidez múltipla, a criação e destino dos embriões excedentários e as questões éticas relacionadas com a redução embrionária em gravidez multifetal. O acompanhamento psicológico dos beneficiários ao longo de todo o

processo deve ser facultado, pois a ansiedade associada a todo este contexto é muito frequente e potencialmente perturbadora do equilíbrio pessoal e familiar dos envolvidos.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). *Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology*, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- De Geyter C. et al. ART in Europe 2014: Results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reprod* 2018; 33(9):1586-1601, 1586-1601.
- Hoffman B.L. et al. (2016). *Williams Gynecology*, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Taylor HS. et al. (2019). *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA.

Capítulo 20.
Preservação da Fertilidade

20

Simone Subtil

ORCID iD <http://orcid.org/0000-0002-1288-4494>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_20

1. INTRODUÇÃO

O cancro da mama é o tumor maligno mais frequente a nível mundial em mulheres em idade reprodutiva, seguido do cancro do colo do útero, tireoide, ovário, colorretal, endométrio, pulmão, leucemia, linfoma não Hodgkin e cancro do estômago. Cerca de 20% dos cancros da mama ocorrem em mulheres na pré-menopausa e 5% da totalidade destes tumores ocorrem antes dos 40 anos. A maioria dos linfomas de Hodgkin e de leucemias linfóides agudas ocorrem em doentes com menos de 44 anos. A incidência de cancro na idade pediátrica manteve-se estabilizada nos últimos 60 anos, sendo que as taxas de sobrevivência têm melhorado ao longo dos tempos, permitindo que mais de 80% dos doentes sobreviva até à idade adulta.

A perspetiva da diminuição da fertilidade, nomeadamente relacionada com a quimioterapia (QT) gonadotóxica a que grande parte destas doentes são submetidas, associada à crescente taxa de sobrevivência que se tem verificado atualmente, torna imperativo e indispensável um adequado e informado aconselhamento referente à preservação da fertilidade. Esta questão adquire significativa importância, considerando a tendência corrente para o atraso da idade da primeira gravidez, fazendo com que muitas doentes não tenham os projetos reprodutivos concluídos quando surge a doença.

Tem sido notável o desenvolvimento verificado no âmbito da área das técnicas de preservação da fertilidade, permitindo cada vez mais um aumento da possibilidade de parentalidade biológica após a doença oncológica. Infelizmente, verifica-se que muitas doentes não estão devidamente informadas acerca das implicações e

consequências reprodutivas do tratamento oncológico, nomeadamente no que respeita à quimioterapia, e da possibilidade de preservação da sua fertilidade perante o diagnóstico de uma neoplasia. É importante realçar que os médicos oncologistas têm a responsabilidade de informar as doentes oncológicas e os tutores de crianças e adolescentes sobre o risco de infertilidade decorrente das terapêuticas vigentes e sobre as formas de preservar o seu potencial reprodutivo, devendo referenciar estas doentes a centros especializados para que possam ter a possibilidade de tomar uma decisão consciente e informada no que respeita à preservação da sua fertilidade.

A preservação da fertilidade também deve ser equacionada em diversas condições médicas não oncológicas, nomeadamente doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistémico, quando tratadas com agentes alquilantes e patologias autoimunes refratárias à terapia imunossupressora que requerem a realização de transplante de células hematopoiéticas, implicando nestes casos a administração de agentes citostáticos e, eventualmente, radioterapia. Outras condições médicas podem colocar a questão da preservação da fertilidade, nomeadamente condições que envolvem elevado risco de insuficiência ovárica prematura (IOP), como portadoras da pré-mutação do X frágil ou doentes com endometriose, antes do tratamento cirúrgico.

2. IMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO NA FERTILIDADE FEMININA

Os tratamentos usados na doença oncológica (quimioterapia, radioterapia, cirurgia e

hormonoterapia) têm o potencial de interferir com a fertilidade da mulher através de um ou mais mecanismos:

- gonadotoxicidade direta, quando há lesão direta do ovário;
- gonadotoxicidade indireta, quando há interferência com o eixo hipotálamo-hipófise-ovário;
- alterações da função uterina causadas quer pela radioterapia quer por cirurgia pélvica.

Um número considerável de doentes oncológicas irão ser submetidas a quimioterapia. No caso específico do cancro da mama, as doentes que apresentam expressão positiva para recetores hormonais (RE e RP) têm indicação para realizar hormonoterapia associada, na maioria das vezes, a supressão ovárica, quer com recurso aos análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) para a indução de uma castração química, quer com recurso a anexectomia bilateral. Nas neoplasias hematológicas, a quimioterapia é a base do tratamento. A maioria dos esquemas de QT utilizados são gonadotóxicos, podendo levar a uma IOP, traduzida clinicamente por amenorreia/oligomenorreia. O risco de IOP induzida pela QT depende da idade da doente, do protocolo de QT e da dose do citostático. A toxicidade ocorre principalmente por lesão dos folículos primordiais, das células da granulosa e do estroma ovárico. Doentes submetidas a transplante de medula óssea também estão em elevado risco de IOP, devido aos regimes utilizados no processo de mieloablação, com recurso frequente a agentes alquilantes, como a ciclofosfamida.

Relativamente à terapêutica endócrina, a evidência mais recente defende que esta seja realizada durante mais tempo, até 10 anos. Deste modo, a duração do tratamento hormonal no cancro da mama hormonodependente vai resultar, inevitavelmente, em envelhecimento ovárico, estando estas mulheres em maior risco de infertilidade no final do tratamento hormonal. Além disso, a hormonoterapia também vai ter um impacto direto na fertilidade, devido a alterações na ovulação e na função endometrial.

A cirurgia ginecológica (histerectomia total, anexectomia bilateral ou ambas) tem o potencial de causar infertilidade permanente, que poderá ser evitada com o recurso a cirurgias conservadoras que preservem o potencial reprodutivo. A radioterapia pélvica pode induzir falência ovárica e lesão uterina e/ou tubar, aumentando o risco obstétrico e neonatal numa gravidez futura. A radioterapia craniana/espinhal pode levar a alterações na produção de gonadotrofinas, por afetar a função hipofisária, conduzindo a amenorreia temporária ou permanente.

3. TIMING DA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

A referenciação para a preservação da fertilidade deve ser realizada o mais rapidamente possível, antes do início dos tratamentos. No caso do cancro da mama, a preservação deve ocorrer idealmente entre a realização de cirurgia primária e o início da quimioterapia adjuvante. Nos casos em que há indicação para QT neoadjuvante, a preservação da fertilidade deve ser considerada previamente.

4. AVALIAÇÃO DA RESERVA OVÁRICA

Uma das indicações para a preservação do potencial reprodutivo na mulher é a existência de uma adequada reserva ovárica. Esta avaliação pode ser realizada com recurso à contagem de folículos antrais e à avaliação dos níveis da hormona antimülleriana (HAM).

5. TÉCNICAS DE PRESERVAÇÃO E PROTEÇÃO DA FERTILIDADE

As técnicas de preservação da fertilidade podem ser divididas em 2 grupos:

- técnicas de minimização do impacto reprodutivo dos tratamentos oncológicos na função ovárica/uterina;
- técnicas de preservação do potencial reprodutivo.

5.1. Técnicas de minimização do impacto reprodutivo

5.1.1. Transposição ovárica (ooforopexia)

A ooforopexia pode ser realizada quando se prevê a realização de radioterapia pélvica. No entanto, as doentes devem ser alertadas para a possibilidade de insucesso da técnica, dado o risco de dispersão da radiação. Além disso, o procedimento deve ser realizado temporalmente o mais próximo possível da radioterapia, pelo risco de remigração ovárica.

5.1.2. Cirurgia conservadora

Nas neoplasias malignas ginecológicas, a realização de cirurgias conservadoras tem como

objetivo principal um esforço máximo de preservação dos órgãos reprodutivos sem prejuízo dos resultados pretendidos no tratamento da doença oncológica.

No cancro do colo do útero, a realização de traquelectomia radical (remoção do colo do útero) está reservada para os estádios IA2 a IB com menos de 2 cm de diâmetro e invasão inferior a 10 mm. Tumores no estágio IA1 podem ser tratados conservadoramente com conização, desde que se obtenham margens cirúrgicas negativas.

A realização de cirurgia conservadora no cancro do ovário (laparotomia exploradora, anexectomia unilateral e estadiamento completo) pode ser possível se não houver evidência de extensão da doença localizada nem existência de doença residual. A criopreservação de tecido ovárico no cancro do ovário não é possível, devido ao risco de reimplantação de células malignas.

No cancro do endométrio do tipo endometriode, G1, estágio IA, o tratamento médico com progestativos (intrauterino ou oral) pode ser possível durante 3 meses, seguido de realização de nova biópsia endometrial. A mesma abordagem pode ser seguida nos casos de hiperplasia endometrial atípica. A histerectomia com estadiamento cirúrgico deverá ser realizada se não houver regressão da lesão ou se houver suspeita de progressão da doença. As doentes devem ser alertadas para a absoluta necessidade de cumprimento do tratamento cirúrgico após a gravidez.

5.1.3. Supressão ovárica

Pensava-se que a supressão ovárica poderia ter um efeito protetor contra a insuficiência ovárica induzida pela quimioterapia. No entanto,

estudos mais recentes têm evidenciado resultados discordantes e inconsistentes, sendo atualmente consensual a falta de eficácia dos análogos da GnRH na preservação da fertilidade destas mulheres. Desta forma, os protocolos de supressão química da função ovárica com análogos da GnRH foram excluídos da prática clínica habitual, estando apenas reservados para os casos em que não é possível realizar outras técnicas de preservação da fertilidade.

5.2. Técnicas de preservação do potencial reprodutivo

5.2.1. Criopreservação de embriões

Implica uma fase inicial de estimulação hormonal – estimulação ovárica controlada (EOC), a que se segue a punção folicular para recolha dos ovócitos, com posterior inseminação por fecundação *in vitro* ou microinjeção de espermatozoides (do companheiro ou de dador). Os embriões obtidos são criopreservados, sendo descongelados e transferidos para o útero quando o casal decidir e a doença oncológica o permitir. No entanto, esta técnica pressupõe algumas implicações éticas, dado que limita a autonomia reprodutiva da mulher, tendo em conta que os embriões só podem ser usados pelo casal, e não pelo indivíduo, conduzindo a questões éticas e legais de difícil solução.

5.2.2. Criopreservação de ovócitos

Esta técnica permite a criopreservação por vitrificação (congelamento ultrarrápido) de ovócitos, evitando os problemas éticos da preservação de embriões pelos casais, em caso de separação ou morte de um dos cônjuges. À semelhança da

criopreservação de embriões, a criopreservação de ovócitos também implica uma primeira fase de estimulação hormonal para recrutamento e crescimento dos folículos com posterior punção folicular para colheita dos ovócitos, que são vitrificados. A existência de protocolos mais flexíveis de EOC permite o seu início de uma forma não dependente do ciclo menstrual (*random start*), encurtando o processo para apenas cerca de 2 semanas, evitando o comprometimento do início dos tratamentos oncológicos, sendo os seus resultados tão eficazes como os dos protocolos convencionais.

A EOC envolve aumento dos níveis circulantes de estradiol, o que implica precaução nos cancros da mama hormonodependentes, dado o risco de crescimento tumoral durante a estimulação com gonadotrofinas recombinantes, com consequente agravamento do prognóstico nos tumores positivos para recetores de estrogénios. A existência de protocolos de estimulação que associam um inibidor da aromatase permite ultrapassar este problema, dado que o uso de letrozole permite a manutenção de níveis de estradiol fisiológicos. A fase final da EOC implica a administração de um indutor da maturação ovocitária; neste sentido, o uso de análogos da GnRH, em alternativa à gonadotrofina coriónica humana (hCG), reduz o risco da síndrome de hiperestimulação ovárica, cuja etiologia está na hCG, quer administrada como indutora da maturação ovocitária final, quer produzida no curso de uma gravidez, o que não ocorre no contexto de preservação da fertilidade.

5.2.3. Criopreservação de tecido ovárico

É uma técnica ainda no domínio experimental que consiste na remoção cirúrgica de

tecido ovárico (ooforectomia unilateral ou remoção de parte de tecido ovárico por laparoscopia), que pode ser usada para transplantação após o tratamento ou para aspiração folicular de ovócitos maduros ou imaturos para criopreservação. Estão já descritas várias gravidezes após a transplantação do tecido ovárico na cavidade abdominal, podendo o transplante ser realizado na fossa ovárica, no ovário contralateral ou mesmo na parede abdominal. Algumas gravidezes ocorreram espontaneamente após o transplante, enquanto noutras houve necessidade de recorrer a técnicas de procriação medicamente assistida.

Esta técnica deve ser evitada em portadoras da mutação germinativa BRCA devido ao risco de desenvolvimento de cancro do ovário, assim como outras mutações associadas a aumento do risco de cancro, como a síndrome de Lynch, estando igualmente contraindicada em doentes com leucemia. Nos carcinomas da mama do tipo lobular o risco de metastização ovárica é superior ao dos carcinomas ductais, pelo que o seu uso deve ser restringido. A grande vantagem desta técnica é o facto de poder ser realizada imediatamente após o diagnóstico de cancro, evitando constrangimentos de tempo, sendo a técnica de eleição quando o tratamento oncológico é muito urgente. Além disso, é considerada a única opção de preservação da fertilidade em raparigas pré-púberes.

6. GRAVIDEZ APÓS CANCRO DA MAMA

Aproximadamente 50% das doentes oncológicas pré-menopausa pretendem engravidar à data do diagnóstico de cancro. No entanto,

as sobreviventes possuem taxas de fecundidade mais baixas que a população em geral. Doentes com antecedentes de carcinoma da tiroide ou de melanoma mostraram taxas de gravidez comparáveis às de mulheres saudáveis. No entanto, mulheres sobreviventes de leucemia, carcinoma do colo do útero ou da mama apresentam as taxas mais baixas de gravidez após tratamento. As sobreviventes de cancro da mama são as que apresentam menor taxa de gravidez em comparação com os outros grupos de neoplasias, cerca de 70% mais baixa que a população em geral, refletindo não só o dano causado pela QT gonadotóxica, mas também o receio de um impacto negativo da gravidez na evolução da doença, principalmente se o carcinoma inicial apresentava expressão hormonal. No entanto, estudos observacionais mostraram não haver maior risco de recorrência da doença ou morte, verificando-se sobrevivências globais semelhantes nas doentes que realizaram tratamento e que engravidaram posteriormente, quando comparadas com as doentes que não engravidaram, independentemente do *status* hormonal do tumor. Várias meta-análises concluíram igualmente que a gravidez após tratamento do cancro da mama não tem impacto nas taxas de recorrência ou de sobrevivência global. Um aspeto importante encontrado nos estudos retrospectivos e meta-análises sobre este assunto é o efeito da “mãe saudável”, ou seja, as mulheres que engravidam depois do tratamento do cancro da mama representam um grupo com melhor prognóstico comparativamente com mulheres que não engravidaram após os seus tratamentos.

Não está determinado nenhum intervalo ótimo para permitir a gravidez após o diagnóstico

de cancro. O *timing* deve considerar o tempo para se completar o tratamento, o risco de recorrência, a idade e a função ovárica da doente. Em mulheres a realizar hormonoterapia, não existe evidência que suporte a segurança da interrupção prematura do tamoxifeno. Nos casos em que o cumprimento do tempo de hormonoterapia possa implicar uma redução acentuada da probabilidade de gravidez, deve ser explicado o risco da interrupção precoce do fármaco.

Bibliografia

- Burns KC, Hoefgen H, Strine A, et al. Fertility preservation options in pediatric and adolescent patients with cancer. *Cancer* 2018; 124(9):1867-1876.
- Dabrosin C. An overview of pregnancy and fertility issues in breast cancer patients. *Ann Med* 2015; 47(8):673-678.
- GLOBOCAN 2018: estimated age-standardized incidence rates (world) in 2018, worldwide, females, ages 15-49. Global Cancer Observatory [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2018. Disponível em: gco.iarc.fr.
- Hoffman B.L. et al. (2016). *Williams Gynecology*, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- ISFP Practice Committee; Kim SS, Donnez J, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(6):465-468.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016; 14(1).
- Martinez F; International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert working group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation – ESHRE – ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril* 2017; 108(3):407-415.
- Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36(19):1994-2001.
- Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6):160-70.

Secção V
DOENÇAS INFECIOSAS
EM GINECOLOGIA

Capítulo 21. Vulvovaginites

21

Joana Correia Oliveira

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-9857-0620>

Margarida Figueiredo Dias

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-8396-2667>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_21

1. INTRODUÇÃO

As diferentes fases da vida da mulher (infância, puberdade, idade reprodutiva e menopausa) são caracterizadas por alterações morfológicas e fisiológicas variadas, nomeadamente da vulva e vagina, por influência de diversas hormonas.

Na **infância** o epitélio vulvar é pouco desenvolvido, hipoplásico, com poucas glândulas, e é caracterizado por uma baixa impregnação estrogénica. O pH vaginal é alcalino (entre 6 e 8), o pequeno número de glândulas sudoríparas e sebáceas e a ausência de pilosidade são os fatores que contribuem para uma colonização por micro-organismos, geralmente sem infeção concomitante. Nesta faixa etária, apesar de comum, a vulvovaginite não tem na maior parte das vezes uma origem infecciosa, tratando-se de episódios autolimitados.

Na **puberdade**, a crescente influência dos estrogénios causa proliferação das células epiteliais da mucosa vulvovaginal. Estas por sua vez, acumulam glicogénio favorecendo a migração e fixação de *Lactobacillus* que, por sua vez, metabolizam o glicogénio em ácido láctico, inibindo o desenvolvimento das bactérias catalase negativas (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* e outros anaeróbios). O pH torna-se ácido entre 3,5 e 4,7.

Nas mulheres em **idade reprodutiva**, a mucosa vaginal altera-se ao longo do ciclo menstrual. Os níveis de hormonas e de glicogénio variam sendo o pico máximo de glicogénio intracelular a meio do ciclo menstrual. Com a menstruação, o habitual pH ácido e com predomínio de *Lactobacillus* altera-se. O fluxo menstrual

alcaliniza o pH e desta forma cria-se um substrato para desenvolvimento de micro-organismos, sendo os anaeróbios os predominantes. Contudo, durante a fase pré-menstrual são os fungos que existem em maior proporção.

A fase da **menopausa** é marcada por atrofia das células epiteliais da pele e mucosas juntamente com uma diminuição da espessura da mucosa vulvovaginal. A diminuição da concentração de *Lactobacillus* facilita a infeção por aeróbios (*Escherichia coli* e flora fecal polimicrobiana) e fungos (*Candida albicans*). O pH torna-se, novamente, alcalino (6 a 8).

A presença de corrimento vaginal é fisiológica. Portanto, nem todos os corrimentos implicam infeção vaginal, sendo esta distinção crucial para o diagnóstico.

O corrimento vaginal resulta do muco proveniente do colo do útero, do fluido endometrial, do exsudado acessório das glândulas de Skene e Bartholin e do transudado vaginal. As células escamosas da parede vaginal proporcionam um aumento da consistência e são responsáveis pela cor esbranquiçada do corrimento. A quantidade e a consistência do corrimento variam sob a influência do estado hormonal, sendo por isso de esperar diferenças ao longo do ciclo menstrual. Estas secreções vaginais condicionam uma humidade fisiológica, prevenindo sintomas de secura e irritação.

Vários fatores clínicos extrínsecos interferem com o bem-estar genital feminino. A alimentação, a atividade sexual, hábitos de higiene, vestuário, estado hormonal e emocional são fatores reconhecidos como moduladores da homeostase da flora vulvovaginal.

2. MECANISMOS DE DEFESA VULVOVAGINAL

Vários mecanismos de defesa atuam de forma sinérgica e complementar para protegerem o trato genital feminino contra os agentes infecciosos (Figura 1).

A **barreira epitelial**, o **muco**, a secreção de **ácido láctico** e a **imunidade inata** (células fagocitárias e reação inflamatória) constituem a primeira linha de defesa do trato genital feminino. A **resposta imune** (celular ou humoral) também pode ser desencadeada.

3. VULVOVAGINITES

As vulvovaginites são um dos motivos mais frequentes de consulta ginecológica, uma vez que a maioria das mulheres terá pelo menos uma infecção vaginal ao longo da vida. As vulvovaginites têm um forte impacto negativo na qualidade de vida e, dependendo da sua etiologia, podem mesmo estar associadas a infertilidade ou a mau desfecho obstétrico.



Figura 1. Mecanismos de defesa vulvovaginal.

As vulvovaginites incluem um amplo espectro de condições que causam sintomas vaginais e vulvares. A leucorreia, o odor, o prurido, a irritação, as algias pélvicas e a sensação de queimadura vulvar e vaginal fazem parte dos sinais e sintomas inerentes a esta entidade. A clínica pode ser aguda, subaguda ou crónica sendo que a intensidade da sintomatologia varia de moderada a severa.

O vasto leque de causas de vulvovaginites obriga a realização de um eficaz diagnóstico diferencial, dado que o sucesso do tratamento depende da correta identificação do agente patogénico. As causas mais comuns de vulvovaginites são vaginose bacteriana (22% a 50%), candidíase vulvovaginal (17% a 39%) e a tricomoníase (4% a 35%) (Tabela 1).

A avaliação de uma paciente com um quadro clínico de vulvovaginite, deve incluir sempre uma história clínica pormenorizada e focada na sintomatologia ginecológica: localização dos sintomas (vulva, vagina, uretra e ânus), características do corrimento (odor, dor, ardor, irritação, edema vulvar, dispareunia e disúria) e relação da sintomatologia com o ciclo menstrual. Para além disso, e não menos importante, deve-se interrogar sobre hábitos de higiene e história sexual, bem como realizar um exame ginecológico minucioso.

3.1. Candidíase vulvovaginal

3.1.1. Etiopatogenia

A candidíase é uma infeção fúngica, sendo em 90% dos casos a *Candida albicans* o micro-organismo responsável. Os restantes casos podem

Infeção	Sintomas	Exame clínico	Corrimento vaginal	pH vaginal	Exame microscópico
Candidíase	Prurido intenso Irritação vulvar Dispareunia	Eritema e edema das mucosas	Esbranquiçado, espesso e grumoso, tipo “requeijão”	< 4,5	Leveduras e hifas
Vaginose bacteriana	Odor fétido ou a “peixe podre”	Mucosas normais	Branco-acinzentado, espesso e escasso	> 4,5	“Clue cells”
Tricomoníase	Dor esporádica Dispareunia Mau odor	Eritema cervical tipo “framboesa”	Amarelo-esverdeado, líquido, abundante e arejado	> 6,0	Protozoários com flagelos e motilidade em “saca-rolhas”

Tabela 1. Características diagnósticas das vulvovaginites.

ocorrer devido a outras espécies de *Candida sp.* (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*).

Cerca de 70% das mulheres terão pelo menos um episódio de candidíase ao longo da sua vida, sendo que 40-45% terão dois ou mais. Uma vez que esta espécie de fungo tem especial afinidade para os tecidos com impregnação estrogénica, é de esperar que esta infeção seja mais comum durante a idade reprodutiva e menos comum antes da menarca e depois da menopausa.

A infeção por *Candida* geralmente não coexiste com outras infeções e não é considerada uma infeção de transmissão sexual. No entanto, cerca de 10% dos parceiros referem sintomas genitais concomitantes.

As mulheres grávidas, obesas, diabéticas, imunodeprimidas, sob terapêutica com estrogénios, antibioterapia, corticoterapia e contraceptivos orais / anel vaginal têm um risco aumentado de desenvolver candidíase vulvovaginal. A utilização de pensos higiénicos diários e roupa apertada favorece o crescimento de fungos, uma vez que aumenta a temperatura e humidade a nível vulvovaginal, pelo que devem ser desaconselhados.

3.1.2. Clínica

A candidíase vulvovaginal manifesta-se tipicamente por um corrimento branco, grumoso e espesso, tipo “requeijão”, inodoro e que forma placas aderentes às paredes vaginais. O eritema, o edema das mucosas e as fissuras vulvares são também sinais característicos de infeção por *Candida* (Figura 2). De facto, o prurido acentuado



Figura 2. Infeção vaginal por *Candida albicans*.

vulvar e/ou vaginal, associado a irritação vulvar e dispareunia, são os principais sintomas referidos pelas mulheres infetadas. No entanto, 10 a 20% das mulheres são assintomáticas.

A candidíase vulvovaginal pode ser classificada em complicada e não complicada, de acordo com a apresentação clínica, fatores do hospedeiro, resposta ao tratamento e microbiologia, tal como representado na Tabela 2.

3.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico é essencialmente clínico, e pode ser confirmado laboratorialmente, embora esta confirmação não seja obrigatória, através da colheita com zaragatoa vaginal, por exame microscópico a fresco e/ou cultural em meio de cultura específico para fungos leveduriformes (Tabela 3).

3.1.4. Tratamento

Cerca de 10 a 20% das mulheres têm fungos comensais na vagina, pelo que o tratamento não está recomendado por rotina quando estamos perante uma paciente assintomática. O tratamento do parceiro sexual está recomendado sempre que este seja sintomático (balanite).

A atitude terapêutica difere de acordo com a classificação da candidíase (complicada / não complicada), sendo de especial interesse identificar casos de recorrência (Tabela 4). As vias de administração oral e vaginal são igualmente eficazes, sendo que 80 a 90% das pacientes que cumprem o plano terapêutico apresentam resolução do quadro clínico e culturas negativas. Embora a taxa de resolução seja bastante elevada, aproximadamente 20 a 30% das pacientes

Candidíase não complicada	Candidíase complicada
Esporádica ou pouco frequente Ligeira a moderada <i>C. albicans</i> provável Mulher não imunodeprimida	Recorrente (≥ 4 /ano) Grave <i>C. não albicans</i> Mulher imunodeprimida / Diabetes descompensada

Tabela 2. Características principais das candidíases vulvovaginais complicadas e não complicadas.

Clínica	Leucorreia branca, tipo “requeijão” e prurido com edema e eritema das mucosas
pH vaginal	< 4,5
Teste das aminas ou de Whiff	Leucorreia inodora
Exame a fresco	Leveduras e pseudo-hifas (sensibilidade 40 a 60%)
Esfregaço com coloração Gram	Leveduras e pseudo-hifas (sensibilidade > 65%)
Cultura do exsudado vaginal	Positiva para <i>Candida sp.</i>

Tabela 3. Diagnóstico de candidíase vulvovaginal.

Candidíase Não Complicada	Tratamento oral	Tratamento intravaginal
	Fluconazol 150 mg, oral, toma única ou Itraconazol 200 mg, oral, toma única	Cremes, óvulos, comprimidos vaginais Clotrimazol, Miconazol Econazol Sertaconazol Isoconazol Tioconazol Nistatina NOTA: risco de diminuição de eficácia do preservativo.

Candidíase Complicada	Grave	Recorrente
	Fluconazol 150 mg, oral, toma única e repetir após 3 dias (dias 1 e 4) e/ou Terapêutica tópica (14 dias)	Tratamento inicial Fluconazol 150 mg, oral, cada 3 dias, num total de 3 tomas (dia 1, 4 e 7) e/ou Terapêutica tópica (7 a 14 dias) Tratamento de manutenção Fluconazol 150mg, oral, 1x/semana (6 meses) NOTA: no caso de impossibilidade de cumprir terapêutica oral, deve efetuar terapêutica tópica intermitente, após a menstruação.

Tabela 4. Tratamento da candidíase vulvovaginal não complicada e complicada. Adaptado de *Centers for Disease Control and Prevention (2015). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines.*

referem recorrência da sintomatologia após um mês de tratamento. No caso de candidíases recorrentes, é de salientar a importância de excluir os fatores de risco (diabetes *mellitus* ou doenças autoimunes). Nestes casos, em que pode haver necessidade de terapêutica sistémica, a

terapêutica antifúngica profilática ou a prescrição de probióticos devem ser consideradas. Os probióticos, para além da sua utilização nas recorrências, têm um papel importante nos casos em que existe alguma contraindicação ou efeitos secundários aos antifúngicos.

3.2. Vaginose bacteriana

3.2.1. Etiopatogenia

A vaginose bacteriana é uma infeção polimi-
crobiana, causada por um desequilíbrio da flora
vaginal normal devido ao aumento exagerado de
bactérias anaeróbias, como a *Gardnerella vagi-
nalis*, à qual se associam bacilos Gram-negativos
anaeróbios, nomeadamente *Mycoplasma hominis*,
Ureaplasma urealyticum, entre outros.

Este aumento de anaeróbios está associado
à ausência ou a uma redução significativa dos
Lactobacillus acidophilus, ou bacilos de *Döderlein*,
população bacteriana saprófita aeróbica que man-
tém a vagina no seu pH ácido fisiológico (entre
3,8 e 4,5).

A vaginose bacteriana não é considerada
uma infeção de transmissão sexual. A utiliza-
ção de dispositivo intrauterino, o consumo de
tabaco, a diabetes *mellitus* e a imunossupressão
são considerados fatores de risco para a vaginose
bacteriana.

3.2.2. Clínica

Embora em 50% dos casos a vaginose bac-
teriana seja assintomática ou se apresente com
clínica inespecífica, constitui a causa mais comum
de corrimento associado a odor vaginal, ocorrendo

em 35 a 50% dos casos. A prevalência na raça
caucasiana é de 5 a 15%, nas mulheres africanas
e americanas de 45 a 55% e nas asiáticas de 20
a 30%.

3.2.3. Diagnóstico

O diagnóstico é realizado com base na clí-
nica (sintomas e sinais), podendo ser apoiado
por testes laboratoriais (Tabela 5). A leucorreia
branca-acinzentada, homogénea, relativamente
espessa e escassa que reveste as paredes da vulva
e vagina e o odor fétido (odor a “peixe podre”
típico da *Gardnerella*) com exacerbação durante
ou logo após a menstruação são os sinais chave
no diagnóstico de vaginose bacteriana.

3.2.4. Tratamento

O objetivo do tratamento passa por resolver
a sintomatologia e reduzir o risco de transmissão
ao parceiro e de progressão para doença infla-
matória pélvica.

O tratamento está indicado em todas as
mulheres sintomáticas e mulheres assintomáti-
cas antes de manobras intrauterinas e de cirur-
gias ginecológicas. Está também recomendado
o tratamento das mulheres assintomáticas com
imunossupressão grave. Não é necessário tratar
os(as) parceiros(as) sexuais.

Clínica	Leucorreia branca – acinzentada, escassa e com mau odor (aminado)
pH vaginal	> 4,5
Esfregaço com coloração Gram	“Clue cells” (+++)
Cultura do exsudado vaginal	Identificação da(s) bactéria(s) e teste de sensibilidade aos antibióticos

Tabela 5. Diagnóstico de vaginose bacteriana.

Independentemente do esquema terapêutico aplicado, muitas mulheres sofrem recorrência da infecção. A utilização de probióticos vaginais/orais como adjuvante ao tratamento da vaginose bacteriana demonstrou ser útil na diminuição das recorrências e no aumento da eficácia do tratamento, uma vez que aumenta a colonização por lactobacilos vaginais e, desta forma, restaura a flora vaginal, promovendo a acidificação do meio (pH < 4,5). Além disso, atuam como imunomoduladores diminuindo as interleucinas IL1 e IL8. Um estilo de vida saudável, higiene e vestuário adequados são medidas higieno-dietéticas que devem ser aconselhadas.

Enquanto a paciente se encontra sob tratamento deve evitar relações sexuais ou deve ser aconselhada a utilização de preservativo (Tabela 6).

3.3. Tricomoníase

3.3.1. Etiopatogenia

A tricomoníase é uma infecção causada pelo protozoário flagelado *Trichomonas vaginalis*, sendo na maioria das vezes transmitida por via sexual. De acordo com a OMS, a tricomoníase tem uma incidência superior a 180 000 000 novos casos/ano, correspondendo a cerca de 50% de todas as doenças sexualmente transmissíveis curáveis em todo o Mundo.

Trata-se de uma infecção urogenital que atinge a vagina, a uretra e as glândulas periuretrais e paravaginais. Em 95% dos casos a infecção é vulvovaginal, sendo em menos de 5% dos casos uma infecção isolada do trato urinário. A tricomoníase está frequentemente associada a doença

Vaginose bacteriana – Esquema Terapêutico Recomendado	Vaginose bacteriana – Tratamento da Recorrência
Metronidazol 500 mg, oral, 2id, 7 dias Ou Clindamicina creme vaginal, 7 dias Ou Metronidazol óvulos vaginais 500 mg, 5 dias NOTA: As formulações orais e vaginais têm igual eficácia. A clindamicina (creme) reduz a eficácia do preservativo.	Metronidazol tópico 2x/semana durante 4 a 6 meses. NOTA: A eficácia aos 12 meses é de 35%

Tabela 6. Tratamento da vaginose bacteriana isolada e recorrente. Adaptado de *Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, 2015.

inflamatória pélvica, endometrite, gravidez ectópica e parto pré-termo.

A infecção por este protozoário reflete, muitas vezes, comportamentos sexuais de risco, podendo coexistir com infeções causadas por outros patógenos de transmissão sexual, especialmente *Neisseria gonorrhoeae*. O tropismo pelo epitélio escamoso provoca uma lesão na barreira epitélio-mucosa e potencia a invasão por outras espécies sexualmente transmissíveis.

A tricomoníase é mais frequentemente diagnosticada em mulheres, dado que a maioria dos homens infetados são assintomáticos, apesar de poderem ter como apresentação clínica uma uretrite não gonocócica.

3.3.2. Clínica

As mulheres infetadas apresentam um quadro de vulvovaginite aguda, com sensação de queimadura, ardor e, raramente, prurido. A dispareunia, a coitorragia, a dor vaginal, a disúria e a polaquiúria são também características. A tricomoníase distingue-se das outras vulvovaginites pela presença de um corrimento vaginal amarelo ou esverdeado, abundante, líquido, com aspeto espumoso e arejado, podendo ter mau odor (Figura 3).

Para além do marcado eritema e edema da mucosa vulvar, no exame ao espéculo pode identificar-se um colo com eritema acentuado, "raspberry-like", sendo esta uma imagem característica da tricomoníase (Figura 4). No entanto, 10 a 50% das mulheres infetadas são assintomáticas.

3.3.3. Diagnóstico

O diagnóstico é baseado em dados clínicos e laboratoriais (Tabela 7).



Figura 3. Imagem de corrimento vaginal espumoso e arejado por *Trichomonas vaginalis*.

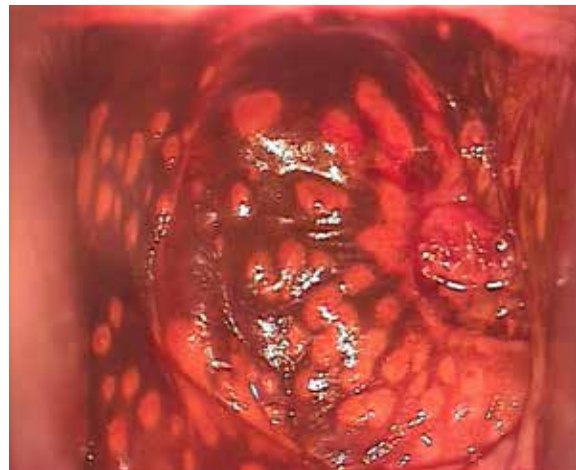


Figura 4. Imagem colposcópica corada com solução de Lugol. Infecção vaginal e cervical por *Trichomonas vaginalis* – colo "raspberry-like".

3.3.4. Tratamento

O tratamento está indicado em todas as mulheres sintomáticas ou com diagnóstico laboratorial, sendo o tratamento do parceiro sexual obrigatório.

Clínica	Leucorreia espumosa e arejada e colo em “framboesa”
pH vaginal	> 6,0
Exame a fresco	Protozoário flagelado com movimentos em “saca-rolhas”
Esfregaço com coloração Gram	Baixa sensibilidade
Cultura do exsudado vaginal	Positiva em > 95% (+++)
Testes moleculares	Amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) / sondas de hibridização de DNA Elevada sensibilidade e especificidade

Tabela 7. Diagnóstico de tricomoníase.

Uma vez que a tricomoníase afeta uretra e glândulas periuretrais e paravaginais, a via sistêmica é a via preferencial, não estando recomendado o tratamento tópico isolado. Está recomendada a abstinência sexual até ao final do tratamento e cura clínica completa.

Nos casos de recorrência é crucial confirmar a adesão terapêutica do casal, excluir vômitos e investigar a existência de um novo parceiro sexual através do qual se possa ter transmitido a nova infecção (Tabela 8).

4. VAGINITE ATRÓFICA

A vaginite atrófica é mais prevalente nas mulheres pós-menopausa e resulta de uma

diminuição dos níveis de estrogénios, que por sua vez condicionam uma atrofia do epitélio vaginal, diminuição do glicogénio e, consequentemente, da colonização por lactobacilos (aumento do pH).

A perda da elasticidade do tecido conjuntivo, o encurtamento e estreitamento da vagina e as alterações atróficas do trato urinário são característicos. Os sintomas urinários descritos incluem a urgência, aumento da frequência, infeções recorrentes do trato urinário e incontinência. A nível vulvovaginal pode ser identificado um corrimento vaginal anormal, seca, prurido, acompanhado de sensação de queimadura vulvovaginal e dispareunia.

O tratamento consiste na aplicação de estrogénios tópicos ou terapêutica hormonal com estrogénios.

Esquema recomendado	Esquema alternativo
Metronidazol 2g, oral, toma única (eficácia 90 a 95%)	Metronidazol 500mg, oral, 2id, 7 dias
O tratamento do parceiro sexual, concomitante e com o mesmo esquema terapêutico é obrigatório.	

Tabela 8. Tratamento da tricomoníase, esquema recomendado e alternativo. Adaptado de *Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, 2015.

5. VAGINITE INFLAMATÓRIA DESCAMATIVA

Afeta essencialmente mulheres peri/pós-menopausa e é causada por uma descamação das células epiteliais associada à diminuição de lactobacilos (pH alcalino) e crescimento exagerado de cocos Gram-positivos (*Streptococcus*). Estas mulheres apresentam uma leucorreia purulenta associada a sensação de queimadura vulvovaginal e eritema vulvar.

A atitude terapêutica recomendada consiste na aplicação vaginal de clindamicina (creme) durante 14 dias.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 22.
Úlceras Vulvares
de Origem Infeciosa

22

Joana Correia Oliveira

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-9857-0620>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_22

1. INTRODUÇÃO

As úlceras vulvares estão frequentemente associadas a doenças sexualmente transmissíveis. Podem ser também uma manifestação de processos neoplásicos, inflamatórios, isquémicos, autoimunes ou irritativos.

O diagnóstico etiológico das úlceras vulvares nem sempre é possível e em 25% dos casos a etiologia é desconhecida. Todas as úlceras genitais devem ser consideradas doenças sexualmente transmissíveis (DST) até prova em contrário; a etiologia deve ser estabelecida e o tratamento de parceiros sexuais igualmente instituído, de forma a evitar a propagação da infecção.

Numa fase inicial, múltiplas DST são assintomáticas pelo que a abordagem da doente deve começar por uma história clínica completa, incluindo esclarecimento de possíveis fatores etiológicos, seguida de um exame físico geral e exame ginecológico.

Nestas doentes é importante promover e assegurar a privacidade e total confidencialidade. É fundamental averiguar a história sexual e antecedentes de DST. A idade, etnia, país de origem, viagens recentes, existência de síndrome febril e outros sintomas associados (mal-estar, cefaleias, mialgias, fotofobia, sintomas respiratórios e diarreia) e os antecedentes de doença autoimune devem igualmente ser avaliados. O exame objetivo deve incidir na avaliação do estado geral, inspeção dos órgãos genitais externos, avaliação da região oral e/ou anal de acordo com o risco de exposição avaliado durante a anamnese, avaliação da região inguinal, com especial atenção à presença de erupções cutâneas, lesões e adenopatias.

O diagnóstico diferencial das várias etiologias não se deve apoiar unicamente na clínica já que esta pode ser sobreponível e, adicionalmente, cerca de 20 a 50% dos casos apresentam uma infecção concomitante. A determinação etiológica exata só é possível através de exames laboratoriais que devem ser invariavelmente realizados.

Desta forma, é aconselhável realizar colheita do exsudado do fundo da úlcera para PCR (*Polymerase Chain Reaction*) (suspeita de herpes), esfregaço da úlcera em lâmina para microscopia de fundo escuro (suspeita de sífilis) e exsudado do fundo da úlcera para exame bacteriológico e micológico. Nas úlceras genitais as serologias devem igualmente ser avaliadas.

2. HERPES GENITAL

O herpes genital constitui a causa mais frequente de úlceras vulvares, com maior incidência em idades jovens.

É uma infecção crónica altamente contagiosa causada pelo *Herpes Simplex Virus* (HSV). Existem 2 tipos de HSV: o HSV-1, que se manifesta por lesões ulceradas da mucosa oral (apesar de nos últimos anos se ter verificado um aumento de lesões genitais associadas ao HSV-1) e o HSV-2 que se encontra mais frequentemente associado a lesões genitais.

Após a infecção primária, o HSV migra através das fibras nervosas para permanecer em estado latente nos gânglios da raiz dorsal. A taxa de recorrência das lesões é de 25% no caso de HSV-1 e de 89% nas infeções provocadas por HSV-2; estas recorrências são desencadeadas por fatores desconhecidos.

A transmissão ocorre por contacto direto com as lesões ou mucosas infetadas e o período de incubação é de 3 a 7 dias. A transmissão do vírus pode ocorrer mesmo através de indivíduos assintomáticos, devido à libertação intermitente de partículas virais contagiosas na região anogenital, sendo mais frequente no caso de HSV-2; de referir que a infeção por HSV-2 está associada a um aumento do risco de transmissão de HIV.

2.1. Clínica

O primeiro episódio de infeção é tipicamente o mais grave, sendo as recorrências, habitualmente, de menor intensidade. São comuns sintomas iniciais, como febre, mal-estar geral, cefaleias e mialgias que ocorrem 2 a 3 dias após a infeção. Associam-se a múltiplas vesículas dolorosas na vulva, vagina, colo, períneo, coxas e nádegas. Estas vesículas encontram-se agrupadas, evoluindo para pústulas e úlceras de base eritematosa, bilaterais, e que frequentemente coalescem com resolução espontânea em 2 semanas (Figura 1). As adenopatias podem estar presentes, sendo geralmente dolorosas, bilaterais e sem flutuações, especialmente nos casos de infeção primária.

Nas recorrências as lesões são habitualmente menos exuberantes, apresentando-se com edema discreto, unilaterais e podem ser precedidas de ardor e prurido antes da instalação das vesículas. As recorrências apresentam um período de resolução entre 5 a 7 dias.

2.2. Diagnóstico

Os testes laboratoriais mais utilizados são a cultura viral e a PCR. A colheita de células é



Figura 1. Herpes genital com múltiplas lesões vulvares.

realizada na base da lesão. A cultura é específica mas com baixa sensibilidade, especialmente nas recorrências e quando as lesões estão em fase de cicatrização. O teste PCR tem maior sensibilidade e é cada vez mais utilizado como teste definitivo para infeção por HSV.

A deteção de anticorpos específicos para HSV-1 e HSV-2 no sangue é importante no estabelecimento do diagnóstico, sendo particularmente útil nos casos de sintomas genitais recorrentes ou atípicos com culturas negativas para HSV, no diagnóstico clínico de herpes genital na ausência de diagnóstico laboratorial e no caso de parceiro com herpes genital.

2.3. Tratamento

O tratamento do herpes genital inclui aciclovir, famciclovir ou valaciclovir e é geralmente prescrito durante 7 a 10 dias, podendo este esquema ser prolongado no caso de lesões persistentes. Estas terapias não diminuem a probabilidade de recorrência.

As lesões devem ser mantidas limpas e secas e a aplicação tópica de lidocaína pode proporcionar alívio sintomático. Os analgésicos devem ser prescritos em caso de necessidade. Episódios graves podem exigir hospitalização e terapêutica endovenosa.

As recorrências de infeção por herpes são tratadas com terapia antiviral oral e por um

período de tempo mais curto do que o da primo-infeção. O tratamento é mais eficaz quando se inicia na fase prodrômica ou no início do episódio.

Nos casos das recorrências pode estar indicada terapêutica supressiva diária, com diminuição de 80% das recorrências e redução de 48% da transmissão viral entre parceiros sexuais (Tabela 1).

3. SÍFILIS

A sífilis é uma doença infecciosa sistémica, de evolução lenta, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*. Esta espiroqueta anaeróbia e móvel invade com facilidade as mucosas húmidas e intactas, sendo os locais de en-

Tratamento do herpes genital	
Primo-infeção	Aciclovir 400 mg, oral, 8/8h ou 200 mg, oral, 5x/dia, 7-10 dias ou Valaciclovir 1g, oral, 12/12h, 7-10 dias ou Famciclovir 250 mg, oral, 8/8h, 7-10 dias
Recorrência de infeção por herpes genital	
Tratamento do episódio	Aciclovir 400 mg, oral, 8/8h ou 800mg, oral, 12/12h, 5 dias ou Valaciclovir 500 mg, oral, 12/12h, 3 dias ou 1g, oral, id, 5 dias ou Famciclovir 125 mg, oral, 12/12h, 5 dias
Tratamento supressivo	Aciclovir 400 mg, oral, 12/12h ou Valaciclovir 500 mg, oral, id ou Famciclovir 250 mg, oral, 12/12h

Tabela 1. Tratamento da primo-infeção e das recorrências do herpes genital.

trada mais comuns a vulva, a vagina e o colo do útero.

A transmissão ocorre maioritariamente por contacto sexual (sífilis adquirida); no entanto, o *Treponema pallidum* atravessa a placenta, podendo ocorrer transmissão materno-fetal (sífilis congénita). O período de incubação é muito variável, entre 10 a 90 dias. A progressão desta infeção encontra-se dividida em três estádios com base na apresentação clínica e as terapêuticas dependem do estágio da doença. A sífilis primária é o único estágio que cursa com úlceras vulvares, sendo por isso o único estágio abordado neste capítulo.

3.1. Clínica

A sífilis primária caracteriza-se por uma lesão única em 70% dos casos. Apresenta-se mais frequentemente nos grandes lábios ou no vestíbulo, é indolor, sendo mais dificilmente detetada quando se encontra no colo ou na vagina. Inicialmente é constituída por uma pápula que evolui para úlcera, com bordos bem definidos, elevados e duros e base vermelha sem crosta. Poderá estar presente um exsudado seroso. As adenopatias inguinais uni ou bilaterais, duras, móveis e indolores podem ser evidentes ao exame físico. A cicatrização da úlcera pode ocorrer de forma espontânea dentro de 3 a 6 semanas.

3.2. Diagnóstico

A sífilis é diagnosticada pela identificação de espiroquetas ao exame microscópico de

campo escuro e imunofluorescência direta da zaragatoa das lesões primárias ou secundárias. Devem ser realizadas serologias, sendo que os testes não treponémicos (VDRL e RPR) permitem obter um diagnóstico presuntivo. Em todo o caso, é necessária confirmação com um teste treponémico (TP-PA, FTA-ABS ou MHA-TP). Uma doente com um teste treponémico positivo geralmente terá esse resultado positivo toda a vida, independentemente do tratamento ou atividade da doença. Quando se suspeita de neurosífilis é necessário efetuar uma punção lombar para realização de testes no líquido cefalorraquidiano (LCR).

3.3. Tratamento

O tratamento *standard* consiste na administração de penicilina benzatínica na dose de 2,4 mU por via intramuscular em dose única. Em caso de alergia pode optar-se por doxiciclina, ceftriaxone, azitromicina ou eritrocimicina. O esquema terapêutico, posologia e duração do tratamento dependem do estágio e manifestações clínicas da doença. Tratando-se de sífilis primária, o seguimento deve ser realizado através da avaliação clínica e repetição dos testes não treponémicos (VDRL) aos 3, 6 e 12 meses após a terapêutica.

4. CANCROIDE

O cancroide, outra IST caracterizada por úlceras genitais, é muito raro nos países desenvolvidos e geralmente ocorre sob a forma de surtos

esporádicos; nos países em vias de desenvolvimento é, contudo, uma causa comum de úlceras genitais.

A bactéria responsável é o *Haemophilus ducreyi*, um bacilo Gram-negativo curto e delgado, com extremidades arredondadas. Das mulheres diagnosticadas com cancroide, 10% estão também infetadas com HSV ou *T. pallidum*. É ainda considerado um cofator para a transmissão de HIV.

4.1. Clínica

Após um período de incubação de 3 a 14 dias, aparecem tipicamente uma ou duas lesões vulvares. Menos frequentemente podem aparecer lesões múltiplas ou gigantes. Inicialmente surgem pápulas ou pústulas no local de inoculação, caracteristicamente indolores e que evoluem para úlceras muito dolorosas, profundas, de bordos mal definidos, apresentando uma base friável com exsudado necrótico e cheiro fétido.

É muito frequente a presença de adenopatias inguinais que são, geralmente, unilaterais, dolorosas e, por vezes, de grandes dimensões, com flutuação e drenagem crónica.

4.2. Diagnóstico

O diagnóstico é feito através de critérios clínicos e exclusão de outras entidades que cursam com úlceras genitais. A presença de uma ou mais úlceras vulvares com as características típicas, adenomegalia concordante e ausência de evidência de infeção por *T. pallidum* ou infeção

por HSV são a favor do diagnóstico de cancroide. A PCR é frequentemente usada para confirmar o diagnóstico, uma vez que o exame cultural e a microscopia do material da biópsia da lesão apresentam baixa sensibilidade.

4.3. Tratamento

Em aproximadamente 2 meses ocorre cicatrização espontânea das lesões. O tratamento mais adequado para esta entidade é a azitromicina 1g por via oral em dose única; em alternativa pode ser utilizado o ceftriaxone ou a ciprofloxacina. Eventualmente pode haver a necessidade de realizar a drenagem de gânglios inguinais supurados.

5. LINFOGRANULOMA VENÉREO

O linfogranuloma venéreo (LGV) é causado pelos serótipos L1, L2 e L3 da bactéria *Chlamydia trachomatis*. Trata-se de uma doença rara em mulheres e cuja prevalência tem vindo a aumentar em homens homossexuais, em múltiplos países europeus.

5.1. Clínica

O período de incubação é de 3 a 21 dias. O LGV é caracterizado por uma lesão única no local de inoculação, pequena e muitas vezes assintomática. Inicialmente surge como uma pápula que posteriormente pode ulcerar, sendo de cicatrização rápida. As adenopatias inguinais/femorais,

aparecem semanas depois do surgimento da pápula; usualmente são unilaterais, dolorosas e podem fistulizar.

O LGV quando adquirido através de sexo anal pode manifestar-se com espasmos anais, obstipação, hematoquezia e proctite grave.

4.2. Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, mas a confirmação laboratorial através de imunofluorescência direta, exame cultural, PCR e serologias é recomendada.

5.3. Tratamento

O tratamento de primeira linha é a doxiciclina 100 mg, por via oral, 2x/dia durante 21 dias, sendo o tratamento de segunda linha a eritromicina ou azitromicina durante 21 dias. Pode haver a necessidade de realizar drenagem das adenopatias inguinais supuradas.

Sem tratamento, o LGV pode causar obstrução linfática e edema crónico dos tecidos genitais.

6. DONOVANOSE

A donovanose, anteriormente denominada por granuloma inguinal, é uma infeção cutânea genital e perineal progressiva e rara. É causada pela transmissão sexual da bactéria Gram-negativa *Klebsiella granulomatis*. É endémica em regiões como Papua-Nova Guiné, Austrália central, África ocidental, Caraíbas e Índia.

6.1. Clínica

Após um período de incubação que pode variar entre 7 a 90 dias, surge uma lesão única ou múltiplas lesões cutâneas indolores, lentamente progressivas e de coloração vermelha intensa. Inicialmente, aparecem nódulos ou pápulas, que sofrem depois erosão. Por serem lesões muito vascularizadas (vermelhas) podem sangrar facilmente. Caracterizam-se ainda por serem moles, com bordos bem definidos, podendo haver áreas de ulceração em expansão e zonas de cicatrização na mesma lesão. Frequentemente ocorre extensão às pregas cutâneas e surgimento de fissuras profundas. A linfadenopatia regional é incomum. Pode ocorrer, apesar de raro, extensão da infeção a órgãos pélvicos ou à distância (intra-abdominal, ossos e fígado).

6.2. Diagnóstico

Suspeita-se de granuloma inguinal em indivíduos provenientes ou que tenham viajado para áreas endémicas e que apresentem lesões características. O diagnóstico é feito por critérios clínicos e identificação histológica de corpos de Donovan por coloração de *Giemsa* ou de *Wright* em esfregaço da úlcera. Caso o diagnóstico não seja confirmado através do esfregaço, a biópsia da lesão pode ser uma opção.

6.3. Tratamento

A doxiciclina 100 mg, por via oral, 2x/dia durante 21 dias é o tratamento de eleição. A

QUADRO – RESUMO DAS ÚLCERAS VULVARES INFECCIOSAS

	Herpes genital	Sífilis	Cancroide	Linfogranuloma venéreo	Donovanose
Etiologia	HSV-2 (+++) HSV-1	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i> L1-L3	<i>Klebsiella granulomatis</i>
Período de incubação	3 – 7 dias	10 – 90 dias	3 – 14 dias	3 – 21 dias	7 – 90 dias
Lesão primária precoce	Vesículas múltiplas	Pápula	Pápula / Pústula	Pápula, pústula ou vesícula	Pápula
Características das lesões	Lesões vesiculares múltiplas agrupadas, superficiais e coalescentes, bases eritematosas	Única, bordos bem definidos, elevados e duros, de base lisa, sem crosta com ou sem exsudado seroso	Lesões múltiplas, diâmetro variável, com evolução para úlceras de bordos irregulares, de base friável, com exsudado necrótico e com cheiro fétido	Lesão única assintomática; inicialmente pápula, com evolução para úlcera. Período de cicatrização variável	Lesão única ou múltipla, ulcerada, lentamente progressiva, muito vascularizada, com evolução para erosão e hemorragia fácil
Dor	Dolorosas	Indolor	Muito dolorosa	Variável	Indolor
Linfadenopatia	Dolorosa e bilateral	Satélite e indolor	Unilateral, dolorosa com flutuação e drenagem crônica	Unilateral, dolorosa podendo supurar	Ausente, podendo existir granulomas subcutâneos
Diagnóstico	PCR (colheita na base da lesão)	Exame microscópico de campo escuro; imunofluorescência direta; testes não treponémicos/ treponémicos	PCR	PCR	Identificação histológica de corpos de Donovan
Tratamento	Aciclovir, Valaciclovir, Famciclovir	Penicilina benzatínica	Azitromicina 2.ª linha: ceftriaxone, ciprofloxacina	Doxiciclina 2.ª linha: eritromicina, azitromicina	Doxiciclina 2.ª linha: ciprofloxacina, eritromicina, azitromicina, trimetoprim-sulfametoxazol

ciprofloxacina, a eritromicina, a azitromicina ou o trimetoprim-sulfametoxazol durante 21 dias constituem tratamentos de segunda linha. Caso as lesões persistam ao fim de 3 semanas o tratamento deverá ser mais prolongado. Podem ocorrer recorrências durante 6 a 18 meses apesar do aparente tratamento com sucesso.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 23. Cervicites

23

Filipa Costa Sousa

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-0113-1865>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_23

A cervicite consiste numa infecção do colo uterino, sendo os agentes etiopatogénicos mais frequentes a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*. Histologicamente, o exocolo é constituído à superfície por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado e o endocolo por um epitélio cilíndrico (glandular). A área onde estes dois tipos de epitélio coexistem denomina-se junção escamo-colunar. Estes agentes etiopatogénicos causam uma infecção que atinge principalmente o epitélio cilíndrico endocervical, mas também o epitélio escamoso do exocolo, com consequente endocervicite e exocervicite que geralmente coexistem simultaneamente.

1. CHLAMYDIA TRACHOMATIS

1.1. Etiologia

A *Chlamydia trachomatis* é um micro-organismo intracelular obrigatório que pertence à classe das bactérias Gram-negativas, dependente do hospedeiro para a sua sobrevivência. Apresenta tropismo pelas células do epitélio cilíndrico.

1.2. Epidemiologia

A infecção por *Chlamydia* é atualmente considerada uma das mais prevalentes Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), afetando particularmente jovens com menos de 25 anos.

Os fatores de risco para infecção por *Chlamydia* incluem:

- Múltiplos parceiros sexuais ou novo parceiro sexual

- Parceiro(s) sexual(ais) com múltiplos parceiros
- Parceiro(s) sexual(ais) com DST clínica ou subclínica
- Não utilização de método barreira em relação não monogâmica
- Antecedentes de outra DST

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda o rastreio anual da infecção por *Chlamydia* em todas as mulheres com atividade sexual até aos 24 anos, inclusive. Após essa idade, o rastreio deverá ser aplicado apenas às mulheres com fatores de risco, mesmo que assintomáticas.

1.3. Clínica

A ausência de sintomas ou a clínica frustre e inespecífica podem tornar o diagnóstico de infecção por *Chlamydia* muito difícil, constituindo frequentemente um desafio. Tipicamente, a *Chlamydia* infeta preferencialmente as glândulas endocervicais e provoca edema e hiperémia (endocervicite).

Quando sintomática, a cervicite pode manifestar-se através de um corrimento vaginal discreto ou mais ou menos abundante e mucopurulento ou apenas caracterizado por uma secreção endocervical. O exocolo pode apresentar um aspeto congestivo, com ectrópion friável, responsável por uma hemorragia cervical intermitente, por vezes sob a forma de coitorragias, podendo estas hemorragias constituir um sinal de alarme para a necessidade de efetuar um diagnóstico (Figura 1). Associadamente, pode ocorrer uretrite com disúria acentuada, cursando com uroculturas

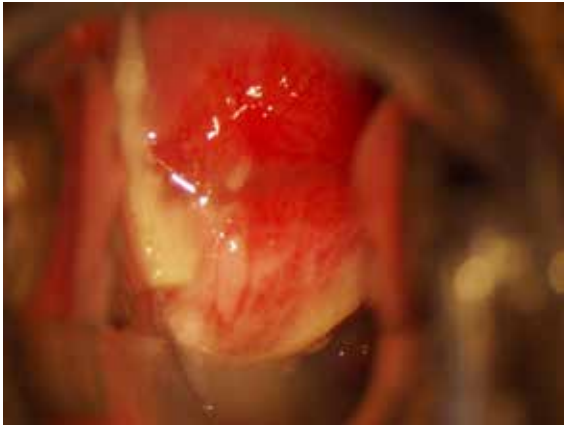


Figura 1. Cervicite por *Chlamydia*.

negativas. Estas doentes podem também apresentar conjuntivite.

1.4. Diagnóstico

Os testes laboratoriais para deteção da infeção por *Chlamydia* incluem:

- Cultura celular – elevada acuidade diagnóstica mas dispendioso
- Imunofluorescência direta
- Métodos imunológicos (ELISA) – baixa sensibilidade e especificidade
- Testes de hibridização de ácidos nucleicos
- Testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) – muito elevada sensibilidade e especificidade

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) são realizados em exsudado endocervical, vaginal ou uretral, colhidos através de uma zaragatoa. Os dois primeiros apresentam a maior

sensibilidade e especificidade (na ordem dos 90 a 100%). As amostras de urina também podem ser utilizadas mas apenas como solução alternativa ou de recurso quando se verifica impossibilidade de realização de exame ginecológico, nomeadamente em adolescentes que não aceitam a realização deste exame.

Em caso de infeção por *Chlamydia* suspeita ou confirmada, é sempre obrigatório excluir outras DST, tais como sífilis, tricomoníase, infeção por VIH-SIDA ou hepatite B.

1.5. Tratamento

As cervicites causadas por *Chlamydia* têm como terapêutica antibiótica de 1.ª linha:

- Azitromicina 1g por via oral, toma única ou
- Doxiciclina 100 mg por via oral, de 12/12h, 7 dias

Em alternativa:

- Eritromicina 500 mg, oral, 6/6h, 7 dias
- Levofloxacina 500 mg, oral, id, 7 dias
- Ofloxacina 300 mg, oral, 12/12h, 7 dias

A abstinência completa de atividade sexual está fortemente recomendada durante o tratamento e o tratamento do parceiro sexual é obrigatório.

Se houver resolução dos sinais e sintomas após o tratamento, não há necessidade de confirmar a cura. Em caso de persistência da sintomatologia, dúvida na adesão terapêutica ou possibilidade

de reinfeção deverá ser realizado um novo teste 3 a 4 semanas após o termo do tratamento.

Uma vez que existe um risco acrescido de recorrência deste tipo de infeções, deve ser realizado de forma sistemática um novo teste 3 meses após o tratamento ou, caso não seja possível, oportunamente durante os primeiros 12 meses após o episódio infeccioso.

Dada a elevada prevalência da coinfeção (mais de 50% dos casos), está recomendado o tratamento simultâneo de infeção por *Neisseria gonorrhoeae*.

1.6. Complicações

A cervicite por *Chlamydia* não tratada pode resultar em doença inflamatória pélvica aguda ou crónica e consequente morbilidade associada a dor pélvica crónica, salpingite, infertilidade, abscesso tubo-ovárico ou gravidez ectópica. A infertilidade e a gravidez ectópica resultam frequentemente da salpingite crónica causada pela ascensão do micro-organismo até às trompas de Falópio. A infeção tubar pode prolongar-se no tempo, resultando em lesões irreversíveis das trompas, tais como obstrução tubária. Adicionalmente, estão descritas complicações mais graves a longo prazo, uma vez que a salpingite crónica por *Chlamydia trachomatis* tem sido implicada na etiopatogenia do cancro do ovário.

As crescentes resistências aos antibióticos, o tratamento inadequado ou a ausência de tratamento dos parceiros sexuais podem levar à recorrência desta infeção e à sua cronicidade, aumentando a probabilidade de evolução para quadros de infertilidade e cancro.

2. NEISSERIA GONORRHOEAE

2.1. Etiologia

A *Neisseria gonorrhoeae* é um diplococo Gram-negativo que apresenta tropismo pelas células do epitélio cilíndrico endocervical e do epitélio de transição. Este agente etiopatogénico é intracelular facultativo e, como tal, é capaz de invadir as células epiteliais do colo uterino, tornando-se assim intracelular.

2.2. Epidemiologia

Afeta mais frequentemente adolescentes e adultos jovens. Tem sido verificado um aumento da incidência das infeções por este agente etiopatogénico, devido a estirpes resistentes a antibióticos, ao aumento das infeções assintomáticas e, ainda, a uma alteração dos padrões de comportamento sexual.

Os fatores de risco sobrepõem-se aos da *Chlamydia* e incluem:

Comportamentos sexuais de risco

- Múltiplos parceiros sexuais
- Parceiro(s) sexual(ais) com outros parceiros sexuais concomitantes
- Parceiro(s) sexual(ais) com DST clínica ou subclínica
- Não utilização de método barreira em relação não monogâmica
- Antecedentes de outra DST

O CDC recomenda a mesma periodicidade e condições de rastreio para a *Neisseria* que foram já referidas anteriormente para a *Chlamydia*.

2.3. Clínica

A infecção sintomática do aparelho genital feminino pode apresentar-se sob a forma de vaginite ou cervicite. A inexistência de sintomas é, no entanto, frequente. Quando presentes, aparecem geralmente 3 a 5 dias após o contacto sexual infetante.

O quadro clínico é, geralmente, pouco exuberante ou frustre, podendo consistir em corrimento uretral, do ducto da glândula de Skene, cervical, vaginal ou anal. Geralmente o corrimento é inodoro, esbranquiçado ou de cor amarelada e não causa desconforto ou irritação. Pode, eventualmente, verificar-se um corrimento esverdeado. A associação com infecção ou abscesso das glândulas de Bartholin e/ou de Skene é frequente, podendo causar infeções secundárias, abscessos ou mesmo a formação de quistos destas glândulas. Tal como descrito para a *Chlamydia*, as doentes podem apresentar hemorragia vaginal entre as menstruações ou coitorragias e, ao exame ginecológico, o colo do útero apresenta-se geralmente friável.

A uretrite associada a disúria e muco purulento uretral pode também ocorrer. Pode atingir, além do trato genital, o reto e a faringe, caracterizando-se nestas localizações pela presença de muco purulento.

Assim, perante um corrimento cervical esverdeado ou amarelado sugestivo de cervicite, devemos suspeitar de uma infecção por *Chlamydia* ou *Neisseria gonorrhoeae*.

2.4. Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da infecção por *Neisseria gonorrhoeae* é feito através de uma

colheita endocervical, vaginal ou urinária, embora as duas primeiras sejam preferíveis:

- Cultura e coloração Gram – elevada acuidade diagnóstica particularmente nas faringites e proctites, mas dispendioso
- Testes de hibridização de ácidos nucleicos
- Testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) – muito elevada sensibilidade e especificidade

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) podem ser efetuados em amostras de exsudados vaginais, endocervicais ou uretrais. As amostras vaginais e cervicais apresentam sensibilidade e especificidade semelhantes e muito elevadas. No caso de não ser possível obter exsudados vaginais ou cervicais, poder-se-á optar por uma amostra de urina (jato inicial da micção).

Uma vez que a coinfeção por *Neisseria* e *Chlamydia* é comum, em todas as mulheres com infecção por uma delas, deverá ser investigada a existência de uma infecção simultânea pela outra. Os NAAT que combinam o diagnóstico de ambos os agentes etiopatogénicos são já amplamente utilizados. O rastreio de todas as outras DST anteriormente referidas também está preconizado nestas situações.

2.5. Tratamento

O tratamento das infeções por *Neisseria* deve ser agressivo mesmo quando a infecção é apenas suspeita, de forma a prevenir as possíveis e graves sequelas de uma doença não tratada. Dada a constatação da crescente resistência da *Neisseria* às quinolonas, e a redução significativa da eficácia

da cefixima, estes agentes antimicrobianos deixaram de ser considerados agentes de 1.^a linha.

Atualmente, o tratamento de 1.^a linha da cervicite não complicada e, também, da infecção uretral, faríngea ou retal não complicadas deverá consistir em:

- Ceftriaxone 250 mg, intramuscular, toma única + Azitromicina 1g, oral, toma única

As alternativas ou tratamentos de 2.^a linha consistem em:

- Cefixima 400 mg, oral, toma única + Azitromicina 1g, oral, toma única

Em caso de alergia a cefalosporinas:

- Gentamicina 240 mg, intramuscular, toma única + Azitromicina 2g, oral, toma única
- Gemifloxacina 320 mg, oral, toma única* + Azitromicina 2g, oral, toma única

Em caso de alergia à azitromicina:

- Ceftriaxone 250 mg, intra-muscular, dose única
- Cefixima 400 mg, oral, toma única + Doxiciclina 100 mg, oral, 12/12h, 7 dias (se opção pelo tratamento de 2.^a linha)

Outras cefalosporinas que podem ser utilizadas:

- Ceftizoxima 500 mg, intramuscular, dose única

- Cefoxitina 2g, intra-muscular + Probenecid 1g, oral, toma única*
- Cefotaxima 500 mg, intra-muscular, dose única

* (não disponível em Portugal, mas utilizado em outros países como Estados Unidos da América, recomendação do CDC).

Apesar de a azitromicina integrar ainda os esquemas terapêuticos de 1.^a linha em determinadas circunstâncias, ou integrar os esquemas terapêuticos de 2.^a linha, tem sido reportado um aumento significativo da resistência da *Neisseria* a este antibiótico.

Geralmente, não há necessidade de confirmar laboratorialmente a cura, exceto nos casos em que seja utilizada uma terapêutica alternativa ao ceftriaxone. Em casos de persistência ou recorrência precoce dos sintomas deve ser realizada cultura e antibiograma.

Devido à elevada probabilidade de coinfeção por *Chlamydia*, está indicado o seu tratamento simultâneo no caso de esta não ter sido excluída por NAAT.

Tal como na infeção por *Chlamydia*, o tratamento da infeção por *Neisseria* obriga de forma sistemática à inclusão do(s) parceiro(s) sexual(ais) e abstinência sexual até ao final da terapêutica e enquanto o parceiro se encontrar sintomático.

2.6. Complicações

Tal como a infeção por *Chlamydia*, a *Neisseria* pode ascender através do canal endocervical para a cavidade endometrial, causando endometrite e,

posteriormente, para as trompas de Falópio onde pode originar salpingites e consequente doença inflamatória pélvica com as suas consequências inerentes, tais como a infertilidade.

Os mecanismos são sobreponíveis, com pios-salpinge, lesão tubária ou formação de aderências.

Existe alguma evidência de que a infecção por *Neisseria* possa ainda facilitar a transmissão do vírus da imunodeficiência humana.

Bibliografia

Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.

Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 24.
Doença Inflamatória Pélvica

24

Ângela Rodrigues

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-6239-0022>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_24

1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória pélvica (DIP) refere-se à infecção aguda do trato genital superior feminino, que envolve o útero, ovário e, de maior importância, as trompas de Falópio. Pode também envolver os órgãos pélvicos adjacentes.

Devido à dificuldade no diagnóstico preciso desta infecção, a verdadeira prevalência da doença é desconhecida. Nos Estados Unidos, a DIP é um motivo frequente de urgência ginecológica em mulheres em idade fértil, sendo responsável por 100 000 admissões hospitalares e 60 000 internamentos por ano. Contudo, sabe-se que em países desenvolvidos a sua incidência tem decrescido na última década.

A importância clínica do diagnóstico de DIP é revelada pelas suas sequelas, que incluem infertilidade, gravidez ectópica e algias pélvicas crónicas. Assim, um elevado índice de suspeição é necessário para o diagnóstico e tratamento da DIP.

2. MICROBIOLOGIA E PATOGÉNESE

O canal endocervical funciona como uma barreira imunológica protetora do trato genital superior estéril contra a infecção por micro-organismos do ecossistema vaginal normal, ecossistema esse que inclui uma variedade de potenciais bactérias patogénicas (*Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococci grupo B*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp* e bactérias anaeróbias). Comparado com a espécie dominante de *Lactobacillus* não patogénica, as restantes encontram-se geralmente no

ecossistema em reduzido número e a sua concentração varia com o estado hormonal, atividade sexual, contraceção hormonal e outros fatores, alguns ainda desconhecidos.

A infecção endocervical com agentes patogénicos, geralmente de transmissão sexual, resulta numa disrupção da barreira, com consequente ascensão das bactérias vaginais aos órgãos genitais superiores, infetando o endométrio, endosalpinge, córtex ovárico e peritoneu pélvico. Esta infecção por via ascendente constitui o mecanismo fisiopatológico mais prevalente, e a *Neisseria gonorrhoeae* e a *Chlamydia trachomatis* (micro-organismos de transmissão sexual) são os agentes predominantes, sendo responsáveis por 85% dos casos de DIP entre as mulheres pré-menopáusicas sexualmente ativas.

A *Chlamydia trachomatis* é responsável por cerca de um terço da totalidade dos casos de DIP e constitui a doença bacteriana sexualmente transmissível mais frequente. Porém, a DIP gonocócica tende a ser clinicamente mais severa, permitindo um diagnóstico e tratamento mais precoce, ao contrário da *Chlamydia* com frequentes infeções subclínicas assintomáticas e manifestação tardia sob a forma de sequelas como a infertilidade e a dor pélvica crónica.

Estudos recentes têm sugerido que o *Mycoplasma genitalium* desempenha algum papel na patogénese da cervicite e DIP, contudo a exata prevalência dos casos de DIP por este agente é desconhecida.

As bactérias potencialmente patogénicas de origem entérica (*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococci grupo B*, *Campylobacter spp*) ou respiratória (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus*

aureus) presentes na flora comensal vaginal normal são responsáveis por menos de 15% dos casos de DIP. Esta ocorrência é rara na pós-menopausa, mas quando presente é maioritariamente provocada por estes agentes de transmissão não sexual.

Muito mais raramente, as mulheres com tuberculose pulmonar podem evoluir com endometrite e salpingite. Considera-se que o *Mycobacterium tuberculosis* utiliza a via hematogénea mais frequentemente, mas a via ascendente também é possível. As trompas também podem ser infetadas por extensão direta de doença inflamatória gastrointestinal, podendo ocorrer após perfuração de abcesso do apêndice ou de divertículo intestinal.

Independentemente do agente patogénico iniciador, a DIP deverá ser orientada e tratada como uma infeção polimicrobiana mista. Vários estudos demonstraram que entre os casos de DIP iniciados pela *Neisseria gonorrhoeae*, mais de 50% evidenciaram a presença simultânea de outros micro-organismos.

3. FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para a DIP estão relacionados com a atividade sexual. Entre eles destacam-se a idade precoce de início da atividade sexual, a presença de uma infeção sexualmente transmissível sintomática (uretrite ou gonorreia) no parceiro sexual, a não utilização ou uso incorreto de preservativo e a existência de múltiplos parceiros sexuais ou um parceiro sexual com múltiplos parceiros. Vários estudos demonstraram

que a existência de 4 ou mais parceiros sexuais nos 6 meses que antecedem a DIP aumenta o risco desta infeção de 3 a 20 vezes. Se usado corretamente, o preservativo constitui o método mais eficaz de prevenção da infeção endocervical gonocócica e por clamídia, reduzindo em 50% o risco de infeção.

A idade inferior a 25 anos e principalmente os antecedentes pessoais de DIP ou infeção sexualmente transmissível constituem outros fatores de risco importantes. Aproximadamente 1 em cada 4 mulheres com DIP sofrerão recorrência. Entre 10 a 40% das mulheres com cervicite prévia por clamídia ou gonocócica não tratada desenvolverá uma DIP.

A manipulação da cavidade uterina durante a colocação de dispositivo intrauterino (DIU), ou no contexto de histeroscopia, ou num pós-aborto, pode facilitar a penetração de agentes patogénicos através da barreira protetora endocervical. O risco de DIP após a colocação de DIU é relativamente baixo e limitado às 3 primeiras semanas após a inserção.

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DIP nem sempre é fácil já que é baseado em achados clínicos e pode envolver um amplo espectro de sinais e sintomas. A apresentação clínica é tipicamente aguda, ao longo de vários dias, mas uma apresentação mais indolente ao longo de semanas a meses também pode ocorrer. Desta forma, pode-se considerar três formas de apresentação clínica da DIP: subclínica, aguda e crónica.

5.1. DIP subclínica

Esta entidade parece resultar de múltiplas e/ou contínuas infecções de baixo grau em mulheres clinicamente assintomáticas ou com sintomas ligeiros. Por isso, o atraso ou ausência de diagnóstico e de tratamento frequentemente conduzem a sequelas inflamatórias significativas, razão pela qual a DIP subclínica geralmente não é uma entidade clínica, mas o diagnóstico final em mulheres com infertilidade por fator tubar e com histórico compatível com infecção do trato genital superior, nomeadamente a presença de anticorpos para *Chlamydia trachomatis* e/ou *Neisseria gonorrhoeae*. À ecografia, é possível encontrar hidrossalpinge (Figura 1) e na laparoscopia estas doentes podem apresentar evidência de infecção tubária prévia, como múltiplas aderências na escavação pélvica ou entre a cápsula hepática e a parede anterior do abdómen, traduzindo uma doença silenciosa prévia.

Os episódios subclínicos de DIP podem ser mais frequentes entre as mulheres utilizadoras de

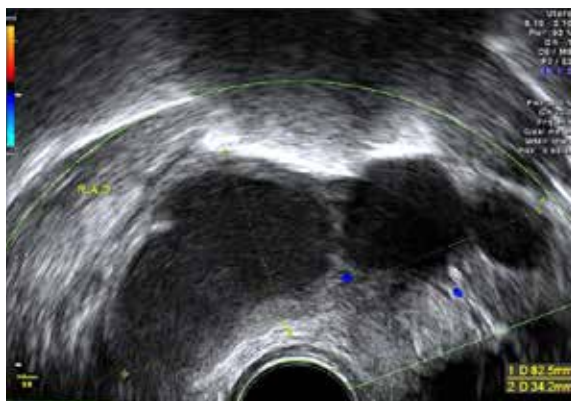


Figura 1. Ecografia transvaginal evidenciando salpingite aguda com trompa distendida de paredes espessadas, conteúdo heterogêneo (purulento) e septação incompleta, característico de piossalpinge.

contraceção oral, com um risco aumentado de aproximadamente 4 vezes, comparativamente às mulheres não utilizadoras.

O diagnóstico de DIP subclínica tipicamente é feito de forma retrospectiva aquando do estudo de mulheres com infertilidade por fator tubar. Também pode ser identificada incidentalmente nas mulheres submetidas a laparoscopia por outros motivos.

5.2. DIP aguda

Os critérios mais recentes de diagnóstico clínico de DIP aguda foram publicados pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) em 2015 e incluem como sintoma cardinal o aparecimento de dor pélvica ou abdominal inferior em mulheres jovens sexualmente ativas ou com alto risco para infeções sexualmente transmissíveis (DST), e nas quais outras etiologias foram excluídas. Outras causas de dor pélvica aguda a excluir mais frequentemente são a gravidez ectópica, aborto séptico incompleto, apendicite aguda, diverticulite aguda e torção anexial. A dor pélvica tipicamente bilateral, raramente com uma evolução superior a 2 semanas, com início durante ou logo após as menstruações e com agravamento durante as relações sexuais é particularmente sugestiva de DIP aguda.

A presença da dor pélvica/abdominal inferior associada a um ou mais dos seguintes critérios ao exame pélvico bimanual faz o diagnóstico de DIP: dor à mobilização do colo do útero, dor à palpação do útero ou dor à palpação da região anexial.

A associação de um ou mais dos critérios a seguir aumenta a especificidade diagnóstica dos

critérios mínimos e suporta melhor o diagnóstico de DIP (Tabela 1): temperatura axilar superior a 38,3 °C, leucorreia ou secreção cervical mucopurulenta, leucócitos em abundância no exame microscópico a fresco das secreções cervicais, elevação da velocidade de sedimentação (VS) ou da proteína C reativa (PCR), confirmação laboratorial de infecção cervical por *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*. A maioria dos casos de DIP cursa com secreções mucocervicais purulentas e evidência de leucócitos no exame microscópico a fresco. A ausência destes sinais obriga a considerar outras causas para a dor pélvica aguda. É também frequente, no exame microscópico a fresco, serem detetadas outras infeções vaginais concomitantes, como por exemplo a vaginose bacteriana e a tricomoniase.

Episódios de hemorragia uterina anormal, tais como coitorragias ou hemorragia intermenstrual,

ocorrem em um terço ou mais da totalidade dos casos de DIP. Outros sintomas não específicos incluem sintomas urinários, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia.

O envolvimento peritoneal pode incluir a peri-hepatite (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que resulta da migração da infeção através da goteira parieto-cólica direita e consequente inflamação da cápsula hepática e superfície peritoneal anterior do quadrante abdominal superior direito. Geralmente, ocorre um envolvimento mínimo do estroma hepático. A infeção por clamídia é a principal responsável por este quadro clínico. A peri-hepatite ocorre em aproximadamente 10% das mulheres com DIP aguda e classicamente os sintomas são dor abdominal aguda, do tipo pleurítica, no quadrante superior direito, que pode ser referida ao ombro direito. Laboratorialmente, as aminotransferases encontram-se geralmente

CRITÉRIOS MÍNIMOS: Dor pélvica ou abdominal inferior em mulher jovem sexualmente ativa ou com risco elevado de DST com pelo menos um dos seguintes critérios: - Dor à mobilização do colo - Dor à palpação do útero - Dor à palpação anexial
CRITÉRIOS ADICIONAIS (pelo menos um): - Temperatura superior a 38.3 °C - Secreção cervical mucopurulenta ou friabilidade cervical - Presença de elevado n.º de leucócitos no exame microscópico a fresco do exsudado vaginal - Velocidade de sedimentação elevada - Proteína C – Reativa elevada - Confirmação laboratorial de infeção cervical por <i>N. Gonorrhoeae</i> ou <i>C. Trachomatis</i>
CRITÉRIOS ESPECÍFICOS: - Biópsia endometrial com evidência histopatológica de endometrite - Evidência imagiológica de hidro ou piossalpinge ou abscesso tubo-ovárico - Achados laparoscópicos compatíveis com DIP

Tabela 1. Critérios de diagnóstico de DIP aguda. Adaptado de *Centers for Disease Control and Prevention (2015), Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines.*

normais ou ligeiramente elevadas. Na laparoscopia é típica a presença de aderências fibrosas e purulentas entre a superfície anterior do fígado e a parede abdominal adjacente.

Na maioria dos casos de DIP aguda, a doença é ligeira a moderada. Só uma minoria desenvolve um quadro clínico mais severo com abscesso tubo-ovárico e/ou peritonite pélvica, dor pélvica severa, sinais mais intensos de irritação peritoneal grave e sintomatologia sistêmica mais pronunciada, tais como febre, náuseas, vômitos e anorexia, podendo evoluir para quadro de choque.

O abscesso tubo-ovárico corresponde a uma massa inflamatória envolvendo trompa e ovário e, ocasionalmente, outros órgãos pélvicos adjacentes (intestino, bexiga, ovário contralateral). Estes abscessos geralmente são unilaterais e podem traduzir-se por uma massa palpável na região anaxial ou fundo de saco de Douglas. Com a evolução do abscesso, o enfraquecimento da parede pode levar à rotura e consequente peritonite aguda potencialmente letal, exigindo intervenção cirúrgica emergente.

5.2.1. Avaliação laboratorial na DIP aguda

O diagnóstico de DIP é essencialmente clínico com base unicamente em achados da história clínica e exame físico. Embora os testes laboratoriais sejam mandatórios na avaliação inicial de todas as doentes com suspeita de DIP aguda, a instituição de um tratamento empírico imediato não deve ser atrasada pela espera dos resultados destes testes de suporte diagnóstico. Estes devem incluir a realização de teste imunológico da gravidez ou doseamento sérico da gonadotrofina coriônica humana (HCG) para exclusão de gravidez

ectópica ou de complicações de uma gravidez intrauterina, principais diagnósticos diferenciais obstétricos de DIP.

O hemograma completo com contagem de leucócitos, doseamento da VS e PCR, têm baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DIP em geral. Um estudo demonstrou que PCR > 6 mg/dL tem uma especificidade de apenas 61% para DIP severa. Porém, apesar do baixo poder diagnóstico, continuam a ser de elevada utilidade na avaliação da gravidade da doença e na monitorização da resposta ao tratamento.

A urocultura deve ser também realizada para exclusão de infeção urinária, particularmente nas doentes que apresentam sintomatologia urinária. O exame microscópico a fresco das secreções vaginais ou endocervicais revelará um número aumentado de leucócitos por campo microscópico (> 15-20 ou número de leucócitos superior ao número de células epiteliais), achado sensível mas não específico para DIP. Exames mais específicos, nomeadamente o exame cultural, teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) e testes imunoenzimáticos (ELISA) estão disponíveis para identificação de *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* em exsudados cervicais. Quando disponível, o teste de amplificação de ácidos nucleicos para identificação do *M. genitalium* pode ser útil para orientação da escolha do tratamento antimicrobiano específico, apesar de não existirem estudos comprovativos do benefício do rastreio e tratamento das mulheres com DIP aguda por *M. genitalium*.

O rastreio para HIV, sífilis e hepatites virais deve ser sistemático em mulheres diagnosticadas com DIP aguda.

5.2.2. Avaliação imagiológica na DIP aguda

A avaliação imagiológica é particularmente útil para exclusão de causas alternativas de dor pélvica aguda ou diagnóstico de complicações de DIP, particularmente o abscesso tubo-ovárico. Esta avaliação assume particular importância nos casos de mulheres gravemente doentes (febre, peritonite), com sintomatologia atípica, sem melhoria clínica significativa ao fim de 72h de antibioterapia empírica ou com persistência da dor pélvica após finalizar terapêutica.

A ecografia transvaginal é o método de imagem preferencial para exclusão de abscesso tubo-ovárico ou outro tipo de patologia anexial. Na DIP aguda não complicada os achados ecográficos geralmente são mínimos, podendo incluir distensão tubária com trompa ovoide e preenchida por líquido anecogénico ou ecogénico, espessamento da parede tubar, septação incompleta da trompa, aspeto em “roda dentada” quando obtidas imagens em corte transversal da trompa inflamada (Figura 1). Nos casos de endometrite, pode-se encontrar a presença de líquido intracavitário, espessamento endometrial heterogénico ou uma deficiente delimitação da interface endométrio-miométrio, mas estes achados tendem a ser inconsistentes.

Na presença de abscesso tubo-ovárico, ecograficamente observa-se uma massa quística ou complexa na região anexial ou fundo de saco de Douglas, com paredes espessadas e irregulares, áreas de ecogenicidade mista, septações internas, ecos internos e o estudo Doppler evidencia aumento do fluxo nas paredes e septos.

Se o estudo ecográfico não for conclusivo, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) pélvica podem estar indicadas,

particularmente para exclusão de patologia gastrointestinal ou outros diagnósticos alternativos nos casos de quadro clínico severo ou atípico.

Nas doentes com dor no quadrante superior direito sugestiva de inflamação peri-hepática, pode ser necessário uma ecografia abdominal superior ou Rx do tórax para exclusão de outras patologias.

5.2.3. Outros exames complementares de diagnóstico na DIP aguda

Achados específicos laparoscópicos ou a biópsia endometrial transcervical podem confirmar o diagnóstico clínico de DIP, embora raramente sejam utilizados na prática clínica, reservando-se para os casos de ausência de resposta ao tratamento médico ou agravamento clínico sob terapêutica adequada.

A especificidade da laparoscopia é elevada, mas a sua sensibilidade é baixa (50%), uma vez que não deteta endometrite isolada ou inflamação intratubárica ligeira. Por outro lado, trata-se de um exame invasivo, que deve ser evitado numa condição clínica que habitualmente não exige tratamento cirúrgico, além de não estar disponível em todas as instituições, exigir anestesia geral e ter custos elevados.

Os achados laparoscópicos típicos de DIP aguda mais frequentes são constituídos por hiperémia da serosa tubária, edema da parede tubária e exsudados purulentos com origem nas fímbrias acumulados no fundo de saco de Douglas. Mais raramente, identificação do abscesso tubo-ovárico ou das aderências típicas da peri-hepatite.

A biópsia endometrial pode ser usada para confirmação histológica de endometrite, usualmente associada a salpingite. A presença de

leucócitos polimorfonucleares na superfície endometrial correlaciona-se com endometrite aguda, enquanto que os plasmócitos estão relacionados com a endometrite crônica.

Na opinião de muitos autores, a biópsia endometrial em mulheres com secreções mucopurulentas não acrescenta informação útil capaz de modificar o diagnóstico ou a orientação terapêutica.

5.3. DIP crônica

Este diagnóstico é dado para mulheres com antecedentes de DIP aguda e que subsequentemente apresentam dor pélvica persistente. A acuidade diagnóstica baseada na clínica é muito inferior à precisão diagnóstica da DIP aguda.

Trata-se de um diagnóstico histológico trazido por inflamação crônica.

6. TRATAMENTO DA DIP

Devido às potenciais sequelas reprodutivas da DIP no caso de atraso ou ausência de tratamento, o diagnóstico clínico presuntivo de DIP em mulher jovem sexualmente ativa ou com risco elevado de infecção sexualmente transmissível é suficiente para iniciar tratamento antibiótico empírico imediato, mesmo nos casos de sintomatologia mínima ou inespecífica. Um diagnóstico precoce e tratamento rápido e apropriado demonstraram ser a chave para a prevenção de sequelas a longo prazo.

O principal objetivo da terapêutica é erradicar as bactérias, aliviar os sintomas e evitar as sequelas.

Nas mulheres com sintomatologia leve a moderada, o tratamento pode ser realizado em regime de ambulatorio, com resultados clínicos, microbiológicos e reprodutivos similares ao tratamento endovenoso em internamento. A indicação de tratamento em meio hospitalar com antibióticos parentéricos deve ser baseada nos seguintes critérios:

- Doença clínica severa (febre elevada, náuseas, vômitos, dor abdominal severa)
- DIP complicada com abscesso pélvico (incluindo abscesso tubo-ovárico)
- Incapacidade para tolerar a medicação oral devido às náuseas e/ou vômitos
- Ausência de resposta à medicação oral
- Gravidez
- Baixa adesão à terapêutica
- Necessidade de abordagem cirúrgica (abscesso tubo-ovárico ou etiologias alternativas como apendicite ou torção anexial)

Não existem dados clínicos suficientes que sugiram que a adolescência, a idade avançada e infecção por HIV sejam critérios para tratamento em internamento.

A terapêutica antibiótica constitui o tratamento primordial da DIP. Independentemente de a terapêutica se processar em ambulatorio ou internamento, os regimes de tratamento devem fornecer uma cobertura empírica e de amplo espectro cobrindo os agentes mais prováveis, não estando ainda definidos protocolos ótimos e universais. Todos os esquemas usados devem ser eficazes simultaneamente contra a *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, os mais importantes agentes associados a DIP, mesmo que o estudo

endocervical para estes agentes seja negativo, uma vez que não é possível excluir uma infecção do trato genital superior pelos mesmos.

A necessidade de cobertura antibiótica sistemática para bactérias anaeróbias é controversa. Por rotina não se inclui tratamento antibiótico com cobertura contra bactérias anaeróbias, dada a falta de estudos demonstrando o seu benefício, ficando reservada para o subgrupo de mulheres com DIP em que estes agentes são mais prováveis, ou seja, nos casos de infecção complicada ou severa (abscesso pélvico ou tubo-ovárico), instrumentação ginecológica recente, tratamento antibiótico endovenoso em internamento e casos de vaginose bacteriana ou tricomoníase sobreposta.

Não existe consenso na literatura se os regimes empíricos devem incluir cobertura contra o agente *M. genitalium*, pelo que atualmente não está recomendado.

A seleção do esquema antibiótico depende se a doente é inicialmente tratada em ambulatório ou em regime de internamento.

Em mulheres com DIP ligeira a moderada, com tolerância à via oral e com expectável adesão à terapêutica, o tratamento pode ser feito em ambulatório e consiste na administração do esquema terapêutico apresentado na Tabela 2, segundo as recomendações do CDC.

A combinação de uma cefalosporina com doxiciclina resulta numa taxa de cura clínica e

Ceftriaxone 250 mg, intramuscular (IM), em dose única mais Doxiciclina 100 mg, oral, 2id, 14 dias com ou sem Metronidazol 500 mg, oral, 2id, 14 dias OU Cefoxitina 2g, IM, dose única com Probenecide 1g, oral, toma única mais Doxiciclina 100 mg, oral, 2id, 14 dias com ou sem Metronidazol 500 mg, oral, 2id, 14 dias OU Outra cefalosporina de 3.^a geração, IM, dose única (cefotaxime, ceftizoxime) mais Doxiciclina 100 mg, oral, 2id, 14 dias com ou sem Metronidazol 500 mg, oral, 2id, 14 dias
--

Tabela 2. Tratamento em ambulatório recomendado para a DIP aguda.

microbiológica superior a 90%. Para as mulheres com antecedentes de instrumentação ginecológica recente (nas 2-3 semanas anteriores) ou com vaginose bacteriana/tricomoníase está recomendada a cobertura antibiótica para agentes anaeróbios com metronidazol durante 14 dias e 7 dias, respetivamente. Uma alternativa à doxiciclina é a azitromicina (1g/semana durante 2 semanas) administrada em associação à dose única de cefalosporina. A doxiciclina e a azitromicina parecem apresentar taxa de cura clínica semelhantes, com maior comodidade posológica com a azitromicina.

Como resultado da resistência da *N. gonorrhoeae* às quinolonas, estes agentes antimicrobianos deixaram de ser recomendados no tratamento da DIP.

A abstinência sexual deve ser absoluta e mantida até que a terapêutica seja concluída, os sintomas tenham sido resolvidos e os parceiros sexuais se encontrem adequadamente tratados.

As doentes tratadas em regime de ambulatório devem ser reavaliadas em aproximadamente 72h de tratamento. No caso de se verificar ausência de resposta ao tratamento oral em 72h ou agravamento clínico, devem ser excluídas etiologias alternativas e complicações da DIP (abscessos pélvicos). Confirmado o diagnóstico de DIP, a doente deve ser internada e iniciar tratamento antibiótico endovenoso.

Os parceiros sexuais de mulheres com DIP devem ser avaliados e tratados se tiveram contacto sexual nos 60 dias anteriores ao início da sintomatologia, independentemente dos resultados dos testes das infeções sexualmente transmissíveis da mulher. A avaliação e tratamento do parceiro sexual é essencial para diminuição do risco de reinfeção. Geralmente encontram-se

assintomáticos. O regime terapêutico deve incluir atividade contra a *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* e deve incluir ceftriaxone 250 mg IM (dose única) associados à azitromicina 1g oral (dose única) ou doxiciclina 100 mg oral (2x/dia) durante 7 dias.

Qualquer mulher que apresente os critérios para tratamento em internamento, deve ser hospitalizada para iniciar tratamento antibiótico endovenoso pelo período mínimo de 24 horas. A terapêutica inicial consiste num regime de combinação antibiótica parentérica que fornece cobertura contra uma ampla gama de bactérias, incluindo *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis*, *Streptococci*, bacilos entéricos Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp* e *Proteus spp*) e bactérias anaeróbias. O regime terapêutico sugerido encontra-se descrito na Tabela 3.

A combinação de uma cefalosporina de 2.^a geração com a doxiciclina é o esquema terapêutico geralmente preferido, com boa segurança, tolerabilidade e taxa de cura clínica a curto prazo superior a 80-90% dos casos. A associação de clindamicina e gentamicina evidenciou uma taxa de cura clínica e microbiológica semelhante.

Um esquema alternativo, apesar de apresentar menor cobertura gonocócica, pode ser considerado em casos particulares (alergias ou indisponibilidade dos regimes preferenciais) e inclui a associação da ampicilina com a doxiciclina.

Além da terapêutica antibiótica, é necessário instituir terapêutica médica de suporte, que inclui antieméticos, analgésicos, antipiréticos e fluidoterapia.

Após 24h de melhoria clínica sustentada, a terapêutica parentérica pode ser alterada para

Cefoxitina 2 g, IV, 4x/dia ou cefotetana 2 g, IV, 2x/dia mais Doxiciclina 100 mg IV/oral, 2x/dia OU Clindamicina 900 mg, IV, 3x/dia mais Gentamicina 2 mg/Kg IV (dose inicial), seguida pela dose 1.5 mg/Kg IV, 3x/dia (dose manutenção). Dose única 3-5 mg/Kg diária pode ser alternativa.
Esquemas alternativos: Ampicilina 3 g IV, 4x/dia mais Doxiciclina 100 mg IV/oral, 2x/dia

Tabela 3. Tratamento em internamento recomendado para a DIP aguda.

via oral. Esta inclui a doxiciclina 100 mg 2x/dia até completar 14 dias de tratamento. Nas mulheres com abscesso pélvico, infecção vaginal por *Trichomonas vaginalis* ou vaginose bacteriana, deve associar-se o metronidazol 500 mg oral 2x/dia durante 14 dias.

Nos casos de DIP complicada por abscesso tubo-ovário, a maioria das doentes é candidata a terapêutica antibiótica endovenosa de largo espectro, com taxa de cura clínica de aproximadamente 70%, sem necessidade de drenagem. Os esquemas antibióticos combinados são bem-sucedidos, com a maioria dos estudos a suportar o uso em primeira linha da cefoxitina com doxiciclina. Outros esquemas incluem a clindamicina e gentamicina ou esquema triplo com ampicilina, clindamicina e gentamicina. O tratamento de uma doente com abscesso deve manter-se até apirexia por um período mínimo de 24 horas, preferencialmente 48 a 72 horas. Se ausência de melhoria ou agravamento clínico em 2 a 3 dias de antibioterapia,

existe indicação para drenagem do abscesso sob cobertura antibiótica de largo espectro. A drenagem com assistência radiológica (orientada por TC ou por ecografia) é um procedimento minimamente invasivo e evita os riscos elevados associados à anestesia e à cirurgia. Nos casos refratários ou não acessíveis a essas medidas mais conservadoras, há indicação para laparoscopia ou laparotomia exploradora. Nas doentes com complicações de rotura intra-abdominal de abscesso (15%) ou sepsis com sinais de instabilidade hemodinâmica (10-20%), a cirurgia de emergência é mandatória. Os objetivos da cirurgia são a drenagem do abscesso, a excisão de tecidos necróticos e irrigação, lavagem e drenagem da cavidade peritoneal.

7. SITUAÇÕES ESPECIAIS DE DIP

Nas mulheres portadoras de dispositivo intrauterino (DIU), o risco de DIP está aumentado

nos primeiros 20 dias após a sua colocação. A remoção do DIU numa mulher que desenvolve uma DIP não é absolutamente necessária, exceto nos casos de DIP grave ou com ausência de resposta à terapêutica antibiótica.

Na gravidez, apesar de rara, a DIP pode ocorrer e é mais frequente nas primeiras 12 semanas, antes da formação do efeito protetor do rolhão mucoso e da membrana decidual. A gravidez é indicação para internamento e tratamento antibiótico endovenoso com cefalosporina de 2.^a geração e azitromicina 1g oral toma única, em vez da doxiciclina que está contraindicada.

8. COMPLICAÇÕES A LONGO PRAZO DA DIP

Entre as sequelas a longo prazo mais frequentes da DIP, destacam-se a dor pélvica crónica, a infertilidade e a gravidez ectópica.

A **dor pélvica crónica** ocorre em um terço das mulheres com DIP. A etiologia precisa desta complicação não é conhecida, mas parece ser o resultado de aderências que se desenvolvem da inflamação relacionada com o processo infeccioso. Uma história de DIP recorrente é o principal fator preditor para o desenvolvimento deste tipo de dor.

A DIP sintomática e assintomática pode causar lesão permanente das trompas de Falópio. Essas mudanças estruturais e funcionais da trompa, incluindo a perda da ação ciliar, fibrose e oclusão podem conduzir a **infertilidade de causa tubária**. Os fatores mais frequentemente associados à infertilidade tubária nestas condições são a infeção por Clamídia (1 em cada 4 mulheres com infertilidade por fator tubar tem anticorpos séricos contra

a *C. trachomatis*), atraso no início do tratamento para a DIP e a severidade da infeção.

O dano tubar causado pela DIP aumenta o risco de **gravidez ectópica**. Por sua vez, o risco de gravidez tubária também aumenta com o número de episódios e severidade da DIP.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64(RR-03):1-137.

Capítulo 25.
Infeção por HPV

25

Teresa Rebelo

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3556-6843>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_25

1. INTRODUÇÃO

O HPV (*Human Papilloma Virus*) é o agente infeccioso sexualmente transmissível mais comum do Trato Genital Inferior (TGI). Infeta principalmente células epiteliais escamosas ou metaplásicas humanas. Tem um papel causal estabelecido em quase todas as neoplasias cervicais e numa proporção significativa das neoplasias da vulva, vagina, ânus e da orofaringe.

Estão identificados mais de 200 genótipos diferentes de HPV, filogeneticamente altamente conservados, dos quais, 40 infetam o TGI.

O virião é composto por DNA (7 000 – 8 000 pares de bases) de dupla cadeia constituindo uma molécula circular com 8Kb, envolvido por uma cápside glicoproteica de 72 capsómeros, reunidos num sistema simétrico icosaédrico, medindo 55 nm de diâmetro.

O genoma viral compreende 3 regiões: a região não codificante de controlo, URR, que possui os recetores para as proteínas que regulam a replicação e a transcrição do DNA viral, a região inicial ou precoce, E (*Early*), e a região terminal ou tardia, L (*Late*) (Figura 1). Os seis genes iniciais (E) regulam as funções do ciclo de vida viral, incluindo a manutenção, replicação e transcrição do DNA. Estes genes são expressos nas camadas epiteliais escamosas basais. O gene E1 codifica uma proteína que se liga ao local de origem da replicação viral e recruta os componentes celulares necessários para que esta ocorra. A proteína E2 faz o recrutamento da proteína E1 para o local de origem da replicação viral, regula a expressão de outros genes virais e é necessária para a transferência do DNA viral no momento da divisão

das células do hospedeiro. A proteína E4 tem uma função ainda não esclarecida, mas parece estar envolvida na amplificação do DNA viral e na libertação de partículas virais das células epiteliais. As proteínas codificadas pelos genes E5, E6 e E7 são consideradas oncoproteínas. O mecanismo de ação da proteína E5 não está completamente definido, parecendo estar implicada na amplificação do DNA viral, relacionada com a regulação dos fatores de crescimento e com a evasão do vírus ao sistema imunitário. Dois genes terminais ou tardios codificam as proteínas principais (L1 e secundárias (L2) que formam a cápside viral). Essas proteínas são expressas nas camadas epiteliais superficiais no final do ciclo de vida viral.

A expressão génica do HPV é síncrona e dependente da diferenciação epitelial escamosa. A conclusão do ciclo de vida viral ocorre dentro de um epitélio escamoso intacto, totalmente diferenciado. Isto torna quase impossível cultivar o HPV *in vitro* e, por ser um vírus não “lítico”, a sua infeciosidade depende da descamação normal das células epiteliais infetadas. Uma nova infeção é iniciada quando as proteínas L1 e L2 da cápside se ligam à membrana basal epitelial e/ou às células basais, permitindo a entrada de partículas virais nas células de um novo hospedeiro.

O DNA do HPV é episomal em lesões benignas, mas encontra-se **integrado no genoma celular do hospedeiro nas lesões pré-malignas e malignas**. Esta integração destrói os genes E1 e E2, reguladores da replicação viral e preserva os genes transformadores E6 e E7. As oncoproteínas E6 e E7 complexam e degradam duas proteínas supressoras tumorais, p53 e pRb respetivamente, que controlam o ciclo celular. Na integração do genoma, a ativação de E5 conduz à

estimulação da proliferação celular e diminuição da resposta imune (Figura 1).

2. CICLO DE VIDA VIRAL

O HPV infeta as células basais dos epitélios em consequência de microtraumatismos. Nestas células em fase G0 do ciclo celular, o genoma do vírus pode manter-se latente por longos anos em estado episomal, circular e em limitado número de cópias. Com a diferenciação e maturação celulares, o vírus pode iniciar também a sua replicação.

O vírus entra na célula através de uma via endocítica. Dentro da célula hospedeira, o vírus não revestido é transportado em endossomas. O genoma viral forma um complexo com L2, liberta-se do endossoma e é transferido para o núcleo. No núcleo, o DNA viral é replicado durante a fase S em sincronia com os cromossomas da célula hospedeira e a replicação viral prolonga-se para a fase G2, dependendo da fase do ciclo de vida viral e diferenciação da célula hospedeira. Nas

células basais, o vírus mantém o genoma na forma episomal com baixo número de cópias, 10 – 200 cópias por célula, sob o controle das proteínas E1 e E2 virais. Quando as células infetadas deixam a camada basal, começam a proliferar e os episomas virais são divididos nas células-filhas. A diferenciação terminal subsequente é retardada nos queratinócitos infetados em simultâneo com a ativação da progressão do ciclo celular, aumentando a expressão dos genes primários virais E6 e E7. A amplificação do genoma viral para a produção de vírus infecciosos ocorre nas camadas média ou superior do epitélio, após o que a atividade dos genes precoces virais diminui e a diferenciação celular fica completa. Os queratinócitos totalmente diferenciados formam novas camadas superficiais que deslocam as antigas camadas superficiais que se desprendem do epitélio. Os genomas sintetizados são “empacotados” em capsídeos compostos de proteínas da cápside L1 e L2. Finalmente, os novos viriões são libertados quando o queratinócito hospedeiro chega ao fim de sua vida e é degradado (Figura 2).

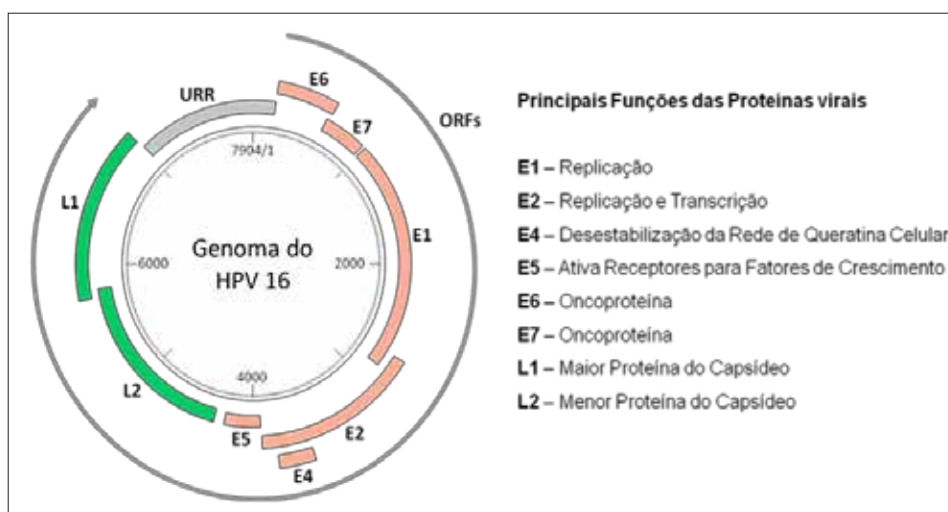


Figura 1. Esquema representativo do genoma do Papilomavirus Humano (HPV). Adaptado de McLaughlin-Drubin e Münger, 2009.

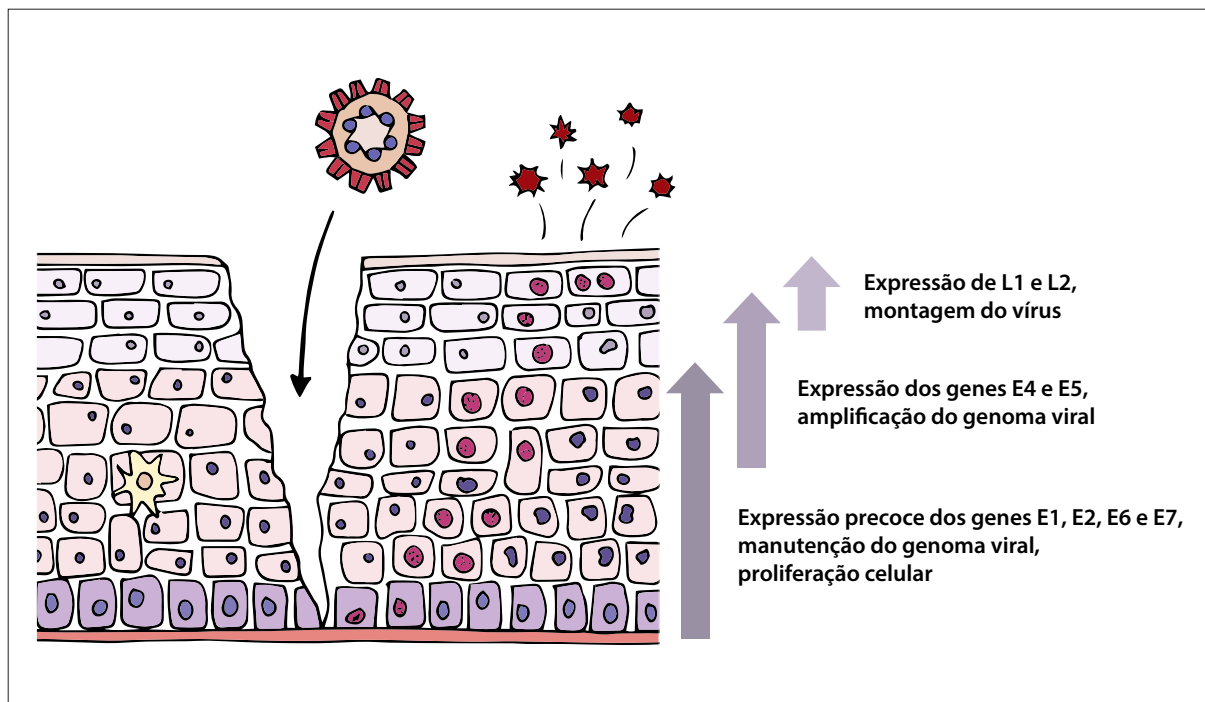


Figura 2. Acontecimentos a nível celular e epitelial desencadeados pela infecção das células basais em consequência de microtraumatismos. Estrutura normal do epitélio escamoso e esquema do ciclo viral produtivo do HPV. As células com núcleo rosa representam os queratinócitos infectados e círculos negros indicam a replicação do genoma viral. Adaptado de Hanna-Mari Koskimaa (*Human papillomavirus infections in early childhood – immune response and disease outcome in the finnish family HPV study cohort*, 2016).

Devido à variação na regulação da expressão génica viral e dos produtos proteicos, diferentes tipos de HPV apresentam estratégias variadas de ciclo de vida e preferências por células de origem epitelial em locais e tecidos anatómicos distintos. Os locais especializados de epitélio, como folículos pilosos ou criptas tonsilares, não possuem múltiplas camadas de células que protegem as células-alvo basais e podem, desta forma, servir como locais alvo mais vulneráveis para infecção pelo HPV. Também a zona de transformação, a fronteira entre o epitélio estratificado e epitélio colunar simples, é um local preferencial para a infecção pelo HPV. Efetivamente, os locais de infecção mais frequentes para os HPV de alto risco

são as zonas de transformação do colo do útero e do canal anal.

Na camada basal, local de penetração do vírus, existe replicação mínima do HPV e, dado não ocorrer lise celular nem inflamação local, não há estimulação do sistema imunológico. Como as células epiteliais não são “boas apresentadoras” de antígenos, o HPV permanece no interior das células epiteliais sem causar danos, não sendo reconhecido pelo sistema imunitário, pois permanece longe dos monócitos, células dendríticas e macrófagos que, habitualmente, iniciam o reconhecimento imunológico.

O HPV possui um ciclo de replicação dependente exclusivamente da diferenciação epitelial, no

qual os genes são expressos de forma diversa. Na camada basal são expressos os genes precoces com baixo número de cópias virais; à medida que progride a maturação celular, são expressos os genes precoces com grande quantidade de cópias virais e, nas camadas superficiais, expressam-se os genes tardios L1 e L2 que formam os viriões infetantes.

Os macrófagos e monócitos libertam citocinas como interferon (IFN) alfa, beta e gama, fator de necrose tumoral (TNF) e várias interleucinas em resposta ao reconhecimento do HPV. As citocinas, por sua vez, promovem a acumulação de monócitos, macrófagos e células dendríticas. Os

monócitos ativados aderem à parede dos vasos, atravessam e seguem o gradiente das citocinas até ao local da infeção pelo HPV. A principal célula apresentadora de antígenos é a célula de Langerhans (ou célula dendrítica) que, uma vez ativada, identifica antígenos do HPV nas células infetadas e apresenta estes antígenos à superfície. As células dendríticas ativadas migram através dos vasos linfáticos para os gânglios regionais onde irão apresentar o antígeno HPV aos linfócitos T indiferenciados (Figura 3).

Após a apresentação do antígeno, as células T citotóxicas (CD8) HPV específicas são ativadas,

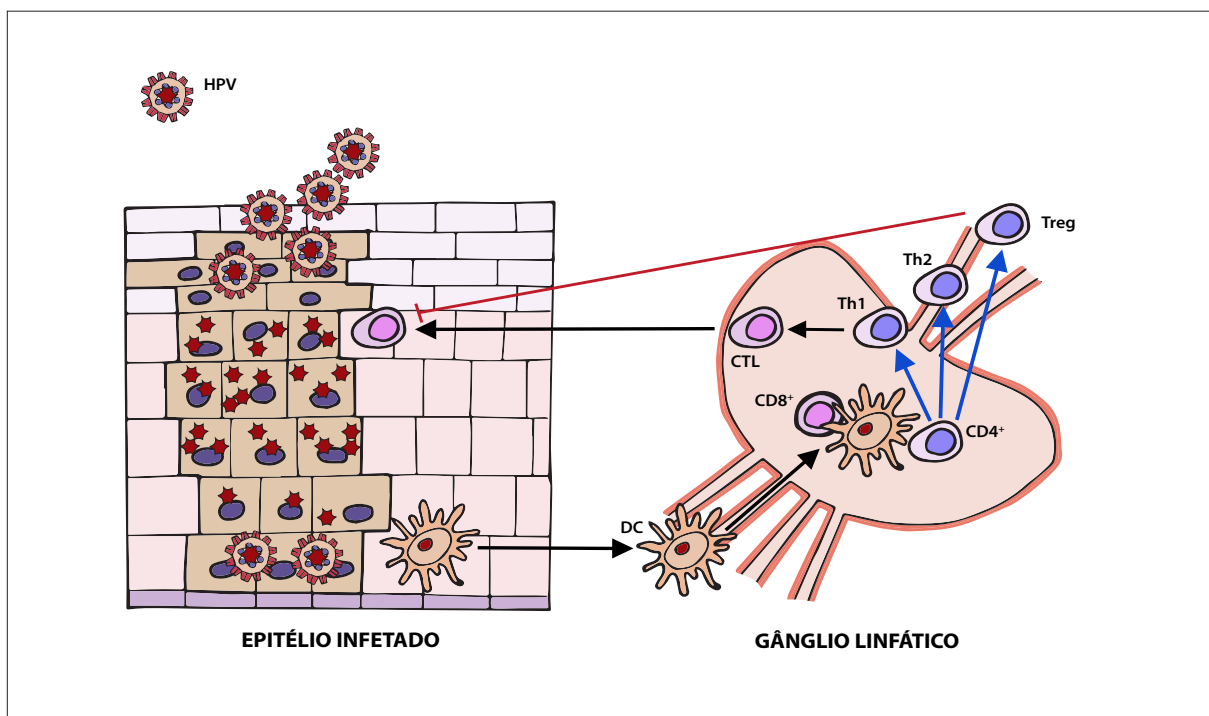


Figura 3. Resposta imune celular contra o HPV. As células dendríticas (DC) podem identificar os antígenos do HPV do epitélio infetado, migram para os gânglios linfáticos, onde apresentam o antígeno juntamente com moléculas MHC de classe I e classe II, às células T CD8 + e células T CD4 +, respetivamente. As células T CD4 + proliferam e diferenciam-se em células T auxiliares, Th1 ou Th2, dependendo do tipo de citocinas que produzem. As células T CD8 + diferenciam-se, com ajuda de células Th1, em células T citotóxicas (CTL). As CTL migram para o epitélio infetado para destruir as células infetadas pelo vírus. As células T CD4 + também podem diferenciar-se em células T reguladoras (Treg), que inibem (linha vermelha) a atividade citotóxica dos CTL. Adaptado de Rosales R, Rosales C. Immune therapy for human papillomaviruses-related cancers. *World J Clin Oncol*, 2014; 5(5):1002-1019.

multiplicam-se e retornam, via corrente sanguínea, ao local da infecção pelo HPV. As células T citotóxicas e NK expressam moléculas à superfície que têm a capacidade de aderir à parede endotelial. As células T HPV específicas e as células NK ultrapassam a parede do vaso e seguem o gradiente de citocinas até à infecção, destruindo os queratinócitos infetados pelo HPV. Monócitos e macrófagos fagocitam os restos celulares incluindo o DNA do HPV.

O interferon é um fator da resposta imunológica não específica inicial, possuindo atividade antiviral, antiproliferativa e antiangiogénica. O interferon interfere no ciclo celular diminuindo o crescimento de queratinócitos infetados pelo HPV. Os efeitos combinados dessas ações resultam na diminuição e desaparecimento das lesões desencadeadas pelo HPV. Essa sequência de eventos é a mesma e independente do tipo de HPV (alto ou baixo risco) e da localização das lesões induzidas pelo HPV na vulva, colo ou ânus. As células T HPV específicas retêm memória imunológica, prevenindo a recidiva da infecção pelo HPV. Uma vez verificada a imunidade adquirida de mediação celular para determinado tipo de HPV, não existirá manifestação clínica/subclínica do HPV exceto no caso de se verificar um estado de imunossupressão significativa. Este processo ocorre espontaneamente em cerca de 20 a 34% dos indivíduos infetados, marcando o final das infecções clínicas.

Em média, 9 meses após a infecção inicial, as pacientes subdividem-se em dois grupos: aquelas que permanecem em remissão clínica e aquelas que continuam a expressar doença ativa. Não está ainda esclarecido se a infecção latente é eliminada em todas as pacientes, se a maioria destas mulheres mantém remissão clínica ou se a infecção latente pode persistir dentro do epitélio

anogenital por período de tempo indeterminado. O HPV na forma latente limita-se à camada basal, apresentando um número de cópias virais extremamente baixo. Devido à necessidade da expressão dos genes tardios (L1 e L2) para a formação das partículas virais infetantes (viriões), que apenas são expressas nas camadas mais superficiais do epitélio, as células da camada basal, por não transcreverem estes genes, não permitem que a infecção latente seja contagiosa.

O processo oncogénico induzido pelo HPV requer persistência viral a longo prazo. O risco para progressão neoplásica compreende 10 a 20% das pacientes que permanecem com expressão de doença ativa ou que recidivam após período livre de doença.

A efetividade da resposta imunológica celular local pode ser medida através de alguns parâmetros. A elevação e queda dos níveis virais refletem provavelmente a efetividade da resposta imunológica celular local. Quando existe persistência, as células dendríticas estão diminuídas e o tipo de HPV parece influenciar o limiar da supressão dendrítica. A atividade das células NK também parece estar relacionada com o tipo de HPV. Produção diminuída de IFN gama e IL-2 através das células NK tem sido detetada na condilomatose persistente.

Nas lesões intraepiteliais, o genoma do HPV pode ser encontrado na forma episomal, na forma integrada ou em ambas as formas. A integração do genoma na célula hospedeira ocorre em locais de maior fragilidade do genoma. Os transcritos derivados do genoma integrado são mais estáveis e menos sensíveis ao controlo negativo das citocinas inflamatórias. A consequência da integração do genoma é o efeito das proteínas codificadas

pelos genes E6 e E7: a primeira vai promover a degradação da p53 celular e a segunda promove a inibição da pRB, proteína supressora tumoral. A inibição destas proteínas liberta o ciclo celular da ação das cinases ciclino-dependentes e a perda desta barreira está associada à imortalização em cultura das células infetadas pelo HPV.

3. HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO

A infeção genital pelo HPV evolui de forma variável. Pode dar origem a infeções latentes ou a infeções clínicas, ser produtiva, isto é, criar partículas virais infecciosas ou pode ser “transformadora”, causando doença.

A maioria das infeções produtivas é subclínica, mas uma pequena percentagem expressa-se por verrugas genitais ou condilomas clinicamente

evidentes em ambos os tratos genitais feminino e masculino (Figura 4).

As infeções produtivas são caracterizadas pelo fim do ciclo de vida viral e produção abundante de partículas virais infecciosas. A expressão viral é completada em simultâneo com diferenciação escamosa terminal, concluindo-se com a descamação de células infetadas. Essas infeções têm pouco ou nenhum potencial maligno porque o genoma do HPV permanece episomal e os seus oncogenes são expressos em níveis muito baixos.

As infeções subclínicas podem ser identificadas indiretamente como alterações citológicas, colposcópicas ou histológicas de baixo grau. O teste do HPV reflete objetivamente a infeção pelo HPV, mas é limitado a tipos específicos de HPV e às cargas virais.

A infeção latente pressupõe que as células estão infetadas, mas o HPV permanece quiescente.

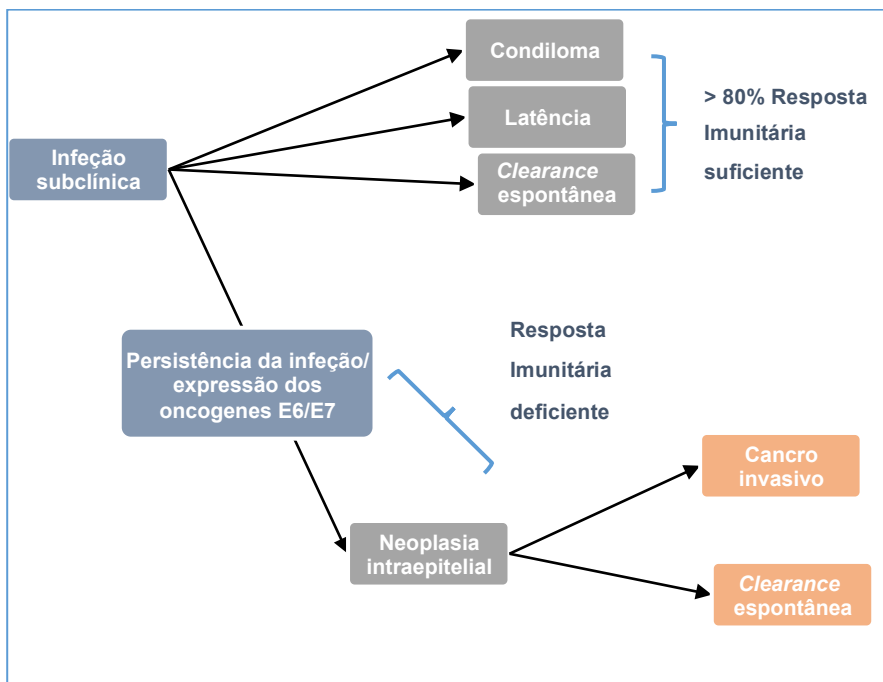


Figura 4. A história natural da infeção genital pelo HPV varia de indivíduo para indivíduo e ao longo do tempo. A maioria das infeções são subclínicas.

Não há efeitos teciduais visíveis, pois o vírus não está a replicar-se ativamente. O vírus está presente, mas não é detetável. Assim, a depuração aparente do HPV poderá refletir apenas latência ou uma verdadeira erradicação do HPV dos tecidos infetados.

A infeção por HPV pode ser transitória ou persistente.

Nas infeções persistentes, como acontece nas lesões de alto grau, o genoma do HPV integra-se aleatoriamente no genoma do hospedeiro. A transcrição dos oncogenes E6 e E7 originam oncoproteínas E6 e E7 que interferem e aceleram a degradação de p53 e pRb, respetivamente, que constituem as principais proteínas supressoras tumorais produzidas pelo hospedeiro. Isto torna a célula infetada vulnerável à transformação maligna condicionada pela perda do controle do ciclo celular, proliferação celular e acumulação de mutações no DNA. Nas lesões pré-invasivas daí resultantes, a diferenciação epitelial normal é interrompida e incompleta. O grau de rotura é usado para classificar histologicamente as lesões como de baixo grau ou de alto grau.

É consensual que a doença progride de lesões de baixo para as de maior grau ao longo do tempo. No entanto, uma hipótese alternativa tem sido referida em que as lesões de baixo grau seriam agudas, transitórias e não oncogénicas, enquanto as lesões de alto grau e lesões malignas seriam monoclonais e surgiriam *de novo*.

Acredita-se que a patogénese da neoplasia relacionada com o HPV em outros locais anogenitais seja semelhante à do colo do útero. A infeção genital por HPV é geralmente multifocal e envolve mais frequentemente o colo do útero. Quando a neoplasia é diagnosticada numa área

genital, há um risco aumentado de neoplasia em outras partes do trato genital inferior.

4. EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO DO HPV

Estima-se que, a nível mundial, mais de 300 milhões de mulheres estão infetadas por HPV, sendo portadoras de um ou mais genótipos.

A maioria da população sexualmente ativa é infetada em algum momento da vida e alguns indivíduos serão repetidamente infetados.

Não é necessário que haja penetração nas relações sexuais para a transmissão da infeção. É suficiente um contacto genital, digital, orogenital, além da transmissão vertical. O HPV genital é transmitido por contacto direto com a pele genital, mucosas ou fluidos corporais de um indivíduo com condilomas ou infeção subclínica. O potencial de contágio do HPV, mesmo na infeção subclínica, é considerado elevado.

As transmissões orogenitais do HPV genital são possíveis, mas são menos comuns do que as transmissões genitogenitais. As mulheres que têm sexo com mulheres apresentam taxas de positividade para HPV de alto risco, citologia cervical anormal e neoplasia cervical de alto grau, semelhantes às das mulheres heterossexuais. Assim, todas as mulheres sexualmente ativas devem ser sujeitas ao rastreio do cancro do colo do útero de acordo com as recomendações em vigor, independentemente da orientação sexual.

A deteção de HPV genital, incluindo o HPV de alto risco, foi relatada em crianças e em mulheres jovens aparentemente sem atividade sexual. No entanto, os condilomas genitais que

se desenvolvem na infância devem constituir sempre um motivo para considerar a possibilidade de abuso sexual, embora a infecção HPV por contacto não sexual seja possível.

A infecção congénita de transmissão vertical é rara. As verrugas conjuntivais, laríngeas, vulvares ou perianais presentes no recém-nascido ou que se desenvolvem em crianças com 1 a 3 anos de idade são provavelmente devido à exposição perinatal ao HPV materno. No entanto, a infecção materna por HPV não é uma indicação formal para parto por cesariana. As exceções incluem casos de grandes verrugas / condilomas genitais que obstruem o canal de parto ou poderão causar hemorragia durante o parto por via vaginal.

Os HPV são classificados como alto risco (AR) ou baixo risco (BR) com base na forte ou fraca associação ao cancro e às lesões pré-neoplásicas. Os HPV 6 e 11 são exemplo de baixo risco para estas lesões, sendo responsáveis pelo desenvolvimento de condilomas anogenitais, papilomas laríngeos, verrugas dérmicas e pelas infeções subclínicas. As infeções por HPV de baixo risco são raramente, ou nunca, oncogénicas. Em contraste, a infecção persistente pelos HPV de alto risco 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66 podem conduzir ao cancro do colo do útero e a outros cancros tais como os da vulva, vagina, ânus, pénis e orofaríngeos (Tabela 1).

HPV E NEOPLASIAS DO TRATO ANOGENITAL
HPV DE BAIXO RISCO 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 e 81 • Condilomas (Vulva, Vagina, Colo) • LSIL da vagina e LSIL do colo uterino
HPV DE ALTO RISCO 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 • VIN ou HSIL usual da vulva • HSIL da vagina e do colo uterino • Carcinomas (Vulva, Vagina e Colo)
Cancro anal e AIN • 16, 18, 32, 53, 58, 61, 70 (dependendo da não ou da coinfeção HIV) Condiloma acuminado anal • 6 e 11 Cancro do pénis e lesões intraepiteliais penianas • 16 (70%), 18 e 6/11 Neoplasias da cabeça e pescoço • HPV 16: Risco aumentado 4x de cancro da cavidade oral e da orofaringe • 6 e 11: infeção respiratória nas crianças (papilomatose respiratória recorrente)

Tabela 1. Genótipos do HPV e neoplasias associadas.

A infecção pelos subtipos HPV de alto risco oncogénico aumenta o risco relativo para lesões de alto grau (HSIL) do colo do útero em cerca de 300 vezes, e estes HPV de AR são detetados em 93-100% das lesões de alto grau e em 99,7% dos cancros de colo do útero. O HPV 16 é o mais prevalente à escala global, estando presente em 45% de lesões de alto grau e carcinomas *in situ* e em 55% dos cancros invasivos do colo do útero. É também o tipo dominante em cancros anogenitais e orofaríngeos relacionados com o HPV. Embora, na população geral, a prevalência do HPV 18 seja inferior quando comparada com o HPV 16, é encontrado no adenocarcinoma e carcinomas adenoescamosos cervicais. Juntos, os HPV 16 e 18 são responsáveis por aproximadamente 70 a 75% dos cancros cervicais em todo o mundo, por 68% dos carcinomas espinocelulares e por 85% dos adenocarcinomas.

O HPV 16 é responsável por 1 em cada 5 infeções cervicais por HPV e é também o mais comum nas lesões de baixo grau e em mulheres sem neoplasia. Desta forma, torna-se evidente que a infeção pelo HPV de AR não causa neoplasia na maioria das mulheres infetadas, sendo determinantes outros fatores adicionais do hospedeiro, do vírus e do ambiente para a progressão para neoplasia maligna do TGI.

Vários estudos mostram que as infeções provocadas pelo HPV de BR resolvem-se mais rapidamente do que as que envolvem o HPV de AR. As mulheres mais jovens, frequentemente, alteram os tipos de HPV, refletindo a transitoriedade da infeção e a reinfeção sequencial por novos parceiros, em vez de persistência. Infeção simultânea ou sequencial com múltiplos tipos de HPV é comum.

A infeção persistente por HPV de AR é necessária para o desenvolvimento de neoplasia cervical. Uma minoria de infeções torna-se persistente, mas 65% das mulheres jovens com infeções por HPV 16 ou 18 com duração superior a 6 meses, desenvolverá lesões intraepiteliais de baixo grau. O risco de progressão para lesões de alto grau aumenta com a idade, pois é mais provável a persistência da infeção. A imunidade mediada por células provavelmente desempenha o maior papel na persistência da infeção pelo HPV e na progressão ou regressão de lesões benignas e neoplásicas, conforme anteriormente referido.

Foram identificados alguns cofatores associados ao HPV que aumentam o risco de infeção persistente e a progressão para cancro como o genótipo do vírus (HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), a coinfeção com vários genótipos de HPV de alto risco e a elevada carga viral. Outros cofatores como a imunodeficiência, pré-disposição genética, hábitos tabágicos, início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, parceiro com múltiplos parceiros, não utilização de preservativo, multiparidade, contraceção hormonal e coinfeção com outros micro-organismos de transmissão sexual (HIV, HSV2 e *Chlamydia trachomatis*) têm sido associados a um maior risco de persistência da infeção pelo HPV.

5. DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO

A suspeita de infeção por HPV baseia-se em lesões clínicas ou resultados de citologia, colposcopia e histologia. A serologia não consegue distinguir uma infeção passada de uma infeção atual. A cultura do HPV não é viável.

Assim, o diagnóstico é confirmado apenas pela detecção direta de ácidos nucleicos do HPV por métodos que incluem hibridização *in situ*, teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT), reação em cadeia da polimerase (PCR) ou outros.

Atualmente existem vários testes que podem ser utilizados clinicamente para detetar qualquer um dos vinte HPV de AR e todos usam NAAT. Contudo, um resultado negativo não exclui a infeção pelo HPV.

Perante condilomas genitais típicos na mulher jovem ou neoplasia intraepitelial cervical de alto grau ou cancro invasivo na citologia ou histologia, a infeção por HPV é altamente provável pelo que a realização do teste de HPV será dispensável.

Devido à elevada prevalência de HPV em mulheres jovens (com menos de 25 anos), o teste de HPV de AR para rastreio do cancro do colo do útero não está atualmente recomendado neste grupo etário.

5.1. Prevenção da infeção

5.1.1. Padrões de comportamento sexual

A abstinência sexual, retardar a coitarca e limitar o número de parceiros sexuais são estratégias gerais para evitar a infeção genital pelo HPV e seus efeitos adversos.

Os preservativos não cobrem toda a área anogenital potencialmente infetada pelo HPV. Daí que os preservativos podem não ser completamente protetores. Existem, contudo, estudos que evidenciam redução nas taxas de infeção por HPV em mulheres jovens, mesmo quando os preservativos são usados de forma inconsistente.

5.1.2. Vacinas

A imunidade local e humoral protege contra a infeção natural e as vacinas profiláticas, através da produção de anticorpos humorais específicos, evitam infeção pelo HPV ao bloquear a sua entrada nas células do hospedeiro. Não impedem a positividade transitória do HPV nem resolvem a infeção pré-existente. As vacinas contra o HPV têm o potencial de prevenir neoplasias malignas do colo do útero, vulva, vagina, pénis, canal anal e orofaringe.

Há recurso de tecnologias recombinantes para a produção sintética das proteínas capsídicas L1 de cada tipo de HPV incluído na vacina. As partículas resultantes semelhantes ao vírus são altamente imunogénicas, mas não são infecciosas, pois não possuem DNA viral.

A vacina nonavalente protege contra os tipos de HPV de BR 6 e 11 e de AR 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58.

Idealmente a vacinação deverá ocorrer antes do início da atividade sexual, quando o benefício potencial imunogénico é mais evidente. No entanto, uma história de atividade sexual prévia, de doença provocada pelo HPV ou a positividade do teste HPV, não devem impedir a vacinação.

A Direção-Geral de Saúde em Portugal contempla no Programa Nacional de Vacinação desde 2008 a vacinação das raparigas, inicialmente com vacina HPV quadrivalente e, desde 2017, com a vacina HPV nonavalente (vacina contra a infeção pelo vírus do Papiloma Humano de 9 genótipos), com a 1.º dose administrada a raparigas aos 10 anos de idade, seguindo um esquema de duas doses (0, 6 meses). Em 2019 foi igualmente introduzida a vacinação de rapazes em Portugal.

À escala global são vários os países que implementaram a vacinação de raparigas e de rapazes, sendo a Austrália, Nova Zelândia e o Canadá os pioneiros na introdução da vacina em programas nacionais de vacinação.

As vacinas contra o HPV são altamente imunogénicas com manutenção das respostas imunológicas durante 8 anos após a vacinação, segundo a maioria dos estudos. Não há evidência da necessidade de dose de reforço. Têm excelentes perfis de segurança, são bem toleradas e podem ser administradas juntamente com outras vacinas recomendadas no calendário vacinal.

O rastreio do cancro do colo do útero deve ser mantido de acordo com as normas vigentes. Países com elevadas taxas de vacinação tiveram reduções acentuadas nas verrugas anogenitais e reduções das alterações da citologia cervical e da prevalência das neoplasias cervicais. Apesar das taxas de vacinação subótimas nos Estados Unidos, as infeções por HPV incluídos na vacina entre adolescentes, diminuíram em 56% e verificou-se, também, uma redução de exames e de tratamentos.

6. TRATAMENTO DE INFECÇÃO

As indicações para tratar a doença relacionada com o HPV são condilomas sintomáticos, neoplasia intraepitelial de alto grau ou cancro invasivo.

Nenhum tratamento resolve efetivamente a infeção subclínica ou latente. Na tentativa de eliminar as infeções por HPV, que geralmente são autolimitadas, poderemos estar a causar danos físicos desnecessários.

Várias modalidades de tratamento estão disponíveis para condilomas genitais dependendo do tamanho da lesão, localização e número.

Excisão mecânica ou destruição por LASER CO₂, imunomoduladores tópicos e destruição química ou térmica podem ser usados.

Um exame do parceiro masculino negativo para lesões, não implica segurança quanto à reinfeção, não altera o curso clínico ou o resultado do tratamento para verrugas genitais ou lesões de baixo grau da parceira feminina.

Bibliografia

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394-424.
- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in Americas*, 2018.
- Koskimaa HM. (2016). Human papillomavirus infections in early childhood – immune response and disease outcome in the finnish family HPV study cohort. PhD. Thesis. Faculty of Medicine, University of Turku, Finland.
- Normas da Direção-Geral de Saúde: www.dgs.pt; vacinas@dgs.pt
- Rosales R, Rosales C. Immune therapy for human papillomaviruses-related cancers. *World J Clin Oncol* 2014; 5(5):1002-1019.
- Stanley MA. Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(2):215-22.

Secção VI
GINECOLOGIA ONCOLÓGICA
E LESÕES PRÉ-MALIGNAS

Capítulo 26.
Lesões Intraepiteliais
Cervicais

26

Teresa Rebelo

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3556-6843>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_26

1. INTRODUÇÃO

A incidência e a mortalidade por cancro do colo do útero têm vindo a diminuir consideravelmente nas últimas décadas, particularmente nos países ocidentais. Esta neoplasia maligna é precedida por lesão precursora identificável (*Cervical Intraepithelial Neoplasia* – CIN) que pode, mas não obrigatoriamente, progredir para cancro invasivo. As lesões precursoras podem ser facilmente detetadas através de teste de rastreio pouco dispendioso e não invasivo, a citologia cervical, e de testes de tipificação do DNA de HPV de alto risco (AR) com diagnóstico histológico definitivo através de biópsia(s) orientada(s) por colposcopia.

O cancro do colo do útero é um dos raros tumores malignos de origem infecciosa e que é suscetível de ser prevenido através de programas de rastreio eficazes complementados pela administração de vacinas com impacto significativo na redução do risco individual.

2. ETIOPATOGENIA

O cancro do colo do útero e as lesões precursoras são causados pelo HPV. Mais de 200 tipos de vírus foram identificados e cerca de 40

foram detetados até ao momento como tendo o potencial de infetar o trato anogenital.

Estão associados ao cancro e, por isso, são designados por HPV de alto risco (AR) os 16 e 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Os HPV de baixo risco (BR) são, assim, designados por não estarem associados ao cancro (HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 e 81), mas relacionados com condilomas genitais e lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau (LSIL). Os HPV 26, 53, 66 e 67 pertencem ao grupo de risco intermédio, enquanto permanecem 9 tipos de HPV já identificados mas cujo grau de risco não está classificado (HPV 55, 62, 64, 69, 71, 83, 84, IS39 e CP6108) (Tabela 1).

No colo do útero distinguem-se, histologicamente, dois epitélios: o epitélio colunar ou cilíndrico (glandular) e o epitélio escamoso estratificado não queratinizante. A área onde os dois epitélios se encontram é designada por junção escamo-colunar (JEC). A JEC é clinicamente importante, porque é o local onde têm origem mais de 90% das neoplasias cervicais. Ao longo da vida, a localização da JEC sofre variações. Na infância está situada no endocolo, acima do orifício externo cervical. Sob a influência hormonal e da acidificação do meio vaginal durante a puberdade, as células basais sofrem metaplasia, um processo de

ALTO RISCO – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
RISCO INTERMÉDIO – 26, 53, 66, 67
BAIXO-RISCO – 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
não classificados – 55, 62, 64, 69, 71, 83, 84, IS39, CP6108

Tabela 1. Classificação dos tipos de HPV em 4 grupos segundo o potencial de transformação maligna.

transformação que causa a eversão da JEC. Esta junção passa, então, de uma localização endocervical para a superfície do exocolo, passando a estar exposta às secreções vaginais e a alterações hormonais. A zona de transformação ou zona de transição (ZT) corresponde à JEC e consiste numa linha com células em permanente metaplasia. O processo de metaplasia atinge maior atividade na adolescência e na gravidez, mantendo-se durante toda a idade fértil da mulher. Na pós-menopausa, por atrofia do epitélio e por ausência da influência hormonal, a JEC volta a estar situada no endocolo.

À medida que o processo de metaplasia progride, o epitélio metaplásico reveste as criptas do epitélio colunar que colonizam o exocolo e as glândulas serão ocluídas originando os quistos de Naboth. Estes quistos não são patológicos, mas apenas o resultado da dinâmica histológica do colo uterino.

As células metaplásicas que constituem a ZT são as últimas células a alcançarem a maturidade e, portanto, as mais vulneráveis aos efeitos oncogénicos do vírus.

A infeção das células dos epitélios cervicais (exocolo e endocolo) poderá causar ou não lesões neoplásicas (Figura 1). A maioria das infeções são transitórias devido à capacidade do sistema imunitário em eliminar o vírus antes de se verificarem as alterações neoplásicas nas células epiteliais.

As neoplasias de alto grau representam uma infeção autolimitada na qual a expressão génica viral se torna desregulada e o ciclo de vida normal do vírus não pode ser concluído. Se o DNA do HPV não é integrado no genoma do hospedeiro, os viriões encapsulados produzidos expressam-se histologicamente pelos coilócitos. Se o DNA do HPV é integrado no DNA do hospedeiro, a expressão

dos genes reguladores do ciclo celular pode ser alterada, conduzindo à transformação das células do epitélio infetado em lesões intraepiteliais ou cancro. A imortalização do queratinócito pelos HPV oncogénicos é causada pela rotura de E1 e E2, com consequente aumento da expressão dos genes E6 e E7, conduzindo a alterações profundas no ciclo celular com eliminação dos pontos de restrição durante a divisão celular, dado que as oncoproteínas E6 e E7 complexam e degradam duas proteínas supressoras tumorais, p53 e pRb, respetivamente. A consequente incapacidade de reparação do DNA e a inibição da apoptose conduzem, então, à acumulação de erros genéticos e imortalização celular. A célula infetada torna-se vulnerável à transformação maligna pela perda do controle do ciclo celular, proliferação celular e acumulação de mutações no DNA ao longo do tempo. Nas lesões intraepiteliais pré-invasivas, a diferenciação epitelial normal é interrompida e incompleta.

3. FATORES DE RISCO

São vários os fatores identificados que aumentam o risco de neoplasia cervical (Tabela 2). A maior incidência da infeção pelo HPV e progressão para neoplasia intraepitelial ocorre nas doentes não imunocompetentes, incluindo doentes infetadas com o HIV, sujeitas a transplante de órgãos ou sob terapêutica imunossupressora. Os hábitos tabágicos aumentam 3.5 vezes o risco de cancro do colo uterino. Foram detetadas elevadas concentrações de carcinogénicos do tabaco no muco cervical de fumadoras, o que sugere uma explicação plausível para esta associação. O

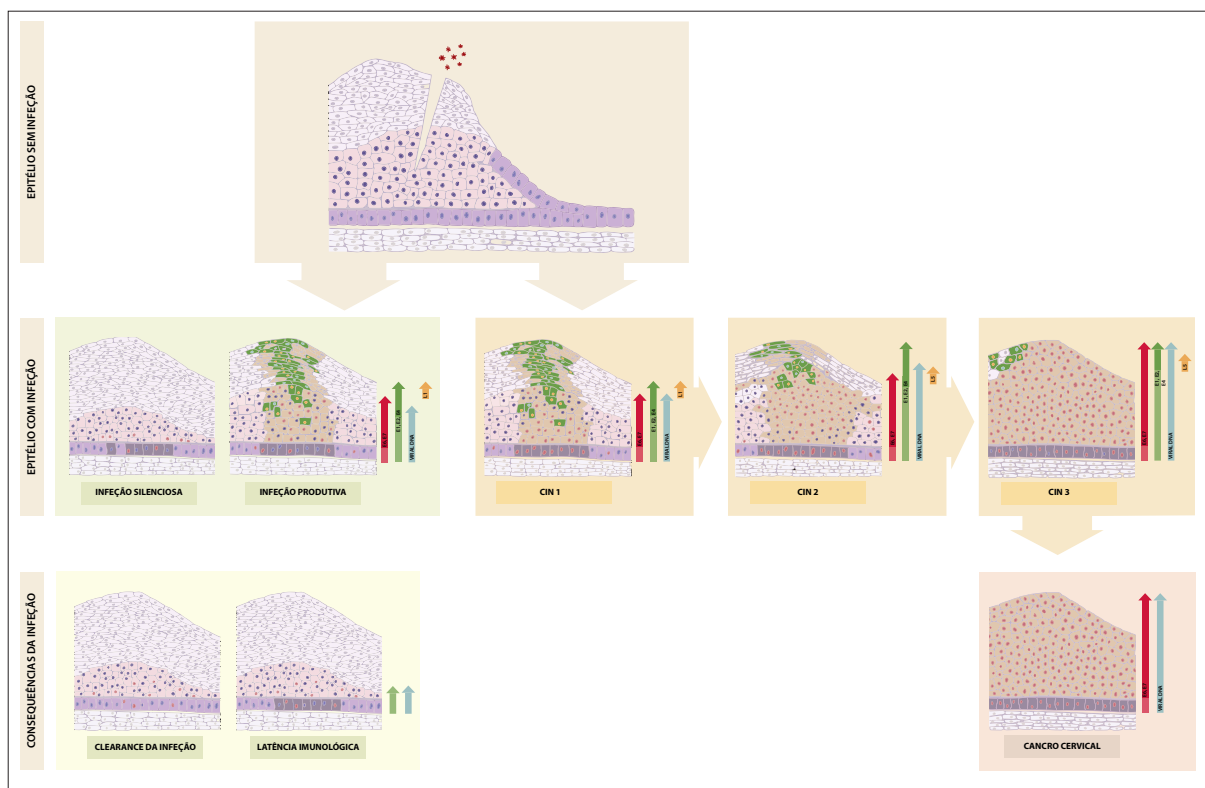


Figura 1. Após a infecção, a expressão do genoma viral pode ser suprimida (metilação), conduzindo a uma infecção “silenciosa” na qual os genomas virais permanecem na camada basal sem doença aparente. A infecção pode, alternativamente, levar a um padrão ordenado de expressão dos genes virais levando à síntese e liberação do vírus das camadas epiteliais superiores (infecção produtiva ou CIN 1), ou à expressão gênica viral desregulada e neoplasias intraepiteliais de alto grau (CIN 2/CIN 3). Neoplasias intraepiteliais de alto grau estão associadas a um risco crescente de integração do genoma nos cromossomos da célula hospedeira e progressão para o cancro. A maioria das células em ciclo estão indicadas pela presença de núcleos vermelhos. As células expressando E4 são mostradas em verde, enquanto as que expressam L1 são mostradas em amarelo. A cor castanha no epitélio identifica todas as células (diferenciadas e não diferenciadas) que contêm genomas virais. Em alguns casos, as infecções por HPV são resolvidas como resultado de uma resposta imune de mediação celular. Isso pode levar à *clearance* viral ou à latência viral e à persistência de episomas virais na camada basal do epitélio sem a conclusão do ciclo de vida. Os padrões de expressão gênica viral durante a latência não estão bem caracterizados. A expressão gênica desregulada persistente, como ocorre no CIN 3 e após a integração do genoma viral, pode levar à acumulação de alterações genéticas secundárias na célula hospedeira infetada e ao desenvolvimento do cancro. Isto é facilitado pela expressão excessiva das proteínas E6 e E7 de alto risco. Células em ciclo são mostradas por núcleos vermelhos. A cor castanha no estado de latência imunológica indica células contendo episomas virais. No cancro do colo do útero, o genoma viral é frequentemente integrado com a perda de expressão de E1, E2, E4 e E5 e as proteínas da cápside L1 e L2, com a expressão desregulada de E6 e E7. Adaptado de Doorbar J. et al. *The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses*. *Vaccine* 2012; 30(Suppl 5):F55-70.

início das relações sexuais em idade muito jovem aumenta o risco para neoplasia cervical devido a altas taxas de metaplasia na ZT durante a adolescência e à elevada proporção de células imaturas nesta zona.

A persistência da infecção pelo HPV aumenta o risco de lesão intraepitelial cervical persistente ou evolutiva. A infecção pelo HPV 16 tende a ser mais persistente quando comparada com as infecções por outros HPV oncogénicos. Poderá existir

COFATORES
Múltiplos parceiros sexuais, parceiro com múltiplos parceiros
Início precoce da atividade sexual (< 18 anos)
Hábitos tabágicos
Infeção pelo VIH
Transplante de órgãos/Imunodeficiência
Infeções de transmissão sexual (HSV2 e <i>Chlamydia trachomatis</i>)
Exposição ao DES
Contraceção hormonal
História de HSIL
Ausência ou descontinuação no rastreio do cancro do colo uterino
Predisposição genética

Tabela 2. Cofatores de risco para neoplasia cervical (VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana; HSV – *Herpes Simplex Virus*; DES – dietilestilbestrol; HSIL – *High Squamous Intraepithelial Lesion*).

uma suscetibilidade genética para o cancro cervical, mas o risco relativo parece ser baixo.

A infeção natural pelo HPV causa resposta imune específica na maioria dos casos, mas apenas um número limitado de indivíduos desenvolve elevados títulos de anticorpos com capacidade de proteção contra a reinfeção com o mesmo tipo de HPV. Não está esclarecida, ainda, a razão da imunidade natural nem sempre gerar respostas imunes protetoras. Uma explicação possível é de que, durante a infeção, a proteína L1 normalmente será exposta ao sistema imunológico em doses muito baixas e predomina um ambiente não inflamatório, situação que torna pouco provável uma reação do sistema imunitário de longa duração. Com as vacinas, o antígeno é apresentado em dose elevada ao sistema imunitário num contexto pró-inflamatório, devido à presença do adjuvante.

A persistência do vírus é essencial para o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau e de cancro do colo uterino e fatores que se correlacionam com taxas de persistência mais elevadas incluem lesão intraepitelial cervical de alto grau anterior, idade,

imunodeficiência, tabagismo, uso prolongado de contraceptivos hormonais, infeção por HIV, Herpes vírus tipo 2, *Chlamydia trachomatis* e outras infeções como o vírus *Epstein-Barr* (EBV).

Vários estudos têm evidenciado a importância do microbioma vaginal na persistência da infeção por HPV. A vaginose bacteriana causada por determinadas espécies anaeróbias tais como *Gardnerella*, *Megasphera*, *Fusobacterium*, *Sneathia*, *Atopobium*, *Prevotella* e *Megashera*, está relacionada com maior incidência, prevalência e persistência da infeção pelo HPV e com o posterior desenvolvimento de CIN. O meio microbiano vaginal CST II (estado da comunidade tipo II), dominado por *Lactobacillus gasseri*, parece estar associado à depuração mais rápida da infeção aguda pelo HPV, quando comparado com outros *Lactobacillus* (*crispatus*, *jensenii* e *iners*).

4. CLASSIFICAÇÃO

Os sistemas de classificação têm por objetivo estabelecer linhas de conduta que permitam

diminuir a progressão de lesões precursoras para lesões mais graves.

O **sistema de Bethesda** é o mais utilizado para classificar a citologia cervical. Esta classificação, criada em 1988 e sujeita a várias atualizações, engloba os diversos resultados possíveis da citologia cervical, especificando as metodologias a incluir nos relatórios citológicos, uniformizando a terminologia, fornecendo informações clinicamente relevantes e reprodutíveis entre os patologistas e facilitando a interpretação dos mesmos. A classificação citológica de Bethesda divide as lesões epiteliais em duas categorias, as lesões escamosas e as lesões glandulares, ambas podendo ser pré-malignas ou malignas (Tabela 3).

O **consenso LAST** (*Lower Anogenital Tract Squamous Terminology*) engloba terminologia para diagnósticos histológicos semelhante à classificação de *Bethesda* e veio ajudar a clarificar alguns resultados histológicos equívocos. A designação lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL – *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) é usada para uma infeção produtiva por partículas virais HPV, correspondendo ao que anteriormente era chamado de CIN 1 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) com coilocitose. O termo lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL – *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) é proposto para a proliferação de células associada a infeção pelo HPV, com potencial de transformação neoplásica,

Tabela 3. Classificação citológica segundo o Sistema de Bethesda, versão de 2014.

Tipo de amostra
Convencional (lâmina)
Base líquida
Adequação da amostra
Satisfatória para avaliação
Insatisfatória para avaliação (motivo especificado)
Categorização geral (opcional)
Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade (NILM)
Anormalidade das células epiteliais
Células escamosas
Células escamosas atípicas (ASC):
de significado indeterminado (ASC-US)
não é possível excluir alto grau (ASC-H)
Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)
Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)
Carcinoma de células escamosas
Células glandulares
Células glandulares atípicas (AGC):
Endocervical, endometrial ou não especificado
Células glandulares atípicas, favorecendo neoplasia:
Endocervical ou não especificado
Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i> (AIS)
Adenocarcinoma

maior desorganização celular e estrutural, perda de polaridade das células, atividade mitótica e atipias significativas, envolvendo o terço médio ou a metade superficial do epitélio e podendo ocupar toda a sua espessura. Corresponde aos termos anteriormente designados CIN 2 e CIN 3 e, no caso de ocupar toda a espessura do epitélio, corresponde à antiga designação de CIS (carcinoma *in situ*).

O estudo imunohistoquímico complementar com a p16 é recomendado no diagnóstico de uma lesão em que é difícil diferenciar entre uma LSIL e uma HSIL, em particular nas lesões CIN 2. A detecção da p16 também está indicada no diagnóstico diferencial entre HSIL e metaplasia escamosa "atípica". O estudo imunohistoquímico da p16 não está indicado em LSIL típicos CIN 1 nem em HSIL típicos como a maioria dos CIN 3 (Figura 2).

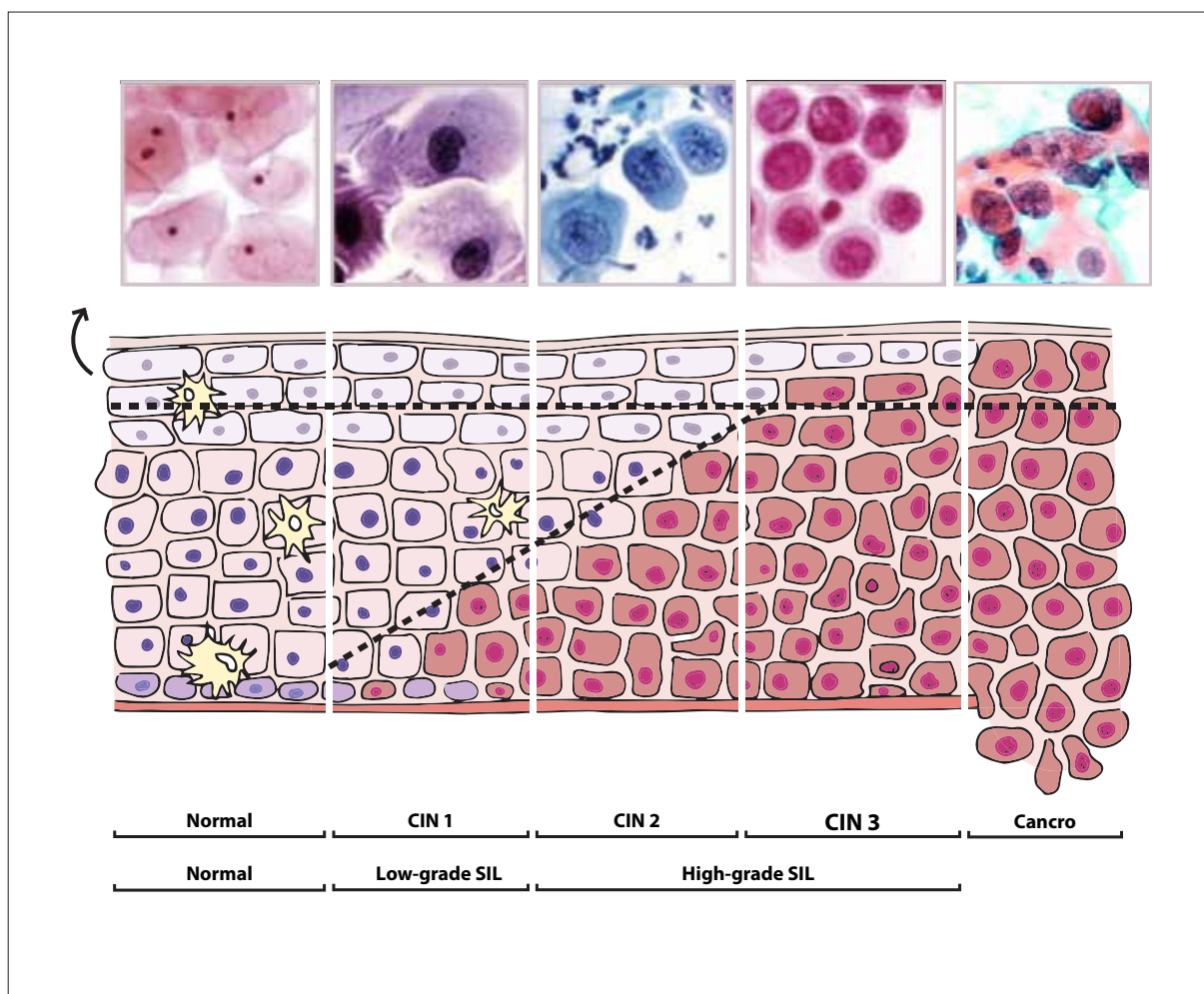


Figura 2. Alterações citológicas e histológicas nas lesões intraepiteliais do colo do útero e nomenclatura incluindo a terminologia histológica LAST.

5. DIAGNÓSTICO

As neoplasias intraepiteliais cervicais não causam, habitualmente, sinais ou sintomas.

Apenas as lesões em cada extremo do espectro da doença neoplásica cervical são macroscopicamente visíveis, ou seja, os condilomas e os cancros invasivos. Todas as lesões suspeitas de neoplasia cervical macroscopicamente visíveis exigem biópsia(s) imediata(s).

O diagnóstico das neoplasias intraepiteliais baseia-se num conjunto de procedimentos e técnicas realizados progressivamente desde a sua identificação por citologia exfoliativa, seguida de diagnóstico histológico obtido por biópsia(s) orientada(s) por colposcopia, curetagem endocervical e conização ou excisão da zona de transformação (EZT).

O rastreio do cancro do colo uterino baseava-se exclusivamente na citologia cervical mas, durante a última década, o teste de HPV de AR adquiriu uma importância *major* no rastreio de lesões cervicais.

5.1. Citologia cervical

O rastreio do cancro do colo uterino representa um dos maiores avanços da medicina moderna. A deteção das neoplasias intraepiteliais cervicais nas fases pré-malignas ou ocultas permite a maior eficácia dos tratamentos e impede a evolução para neoplasia maligna.

É através da citologia que as lesões intraepiteliais são identificadas. Os falsos negativos da citologia existem numa taxa que pode ir até 30% e podem resultar de técnica de colheita

citológica deficiente, de erros na fixação ou de erros na interpretação do esfregaço. As garantias de qualidade são obrigatórias para que se obtenha amostra citológica ideal e, desta forma, seja possível maximizar os efeitos benéficos do rastreio.

A adequação da amostra baseia-se na presença ou ausência de células endocervicais e metaplásicas, da celularidade e dos fatores que possam dificultar a sua interpretação. O ideal é que os exames citológicos sejam realizados sem a presença de sangue e na ausência de relações sexuais, de banhos vaginais e do uso de medicação intravaginal nas 24 a 48 horas que antecedem a colheita citológica. As cervicites e vaginites devem ser tratadas antes do exame citológico. No entanto, o exame não deve ser adiado devido à presença de corrimento inexplicável ou hemorragia, dado que estes podem ser sinais de cancro do colo do útero ou de outros cancros do trato genital.

O aparecimento de células escamosas cervicais varia ao longo do ciclo menstrual e com o estado hormonal da mulher. Assim, algumas informações clínicas ajudam na interpretação correta da citologia: data da última menstruação, presença ou não de gravidez atual, uso de contraceptivo hormonal, presença de dispositivo intrauterino (DIU), estado menopáusico, hemorragias genitais e resultados alterados de exames citopatológicos prévios, CIN ou outras neoplasias do trato genital inferior (TGI).

A colheita para citologia pode ser obtida com três tipos de dispositivos: a espátula, a escova *cervex-brush* e a escova endocervical ou escovilhão. A espátula obtém amostra citológica essencialmente do exocervix. A escova endocervical colhe células do canal endocervical e é usada em

combinação com a colheita por espátula. A escova *cervex-brush* permite a colheita simultânea de células do epitélio endo e exocervical, mas pode ser complementada por uma escova endocervical sempre que necessário. Cinco rotações na mesma direção estão recomendadas (Figura 3).

5.2. Teste de identificação de HPV

O teste de identificação do DNA de HPV de AR tem vindo a assumir um papel importante no rastreio do cancro do colo do útero ao permitir



Figura 3. A escova *cervex-brush* permite a colheita simultânea de células dos epitélios endo e exocervicais; A citologia convencional em lâmina com esfregaços de células colocadas diretamente na lâmina de vidro após a colheita e com fixação imediata. A citologia em meio líquido envolve a transferência de células do meio líquido após processamento, para uma lâmina de vidro. As células são distribuídas numa área menor e o muco, o sangue e a sobreposição de células são evitadas.

maior sensibilidade no diagnóstico de lesões de alto grau e de cancro do colo do útero e conferindo maior objetividade nos resultados. Alia excelente sensibilidade e valor preditivo negativo à menor especificidade e ao menor valor preditivo positivo causadas pelas muitas infeções transitórias, sobretudo na mulher jovem. As estratégias para incorporar o teste do HPV no rastreio procuram compensar a sua menor especificidade, particularmente em idade fértil.

A combinação de testes de HPV de AR com citologia é designada por **co-teste**. O co-teste aumenta a sensibilidade de deteção de neoplasia de alto grau (cerca de 100%), permitindo uma orientação mais precoce de lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL). A sensibilidade diminuída da citologia para a deteção do adenocarcinoma cervical é também uma razão para o uso de testes de HPV no rastreio.

O teste de HPV de AR isoladamente é a opção mais aceite para o rastreio do cancro do colo do útero e tem vindo a ser implementada com base em estudos que evidenciam as suas vantagens. No final de 2014, o teste COBAS HPV foi o primeiro teste de HPV aprovado pela FDA para o rastreio em mulheres com idade igual ou superior a 25 anos. Este teste deteta a presença de HPV 16 e 18, além de um grupo de 12 outros subtipos de HPV oncogénicos. Representa uma profunda mudança paradigmática no rastreio do cancro do colo do útero em que a citologia passa a assumir um papel secundário na triagem de resultados positivos do HPV. O valor preditivo negativo é muito elevado quando o teste de HPV é negativo. A especificidade diminui com o teste do HPV, particularmente em mulheres mais jovens. Isso poderia levar a um aumento exagerado de

colposcopias, biópsias e tratamentos. Para ultrapassar esta diminuição da especificidade, está recomendada a realização de citologia “em espelho” ou “reflexa” em pacientes com teste HPV positivo. É, por um lado, expectável que esta estratégia resulte em maior número de exames colposcópicos mas, por outro lado, permitirá taxas mais elevadas e mais precoces de deteção de lesões de alto grau. A colposcopia imediata é recomendada se o HPV 16 e/ou 18 for identificado. Se outros tipos de HPV de AR estiverem presentes no teste HPV, a citologia “reflexa” deverá ser efetuada e, no caso de o resultado ser anormal, a colposcopia está indicada (Figura 4).

Avaliações recentes evidenciam que o co-teste não apresenta um desempenho melhor do que o teste do HPV isolado no rastreio do cancro do colo do útero.

Mais recentemente outros testes para identificação e genotipagem do HPV estão disponíveis, permitindo a identificação de um maior número (37) de tipos de HPV comprovadamente ou muito provavelmente oncogénicos.

5.3. Colposcopia e Curetagem endocervical

A **colposcopia** associada a biópsia(s) dirigida(s) do colo uterino é a conduta padronizada para diagnosticar e classificar a doença cervical e, conseqüentemente, determinar a conduta terapêutica.

No entanto, a sensibilidade, a concordância interobservador e a reprodutibilidade da colposcopia são inferiores ao que se julgava inicialmente. As taxas de sensibilidade variam entre 50 e 80%. Há necessidade de avaliação adicional ou vigilância quando a colposcopia não revela lesões intraepiteliais de alto grau.

O coloscópio é um estereomicroscópio binocular com amplificação variável (7x a 15x) e uma fonte de luz com filtro verde ou azul para identificação de vasos sanguíneos anómalos associados às neoplasias intraepiteliais e ao cancro do colo do útero (Figura 5).

Nos casos de cervicite ou outra infeção genital, está indicado o seu tratamento antes da realização do exame colposcópico. Uma solução

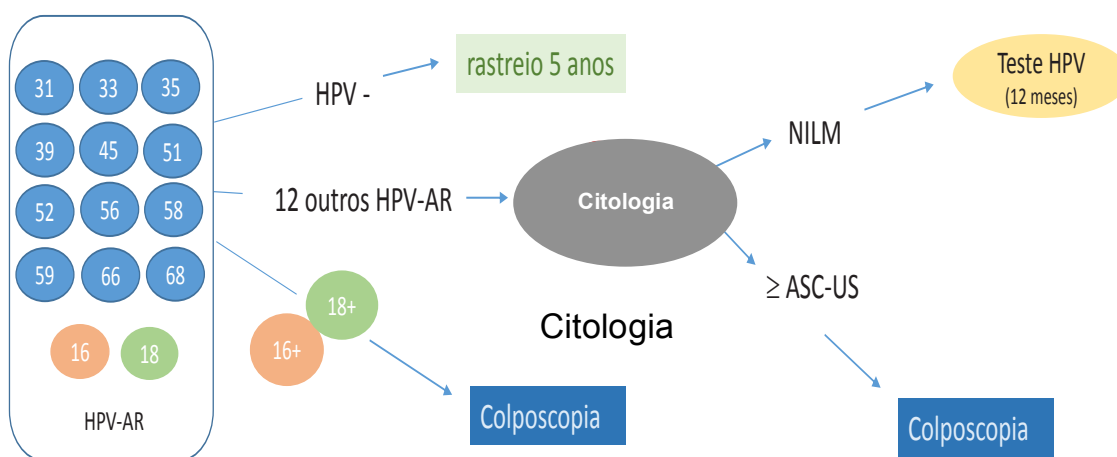


Figura 4. Algoritmo de rastreio do cancro do útero com base no teste HPV.



Figura 5. Coloscópio e pinças para biópsia do colo uterino sob colposcopia.

salina pode ajudar o exame colposcópico quando aplicada cuidadosamente para não traumatizar o epitélio cervical, removendo o muco cervical e secreções vaginais.

O ácido acético a 3 ou a 5% é um agente que altera de forma reversível o epitélio da superfície cervical ao desencadear desidratação celular e coagulação das proteínas, vasoconstrição e edema do epitélio cilíndrico. Na presença de lesões neoplásicas, estas alterações na colposcopia traduzem-se pelo aparecimento de áreas brancas de densidade e matizes variáveis, dependendo do número de células alteradas, do grau de densidade nuclear e da quantidade de citoplasma celular.

No **teste de Schiller**, a solução de iodo diluído designada por solução de lugol, ao atuar nas células epiteliais escamosas maduras do colo uterino, cora de castanho-escuro se houver boa

diferenciação celular e consequente elevado conteúdo em glicogénio intracelular. Devido à diferenciação celular incompleta, as células das neoplasias intraepiteliais têm menor conteúdo de glicogénio e surgem com várias tonalidades de castanho-claro e amarelo após a aplicação da solução de lugol; é, neste caso, considerado teste de Schiller positivo e significa que existem células imaturas e atípicas prováveis, podendo estar presente um leque muito vasto de gravidade de lesões. Este teste é igualmente útil para definir os limites da ZT dado que na metaplasia escamosa imatura, as células não coram tão fortemente quanto o epitélio escamoso maduro, diferenciado.

A terminologia colposcópica é a recomendada pela *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC). Na avaliação colposcópica deverá ser referida a visualização ou

não da JEC e deve ser efetuada a classificação da ZT.

A existência de limitações na avaliação do colo uterino, se este é totalmente visível ou se a sua visualização é limitada pela inflamação, hemorragia, cicatrizes ou outras causas, permite classificar a colposcopia como “adequada” e “inadequada”, respetivamente.

A visibilidade da JEC é importante em virtude das lesões intraepiteliais cervicais estarem, na quase totalidade, localizadas na ZT ou adjacentes à JEC. A visualização da totalidade da JEC e dos limites superiores das lesões são essenciais para excluir o cancro invasivo e para determinar a gravidade da doença. A IFCPC classifica a ZT como tipo 1, 2 ou 3. Uma ZT tipo 1 é inteiramente exocervical e visível; uma ZT tipo 2 tem um componente endocervical que é visível e uma ZT tipo 3 tem um componente endocervical que não é completamente ou totalmente visualizado. Quando está indicado o tratamento das lesões intraepiteliais, o tamanho e a localização da JEC, da ZT e das lesões visíveis, são determinantes para a seleção da terapêutica.

A classificação colposcópica deve seguir a **classificação da IFCPC**. Desta forma existem dois graus de lesões colposcópicas: as lesões de Grau 1 (*minor*) ou lesões de baixo grau e as lesões de Grau 2 (*major*) ou lesões de alto grau.

Após a aplicação do ácido acético é avaliada a coloração e a intensidade da acidofilia obtida, rapidez e duração da manutenção das lesões acetobrancas e a nitidez das margens da lesão. As lesões de alto grau são mais densamente acetobrancas e mais persistentes, enquanto as lesões de baixo grau, são lesões brancas menos densas e com acidofilia de mais rápido desaparecimento. Geralmente, as lesões de Grau 1 têm margens “geográficas” ou irregulares, enquanto as lesões de Grau 2 têm contornos mais definidos e mais nítidos (Figuras 6 e 7).

Outras características sugestivas de lesões de alto grau (Grau 2) são: sinal da margem interna, saliência acetobranca mais densa dentro de uma lesão (sinal da crista) e orifícios glandulares com halo branco. Os padrões vasculares anormais incluem ponteadado, mosaico e vasos atípicos. O padrão do ponteadado e do mosaico são avaliados



Figura 6. Depois da aplicação de ácido acético o aparecimento de áreas brancas e brilhantes muitas vezes multifocais e com bordos irregulares, com mosaico regular e ponteadado fino, corresponde a lesões colposcópicas de Grau 1 e a LSIL (*Low-grade squamous intraepithelial lesion*).



Figura 7. Lesão colposcópica de Grau 2: após a aplicação de ácido acético, aparecimento de áreas densamente brancas, de contornos bem definidos e nítidos, sinal da margem interna, sinal da crista e orifícios glandulares com halo branco, mosaico e ponteados com padrão grosseiro – corresponde a HSIL (*High-grade squamous intraepithelial lesion*).

com base no calibre dos vasos, na distância intercapilar e na uniformidade de cada um deles. Ponteados discretos e mosaico fino resultam de vasos estreitos e distâncias intercapilares curtas e uniformes, típicos das lesões de baixo grau (Grau 1). Um padrão vascular grosseiro resulta de diâmetros e espaçamentos de vasos mais largos e variáveis e indica lesões de alto grau (Grau 2). Vasos atípicos irregulares em calibre, forma, trajeto e disposição devem conduzir à suspeita de cancro invasivo.

Após aplicação de ácido acético (10 a 90 segundos), as áreas brancas, com ponteados ou mosaico e áreas com padrões vasculares anormais deverão ser biopsadas. As biópsias deverão ser colhidas em número de amostras que varia com o número e gravidade das lesões identificadas por colposcopia. Só a visualização de toda a JEC permitirá concluir sobre a presença ou ausência de lesões e classificar a ZT em tipo 1 ou 2. A não visualização da JEC e de toda a margem das lesões cervicais, ZT tipo 3, exigirá avaliação por conização cervical, atualmente designada por biópsia excisional da ZT (BEZT), ou pela realização de curetagem endocervical (CEC).

A BEZT consiste na excisão da ZT para estudo histológico. Na CEC procede-se à colheita de células através da curetagem do canal endocervical com uma pequena cureta ou sonda de Novak de forma a obter células endocervicais com patologia não detetadas pelo exame colposcópico.

A colheita de amostras endocervicais por curetagem ou por escovilhão é recomendada pela *American College of Obstetricians and Gynecologists*, nas seguintes situações:

- Colposcopia inadequada ou colposcopia adequada, mas nenhuma lesão identificada.
- Avaliação inicial dos resultados citológicos: ASC-H, HSIL, AGC ou AIS.
- Vigilância 4 a 6 meses após a terapêutica excisional se as margens forem positivas ou com HSIL.
- Vigilância após conização para AIS em mulheres que desejam preservar a fertilidade.

A citologia endocervical é mais sensível quando comparada com curetagem, mas a classificação da lesão celular subjacente é mais difícil.

6. TRATAMENTO

Técnicas de destruição e técnicas excisionais são utilizadas para tratar as neoplasias intraepiteliais cervicais, partindo do pressuposto que a destruição ou excisão de lesões precursoras previne a progressão para o carcinoma.

6.1. Métodos destrutivos

Consistem em métodos que destroem o tecido cervical afetado incluindo a crioterapia, a diatermoterapia e a vaporização LASER CO2. São executados em regime ambulatorio e habitualmente não necessitam de anestesia.

Estes métodos devem ser usados exclusivamente nos casos de colposcopia adequada, com ZT tipo 1 ou 2, e é obrigatória uma correlação concordante entre os resultados citológicos, colposcópicos e histológicos de biópsias realizadas sob colposcopia. Estão indicados para condilomas e lesões de baixo grau.

6.2. Métodos excisionais

Estes métodos removem os tecidos cervicais afetados e permitem uma avaliação histológica completa do tecido biológico excisado. Incluem a conização cirúrgica ou “a frio”, a excisão da ZT (EZT) com ansa diatérmica, com agulha ou com LASER (Figura 8). São procedimentos que podem ser realizados sob anestesia local ou sedação. Uma amostra em forma de cone é removida do colo contendo a JEC, todas as lesões do exocolo identificadas no exame colposcópico e uma porção do canal endocervical que varia em profundidade dependendo de vários parâmetros.

Com os métodos que utilizam energia elétrica como nas EZT com ansa diatérmica ou com agulha, as lesões térmicas nas margens do cone podem ocorrer, dificultando o estudo histológico das margens. Estas lesões térmicas não são consideradas problemáticas na avaliação das alterações intraepiteliais escamosas, mas sim na avaliação das lesões glandulares. Nestes casos, a conização com



Figura 8. Material utilizado na Biópsia Excisional da Zona de Transformação (BEZT) com ansa diatérmica.

bisturi (conização “a frio”), embora mais agressiva e cruenta, torna-se preferencial.

Se as margens não estão livres de doença, as doentes devem repetir a excisão da ZT ou poder-se-á optar por vigilância intensiva devido à grande probabilidade de recidiva. Se as margens são positivas para lesões de alto grau ou CIS, está indicada a realização de histerectomia, no caso de projeto reprodutivo terminado. Se as doentes pretendem preservar a fertilidade, é aceitável a vigilância reiterada com colposcopia, teste HPV e CEC.

Os métodos excisionais estão indicados também nas seguintes situações:

- Colposcopia com ZT tipo 3 (não visualização da JEC ou de toda a lesão detetada no exame colposcópico).
- Discrepância entre a citologia cervical de rastreio e o estudo histológico de biópsias realizadas sob colposcopia e CEC.

Os métodos excisionais estão associados a aumento do risco de abortamento no 2.º trimestre da gravidez por incompetência cervical, parto prematuro, rotura prematura de membranas e estenose cervical. Estão igualmente associados aos riscos de qualquer cirurgia: hemorragia, infeção e riscos anestésicos.

7. VIGILÂNCIA PÓS-TRATAMENTO

Está recomendado após tratamento de neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau um período de seguimento com co-teste (citologia cervical e teste HPV) aos 12 meses e 24 meses.

Se ambos forem normais, deverá proceder-se à repetição do co-teste aos 3 anos após o tratamento e no caso de ser negativo a doente pode voltar a ser integrada no rastreio do cancro do colo uterino por um período de pelo menos 20 anos.

Se algum dos resultados não for normal, está indicado o exame colposcópico e avaliação endocervical.

As doentes que foram submetidas a tratamento por lesões intraepiteliais cervicais têm um risco significativamente superior de recorrências quando comparadas com mulheres sem estas lesões.

Bibliografia

- Doorbar J. Review: The papillomavirus life cycle Division of Virology (2004). National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, UK.
- Doorbar J. et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. Vaccine 2012; 30(Suppl 5):F55-70.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory [Internet]. IARC CancerBase No. 15. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2018. Disponível em: gco.iarc.fr. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review; Jarrett Building, Gartcube Estate, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, U.K. Clinical Science (2017) 131 2201–2221
- National Cancer Institute. Human papillomavirus (HPV) vaccines. Cancer (2017).

Capítulo 27.
Cancro do Colo do Útero

27

Teresa Rebelo

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3556-6843>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_27

1. INTRODUÇÃO

A incidência e a mortalidade por cancro do colo uterino têm vindo a diminuir significativamente ao longo das últimas décadas nos países ocidentais, embora se mantenha como o 3.º cancro ginecológico mais frequente em todo o mundo, representando cerca de 6% dos tumores malignos no sexo feminino. Nos países onde o rastreio do cancro do colo do útero não está implementado, este tipo de cancro ginecológico tem, ainda, elevada prevalência. À escala global é o 4.º cancro mais frequente no sexo feminino depois do cancro da mama, pulmão e colorrectal (GLOBOCAN 2018) (Figura 1). De um modo geral, a incidência no hemisfério norte é baixa e

muito elevada em África, América do Sul e Ásia (Figura 2), estando registados 570 000 novos casos de cancro do colo do útero por ano, em todo o mundo.

A taxa de mortalidade por cancro do colo uterino, entre 1950 e 1992, diminuiu cerca de 74%, como resultado das campanhas de rastreio e tratamento das lesões cervicais pré-malignas. A taxa de mortalidade continua a diminuir cerca de 4% por ano. Apesar dos progressos na deteção precoce e no tratamento, contabilizaram-se 311 000 mortes em 2018.

O carcinoma pavimento-celular ou espinho-celular é o tipo histológico mais comum, mas o adenocarcinoma tem vindo a aumentar a sua frequência, representando atualmente 15 a 25% da totalidade dos cancros invasivos do colo do útero.

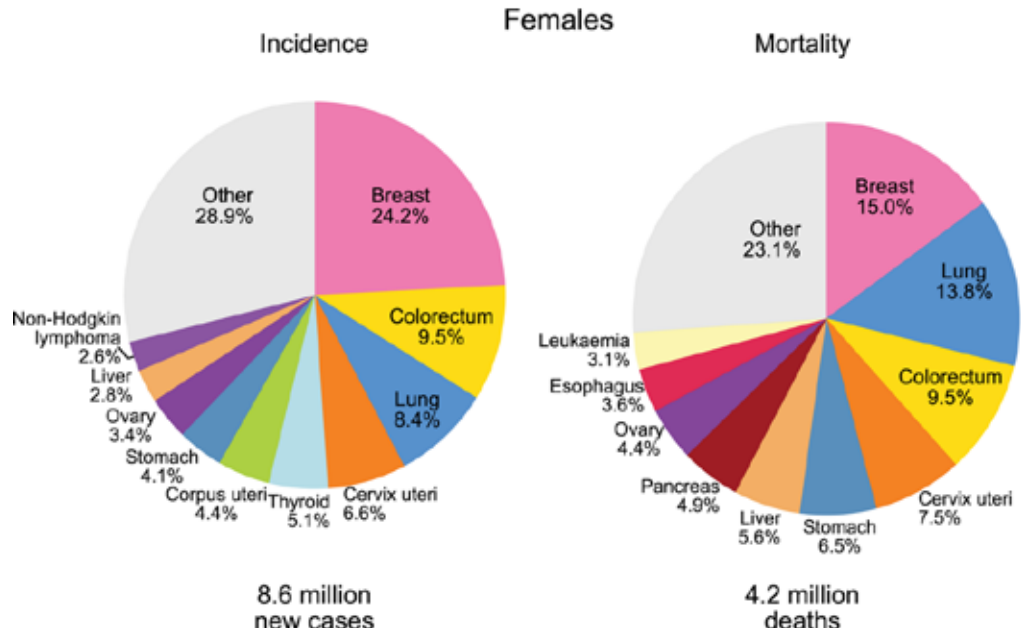


Figura 1. Posição relativa da incidência e mortalidade por cancro do colo uterino face a outros cancros que atingem as mulheres em 185 países (GLOBOCAN 2018).

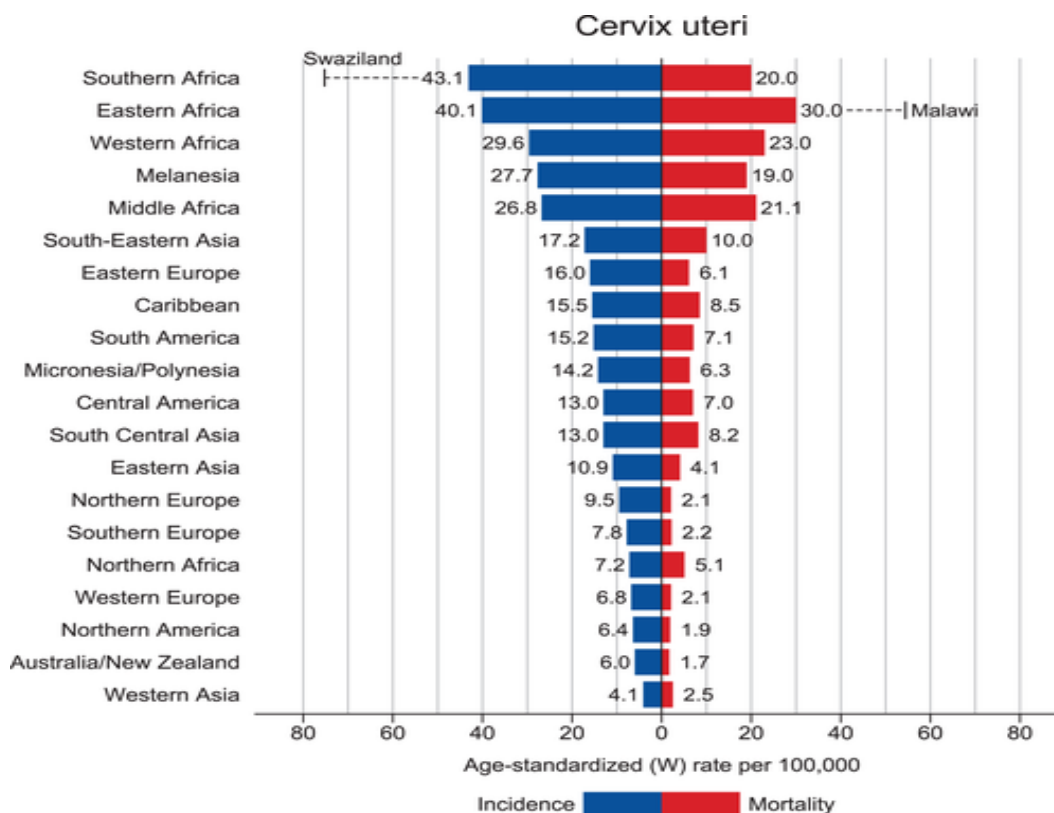


Figura 2. Taxas de incidência e mortalidade por 100 000 mulheres / ano por cancro do colo uterino em todo o mundo e sub-regiões (GLOBOCAN 2018).

Nos anos 90, a epidemiologia e a biologia molecular estabeleceram uma relação causal entre infeção persistente pelo vírus do Papiloma Humano (HPV) de alto risco oncogénico e o carcinoma do colo do útero. Diversos estudos evidenciaram que o intervalo de tempo entre a aquisição da infeção e o desenvolvimento do cancro do colo uterino é, em média, cerca de 10 a 15 anos, embora o tempo de progressão possa ser inferior em algumas doentes.

O cancro do colo uterino é diagnosticado em média aos 50 anos de idade.

O prognóstico relaciona-se fundamentalmente com o tipo histológico, a invasão

linfovascular, a extensão tumoral e a metastização ganglionar.

2. ETIOPATOGENIA

Os estudos de biologia molecular estabeleceram nos anos 90 uma relação entre infeção persistente do colo uterino pelo HPV de alto risco e o cancro cervical. A quase totalidade (99,7%) dos cancros do colo uterino está associada aos HPV de alto risco. Os HPV oncogénicos 16 e 18 são os mais prevalentes (75%) nas lesões pré-malignas de alto grau e cancro do colo uterino.

Outros cofatores são identificados além da infecção por HPV oncogénico, dos quais os mais relevantes são os hábitos tabágicos, outras infeções de transmissão sexual como o herpes genital do tipo 2 (HSV2), a infecção por *Chlamydia trachomatis* e a infecção HIV, além da utilização prolongada de estroprogestativos. Também a infecção concomitante por dois ou mais tipos oncogénicos de HPV confere maior probabilidade de evolução para cancro invasivo. A maior carga viral resultante de infeções repetidas, os estados de imunodepressão causados pela infecção HIV-SIDA, as doentes transplantadas ou outras condições patológicas sob imunossuppressores são considerados cofatores importantes na transformação neoplásica.

3. PREVENÇÃO

3.1. Primária

A evicção de fatores de risco ou o seu controlo são os fatores de prevenção primária mais eficazes, entre os quais a abstinência sexual, alteração de comportamentos sexuais de risco como a idade mais avançada do início da atividade sexual, redução do número de parceiros sexuais diretos ou indiretos, uso de preservativo com ou sem espermicidas / diafragmas e vacinação dos adolescentes com vacina profilática nonavalente.

É expectável que a vacinação dirigida aos HPV oncogénicos mais frequentes (16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58) venha a diminuir de forma significativa a incidência e mortalidade por cancro do colo uterino em todo o mundo, como se tem verificado nos países pioneiros das campanhas de vacinação contra o HPV. No entanto, algumas reservas se mantêm

dada a globalização e a rápida alteração de perfis de HPV de alto risco nas populações globais.

3.2. Secundária

Estima-se que o exame ginecológico regular com rastreio citológico em meio líquido para deteção e tratamento das lesões precursoras de cancro do colo do útero, de acordo com os protocolos, poderá reduzir a incidência e mortalidade por cancro do colo do útero em 40%.

Em todo o caso, à luz dos conhecimentos atuais e de acordo com a evidência clínica e científica, os rastreios de base populacional e os rastreios oportunistas não são de forma alguma dispensáveis.

4. HISTOLOGIA

O tipo histológico mais frequente é o espinho-celular, também designado escamoso ou epidermoide, que corresponde a cerca de 75% de todos os cancros invasivos do colo do útero. Entre os menos frequentes, destacam-se o tipo histológico adenocarcinoma em 15 a 25%, carcinomas adenoescamosos, carcinomas de células vítreas, de pequenas células, indiferenciados e, raramente, tumores secundários ou metastáticos.

5. VIAS DE DISSEMINAÇÃO

Invasão direta: as células tumorais permeiam a membrana basal do epitélio e infiltram

o estroma e os espaços linfovasculares, invadindo as estruturas adjacentes. É desta forma que o tumor pode infiltrar os fundos de saco vaginais, invadir o istmo e corpo uterinos e paramétrios, por contiguidade, até à parede pélvica. Com a progressão da invasão, podem ser atingidos órgãos adjacentes.

Invasão linfática: a partir dos plexos cervicais, as células tumorais seguem os plexos parametriaes, até aos gânglios da fossa obturadora e ilíacos. Nesta sequência, as neoplasias malignas do colo uterino poderão atingir e envolver os gânglios para-aórticos e, a partir destes, em fases mais avançadas, disseminar-se através do canal torácico, para os gânglios supraclaviculares. A presença de metastização ganglionar depende das dimensões do tumor, da profundidade de invasão do estroma e da infiltração linfovascular.

Disseminação vascular sanguínea: em fases avançadas o processo de disseminação sistémica terá lugar e a invasão dos vasos sanguíneos poderá conduzir à metastização pulmonar, hepática, óssea e cerebral, mais raramente em outros órgãos ou tecidos.

6. DIAGNÓSTICO

6.1. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas do carcinoma do colo do útero nas fases precoces da evolução são variáveis e inespecíficos, sendo frequentemente inexistentes. No caso de estarem presentes, os mais frequentes são as hemorragias uterinas anormais, incluindo corrimento hemático vaginal geralmente

fétido, coitorragias, hemorragias intermenstruais ou metrorragias pós-menopausa. Por vezes, a doente refere leucorreia recorrente, persistente e resistente a todos os tratamentos médicos empíricos eventualmente instituídos. Em fases mais avançadas da doença poderão surgir algias abdominopélvicas, disúria, hematúria ou retorragias por invasão vesical ou do reto respetivamente, e, ainda, astenia e emagrecimento no caso de doença metastática. Muitas vezes os sintomas são muito discretos e não valorizados pela doente.

6.2. Exame clínico

Dada a acessibilidade do colo uterino, o diagnóstico definitivo pode ser obtido através do exame ginecológico. O colo do útero pode revelar-se macroscopicamente normal ao exame com espéculo. A realização de citologia cervical, particularmente em meio líquido, permite identificar células neoplásicas e a colposcopia é essencial para identificar áreas suspeitas de lesão cervical que deverão ser objeto de biópsia e estudo histológico. No caso de existirem lesões tumorais clinicamente evidentes no exame ao espéculo (exofíticas, ulceradas, aspeto polipoide ou ulcero-vegetantes) devem ser realizadas biópsias. Em caso de suspeita de carcinoma microinvasivo e nos carcinomas em fase inicial, a conização ou biópsia excisional da zona de transformação (BEZT) está indicada para definir a profundidade e extensão da microinvasão ou para avaliar a invasão. A conização com bisturi “a frio” permite melhor acuidade diagnóstica no que se refere à avaliação das margens.

No exame ao espéculo é importante avaliar, igualmente, as paredes da vagina e os fundos de

saco vaginais para biopsar e diagnosticar eventuais lesões suspeitas.

O toque vaginal bimanual permite avaliar a consistência do colo do útero, invasão dos fundos-de-saco vaginais e paredes vaginais. O toque retal sob anestesia geral para avaliação dos paramétrios, das dimensões e da consistência do colo uterino está em desuso e tem sido substituído com indiscutível vantagem pela ressonância magnética pélvica.

7. ESTADIAMENTO

O estadiamento segundo a classificação da *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) de 2018 (Tabela 1 e Figura 3), é baseado na avaliação histológica do tumor, no exame físico e ginecológico da doente. A imagiologia e a histologia podem complementar os achados clínicos em relação às dimensões e extensão do tumor e as anotações r (imagem) e p (patologia) podem ser adicionadas para classificar em estágio IIIC.

O estadiamento é útil para selecionar as modalidades terapêuticas e a sua sequência.

Um exame clínico cuidadoso deve ser realizado por profissionais experientes em Centro de Referência de Ginecologia Oncológica. A avaliação prévia ao tratamento deve ser realizada por ginecologista com treino cirúrgico, experiência em ginecologia oncológica e comprovada competência técnica.

Outros exames podem ser úteis para planejar o tratamento e ajudar a definir a extensão do crescimento tumoral, particularmente na doença avançada, nos quais a ecografia, a Tomografia

Computorizada (TC), a Ressonância Magnética (RM), a Tomografia por Emissão de Positrões (PET), a linfocintigrafia e a laparoscopia adquirem papel de destaque.

Os achados intraoperatórios podem fornecer informação adicional acerca da extensão da doença e, desta forma, contribuir para a orientação e planificação do tratamento.

8. CONDUTA TERAPÊUTICA

O médico deve estar familiarizado com todas as opções terapêuticas das fases iniciais e das fases avançadas do cancro do colo uterino. As opções de tratamento cirúrgico e de radioterapia dependem do estágio e dimensões da lesão tumoral.

Doentes com carcinomas escamosos e doentes com adenocarcinoma devem ter orientação terapêutica idêntica exceto nas situações de doença microinvasiva.

Nos estádios iniciais (IA1 e no carcinoma escamoso microinvasivo), o tratamento considerado é a excisão alargada da zona de transformação com margem de segurança ou histerectomia extrafascial.

No estágio IA2, os tumores devem ser tratados por histerectomia radical e linfadenectomia ou radioterapia, dependendo das condições clínicas da doente.

Os cancros do colo uterino nos estádios IA2 ou IB1, especialmente aqueles com menos de 2 cm de diâmetro, são elegíveis para cirurgia conservadora sobretudo nas doentes que pretendem a preservação da fertilidade. A traquelectomia radical pode oferecer uma opção de tratamento

ESTÁDIO I – Carcinoma limitado ao colo uterino**IA** – Carcinoma pré-clínico (só diagnóstico histológico) com profundidade de invasão < 5 mm**IA1** – Invasão do estroma < 3 mm em profundidade**IA2** – Invasão do estroma ≥ 3 mm e < 5 mm em profundidade**IB** – Lesões clínicas limitadas ao colo ou pré-clínicas com invasão em profundidade ≥ 5 mm (dimensões superiores ao estágio IA)**IB1** – Carcinoma com invasão do estroma em profundidade ≥ 5 mm e com dimensões < 2 cm**IB2** – Carcinoma clinicamente visível com ≥ 2 cm e < 4 cm na maior dimensão**IB3** – Carcinoma clinicamente visível com ≥ 4 cm de maior dimensão**ESTÁDIO II** – Carcinoma estende-se para além do colo, mas não atinge a parede pélvica, nem o 1/3 inferior da vagina**IIA** – Tumor envolve até os 2/3 superiores da vagina, sem infiltração do paramétrio**IIA1** – Carcinoma clinicamente visível com < 4 cm, sem envolvimento do paramétrio**IIA2** – Carcinoma clinicamente visível com ≥ 4 cm, sem envolvimento do paramétrio**IIB** – Carcinoma infiltra o paramétrio, sem atingir a parede pélvica**ESTÁDIO III** – Carcinoma estende-se à parede pélvica e/ou invade o 1/3 inferior da vagina, e/ou causa hidronefrose ou rim não funcionante (exceto no caso de causa diferente conhecida) e/ou envolve os gânglios pélvicos e/ou os gânglios para-aórticos**IIIA** – Invasão do 1/3 inferior da vagina, sem atingir a parede pélvica**IIIB** – Extensão à parede pélvica, e/ou hidronefrose, e/ou rim não funcionante**IIIC** – Envolvimento dos gânglios pélvicos e/ou para-aórticos, independentemente do tamanho e extensão do tumor**IIIC1** – Metástase ganglionar pélvica**IIIC2** – Metástase ganglionar para-aórtica**ESTÁDIO IV** – Carcinoma estende-se para além da pelvis, e/ou invade a mucosa da bexiga e/ou do reto (comprovação histológica)**IVA** – O tumor invade a mucosa da bexiga e/ou do reto**IVB** – Metástases à distância**Tabela 1.** Estadiamento do cancro do colo do útero (FIGO 2018).

razoável para preservação da fertilidade. A linfadenectomia pélvica laparoscópica acompanha o procedimento e pode ser realizada com ou sem recurso à técnica do gânglio sentinela.

Dados recentes sugerem que a biópsia do gânglio sentinela pode ser útil para diminuir a necessidade de linfadenectomia pélvica em pacientes com cancro em fases iniciais.

Meta-análises evidenciaram taxas de detecção de gânglio sentinela de 89% a 92%, com sensibilidade de 89% a 90%.

Para tumores de grandes dimensões no estágio IB e estágio IIA, a histerectomia radical e linfadenectomia ou radioterapia e quimioterapia com cisplatina de radiosensibilização podem ser opções de tratamento. A radioterapia adjuvante pode ser efetuada nas doentes tratadas cirurgicamente, tendo em consideração fatores histológicos de risco.

Nos tumores IIB e em estádios mais avançados, está indicada radioterapia externa e braquiterapia com quimioterapia de radiosensibilização com cisplatina.

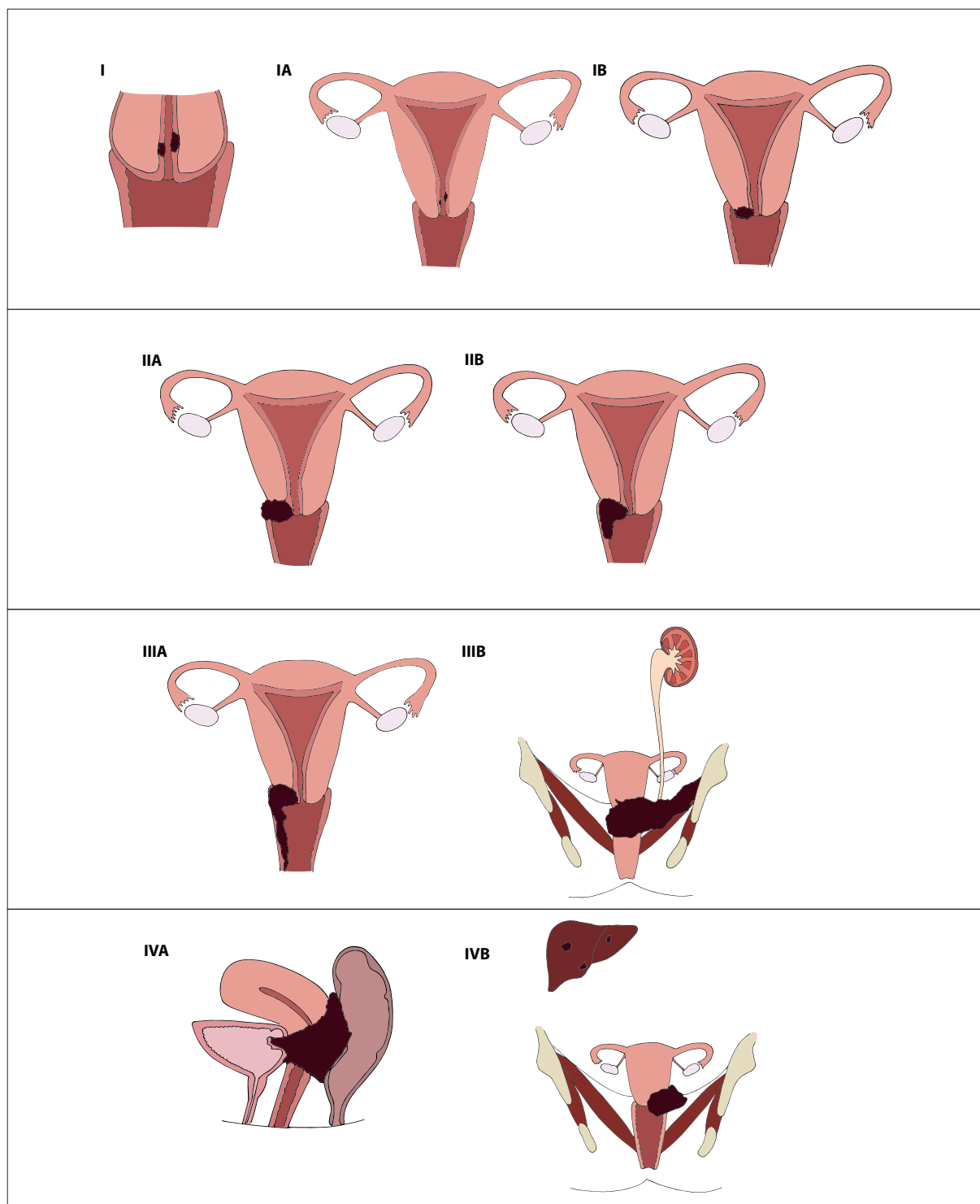


Figura 3. Estadiamento do cancro do colo do útero (FIGO – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*). Adaptado de *Williams Gynecology, 3rd Edition, 2016*.

9. VIGILÂNCIA PÓS-TRATAMENTO

As doentes devem ser monitorizadas regularmente após o termo do tratamento com vigilância clínica de 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos e, posteriormente, a vigilância é semestral até aos 5 anos. Devem ser realizadas citologias anuais da cúpula vaginal ou colo uterino e exames imagiológicos com base em sintomas ou achados do exame clínico suspeitos de recorrência/disseminação do cancro do colo uterino. O marcador tumoral SCC nos carcinomas epidermóides e o marcador tumoral CA 125 nos adenocarcinomas poderão ser úteis na monitorização da terapêutica das recorrências tumorais.

10. PROGNÓSTICO

A taxa de sobrevivência das doentes aos 5 anos é variável. O fator de prognóstico mais importante no cancro do colo do útero é o estágio clínico (Tabela 2).

O tratamento da recorrência do tumor está associado a baixas taxas de cura. A maioria dos protocolos de quimioterapia são instituídos num contexto paliativo. Nas recorrências centrais, isto é, recorrência tumoral na porção superior da vagina ou no restante colo ou útero, algumas doentes podem beneficiar de tratamentos cirúrgicos mais agressivos como a cirurgia radical com exenteração pélvica parcial ou total.

A imunoterapia que se baseia na reativação das células do sistema imunitário, tem demonstrado eficácia no controlo da recorrência e da doença disseminada.

Estádio	Taxa de sobrevivência aos 5 anos (%)
0	93
IA	93
IB	80
IIA	63
IIB	58
IIIA	35
IIIB	32
IVA	18
IVB	15

Tabela 2. Taxa de sobrevivência aos 5 anos. O estadiamento clínico é o fator de prognóstico mais importante no cancro do colo do útero. American Cancer Society, 2010.

Bibliografia

Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Americas, 2018.

Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling’s Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.

Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR. et al., Cervical Cancer, 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17(1):64–84.

Capítulo 28.
Lesões Intraepiteliais
Vulvares

28

Teresa Rebelo

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3556-6843>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_28

1. INTRODUÇÃO

A classificação e a terminologia das neoplasias intraepiteliais vulvares (VIN – *Vulvar Intraepithelial Neoplasia*) foram sujeitas a múltiplas revisões ao longo dos anos.

O termo VIN foi introduzido pela *International Society for the Study of Vulvar Disease* (ISSVD) em 1986. De acordo com esta terminologia, os tipos de VIN 1, VIN 2, e VIN 3 foram definidos pelas alterações celulares anormais evidenciadas em diferentes espessuras do epitélio escamoso, à semelhança das neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN).

Em 2004, a classificação de VIN foi simplificada pela ISSVD. A designação anterior de VIN 1 foi eliminada e o VIN 2 e 3 foram considerados englobados em conjunto na designação VIN usual. Esta redefinição refletia a suscetibilidade das lesões serem pré-malignas e, desta forma, exigirem tratamento. A categoria VIN 1 foi eliminada porque não há provas que tais lesões sejam precursoras de neoplasias malignas representando,

simplesmente, alterações benignas reativas ou resultantes da infeção por subtipos de HPV de baixo risco, tais como 6 e 11. Uma vez que a diferença histológica entre VIN 2 e VIN 3 não é reprodutível, foram agregados sob o termo VIN usual.

Mais recentemente, o uso de LSIL e HSIL, terminologia utilizada para lesões noutros locais anogenitais, foi introduzida para lesões vulvares. A atual terminologia aceite pela WHO (*World Health Organization*), ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) e ASCCP (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*) é a classificação LAST (*Lower Anogenital Squamous Tract Terminology*) (Tabela 1).

2. LSIL DA VULVA (LOW-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION OF THE VULVA)

Nas lesões de baixo grau da vulva a atipia escamosa está limitada à camada inferior do

2003 WHO	Clínica "Bestheda-like"	2004 ISSVD	2015 ISSVD semelhante ao LAST
VIN 1 (displasia ligeira)	VIN de baixo grau	Termo abolido	LSIL da vulva (inclui condiloma e efeitos celulares do HPV)
VIN 2 (displasia moderada)		VIN de tipo usual a. VIN condilomatoso b. VIN basaloide c. VIN misto	HSIL da vulva (inclui VIN de tipo usual)
VIN 3 (displasia grave, CIS)			
VIN 3, tipo simples (CIS)		VIN de tipo diferenciado	VIN de tipo diferenciado

Tabela 1. Evolução da classificação das lesões intraepiteliais da vulva. CIS – *Carcinoma in situ*; ISSVD – *International Society for the Study of Vulvar Disease*; WHO – *World Health Organization*; VIN – *Vulvar intraepithelial neoplasia*; LAST – *Lower Anogenital Squamous Tract Terminology*.

epitélio. Pode corresponder a uma atipia reativa não neoplásica ou ao efeito da infeção pelo HPV sobre o epitélio escamoso. Revela-se frequentemente como condiloma acuminado. Estas lesões condilomatosas não se caracterizam por maturação epitelial diminuída, pleomorfismo e figuras mitóticas com atipia, fenómenos encontrados noutras formas de VIN. Não há evidência científica que as LSIL da vulva sejam precursoras do cancro. O diagnóstico de LSIL vulvar é obrigatoriamente determinado por estudo histológico e o tratamento é idêntico ao tratamento dos condilomas genitais (Tabela 2).

3. HSIL DA VULVA (*HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION OF THE VULVA*)

As HSIL vulvares são lesões originadas por infeção pelo HPV, distinguindo-se pelo grau das alterações histológicas verificadas no epitélio escamoso vulvar. Representam verdadeiras neoplasias com elevada probabilidade de progressão para lesões intraepiteliais graves e para cancro, no caso de não serem submetidas a tratamento.

O HPV 16 é o subtipo mais prevalente nas lesões intraepiteliais de alto grau da vulva e cancro

vulvar. As lesões de alto grau relacionados com o HPV são histologicamente semelhantes ao CIN (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*) de alto grau e tendem a ser multicêntricas.

Todo o trato genital inferior (TGI) é vulnerável à infeção pelo HPV. Assim, os fatores de risco para lesões intraepiteliais da vulva são sobreponíveis aos fatores de risco para lesões intraepiteliais vaginais e lesões intraepiteliais cervicais, incluindo comportamentos sexuais de risco, doenças sexualmente transmissíveis e o tabagismo, particularmente em mulheres mais jovens.

Cerca de 60% das doentes com HSIL da vulva ou da vagina, apresentam lesões de alto grau no colo uterino. Por outro lado, cerca de 10% das doentes com HSIL cervical têm HSIL vulvar ou vaginal.

3.1. Clínica

Embora as doentes possam ser assintomáticas, a sintomatologia mais frequentemente referida é o prurido, dor e ardor vulvares crónicos.

As lesões HSIL apresentam-se como lesões vegetantes, localizadas, de limites bem definidos e com aspeto rugoso. São maioritariamente

LSIL da vulva	Condiloma e efeitos celulares do HPV não oncogénico	
HSIL da vulva Condilomatoso Basaloide Misto	Infeção por HPV oncogénico	Mulher jovem Lesões multicêntricas Associação a Tabaco, DST, Imunossupressão

Tabela 2. Resumo das características das lesões intraepiteliais da vulva, LSIL e HSIL. *LSIL* – *Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of the vulva*; *HSIL* – *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of the vulva*; *DST* – *Doenças Sexualmente Transmissíveis*.

multifocais com envolvimento da pele do períneo e áreas adjacentes. Localizam-se habitualmente na vulva posterior, sem pelos e no períneo. A coloração das lesões é variável, desde esbranquiçada a avermelhada ou cor mais escura dependendo da presença de hiperqueratose (Figura 1).

Quando não há lesões clinicamente evidentes na inspeção dos genitais externos, no caso das doentes apresentarem sintomas sugestivos ou fatores de risco, a cuidadosa inspeção da vulva deverá ser complementada por exame com colposcópico.

A aplicação de ácido acético a 3% durante 2 a 5 minutos pode evidenciar lesões acetobrancas e revelar padrões vasculares anormais nas áreas afetadas. Estas zonas devem ser sujeitas a biópsias múltiplas para diagnosticar corretamente HSIL da vulva e excluir o carcinoma invasivo.

As lesões da vulva HSIL, anteriormente designadas por VIN do tipo usual, são subdivididas em três subtipos histológicos – condilomatoso, basaloide e misto – dependendo das características histológicas presentes. Todos os tipos histológicos têm figuras mitóticas atípicas e pleomorfismos nucleares com perda da normal diferenciação do

1/3 inferior até 1/2 do epitélio escamoso. A perda de diferenciação, que atinge todas as camadas do epitélio escamoso, é indicativa de lesão grave incluindo áreas que representam verdadeiro carcinoma *in situ* (CIS).

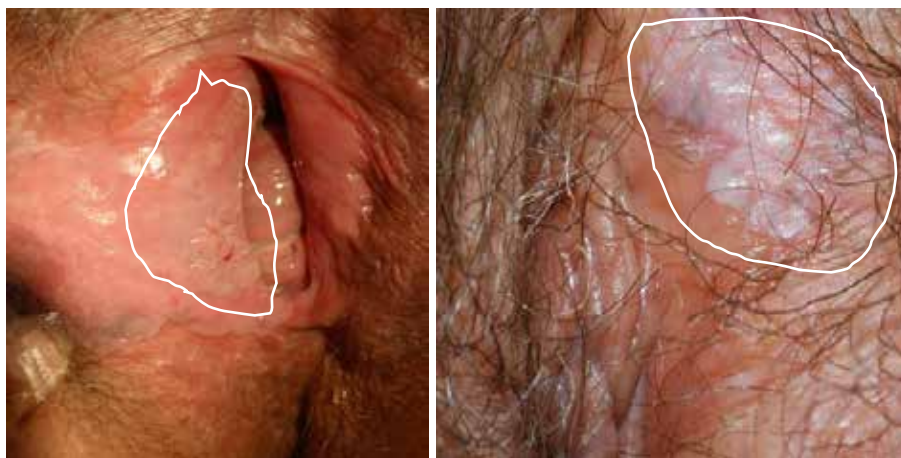
3.2. Tratamento

O tratamento das lesões HSIL da vulva tem por objetivo a exérese completa de todas as áreas envolvidas após a confirmação da ausência de cancro invasivo pela realização de biópsias múltiplas.

Existem diversas opções de tratamento das lesões HSIL da vulva:

a) A excisão das lesões inclui a **exérese cirúrgica local alargada** com margem cirúrgica superior ou igual a 5 mm. A recorrência da doença está relacionada com as margens cirúrgicas. Poderá ser equacionado o recurso a técnicas de cirurgia reconstrutiva para minimizar as consequências estéticas, funcionais e as distorções anatómicas locais, quando são realizadas excisões cirúrgicas alargadas da vulva.

Figura 1. Lesões de hiperqueratose de HSIL da vulva de tipo usual.



b) A **ablação com LASER** proporciona excelentes resultados estéticos com *restitutio ad integrum*, além da vantagem de individualização do tratamento já que a profundidade de destruição dos tecidos pode ser ajustada. No entanto, não permite a avaliação histológica de uma peça cirúrgica, exigindo exclusão prévia do diagnóstico de carcinoma invasivo. A recorrência das lesões é mais frequente após vaporização com laser CO2 quando comparada com excisão cirúrgica alargada.

c) A **terapêutica tópica** poderá ser considerada após exclusão de cancro invasivo. Há que assegurar que as doentes são capazes de autoadministrar corretamente a medicação e certificar as condições para o seguimento clínico posterior e prolongado. A avaliação cuidadosa para excluir o cancro invasivo é muito importante, dado que 30% dos cancros escamosos da vulva têm o VIN de tipo usual adjacente. Dentro deste grupo de agentes terapêuticos tópicos não cirúrgicos existe uma grande variedade, incluindo fototerapia, corticoides, 5-fluoruracilo (5-FU) e imiquimod. Não existe evidência científica no que respeita à eficácia relativa das diferentes terapêuticas médicas. O 5-FU é pouco tolerado embora com respostas aceitáveis ao tratamento; o imiquimod tem mostrado eficácia terapêutica embora a tolerância também seja baixa. Estas terapêuticas por serem prolongadas no tempo, muito morosas e, por vezes, mal toleradas apresentam um elevado risco de abandono e de suspensão prematura, conduzindo a um maior risco de recorrência das lesões vulvares iniciais e aparecimento de novas lesões.

4. VIN DE TIPO DIFERENCIADO

O VIN de tipo simples (carcinoma *in situ* – CIS) na classificação da WHO é atualmente classificado como VIN de tipo diferenciado pela ISSVD. É menos frequente do que as entidades anteriores e representa 2 a 10% da totalidade das VIN.

As lesões surgem em doentes mais idosas, não fumadoras, na 6.^a e 7.^a décadas da vida. Clinicamente apresentam-se como lesões únicas, sob a forma de placas de hiperqueratose, pápulas ou úlceras (Figura 2).

Está associado frequentemente ao carcinoma escamoso queratinizante da vulva, tendo como lesões precursoras as dermatoses do tipo líquen escleroso e as hiperplasias epiteliais atípicas vulvares, relacionados fundamentalmente com o envelhecimento. Estudos genéticos têm associado mutações da p53 e do PTEN, além da instabilidade genética e de perda de heterozigotia (LOH) envolvendo múltiplos cromossomas (tabela 3).

O VIN de tipo diferenciado é uma entidade subdiagnosticada devido à curta duração da fase



Figura 2. VIN diferenciado em biópsias múltiplas associada a lesões de líquen.

VIN diferenciado	Infecção por HPV oncogénico rara Alterações genéticas e moleculares	2 a 10% Mulher pós-menopausa e na 6. ^a e 7. ^a décadas da vida Não associada ao tabaco Lesões únicas
-------------------------	--	--

Tabela 3. Resumo das características VIN diferenciado.

intraepitelial pré-maligna, antes da progressão para o cancro invasivo. A probabilidade de progressão para carcinoma de células escamosas é 5 vezes superior à do VIN usual.

A consciência desta entidade e conhecimento das características clínicas diferentes das lesões HSIL da vulva deverão conduzir à realização de biópsias e ao seu diagnóstico precoce antes da progressão para cancro invasivo. A biópsia vulvar é, então, obrigatória e devem ser realizadas biópsias múltiplas.

O tratamento deverá consistir obrigatoriamente na excisão cirúrgica alargada das lesões com margem de segurança, seguido de vigilância adequada e prolongada da doente.

4.1. Prognóstico e Prevenção

Independentemente do tipo de tratamento escolhido, a recorrência das lesões vulvares é referida na literatura como muito frequente (até 50%), com a sua maior incidência em doentes com doença multifocal ou compromisso imunitário.

A vigilância clínica deve ser mantida por tempo indeterminado e o diagnóstico de lesões vulvares de alto grau tem indicação para colposcopia sistemática. A vigilância pós-tratamento consiste de reavaliação vulvar aos 6 e 12 meses e, depois, anualmente.

A vacinação dirigida aos HPV 16 e 18 pode prevenir aproximadamente um terço dos cancros vulvares. A cessação de hábitos tabágicos e otimização do estado imunológico são, igualmente, estratégias importantes de prevenção desta patologia.

Bibliografia

Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling’s Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.

Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Jin C, Liang S. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia – A brief review of clinicopathologic features. Arch Pathol Lab Med 2019; 143(6):768-771.

Lai KM, Mercurio MG. Medical and surgical approaches to vulvar intraepithelial neoplasia. Dermatol Therapy 2010; 23(5):477-484.

Nitecki R, Feltmate CM. Human papillomavirus and nonhuman papillomavirus pathways to vulvar squamous cell carcinoma: a review. Curr Probl Cancer 2018; 42(5): 476-485.

Preti M, Igidbashian S, Costa S, Cristoforoni P, Mariani L, Origoni M, et al. VIN usual type-from the past to the future. Ecancermedicalsecience 2015;29(9):531.

Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, et al. Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Risk factors for recurrence. Gynecol Oncol 2018; 148(1):126-131.

Capítulo 29.
Cancro da Vulva

29

Teresa Rebelo

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3556-6843>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_29

1. EPIDEMIOLOGIA

O cancro da vulva corresponde a aproximadamente 5% dos cancros ginecológicos, 90% dos quais são carcinomas espinho-celulares. O melanoma é o segundo tipo histológico mais frequente (menos de 10%) sendo raros outros tipos histológicos como os sarcomas, os carcinomas de células claras e adenocarcinomas. O cancro da vulva ocorre predominantemente nas mulheres pós-menopausa com idades entre 70 e 80 anos. No entanto, cerca de 20% são diagnosticados em mulheres com idade inferior a 50 anos.

2. ETIOPATOGENIA

A etiologia do cancro da vulva, embora ainda não esclarecida, tem sido associado às lesões intraepiteliais e ao HPV de alto risco, sobretudo nas doentes com hábitos tabágicos. O HPV 16 predomina, embora outros genótipos possam estar associados tais como o HPV 18, 31, 33 e 45.

Aqueles que se desenvolvem em mulheres mais jovens tendem a ter o mesmo perfil de risco que outros cancros anogenitais e são geralmente basaloides ou verrucosos e associados ao HPV em 50% dos casos.

As mulheres mais idosas com cancro da vulva não são geralmente fumadoras e não apresentam antecedentes de doenças sexualmente transmissíveis. O DNA do HPV é encontrado em apenas 15% destes casos, sendo que os restantes parecem estar associados ao líquen escleroso e a alterações genéticas.

3. HISTÓRIA NATURAL

Os carcinomas espinho-celulares permanecem localizados na vulva por longos períodos de tempo e, quando disseminam, seguem previsivelmente para os gânglios regionais, incluindo a cadeia ganglionar inguinal e femoral. As lesões com dimensões superiores a 2 cm e profundidade superior ou igual a 0.5 cm apresentam maior risco de metastização ganglionar. A incidência global de metastização ganglionar é aproximadamente de 30%.

As lesões localizadas no terço anterior da vulva podem disseminar diretamente para os gânglios pélvicos profundos, evitando a passagem linfática inguinal e femoral.

4. DIAGNÓSTICO

A sintomatologia mais frequente é o prurido local. No entanto, dor, hemorragia, ulceração ou tumor inguinal podem ser outras queixas das doentes.

As doentes com idades avançadas tendem a evitar a procura de cuidados médicos levando a atrasos no diagnóstico e a apresentarem a doença em estádios mais avançados.

À inspeção as lesões vulvares apresentam-se de forma muito variada podendo ter aspeto vegetante, serem pigmentadas ou ulceradas (Figura 1). Outras entidades clínicas como as HSIL da vulva, infeções, líquens e outras doenças inflamatórias crónicas, podem apresentar aspetos clínicos semelhantes.



Figura 1. Aspectos diferentes de carcinoma da vulva, uma lesão ulcerada (i) e uma lesão vegetante envolvida por líquen escleroso (ii).

O objetivo da avaliação inicial é obter um diagnóstico histopatológico preciso e definitivo, recorrendo a biópsia(s) de lesões suspeitas de malignidade que permitam avaliar a extensão e a profundidade da invasão.

A vulva, o períneo e a região perianal deverão ser sistematicamente examinadas e o exame colposcópico do colo uterino e da vagina deverá ser realizado para diagnosticar lesões simultâneas ou outras neoplasias associadas do trato genital inferior.

5. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Para além do exame clínico com avaliação do tumor primário e sua extensão, é importante a avaliação da extensão a outros compartimentos do sistema geniturinário, ao canal anal, pélvis e gânglios linfáticos inguinais. Pode ser necessário recorrer à cistouretroscopia, proctossigmoidoscopia ou ambos, se houver suspeita de invasão uretral, vesical ou do canal anal respetivamente. Nos tumores pequenos e

gânglios inguinais clinicamente negativos não serão necessários estes exames.

O recurso a exames imagiológicos pode complementar o estadiamento de doentes com tumores maiores ou com suspeita clínica de doença metastática. Nesses casos, uma radiografia de tórax e tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica, tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou ressonância magnética (RM) abdominopélvica fornecem informações sobre a extensão da doença ou metástases que poderão modificar a programação pré-operatória.

6. ESTADIAMENTO

Segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) o estadiamento do cancro da vulva é cirúrgico e baseado na classificação TNM. Assim, o estadiamento envolve: (1) ressecção do tumor primário para obter as dimensões exatas do tumor e (2) linfadenectomia inguinofemoral com exame dos gânglios inguinofemorais superficiais e profundos removidos, para avaliar a disseminação loco-regional do tumor (Figura 2). Este estadiamento permite orientar o tratamento e prever o prognóstico.

7. TRATAMENTO

O tratamento do cancro da vulva é fundamentalmente cirúrgico.

Ao longo dos anos têm sido conseguidos progressos no sentido de individualizar o tratamento

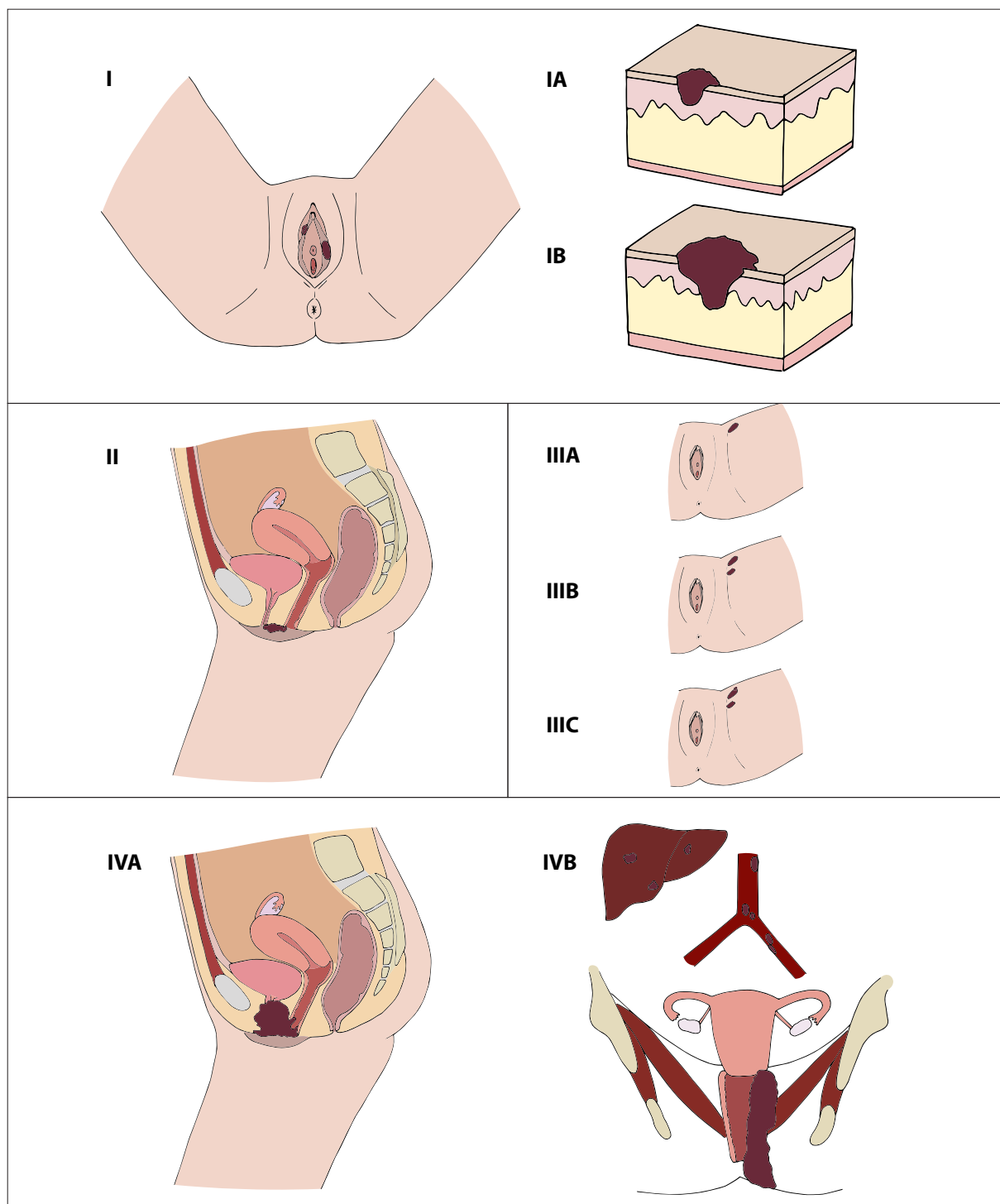


Figura 2. Estadiamento do cancro da vulva, segundo FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*). Adaptado de *Williams Gynecology, 3rd Edition, 2016*.

com redução da radicalidade da cirurgia, sem comprometer a taxa de sobrevivência.

Nem todas as doentes são submetidas ao tratamento cirúrgico radical, a vulvectomy radical e linfadenectomia inguinal bilateral.

Outras modalidades terapêuticas podem ser adotadas:

- Cirurgia conservadora em lesões unifocais;
- Eliminação da linfadenectomia pélvica por rotina;
- Evicção de linfadenectomia inguinal em lesões unilaterais < 1 mm de profundidade;
- Pesquisa de gânglio sentinela (GS) em tumores unifocais < 4 cm, sem gânglios inguinais suspeitos em qualquer exame imagiológico;
- Incisões separadas em caso de necessidade de linfadenectomia inguinofemoral bilateral;
- Radioterapia pós-operatória para reduzir a recorrência regional nas doentes com dois ou mais gânglios metastizados.

Nas situações de cancro da vulva em que está indicada a radioterapia, a quimioterapia de radiosensibilização deve ser realizada.

A quimioterapia nos casos de recorrência do cancro da vulva tem um valor limitado.

8. PROGNÓSTICO

A taxa de sobrevivência do carcinoma da vulva aos 5 anos é, aproximadamente, de 70%. É de 60 a 80% nos estádios I e II, de 45% no estágio III e de 15% no estágio IV.

Bibliografia

- Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Americas, 2018.
- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Koh WJ., Abu-Rustum NR., Bean S., Bradley K., Campos SM., Cho K.R. et al., Cervical Cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17(1):64–84.

Capítulo 30.
Cancro do Endométrio

30

Kristina Hundarova

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0003-1756-4219>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_30

1. EPIDEMIOLOGIA

O cancro do endométrio é a neoplasia ginecológica maligna mais comum nos países desenvolvidos. Trata-se da 4.^a neoplasia mais comum depois do cancro da mama, pulmão e cancro colorretal, com uma incidência global de 5,9%.

Nestas regiões do globo a incidência desta patologia tem vindo a aumentar, certamente relacionada com o aumento da prevalência de obesidade aliado ao envelhecimento populacional, dado que mais de 80% dos casos de carcinoma do endométrio são diagnosticados em mulheres com mais de 55 anos de idade.

No entanto, como a sua apresentação cursa, na maioria dos casos, com hemorragia vaginal – o cancro do endométrio é causa de 5 a 10% das hemorragias uterinas pós-menopausa – as doentes procuram os cuidados de saúde numa fase inicial. Isto permite um diagnóstico precoce, no estágio I em 72% dos casos, resultando numa taxa de cura significativamente elevada.

2. ETIOPATOGENIA

Do ponto de vista histológico, os adenocarcinomas do endométrio são classificados de acordo com um modelo dualístico (Tabela 1):

O **tipo 1**, “dependente de estrogénios”, corresponde ao adenocarcinoma endometrioide que é responsável por 80 a 90% da totalidade dos casos. Estes cancros estão relacionados com exposição endometrial a um excesso de estrogénios, na ausência de proteção progestativa, tendo habitualmente

como precursor a hiperplasia endometrial. No geral, este tipo histológico tende a apresentar baixo grau de atipia nuclear e um prognóstico favorável.

O **tipo 2**, responsável pelos restantes 10 a 20% dos casos, é “não dependente de estrogénios”, e inclui o adenocarcinoma seroso e de células claras. Estes cancros ocorrem espontaneamente, sem qualquer lesão precursora, caracteristicamente nas mulheres magras, pós-menopausa, em idade avançada, apresentando menor grau de diferenciação e curso clínico mais agressivo.

3. FATORES DE RISCO

São múltiplos os fatores de risco para o desenvolvimento do cancro do endométrio (Tabela 2). Os fatores de risco específicos para os **adenocarcinomas tipo 1** estão relacionados com exposição a níveis elevados de estrogénios, que podem ser endógenos ou exógenos.

A *obesidade* é a causa mais comum da produção excessiva de estrogénios endógenos. Na pós-menopausa há diminuição do estradiol circulante, com aumento da estrona (estrogénio predominante desta fase da vida), que resulta da aromatização da androstenediona no tecido adiposo. Como tal, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, mais estrona é produzida, resultando em excesso de estrogénios em circulação, com respetivo efeito no endométrio. Em mulheres pré-menopausa, a produção da estrona além do estríol circulante, resulta em anomalias

CARACTERÍSTICAS	TIPO 1: ENDOMETRIOIDE	TIPO 2: NÃO ENDOMETRIOIDE
Excesso de estrogénios	Presente	Ausente
Endométrio	Hiperplásico	Atrófico
Biótipo	Obesidade	Magreza
Raça	Branca	Negra
Diferenciação	Boa / moderada (G1 / G2)	Indiferenciada (G3)
Invasão do miométrio	Mínima	Profunda
Comportamento	Indolente	Agressivo
Prognóstico	Favorável	Desfavorável
Subtipos histopatológicos (OMS)	Endometrióide	Seroso Células claras Mucinoso Misto Indiferenciado Carcinoma de células escamosas Tumor neuroendócrino
Mutações associadas	PTEN, K-ras, β -catenina CTNNB1, PIK3CA, ARID1A, instabilidade de microssatélites	TP53
Frequência	80-90%	10-20%

Tabela 1. Características dos tipos histológicos do carcinoma do endométrio (Tipo 1 e Tipo 2).

FATORES DE RISCO
Menarca precoce / Menopausa tardia Irregularidades menstruais Síndrome do ovário poliquístico Nuliparidade Infertilidade Terapêutica com Tamoxifeno Terapêutica com estrogénios isolados pós-menopausa Obesidade Síndrome metabólica Idade avançada Raça caucasiana Nível socioeconómico elevado Residência em áreas geográficas mais desenvolvidas Hereditariedade (síndrome de Lynch)

Tabela 2. Fatores de risco para carcinoma do endométrio.

no *feedback* do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, o que se traduz em ciclos anovulatórios. Na ausência de ovulação, o endométrio é exposto continuamente aos estrogénios, sem proteção endometrial da progesterona. Este mecanismo é também responsável pelo aumento do risco de carcinoma do endométrio em mulheres com *Síndrome do Ovário Poliquístico* (SOP).

A *terapêutica com Tamoxifeno*, em mulheres com cancro da mama hormonodependente, também se traduz em aumento do risco de carcinoma do endométrio, por uma ação paradoxal a nível dos recetores de estrogénios endometriais. Este risco é tanto maior quanto maior for a duração e a dose cumulativa do tratamento.

A *terapia hormonal de substituição com estrogénios* isolados também representa potencial de transformação maligna, pelo que, em doentes com útero, deve ser sempre combinada com progestativo.

A história menstrual também está relacionada com a incidência do carcinoma do endométrio, estando descrito um risco aumentado em mulheres com *menarca precoce* e *menopausa tardia*, devido ao maior número de ciclos ovulatórios durante a vida.

A *idade avançada* é um fator de risco importante para cancro do endométrio, dado que a média das idades na data do diagnóstico é de cerca de 60 anos. Mais de 80% dos casos são diagnosticados em mulheres pós-menopausa, com idade superior a 55 anos, e apenas 8% em doentes com idade inferior a 45 anos.

O *ambiente* envolvente aparenta igualmente ter influência no desenvolvimento do cancro do endométrio, que é mais prevalente nos países desenvolvidos. Isto pode ser explicado, em parte, pela obesidade e baixa paridade características destas populações; além disso, a nutrição com abuso de dieta rica em gordura de origem animal, também parece ter influência.

A *síndrome metabólica* está também frequentemente associada ao cancro do endométrio, uma vez que esta se relaciona com obesidade e ambiente crónico de excesso de estrogénios circulantes.

A *história familiar* é um importante fator de risco para carcinoma do endométrio na medida em que este cancro é a mais comum manifestação extraintestinal da síndrome de Lynch (cancro color-retal hereditário não polipoide). Esta síndrome é responsável por 3 a 5% dos casos de cancro do endométrio, surgindo tipicamente em idades mais

precoces. Por outro lado, as doentes com mutação nos genes BRCA1 ou BRCA2, que se traduz em risco aumentado de cancro da mama – ovário, apresentam um risco mais elevado de cancro do endométrio quando comparadas com a população geral, devido não só à mutação genética em si, como também à relação do cancro do endométrio com a hormonoterapia com Tamoxifeno a que uma percentagem importante destas doentes será sujeita.

4. FATORES PROTETORES

A utilização de *contracetivos hormonais combinados* está descrita como fator protetor de cancro do endométrio, devido à proteção endometrial conferida pelo componente progestativo.

Além disso, a *multiparidade* e *amamentação* também são considerados fatores protetores do cancro do endométrio, pelos baixos níveis de estrogénios circulantes característicos destas fases da vida.

O *exercício físico* com o *controlo ponderal* permitem, igualmente, reduzir os níveis de estrogénios em circulação.

O *tabagismo* (atual ou no passado) apresentou efeitos na redução do risco do cancro do endométrio. Trata-se de um mecanismo multifatorial que se relaciona com redução ponderal, menopausa mais precoce e modificação do metabolismo hormonal. No entanto, este hábito tem muitos efeitos nefastos, pelo seu efeito mutagénico carcinogénico, sendo responsável por muitas outras doenças oncológicas como o cancro da laringe, pulmão, bexiga e pâncreas, entre outros, além das graves consequências cardiovasculares.

5. PREVENÇÃO E RASTREIO

A educação alimentar e alteração do estilo de vida podem ser importantes na medida em que muitos dos fatores de risco para o cancro do endométrio são modificáveis, particularmente a obesidade. As doentes com SOP podem beneficiar da perda ponderal, controlo da glicémia (através da atividade física ou farmacológico, com metformina) e terapêutica com progestativo ou contraceptivo hormonal combinado.

A vigilância ecográfica de mulheres assintomáticas, ainda que portadoras de fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma do endométrio, não é recomendada por carecer de evidência clínica. Deste modo, as mulheres pós-menopausa devem ser alertadas para a importância de procurar precocemente cuidados de saúde em caso de hemorragia vaginal.

Apenas está preconizada vigilância regular em doentes com síndrome de Lynch ou portadoras de mutação genética reconhecidamente relacionada com o cancro do endométrio. Neste grupo devem ser realizadas ecografia transvaginal e biópsia endometrial anualmente, a partir dos 30-35 anos de idade. Dado que o risco de desenvolver cancro do endométrio nesta população (síndrome de Lynch) atinge os 40% a 60%, é recomendada a histerectomia profilática após os 40 anos de idade, ou após completarem o projeto reprodutivo. Esta abordagem reduz em 100% o risco de cancro do endométrio. É frequente a realização simultânea de salpingo-ooforectomia bilateral pelo risco de 9-12% de cancro do ovário, nesta população.

6. SINAIS E SINTOMAS

O diagnóstico precoce depende do reconhecimento imediato de uma hemorragia uterina anormal, que pode ser o único sintoma em 80 a 90% de doentes com carcinoma do endométrio.

Em doentes pré-menopausa é necessário manter um alto grau de suspeição perante história de cataménios abundantes ou prolongados, ou hemorragia intermenstrual, uma vez que múltiplas patologias benignas estão associadas a hemorragias uterinas anormais.

Em doentes pós-menopausa, a hemorragia uterina é particularmente alarmante e deve ser investigada, já que 10-15% se devem a carcinoma do endométrio. Em doentes idosas pode ocorrer estenose cervical e, nessas circunstâncias, a hemorragia uterina não se exterioriza, pelo que os sinais iniciais de cancro podem consistir em corrimento vaginal purulento – piometra; corrimento aquoso – hidrorreia; ou corrimento vaginal com vestígios de sangue – hematometra; acompanhados de sensação de peso pélvico.

A doença avançada pode manifestar-se por dor ou peso pélvico, devido ao aumento do volume tumoral e invasão extrauterina.

As doentes com carcinoma seroso ou de células claras frequentemente apresentam sinais e sintomas sugestivos de cancro epitelial do ovário, nomeadamente dor ou peso pélvico, saciedade precoce e distensão abdominal.

7. DIAGNÓSTICO

Perante uma hemorragia uterina anormal, particularmente em mulheres pós-menopausa, é

importante realizar uma história clínica cuidada com registo dos fatores de risco, seguida de um exame ginecológico completo.

À inspeção, as doentes apresentam geralmente vulva e vagina sem alterações, com colo uterino normal, podendo ser observada exteriorização da metrorragia ou corrimento purulento através do orifício externo do colo.

Ao toque vaginal é importante avaliar o tamanho, forma e mobilidade uterina, dor à mobilização do colo, e presença de massas nas regiões anexiais, assim como avaliar a infiltração dos fundos de saco. Pode também ser importante a realização do toque retal para avaliação dos parâmetros.

No entanto, em cerca de 5 a 20% dos casos, o diagnóstico de carcinoma do endométrio é estabelecido em doentes assintomáticas, através de um achado citológico anormal (células glandulares atípicas ou células endometriais) ou achado ecográfico incidental.

8. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

8.1. Ecografia Transvaginal

A ecografia transvaginal é o exame de 1.^a linha perante uma hemorragia uterina anormal. Este exame permite visualizar o endométrio, avaliando a sua textura e limites, presença de espessamento endometrial ou de líquido na cavidade, devendo ser complementado com estudo Doppler para avaliação do padrão do índice de resistência (IR) vascular.

Perante um endométrio com espessura > 4 mm em mulher pós-menopausa, textura heterogénea e limites irregulares, presença de líquido intracavitário ou alterações ao estudo Doppler com vascularização endometrial aumentada e com $IR < 0,5$, é obrigatória a realização de biópsias endometriais.

O valor da avaliação da espessura do endométrio em mulher pré-menopausa é menos significativo devido à sua variação com o ciclo menstrual.

8.2. Histeroscopia diagnóstica e biópsia endometrial dirigida

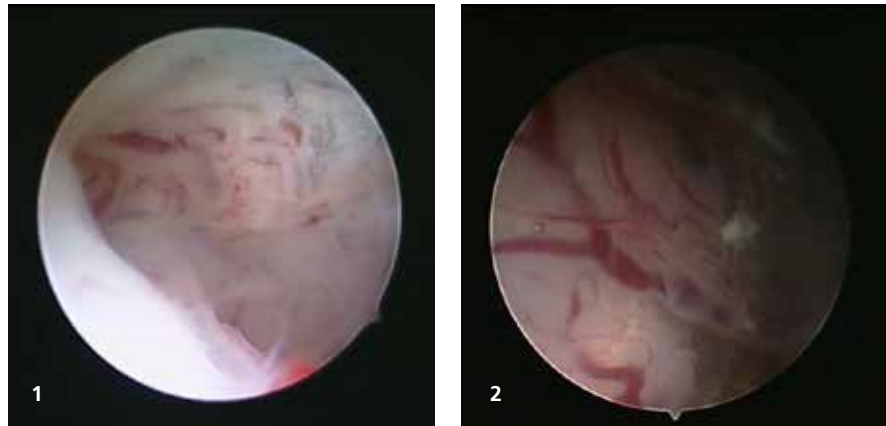
O diagnóstico definitivo do carcinoma do endométrio é histológico. Deste modo, após suspeita clínica e ecográfica deve ser realizada a biópsia endometrial.

A histeroscopia diagnóstica é o exame *gold standard* na observação direta da cavidade uterina e realização de biópsias dirigidas. Trata-se de um exame muito sensível para lesões endometriais focais, permitindo a realização de biópsias dirigidas a todas as lesões suspeitas (Figura 1 e 2).

As doentes que realizam biópsias dirigidas por histeroscopia, apresentam com frequência maior incidência de células neoplásicas no lavado peritoneal (em relação com fluxo retrógrado trans-tubular), no entanto, essas células apresentam baixo potencial maligno, não afetando o prognóstico.

Em centros onde a histeroscopia não está disponível é possível a realização da biópsia endometrial em consultório, utilizando cureta de Pipelle ou pinça de Novak. No entanto, com este método,

Figuras 1 e 2. Imagens de histeroscopia de lesões sugestivas de cancro do endométrio, cujo diagnóstico foi confirmado por biópsia. Ambas as lesões são muito sugestivas de neoplasia maligna do endométrio. Na Figura 1 é predominante o aspeto cerebriforme da lesão; na Figura 2 predomina a vascularização muito acentuada e atípica.



menos de 50% da cavidade é biopsada, por isso, em caso de lesões focais, a biópsia pode ser inconclusiva sendo necessária curetagem para obtenção de uma amostra com maior acuidade diagnóstica.

8.3. Citologia cervical

A citologia cervical não é um método fiável para o diagnóstico de hiperplasia ou cancro do endométrio, uma vez que apenas 30 a 40% das doentes com cancro do endométrio apresentam alterações no resultado da citologia cervical. No entanto, perante um resultado como células endometriais atípicas, células glandulares atípicas, ou células de significado indeterminado, em citologia cervical de rotina, é necessário excluir cancro do endométrio como causa desses achados.

8.4. Avaliação da extensão tumoral

No pré-operatório, deve ser realizada a radiografia do tórax. Trata-se de um exame universalmente disponível, de baixo custo, que

permite detetar doença metastática pulmonar, que, apesar de ser rara em estádios precoces da doença, quando presente tem um elevado impacto no prognóstico da doente.

A ressonância magnética (RM) pélvica permite avaliar a extensão local do carcinoma do endométrio, nomeadamente em termos de invasão do miométrio, paramétrios e extensão tumoral ao colo, bexiga ou reto (Figura 3).

Perante a suspeita de doença mais avançada, outros exames de imagem são necessários para



Figura 3. Imagem de ressonância magnética de cancro do endométrio com mais de 50% de invasão do miométrio (setas).

clarificar a extensão tumoral e permitir o planeamento da cirurgia e restante terapêutica.

A tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica e a tomografia por emissão de positrões (PET) são exames importantes na presença de doença de alto grau, para avaliar a disseminação linfática e doença metastática.

Pode também ser necessário o recurso à cistoscopia ou retossigmoidoscopia / colonoscopia, na suspeita de invasão do sistema geniturinário ou gastrointestinal, respetivamente.

9. VIAS DE DISSEMINAÇÃO

São múltiplas as vias de disseminação possíveis do cancro do endométrio. Os tumores do tipo 1 disseminam, por ordem de frequência, por:

- Invasão direta** – invasão progressiva do miométrio em direção à serosa, podendo envolver o colo uterino ou as tubas uterinas. Na doença avançada, pode ocorrer invasão do reto, bexiga, vagina e ligamento largo;
- Disseminação linfática** – das cadeias pélvica e para-aórtica;
- Disseminação hematogénea** – responsável por metastização à distância, sobretudo

pulmonar, e menos frequentemente hepática, cerebral ou óssea;

Disseminação peritoneal – por transporte retrógrado transtubar. Este último tipo de disseminação tem baixo potencial maligno, verificando-se, na maioria dos casos, o desaparecimento rápido da maior parte das células encontradas na cavidade peritoneal.

Os carcinomas serosos e de células claras, do tipo 2, apresentam maior capacidade para invasão extrauterina por via linfática e disseminação peritoneal.

10. FATORES DE PROGNÓSTICO

O carcinoma do endométrio apresenta um espectro de comportamento muito variável dependendo do seu tipo histológico. A maioria das doentes apresenta adenocarcinoma endometriode cujo curso é indolente. No entanto, alguns tipos histológicos apresentam comportamento muito mais agressivo. Além do tipo histológico, também o grau de diferenciação é importante preditor do risco de disseminação tumoral (Tabela 3).

Grau	Definição
G1	Carcinoma bem diferenciado, com ≤ 5% de padrão sólido de crescimento tumoral
G2	Carcinoma moderadamente diferenciado, com 6% – 50% de padrão sólido de crescimento tumoral
G3	Carcinoma indiferenciado com > 50% de padrão sólido de crescimento tumoral

Tabela 3. Critérios histopatológicos para definir grau de diferenciação do cancro do endométrio.

O grau de diferenciação histológica do carcinoma do endométrio, definido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), baseia-se no padrão de crescimento sólido tumoral e classifica-se de 1 a 3. As lesões de grau 1 (G1) correspondem ao adenocarcinoma bem diferenciado, indolente, com baixo risco de invasão extrauterina e recorrência; os tumores G2 são moderadamente diferenciados e apresentam um prognóstico intermédio; os carcinomas G3 são pouco diferenciados ou indiferenciados, apresentando comportamento agressivo e elevado risco de invasão extrauterina e ganglionar.

A maioria das doentes com cancro do endométrio apresentam lesões G1 ou G2, sendo encontradas lesões G3 em 15 a 20% dos casos. Deste modo, o prognóstico é relativamente favorável, com elevada taxa de sobrevivência global e livre de doença aos 5 anos.

Além do grau de diferenciação, outros elementos incorporados no sistema de estadiamento da FIGO estão relacionados com o prognóstico e risco de recorrência da doença, nomeadamente: o grau de atipia nuclear, invasão do miométrio, invasão glandular e do estroma cervical, invasão vaginal e dos anexos, invasão dos espaços linfovasculares e presença de metástases à distância. Destes, isoladamente, o grau histológico é o fator prognóstico mais importante, seguido de profundidade da invasão do miométrio. Deste modo, os tumores endometrioides, bem diferenciados sem invasão do miométrio têm bom prognóstico com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de cerca de 95%, enquanto doentes com carcinoma indiferenciado com invasão profunda do miométrio têm uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de apenas 20%.

11. ESTADIAMENTO

De acordo com a FIGO, o estadiamento do cancro do endométrio é cirúrgico e baseado na classificação TNM (Tabela 4).

O estadiamento completo exige a histerectomia e ressecção de toda a doença macroscópica ou lesões suspeitas, com realização de salpingo-ooforectomia bilateral, assim como linfadenectomia pélvica e para-aórtica com lavado peritoneal, para avaliação da disseminação loco-regional do tumor, particularmente na doença de alto grau ou carcinoma não endometriode.

12. TRATAMENTO

O tratamento primário do carcinoma do endométrio é cirúrgico. Na maioria dos casos, uma histerectomia com salpingo-ooforectomia bilateral é suficiente, já que 73% das doentes são diagnosticadas no estágio I. Na presença de doença de baixo risco não há qualquer benefício em realizar procedimentos complementares ou mais alargados. No entanto, perante doença mais avançada pode ser necessário realizar abordagens mais agressivas.

A biópsia de gânglio sentinela pode permitir um estadiamento adequado com minimização da morbilidade associada a linfadenectomia desnecessária.

A abordagem cirúrgica pode ser feita por laparotomia, laparoscopia ou robótica, de acordo com experiência do cirurgião, sem diferenças em termos de eficácia ou segurança do procedimento. No entanto, a laparoscopia e robótica permitem um tempo de recuperação pós-operatória mais

Estadiamento do Cancro do Endométrio (FIGO)	
Estádio	Características
I	Tumor confinado ao corpo do útero ^a
IAa	Ausência de invasão do miométrio, ou invasão < 50% do miométrio
IBa	Invasão do miométrio ≥ 50%
II	Tumor invade o estroma cervical, mas sem extensão extrauterina ^{a,b}
III	Invasão local e/ou regional do tumor ^a
IIIAa	Tumor invade a serosa do corpo uterino e/ou invasão anexial ^c
IIIBa	Envolvimento tumoral da vagina e/ou paramétrios ^c
IIICa	Metastização linfática pélvica ou para-aórtica ^c
IIIC1a	Invasão dos gânglios linfáticos pélvicos
IIIC2a	Invasão dos gânglios linfáticos para-aórticos, na presença ou ausência de invasão linfática pélvica
IV	Invasão tumoral da bexiga e/ou mucosa retal, com ou sem metastização à distância ^a
IVAa	Invasão tumoral da bexiga e/ou mucosa retal
IVBa	Metastização tumoral à distância, incluindo metástases intra-abdominais e/ou gânglios linfáticos inguinais positivos

^a Independentemente de ser G1, G2 ou G3
^b O envolvimento glandular endocervical isolado, sem invasão do estroma, deve ser considerado estágio I e não estágio II.
^c Citologia positiva deve ser reportada isoladamente, sem modificar o estadiamento.

Tabela 4. Estadiamento do cancro do endométrio (FIGO). Adaptado de *Amant F, Mirza MR, Koskas M, et al. Cancer of the corpus uteri. Int J Gynecol Obstet 2015; 131:96-104.*

curto, com menor tempo de permanência hospitalar, e, consequentemente, menor morbilidade.

A histerectomia vaginal também pode ser uma opção cirúrgica em doentes com tumores no estágio inicial e comorbilidades que contraindicam estadiamento cirúrgico.

As contraindicações ao estadiamento cirúrgico são: doentes jovens ou perimenopausa com adenocarcinoma endometrioide G1, associado a hiperplasia endometrial com atipia, com invasão do miométrio < 50%; doentes com múltiplas comorbilidades e alto risco cirúrgico; ou doença irresssecável.

No primeiro grupo, caso a doente pretenda preservar a fertilidade, é possível um

tratamento conservador com progestativos em altas doses, seguido de vigilância regular com biópsias endometriais. Neste caso, a gravidez deve ocorrer dentro do menor tempo possível e o tratamento cirúrgico realizado imediatamente após o parto. As doentes do segundo grupo, podem ser tratadas com histerectomia apenas, ou, em caso de risco cirúrgico muito elevado, radioterapia exclusiva. Neste caso, os resultados são inferiores em termos de sobrevivência, com taxas de sobrevivência aos 5 anos, 10 a 15% inferiores às taxas de sobrevivência das doentes submetidas a tratamento cirúrgico. Perante doentes com tumor irresssecável, está indicada radioterapia paliativa.

A radioterapia adjuvante está recomendada em situações de doença de risco intermédio a alto, com invasão profunda do miométrio ou invasão linfática, sendo essencial no aumento da taxa de sobrevivência destas doentes. Esta pode ser realizada por braquiterapia e/ou radioterapia pélvica externa.

A quimioterapia está reservada a casos de cancro nos estádios avançados (III ou IV) ou recorrência da doença com disseminação sistémica.

13. FOLLOW-UP

No estágio I a cirurgia é curativa, sem necessidade de terapêutica adjuvante. Assim, a vigilância com exame ginecológico completo a cada 3-4 meses, durante 2 anos subsequentes à cirurgia, seguida de controlo anual é suficiente para detetar eventual recorrência pélvica da doença. Sempre que indicado, a vigilância clínica pode ser complementada com controlo imagiológico por TC ou RM pélvica.

A avaliação do marcador tumoral CA-125 é particularmente importante em doentes com carcinoma seroso papilar do endométrio ou em doentes que apresentavam este marcador elevado à data do diagnóstico.

14. PROGNÓSTICO

A taxa de sobrevivência do carcinoma do endométrio aos 5 anos é, globalmente, de 80%, cerca de 85% no estágio I, 75% no estágio II, 45% no estágio III e 20% no estágio IV.

Bibliografia

- Amant F, Mirza MR, Koskas M, et al. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2015; 131:96–104.
- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(1):16–41.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 31.
Cancro do Ovário

31

Sofia Custódio

ORCID iD <http://orcid.org/0000-0003-2639-1444>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_31

1. INTRODUÇÃO

Os carcinomas do ovário, da trompa e do peritoneu partilham muitas semelhanças em termos de patogénese, apresentação clínica e tratamento.

O cancro do ovário é o 7.º cancro mais comum na mulher e o 3.º cancro ginecológico mais frequente a nível mundial, seguindo-se ao cancro do colo uterino e ao cancro do endométrio.

O diagnóstico do cancro do ovário é histológico e o estadiamento é cirúrgico.

Cerca de 75% dos cancros do ovário são diagnosticados nos estádios III e IV, dada a inexistência de sintomas específicos e de rastreio eficaz. O diagnóstico precoce é, consequentemente, difícil e a maioria das vezes ocasional (ecografia ginecológica de rotina).

O prognóstico é reservado, constituindo os carcinomas do ovário, trompa e peritoneu os cancros mais letais na mulher, com elevado *ratio* mortalidade/incidência.

A disseminação do cancro do ovário é essencialmente por via peritoneal (carcinomatose) e por via linfática.

2. FATORES DE RISCO/PROTETORES

A epidemiologia do cancro do ovário é multifacetada, com fatores genéticos, reprodutivos e ambientais que exercem uma influência direta ou indireta sobre a carcinogénese das gónadas (Tabela 1).

Fatores hereditários

Antecedentes pessoais ou familiares de cancro da mama, do ovário, do endométrio, do cólon tais como as síndromes hereditárias de transmissão autossómica dominante como HBOC (*Hereditary Breast Ovarian Cancer*) constituídas pelo cancro hereditário da mama e ovário, associado às mutações dos genes BRCA1 e BRCA2, a síndrome de Lynch e a síndrome de Li-Fraumeni, entre outras. O cancro hereditário corresponde a 5 a 10% de todos os cancros do ovário. Comparativamente com o cancro esporádico, o cancro hereditário é diagnosticado, em média, 10 anos mais cedo.

Nuliparidade/Infertilidade

O risco acrescido de cancro do ovário nas mulheres nulíparas poderá refletir uma

Fatores de risco	Fatores protetores
Hereditariedade	Contracetivos hormonais
Nuliparidade/Infertilidade	Laqueação tubar/Salpingectomia
Endometriose	Multiparidade
Terapêutica hormonal de substituição	
Uso de talco	
Obesidade	
Raça branca	

Tabela 1. Fatores executantes na carcinogénese do epitélio ovário.

associação entre este cancro e a infertilidade; no entanto, estudos recentes sugerem que este ligeiro aumento do risco poderá estar associado a determinados fármacos utilizados no tratamento da infertilidade. O risco parece estar fundamentalmente associado a situações que aumentem o número de ovulações como a nuliparidade ou primeira gravidez após os 30 anos.

Terapêutica hormonal da menopausa

A estimulação gonadotrófica poderá constituir um fator de risco no desenvolvimento de cancro do ovário. A terapêutica hormonal da menopausa, ao reduzir os níveis elevados de gonadotrofinas hipofisárias da mulher na pós-menopausa, deveria teoricamente diminuir o risco de cancro do ovário. No entanto, os estudos são controversos e contraditórios, verificando-se um aumento significativo do risco relativo de cancro do ovário nas mulheres a quem havia sido prescrito terapêutica hormonal e uma relação direta entre a duração da terapêutica e o aumento desse risco em alguns destes estudos.

Endometriose

Alguns estudos demonstraram uma relação entre a presença de endometriose e o aparecimento de cancro do ovário, nomeadamente do tipo endometriode ou de células claras, variando a frequência desta associação entre 0,7 e 8%. Esta associação poderá ser explicada pelas semelhanças etiopatogénicas entre as duas entidades que partilham os mesmos fatores de risco.

Talco

O uso de talco cosmético no períneo, quer em loções de higiene íntima, quer em pensos

higiénicos ou preservativos foi incriminado como fator de risco para o cancro do ovário; o talco pode estar contaminado com quantidade significativa de asbestos e, por via ascendente, atingir os ovários e promover a transformação neoplásica.

Obesidade

Mulheres com um índice de massa corporal (IMC) superior ao percentil 85 apresentam um risco duplo de cancro do ovário em comparação com mulheres com IMC no percentil 30. Considerando que uma relação cintura-anca elevada pode estar associada a hiperandrogenismo e síndrome do ovário poliquístico, estas duas condições patológicas podem estar relacionadas com o risco acrescido observado.

Contraceptivos hormonais

O uso de contraceção hormonal combinada reduz o risco de cancro do ovário de 30 a 60% dependendo do tempo de utilização. Este efeito protetor relacionado com a diminuição do número de ovulações é um dos achados mais consistentes e melhor estabelecidos na determinação dos fatores de risco / fatores protetores e na própria epidemiologia do cancro do ovário.

Multiparidade

A gravidez é um fator protetor para o cancro do ovário por diminuir o número de ovulações. As mulheres múltiparas apresentam um decréscimo de cerca de 30% de risco em comparação com as nulíparas. A paridade foi o único fator da vida reprodutiva que mostrou uma associação consensual, significativa e independente com o cancro do ovário.

Laqueação tubar e salpingectomia

Numerosos estudos têm demonstrado uma redução do risco de desenvolvimento de cancro do ovário, variando entre 30 e 65%, após a laqueação tubar. Este efeito protetor foi igualmente verificado nas mulheres com mutações no gene BRCA1. Dois mecanismos podem ser responsáveis por este efeito protetor: a) a obliteração tubar diminui o acesso de carcinogénios ambientais ao ovário (via ascendente) e b) a atividade ovulatória diminui após a cirurgia, como consequência de alterações circulatórias locais. Com os novos conceitos sobre carcinogénese do cancro do ovário em que as trompas têm um papel determinante na génese de alguns tumores epiteliais, a salpingectomia bilateral tornou-se um procedimento recomendável na prevenção do cancro do ovário.

3. MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

A hipótese de que o cancro epitelial do ovário teria origem no epitélio de superfície do ovário, após um processo de metaplasia mülleriana, é explicada por várias teorias:

A **teoria da ovulação incessante** com disrupção cíclica do epitélio de superfície do ovário, exposto assim a um ambiente inflamatório e *stress* oxidativo levando a uma lesão do ADN (ácido desoxirribonucleico), ativando mecanismos de reparação, originando quistos de inclusão cortical e transformação neoplásica.

A **teoria das gonadotrofinas** com a transformação maligna induzida pela estimulação estrogénica secundária à exposição excessiva às gonadotrofinas, esta hipótese é apoiada pelo facto de os quistos de inclusão estarem presentes

igualmente em situações anovulatórias como na síndrome do ovário poliquístico

A **teoria hormonal** que defende a influência dos androgénios na proliferação do epitélio de superfície do ovário.

Estas teorias não se excluem, pelo contrário, suportam o papel pró-inflamatório do processo fisiológico da ovulação, potencialmente mutagénico.

No entanto, uma **nova teoria** cada vez mais aceite, defende que a origem dos cancros epiteliais do ovário está no epitélio tubário das fimbrias; este epitélio tubário estaria exposto a um *stress* oxidativo devido ao microambiente inflamatório do processo ovulatório, promovendo a seleção de células com mutação no p53 e originando STIC (*serous tubal intraepithelial carcinoma*) que se desprendem e se implantam no ovário ou no peritoneu.

Esta teoria apoia-se nas seguintes evidências:

- Presença de STIC em $\geq 50\%$ dos casos de carcinomas do ovário de alto grau
- Presença de mutações TP53 idênticas nas STIC e no carcinoma do ovário
- Presença de STIC em salpingectomias profiláticas na ausência de carcinoma do ovário
- Aumento da expressão de oncogenes nas STIC (*cyclin E1*, *RSf-1*, *fatty acid synthase*) que têm sobre-expressão no carcinoma do ovário de alto grau
- Perfis de expressão genética e imuno-histoquímica do carcinoma do ovário de alto grau assemelham-se mais com o epitélio das trompas do que com o de superfície do ovário

Consideram-se então duas vias moleculares distintas para o carcinoma epitelial do ovário permitindo classificar este carcinoma em dois tipos com base em características clínicas, histopatológicas, moleculares e genéticas:

Tipo 1: um processo de transformação maligna gradual, incluindo, por exemplo, o carcinoma seroso de baixo grau, o carcinoma endometriode de baixo grau, o carcinoma mucinoso, cujas lesões precursoras no ovário são conhecidas (tumor seroso *borderline*, endometrioma, tumor mucinoso *boderline*) e geralmente apresentam-se em estádios iniciais com uma progressão clínica lenta.

Tipo 2: um desenvolvimento tumoral rápido e comportamento agressivo, geralmente diagnosticado em estádios avançados como o carcinoma seroso de alto grau, o carcinoma endometriode de alto grau, o carcinoma indiferenciado; a lesão precursora é ainda desconhecida na maioria dos casos, à exceção do epitélio tubário que é apontado como o local de origem dos carcinomas epiteliais de alto grau do ovário. A mutação no p53 é frequente nestes casos.

4. VIAS DE DISSEMINAÇÃO

O cancro do ovário tem uma disseminação sobretudo peritoneal e linfática, sendo a disseminação hematogénica mais rara.

Na disseminação peritoneal, as células tumorais fixam-se com facilidade na superfície do peritoneu formando nódulos peritoneais e dando

origem à carcinomatose peritoneal; na cirurgia do cancro do ovário iniciamos o procedimento com a citologia peritoneal à procura de células tumorais no lavado peritoneal, sendo uma citologia positiva para células neoplásicas um fator de mau prognóstico já que significa disseminação.

Na extensão linfática, a disseminação ocorre para os gânglios linfáticos pélvicos e lomboaórticos. A probabilidade de invasão linfática aumenta com o estágio da doença e a linfadenectomia pélvica e para-aórtica fazem também parte integrante da cirurgia do cancro do ovário.

A disseminação hematogénica é rara, implicando um estágio IV com metastização à distância, geralmente visceral (pulmonar, hepática, entre outras).

5. ANATOMIA PATOLÓGICA E CLASSIFICAÇÃO FIGO

5.1. Tumores Epiteliais

Cerca de 90% dos tumores primitivos do ovário têm origem no epitélio celómico, de superfície, que cobre os ovários.

Os tumores epiteliais do ovário podem ser benignos, de baixo potencial de malignidade (*borderline*) ou malignos.

Os grandes grupos dos tumores epiteliais do ovário, segundo a classificação histológica da Organização Mundial de Saúde (OMS 2014) são os seguintes:

- Serosos
- Endometrioides
- Mucinosos

- Células claras
- Brenner
- Seromucinosos
- Indiferenciados

Tumores raros, tais como o carcinoma de pequenas células (de tipo hipercalcémico e de tipo pulmonar).

5.2. Tumores não epiteliais

Os tumores não epiteliais do ovário representam cerca de 10% de todos os tumores malignos do ovário e constituem um conjunto heterogêneo com vasto espectro de morfologias. São mais frequentes em mulheres jovens pelo que a questão de preservação da fertilidade deverá ser sempre um aspeto a considerar na abordagem terapêutica destas doentes.

Os tumores não epiteliais do ovário podem igualmente ser benignos, *borderline* ou malignos.

Os grandes grupos de tumores não epiteliais, segundo a classificação histológica adaptada da Organização Mundial de Saúde (OMS 2014) são os seguintes:

- Tumores dos cordões sexuais e estroma: puros ou mistos, tumores da granulosa, tumores de Sertoli/Leydig, entre outros;
- Tumores de células germinativas: disgerminomas, teratomas, entre outros.

6. ESTADIAMENTO FIGO

O estadiamento (FIGO 2014) do cancro do ovário, trompa ou peritoneu é cirúrgico após

laparotomia exploradora. No entanto, a avaliação pré-operatória deverá excluir a presença de doença extraperitoneal.

Se existir contraindicação à cirurgia ou houver indicação para quimioterapia neoadjuvante, o estágio é definido com base nos dados imagiológicos nomeadamente na TAC, RM ou laparoscopia diagnóstica.

Estadiamento FIGO (ovário e trompa) 2014:

Estádio I – Tumor limitado aos ovários ou trompas

IA – Tumor limitado a um ovário (cápsula intacta) ou trompa, ausência de tumor na superfície ovárica ou tubária, ausência de células malignas na ascite ou lavado peritoneal

IB – Tumor limitado a ambos os ovários (cápsulas intactas) ou trompas, ausência de tumor na superfície ovárica ou tubária, ausência de células malignas na ascite ou lavado peritoneal

IC – Tumor limitado a um ou ambos ovários ou trompas com qualquer um dos seguintes:

IC1 – Rotura intraoperatória; **IC2** – Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor à superfície ovárica ou tubária; **IC3** – Células malignas presentes na ascite ou no lavado peritoneal

Estádio II – O tumor envolve um ou ambos ovários ou trompas com extensão pélvica (abaixo do anel pélvico)

IIA – Extensão e/ou implantes no útero e/ou trompas e/ou ovários

IIB – Extensão a outros tecidos pélvicos intraperitoneais

Estádio III – O tumor envolve um ou ambos os ovários, ou trompas, com disseminação peritoneal

comprovada citologicamente ou histologicamente para o peritoneu fora da pelve e/ou metastização ganglionar retroperitoneal

IIIA – Metastização para os gânglios retroperitoneais com ou sem envolvimento peritoneal microscópico além da pelve

IIIB – Metástases peritoneais macroscópicas além do anel pélvico com maior dimensão ≤ 2 cm, com ou sem metastização dos gânglios retroperitoneais

IIIC – Metástases peritoneais macroscópicas além do anel pélvico com maior dimensão > 2 cm, com ou sem metastização dos gânglios retroperitoneais

Estádio IV – Metastização à distância excluindo a peritoneal

IV A – Derrame pleural com citologia positiva

IV B – Metastização para órgãos extra-abdominais (incluindo os gânglios inguinais ou outros fora da cavidade abdominal)

7. AVALIAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICA

7.1. História e Exame Clínico

Registo da idade da doente, antecedentes pessoais e familiares e sintomatologia como astenia, anorexia, perda de peso, dores, alterações do trânsito gastrointestinal, alterações gínitourinárias, aumento do volume abdominal, entre outros.

Avaliação do estado geral da doente, exame ginecológico com toque vaginal e/ou retal e palpação abdominal à procura de massas pélvicas/abdominais ou ascite.

7.2. Exames Complementares de Diagnóstico

Marcadores tumorais

O CA 125 é o marcador de referência para o cancro do ovário epitelial, não é usado como rastreio por ter uma sensibilidade e especificidade baixas, é usado sobretudo na vigilância do cancro do ovário tratado – a primeira avaliação deverá ser feita antes da cirurgia de qualquer massa anexial suspeita e o seu valor está, geralmente, associado ao volume tumoral.

Outros marcadores tumorais como o CA 19.9 e o CEA devem ser avaliados de forma sistemática para ajudar no diagnóstico diferencial com neoplasias do tubo digestivo, a relação CA 125/CEA é particularmente útil, se for igual ou inferior a 25, o estudo do tubo digestivo é obrigatório; nos tumores não epiteliais, os marcadores β -HCG e AFP também são utilizados.

Ecografia abdominopélvica

A ecografia transvaginal eventualmente associada à transabdominal, é indispensável na avaliação das doentes com massa anexial, permitindo caracterizar a formação anexial e fazer um diagnóstico diferencial entre tumor benigno ou maligno; o exame Doppler é um complemento fundamental da ecografia por permitir avaliar a presença de neovascularização nas formações malignas, apresentando, neste caso, um índice de resistência inferior a 0,5 ($IR < 0,5$) no Doppler a cores (Figura 1).

Características ecográficas de massa complexa tais como tumor sólido ou misto com componente sólido $> 50\%$, com septos espessos (> 3 mm), parede espessada com vegetações, aumento



Figura 1. Cistadenocarcinoma do ovário em ecografia transvaginal. Tumor anexial direito com 95 mm de maior diâmetro, ecoestrutura heterogênea, com componente líquido e sólido e vascularização acentuada intratumoral com vasos atípicos.

do fluxo sanguíneo, bilateralidade e presença de ascite, são indicativas de tumor maligno.

TC abdominopélvica

A TC abdominopélvica com administração de contraste endovenoso é o estudo radiológico de primeira linha para o estadiamento pré-terapêutico do carcinoma do ovário, permite avaliar a extensão da doença permitindo planejar melhor a cirurgia e identificar os critérios de irresssecabilidade do tumor o que implica a impossibilidade de realizar uma cirurgia de máximo esforço R0, ou seja, sem tumor residual visível (Tabela 2).

RM abdominopélvica

A eficácia da TC e da RM no estadiamento pré-terapêutico do carcinoma do ovário tem sido documentada como idêntica. No entanto, a RM é uma técnica radiológica menos disponível, com custo elevado, exigindo maior tempo de realização e de interpretação, apresentando também limitações na aquisição integral do abdômen e da pélvis

com imagens de alta resolução. Assim sendo, segundo as normas da ESUR (*European Society of Urogenital Radiology*) e do ACR (*American College of Radiology*), a realização de RM para o estadiamento pré-terapêutico do carcinoma do ovário só deve ser efetuada se a mulher estiver grávida, se existir contraindicação para a administração de contraste iodado endovenoso, ou se os achados da TC forem inconclusivos.

Confirmação histológica

Perante uma suspeita de cancro do ovário temos que ter uma confirmação histológica. Se os exames imagiológicos mostrarem uma doença em fase inicial optamos pela realização de uma laparotomia exploradora com estudo extemporâneo, para confirmar a malignidade, seguido de cirurgia de máximo esforço (R0). Por outro lado, se a doença estiver numa fase avançada com critérios de irresssecabilidade, optamos pela realização de laparoscopia diagnóstica com biópsias da massa tumoral.

Doença retroperitoneal pré-sagrada
Adenomegalias acima do hilo renal
Invasão da parede abdominal
Metástases hepáticas intraparenquimatosas e subcapsulares
Implantes > 2 cm: diafragma, retrocavidade dos epíploon, hilo, ligamento falciforme, fossa vesicular, ligamento gastro-hepático, gastroesplênico e raiz do mesentério

Tabela 2. Critérios imagiológicos de irressecabilidade.

8. TRATAMENTO

O tratamento é principalmente cirúrgico consolidado com quimioterapia adjuvante.

8.1. Tratamento cirúrgico

A primeira abordagem terapêutica deve ser cirúrgica sempre que possível, considerando os múltiplos benefícios associados como diagnóstico (estudo histológico), prognóstico (estadiamento cirúrgico segundo a classificação da FIGO) e terapêutico com a redução tumoral de máximo esforço com R0 (sem tumor residual macroscópico) como objetivo.

Doença limitada à pélvis (Estádio I e II)

Avaliação minuciosa da cavidade abdominal-pélvica para calcular a extensão da doença, citologia peritoneal, biopsia tumoral para estudo histológico extemporâneo. Em segundo tempo, realiza-se a cirurgia de redução tumoral de máximo esforço com histerectomia total, anexectomia bilateral, omentectomia total, linfadenectomia pélvica e lomboaórtica, biópsias peritoneais e apendicectomia nos tumores mucinosos.

Doença avançada (Estádio III)

O máximo esforço cirúrgico é regra com o objetivo de obter R0 e são realizadas histerectomia total e anexectomia bilateral, omentectomia total e remoção da doença metastática das superfícies peritoneais e intestino, bem como dos gânglios aumentados de volume, podendo ser necessário a realização de peritonectomia, esplenectomia, ressecções intestinais ou de outras vísceras e, eventualmente, exenterações pélvicas e hepatectomia segmentar.

Doença irressecável

A cirurgia consiste apenas em realizar biópsias para caracterização histológica do tumor.

Cirurgia de intervalo

Nas situações de doença avançada em que a cirurgia inicial seria incompleta, inicia-se com quimioterapia neoadjuvante e posterior cirurgia de intervalo com o objetivo R0 (após 3 ciclos de quimioterapia com resposta confirmada por TC) e, posteriormente, completa-se o tratamento adjuvante com mais 3 ciclos de quimioterapia.

Cirurgia conservadora

A cirurgia conservadora consiste na preservação do ovário e/ou útero com o objetivo

de preservar a fertilidade. Pode ser efetuada em situações particulares, em mulheres com menos de 40 anos com desejo de ter filhos e com tumores de bom prognóstico como os *borderline* e com tumores invasivos num estágio inicial, especificamente no estágio IA com grau de diferenciação I/II e no estágio IC com elevado grau de diferenciação (G1) unilateral. Devemos excluir deste tipo de procedimento os tumores invasivos G3, incluindo células claras, estágio I bilateral, ou superior ao estágio I.

Quimioterapia

A quimioterapia é um componente essencial do tratamento do carcinoma do ovário. Atualmente, as terapêuticas alvo como os anticorpos anti-VEGF, têm ganho um papel cada vez mais relevante, quer em contexto paliativo, quer em adjuvante.

A quimioterapia adjuvante é baseada em sais de platina e, classicamente, o tratamento adjuvante após a cirurgia completa com 6 ciclos de quimioterapia é curativo.

A quimioterapia neoadjuvante é igualmente baseada em sais de platina e tem como objetivo a redução das massas tumorais, de forma a permitir uma cirurgia de intervalo o mais completa possível.

A quimioterapia paliativa é reservada à doença recidivante e o protocolo da quimioterapia a selecionar deve ser baseado na sensibilidade aos sais de platina.

Radioterapia

A radioterapia não está indicada no tratamento primário ou adjuvante do carcinoma do ovário. Pode ser usada, raramente, com fins paliativos em doença localizada e sintomática.

Hormonoterapia

A hormonoterapia pode ser usada na doença recidivante e em doentes sem condições para quimioterapia, mas com resultados modestos.

Imunoterapia

Verificou-se nos últimos anos, um desenvolvimento de novas terapêuticas-alvo no carcinoma do ovário nomeadamente a nível da angiogénese, dos mecanismos de reparação do ADN, das vias de sinalização FOXM1, PI3K e Ras/Raf, do recetor de folato, em alvos do sistema imunitário e em citocinas. Estas novas armas terapêuticas apresentaram resultados promissores como o bevacizumab, um antiangiogénico, com impacto no intervalo livre de doença e na sobrevivência global ou os inibidores da PARP como o olaparib que tem um papel importante nas mulheres com carcinoma do ovário portadoras de mutações nos genes BRCA1/2.

9. VIGILÂNCIA

A vigilância das doentes com cancro do ovário apoia-se no exame clínico e CA 125, ou outro marcador tumoral alterado à data do diagnóstico, outros exames complementares serão solicitados de acordo com a situação clínica (aparecimento de sinais e/ou sintomas).

O intervalo das consultas de vigilância é de 3 meses no 1.º e 2.º ano, de 4 meses no 3.º ano, de 6 meses no 4.º e 5.º ano e posteriormente de forma anual.

A TC abdominopélvica não deve ser realizada por rotina, mas sim quando existe evidência clínica de recorrência ou aumento do CA 125 que

Redução tumoral cirúrgica
Estádio FIGO
Tipo histológico
Grau de diferenciação
Resposta à quimioterapia
CA 125
Idade e estado geral da doente

Tabela 3. Fatores de prognóstico do cancro do ovário.

sugiram doença em progressão. Na suspeita de metastização à distância, a PET-CT deverá ser realizado.

10. FATORES DE PROGNÓSTICO

O êxito da cirurgia de redução tumoral inicial de máximo esforço constitui o principal fator de prognóstico no cancro do ovário. Uma cirurgia R0 está associada a um aumento da sobrevivência global e do intervalo livre de doença.

No entanto, outros fatores de prognóstico apresentam-se também relevantes como: a) o tipo histológico, sendo que os cancros epiteliais serosos malignos são de pior prognóstico enquanto os mucinosos são de melhor prognóstico, b) o grau de diferenciação, sendo que os cancros indiferenciados (G3) são de pior prognóstico, c) a resposta à quimioterapia apresenta-se como um fator preditivo de maior relevo e d) a cinética do marcador CA 125 é igualmente relevante, ocorrendo a sua normalização se houver redução tumoral total na cirurgia (Tabela 3).

Bibliografia

Ayhan A. et al. (2017). Textbook of Gynaecological Oncology, 4th Edition. ESGO Golden Edition.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer, 2018.

Casanova R. et al (2019). Beckmann and Ling’s Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.

Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Kurman RJ, Shih IeM. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. Am J Pathol 2016; 186(4):733-747.

Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, et al. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. Am J Obstet Gynecol 2008; 198:351-356.

Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. Int J Gynecol Cancer 2017;27(7), 1534-1542.

Capítulo 32.
Prolapso Urogenital

32

Sara Campos

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-6271-4290>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_32

As disfunções ou defeitos do pavimento pélvico são alterações da estática do pavimento pélvico que resultam de uma falência das estruturas de suporte – músculos, fáscias e ligamentos. Estas alterações podem resultar quer em disfunções miccionais ou defecatórias – como situações de incontinência –, quer em situações de prolapso dos órgãos pélvicos, em que estes órgãos, perdendo o seu suporte, descem através do hiato urogenital podendo vir a exteriorizar-se através do introito vaginal.

Estas alterações não estão, na sua maioria, associadas a um aumento da mortalidade, mas têm um impacto negativo importante na qualidade de vida das doentes, interferindo no seu bem-estar físico, social, sexual e psicológico, pelo que merecem um diagnóstico e tratamento cuidadoso.

1. PREVALÊNCIA

A prevalência do prolapso dos órgãos pélvicos (POP) é difícil de estimar, pois a maioria dos POP podem ser assintomáticos. Estima-se que uma mulher tem um risco cumulativo de 12% de vir a ser submetida a algum tipo de cirurgia de correção de POP ao longo da sua vida. Se o prolapso for pesquisado na consulta de rotina, mesmo em mulheres assintomáticas, estima-se que 30 a 65% apresentem um prolapso anatomicamente significativo. No entanto, se nos basearmos nos sintomas das doentes, só 3 a 6% das mulheres se queixarão espontaneamente ao seu médico assistente.

2. FATORES DE RISCO

Os fatores de risco identificados para a ocorrência de POP estão descritos na Tabela 1.

3. FISIOPATOLOGIA

Os órgãos pélvicos são suportados por um conjunto de ligamentos, fáscias e músculos que constituem o pavimento pélvico. Entre eles, podemos nomear os ligamentos uterossagrados e cardinais, diafragma urogenital e fáscia endopélvica e músculos elevadores do ânus, respetivamente.

Cada um destes componentes desempenha a sua função no suporte destes órgãos. Sempre que há uma fragilidade ou traumatismo que culmine

Fatores de risco para prolapso dos órgãos pélvicos
Gravidez
Partos vaginais
Menopausa
Idade
Hipoestrogenismo
Situações de aumento crónico da pressão intra-abdominal
Doença pulmonar obstrutiva crónica
Obstipação
Obesidade
Traumatismo do pavimento pélvico
Fatores genéticos
Raça
Doenças do tecido conjuntivo
Espinha bífida

Tabela 1. Fatores de risco para prolapso dos órgãos pélvicos. Adaptado de baseado em outras ocorrências ao longo da obra, alterar para «Williams Gynecology, 3rd Edition, 2016.

na rotura ou enfraquecimento de alguma ou várias destas estruturas, a sua estabilidade fica comprometida, havendo uma herniação dos órgãos pélvicos no hiato urogenital, através da sua pressão nas paredes vaginais, podendo causar um prolapso sintomático.

4. CLASSIFICAÇÃO

Os POP podem classificar-se de acordo com o compartimento cuja estabilidade está afetada e o órgão que se encontra prolapsado e de acordo com o grau de prolapso. O mais frequente é existir prolapso associado de mais do que um compartimento.

A Tabela 2 resume a classificação dos POP quanto aos compartimentos e termos mais comumente utilizados na prática clínica (Figuras 1 a 3).

Classificação do prolapso quanto aos compartimentos
Compartimento anterior
Cistocelo
Uretrocelo
Compartimento apical
Histerocelo
Prolapso da cúpula vaginal
Compartimento posterior
Retocelo
Enterocelo

Tabela 2. Classificação do prolapso quanto aos compartimentos.

Para além da localização, os prolapso também devem ser classificados quanto ao grau de descida. Utiliza-se como ponto de referência o anel himenial e referencia-se a descida em relação a este. O método de classificação mais frequentemente utilizado é o POP-Q (*Pelvic Organ Prolapse Quantification*), que avalia 6 pontos específicos da



Figura 1. Cistocelo.



Figura 2. Retocelo.



Figura 3. Prolapso uterovaginal completo.

parede vaginal em relação ao hímen, permitindo a classificação do prolapso em graus (Figura 4):

- **Grau 0:** ausência de prolapso
- **Grau 1:** a porção mais descida dos órgãos prolapados (vagina ou útero) encontra-se > 1 cm acima do hímen
- **Grau 2:** o ponto mais exteriorizado do prolapso está a ≤ 1 cm acima ou abaixo em relação ao hímen

- **Grau 3:** o ponto mais exteriorizado do prolapso está > 1 cm abaixo do hímen, mas numa extensão menor que o comprimento total da vagina
- **Grau 4:** eversão completa

Para além desta classificação, importa ainda classificar o cistocelo quanto à localização da fragilidade da parede: se se trata de um defeito central, em que há uma disrupção da fâscia vesicovaginal ou um defeito paravaginal, em que a

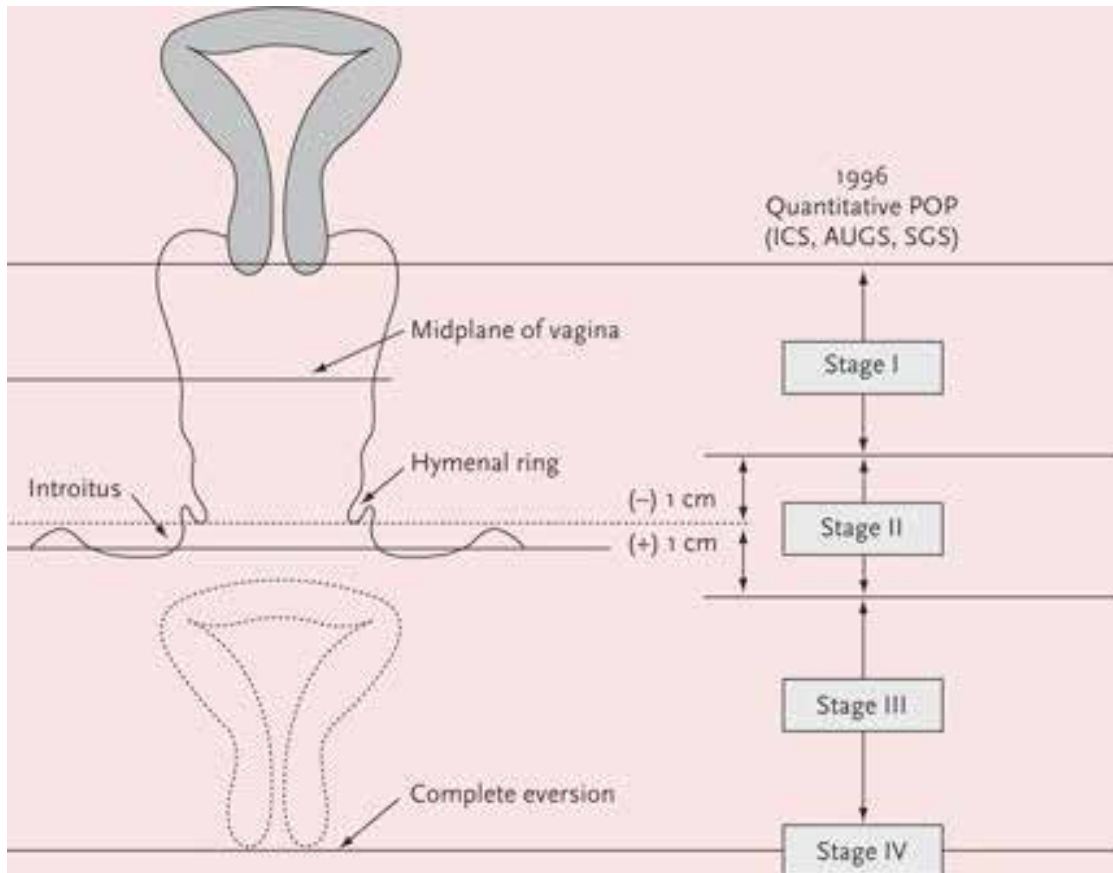


Figura 4. Avaliação quantitativa do prolapso de acordo com a distância ao anel himeneal. Adaptado de Mouritsen L. Classification and evaluation of prolapse. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2005; 19(6):895-911. Legenda – POP: pelvic organ prolapse; ICS: International Continence Society; AUGS: American Urogynecological Society; SGS: Society of Gynecologic Surgeons.

fascia vesicovaginal se desinsere lateralmente do arco tendíneo da fáscia pélvica. Estes defeitos podem existir concomitantemente. A manifestação destes 2 tipos de fragilidade é diferente e tem implicações em termos de tratamento.

5. DIAGNÓSTICO

Mais uma vez, uma colheita cuidadosa da história clínica é importante para perceber se há fatores de risco/agravamento que possam ser corrigidos, há quanto tempo tem as queixas e que impacto têm na qualidade de vida da doente, o que, em último caso, ditará a necessidade de tratamento.

A maioria das pacientes apresenta queixas de sensação de ocupação vaginal, uma massa a aflorar à vulva, dor pélvica, lombar ou vaginal, incontinência urinária ou fecal ou, em casos mais graves, sintomas de retenção urinária ou dificuldade em esvaziar a bexiga ou ampola retal, com necessidade de redução manual do prolapso para tal; sensação de peso ou desconforto vaginal, dificuldade em caminhar, pegar em pesos ou sentar-se, dificuldade nas relações sexuais ou receio de que se trate de uma situação clínica mais complexa.

Muitas vezes as situações de prolapso estão associadas a queixas de incontinência urinária de esforço, uma vez que partilham o mesmo mecanismo fisiopatológico. Por vezes, em prolapsos de grau 3 e 4, pode não se manifestar uma situação de incontinência urinária que está mascarada ou oculta pelo facto de a exteriorização do prolapso provocar um “cotovelo” com obstrução funcional da uretra. Nestas situações, ao corrigir o prolapso, vamos desencadear uma IUE *de novo*, que deverá ser diagnosticada e corrigida concomitantemente.

Por outro lado, nas situações de prolapsos grau 3 ou 4, esta obstrução ao trato de saída urinário pode ser tão marcada que condicione hidronefrose com comprometimento renal, uma das poucas situações em que um prolapso pode ter impacto na mortalidade e deverá ser corrigido com urgência.

6. TRATAMENTO

Em primeiro lugar importa referir que a necessidade e indicação de tratamento de um prolapso depende do impacto que tem na qualidade de vida da doente. Assim, numa mulher idosa e pouco ativa, com mobilidade limitada, que não faça esforços de carga, um prolapso de grau 2 pode ser pouco incomodativo e não necessitar de tratamento, o que não acontecerá numa doente de 50 anos, com vida ativa, que pratique exercício físico regular e que possa sentir interferência na sua vida sexual.

6.1. Tratamento não cirúrgico

Tal como nas situações de incontinência urinária, as medidas iniciais devem ser de controlo de fatores de agravamento do prolapso, tais como perda ponderal, controlo da obstipação, diminuição dos esforços de carga, reposição estrogénica. Nos prolapsos menos graves pode haver melhoria significativa com exercícios de reabilitação do pavimento pélvico, que permitam fortalecer a musculatura perineal.

Outra opção conservadora é a colocação de pessários (Figura 5), dispositivos que vão ocupar o canal vaginal prevenindo a descida das paredes

vaginais e/ou útero. Esta poderá ser uma boa opção em doentes sem vida sexual ativa ou com contraindicação anestésica/cirúrgica. A utilização de pessários exige cuidados regulares de desinfeção, aplicação tópica de estrogénios e regular substituição dos mesmos.

6.2. Tratamento cirúrgico

A cirurgia de correção do prolapso pode ser obliterativa, em que se encerra o canal vaginal (colpocleisis), com menor risco de recorrência e menor tempo operatório, mas impossibilitando o coito vaginal. Pode ser uma opção em pacientes mais idosas.

Na maioria dos casos, opta-se por uma cirurgia reconstrutiva, em que se tenta restaurar ao máximo a anatomia original, seja recorrendo ao reforço das fáscias com suturas ou redes de colagénio ou polipropileno, seja suspendendo as paredes vaginais e/ou útero a estruturas de suporte não debilitadas, como os ligamentos sacroespinhosos ou ligamento vertebral anterior, a

nível do promontório. A cirurgia deve ser dirigida ao local de fragilidade.

Os defeitos do compartimento anterior podem ser reparados por via vaginal, com uma colpoplastia convencional ou recorrendo ao uso de redes, cada vez mais em desuso. O reforço das fáscias com redes sintéticas colocadas por via vaginal apresentou um risco menor de recorrência a longo prazo, mas têm sido descritas complicações como erosão, dispareunia e dor, o que tem levado ao gradual abandono das mesmas. A correção dos defeitos paravaginais pode ser feita por via vaginal ou abdominal, recorrendo à suspensão vaginal com material de sutura, diminuindo os riscos acima descritos associados ou uso de redes, podendo também ser usadas redes.

A correção dos defeitos apicais pode ser feita por via vaginal ou abdominal (Figura 6). No caso de haver um histerocelo, a histerectomia concomitante está muitas vezes indicada. Na maioria dos casos de prolapso apical existe um prolapso associado do compartimento anterior que deve ser corrigido.



Figura 5. Pessário

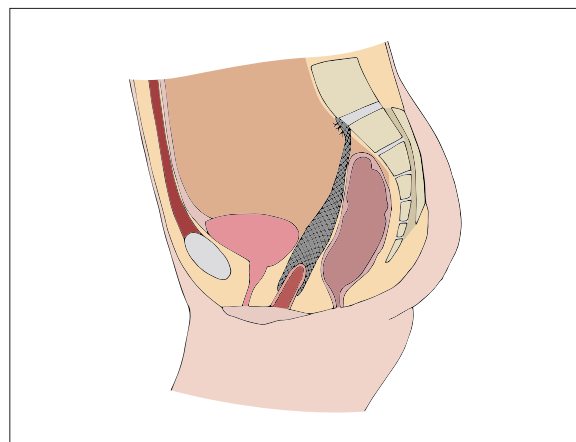


Figura 6. Sacrocolpopexia – suspensão vaginal por via abdominal, com prótese.

Da mesma forma que os prolapsos do compartimento anterior, também os do compartimento posterior podem ser corrigidos por via vaginal ou abdominal.

De uma forma resumida, a cirurgia vaginal tende a utilizar os tecidos nativos e reparação dos defeitos através de técnicas clássicas, com recurso apenas a sutura. O uso de redes, num futuro próximo, estará provavelmente reservada à abordagem abdominal.

É ainda importante referir que no caso de existir IUE, evidente ou mascarada pelo prolapso, esta deve ser corrigida no mesmo tempo cirúrgico.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Haylen BT, Maher CF, Barber MD, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *Int Urogynecol J* 2016; 27(4):655-84.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Mouritsen L. Classification and evaluation of prolapse. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(6):895-911.
- Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. NICE guideline (NG123), 2019.

Capítulo 33.
Incontinência Urinária

33

Sara Campos

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-6271-4290>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_33

A incontinência urinária refere-se à perda involuntária de urina. Tal como o prolapso urogenital, a incontinência urinária surge muitas vezes associada a disfunções do pavimento pélvico e pode ter um impacto importante na qualidade de vida das doentes, pelo que a sua investigação aquando da realização da história clínica ginecológica e o seu adequado tratamento se tornam cruciais.

1. PREVALÊNCIA

Estima-se que a prevalência de incontinência urinária possa chegar aos 50% ao longo da vida das mulheres, embora só uma percentagem menor procure tratamento.

2. FATORES DE RISCO

Os fatores de risco identificados para a ocorrência de incontinência urinária estão descritos na Tabela 1.

3. FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

Podemos classificar a incontinência urinária em vários tipos. A classificação proposta pela *International Urogynecological Association* (IUGA)/ *International Continence Society* (ICS) é a mais consensual na comunidade científica. Esta classifica a incontinência urinária em:

Incontinência urinária de esforço (IUE): perda involuntária de urina em situações de

Fatores de risco para incontinência urinária
Idade Obesidade Tabagismo Gravidez Paridade Menopausa Sintomas urinários Disfunção cognitiva Limitação funcional Situações de aumento crónico da pressão intra-abdominal • Tosse crónica • Obstipação • Ocupação que implique levantamento de pesos

Tabela 1. Fatores de risco para incontinência urinária. Adaptado de *Williams Gynecology, 3rd Edition, 2016*.

esforço físico (ex: prática desportiva, tosse, espirros).

Incontinência urinária de urgência (IUU): perda involuntária de urina associada a urgência, ou seja, uma vontade repentina e incontável de urinar, que não é possível adiar.

Incontinência urinária postural: perda involuntária de urina associada à mudança de posição corporal (ex: levantar da posição sentada ou decúbito para ortostatismo).

Enurese nocturna: perda involuntária de urina que ocorre durante o sono.

Incontinência urinária mista (IUM): perda involuntária de urina associada a urgência, mas também a esforços físicos, tosse ou espirros.

Incontinência urinária contínua: perda involuntária de urina de forma contínua, sem controlo.

Incontinência urinária insensível: perda involuntária de urina sem a percepção da mulher.

Incontinência urinária coital: perda involuntária de urina com o coito. Pode ser dividida em perda com a penetração ou com o orgasmo, tendo significados diferentes.

3.1. Incontinência urinária de esforço

Surge quando o suporte uretral é perdido, e sempre que há um aumento da pressão intra-abdominal, em vez de haver uma compressão estável ao longo de toda a uretra (o que acontece quando o seu suporte pelos ligamentos pubo-uretrais e fâscia endopélvica estão íntegros), essa pressão é exercida apenas na bexiga, sem compressão simultânea da uretra (que deixa de ter estabilidade pela perda dos seus mecanismos de suporte), condicionando perda involuntária de urina. Em casos mais raros, pode haver uma incompetência do esfíncter interno da uretra, que não é capaz de contrariar um aumento da pressão intravesical. As doentes queixam-se de incontinência em situações que condicionam aumento da pressão intra-abdominal, como tossir, espirrar, rir, pegar em pesos. A IUE é o tipo de incontinência urinária mais frequente entre as mulheres jovens, podendo representar 29 a 75% dos casos de incontinência urinária feminina.

3.2. Incontinência urinária de urgência/ Hiperatividade do detrusor

Numa situação normal, o reflexo miccional é desencadeado pelo enchimento da

bexiga e estiramento do músculo detrusor. A pessoa tem a sensação de vontade de urinar e consegue aguardar até estar numa situação socialmente aceite para poder esvaziar voluntariamente a bexiga, graças à contração do músculo detrusor e relaxamento voluntário do esfíncter externo da uretra, permitindo o esvaziamento vesical. Em situações em que há alterações a este normal mecanismo, verifica-se que o aumento gradual da pressão vesical, pelo seu enchimento, vai desencadear contrações não inibidas do músculo detrusor, que não permite que a bexiga se vá distendendo gradualmente, manifestando-se através de uma sensação imperiosa e frequente de urinar, mesmo sem ter uma distensão e repleção vesical muito elevada. Em alguns casos, para além desta sensação, a doente pode chegar a perder urina involuntariamente. A IUU é mais frequente em pacientes mais idosas, alterações do microbioma vesical ou disfunções neurogênicas. Pode acontecer em resposta a estímulos neurosensoriais, como mexer em água, ouvir água a correr ou com a exposição ao frio. Estima-se que exista em cerca de um terço das pacientes com incontinência, podendo coexistir com a IUE.

3.3. Incontinência urinária mista

Em alguns casos, ambos os componentes, de urgência e de esforço, estão presentes. Estas doentes necessitam de uma cuidadosa avaliação para decidir qual o melhor tratamento, uma vez que alguns procedimentos de correção da IUE podem agravar as queixas de IUU.

3.4. Outros tipos de incontinência urinária

Há outras situações em que pode haver perda involuntária de urina com origem extra-uretral, como no caso de fístulas ou malformações envolvendo o trato urinário baixo.

3.5. Diagnóstico

A avaliação de uma situação de incontinência urinária obriga, em primeiro lugar, a um interrogatório cuidadoso: número de micções diárias e noturnas, se tem sensação de esvaziamento incompleto, dificuldade em iniciar o jato urinário ou se o mesmo é intermitente (que podem indicar algum grau de obstrução), em que situações perde urina (se associada a esforço, se precedida de necessidade urgente de urinar, sem esforços associados), se necessita de usar pensos para controlar as perdas de urina, se perde urina diariamente, há quanto tempo tem as queixas, se tem enurese noturna, qual a quantidade e que tipo de líquidos ingere ao longo do dia. Pode ser útil o preenchimento de um diário miccional, onde estas informações são registadas cronologicamente. Interessa, para além disso, saber que outras patologias a doente tem (ex: demência que limite a percepção da necessidade de urinar, diabetes com poliúria ou neuropatia, insuficiência cardíaca ou insuficiência venosa crónica com edemas que são reabsorvidos de noite condicionando nictúria ou toma de diuréticos que condicionem poliúria, antecedentes de radioterapia pélvica, obesidade, mobilidade limitada que atrasará o alcance do WC).

Posteriormente, deve proceder-se ao exame objetivo e avaliar o grau de troficidade da mucosa

urogenital, observar se existe perda de urina com a tosse ou manobra de Valsalva, avaliar a eventual hipermobilidade da uretra (no caso de perda do seu suporte) com estas manobras, verificar se há algum grau de POP associado e no final avaliar o resíduo pós-miccional para ver se há um esvaziamento eficaz da bexiga. Deve ainda pedir-se uma análise sumária de urina e urocultura para excluir uma situação de infeção urinária e/ou hematúria que pode ter subjacente uma infeção ou situação de malignidade.

Há situações em que pode ser útil pedir um estudo urodinâmico, nomeadamente como auxílio na decisão de tratamento. Este exame avalia as pressões vesical e intra-abdominal e volume vesical ao longo do enchimento da bexiga e o posterior fluxo de esvaziamento. É ainda registado o volume para o qual a doente revela a primeira vontade de urinar e a pressão para a qual tem a primeira perda.

4. TRATAMENTO

O tratamento das situações de incontinência urinária depende da sua causa. Muitas vezes, pode ser necessária e mais eficaz a combinação de diferentes abordagens.

4.1. Tratamento conservador

Devemos iniciar com uma abordagem conservadora, alterando alguns hábitos comportamentais: perda ponderal, diminuição da ingestão de cafeína, melhor distribuição da ingestão de líquidos ao longo do dia, alterações de atividades

que predisponham à perda de urina, cessação tabágica, evicção de ingestão de bebidas alcoólicas, e controlo da obstipação. Para além destas alterações, podem ser aconselhados exercícios de fortalecimento da musculatura do pavimento pélvico (conhecidos como exercícios de Kegel) ou mesmo reabilitação do pavimento pélvico com técnicas de *biofeedback*. Estas medidas podem ser bastante eficazes (até 85%), mas exigem uma aplicação continuada, pois uma vez suspensas, verifica-se rapidamente a recorrência dos sintomas.

4.2. Tratamento médico

No tratamento do componente de urgência, a medicação é a arma terapêutica geralmente eficaz e a primeira linha de tratamento. Os medicamentos anticolinérgicos são os mais frequentemente usados no controlo das contrações não inibidas do detrusor, podendo optar-se por um fármaco com ação beta-agonista no caso de contraindicação ou falência com anticolinérgicos. No caso de falência do tratamento de primeira linha, pode ponderar-se ainda a estimulação percutânea do nervo tibial. Se nenhuma destas medidas resultar, pode ainda experimentar-se a injeção de toxina onabotulínica A ou neuroestimulação sagrada, como tratamentos subsequentes.

Nas situações de IUE, pode tentar-se o tratamento com antidepressivos específicos (ex: duloxetina ou imipramina) no caso de contraindicação à cirurgia. Quer nas situações de IUU, quer nas de IUE, a estrogenoterapia tem um valor importante, e que não deve ser ignorado, pelo que se deve iniciar o tratamento pela

aplicação tópica/suplementação nos casos de hipoestrogenismo.

4.3. Tratamento cirúrgico

O tratamento de eleição para as situações de IUE é a cirurgia. Percebido o mecanismo de aparecimento deste tipo de incontinência urinária, o objetivo é repor o suporte suburetral perdido.

Assim, são mais frequentemente utilizados *slings* suburetrais de malha de polipropileno, conhecidos como TVT (*tension-free vaginal tape*), colocados por via vaginal na uretra média, para restaurar a posição anatómica da uretra. Estes podem ser colocados por via transobturadora ou retropúbica (Figura 1).

A suspensão parauretral pode ainda ser realizada por via abdominal, através da suspensão das paredes vaginais parauretrais ao ligamento de Cooper (técnica de Burch – Figura 2), não sendo, neste caso, utilizadas redes. Esta técnica é utilizada sobretudo nos casos em que a doente

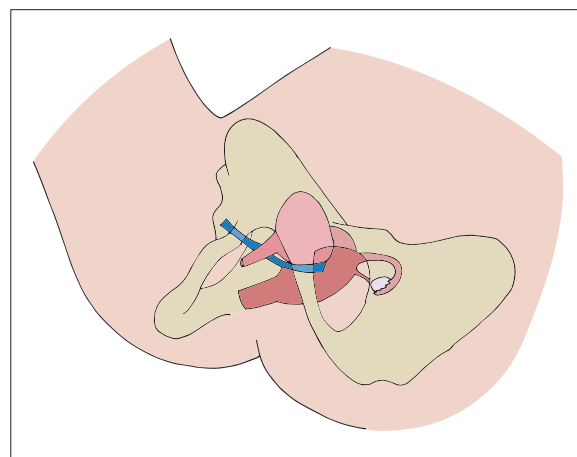


Figura 1. Sling da uretra média – via transobturadora (TVT-O).

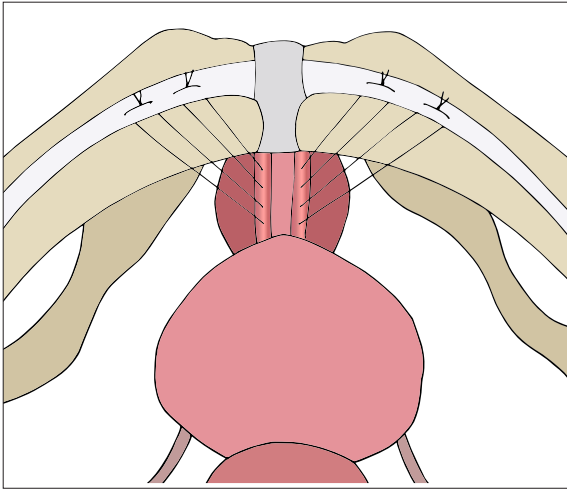


Figura 2. Operação de Burch.

necessita de cirurgia abdominal associada, geralmente para correção de POP. Pode ainda usar-se nas situações de recorrência após colocação de um *slings* suburetral ou nos casos de deficiência do esfíncter interno da uretra. Neste último caso, pode também haver lugar à injeção de *bulking agents* por via transuretral.

A taxa de sucesso das operações de Burch e dos *slings* suburetrais ronda os 85% aos 5 anos. Para a operação de Burch, utilizada há mais tempo, verifica-se um *plateau* aos 10-12 anos, na taxa dos 69%.

Atualmente, tem sido questionada a segurança da utilização de *slings* de polipropileno por via transobturadora na correção da IUE, tendo sido recomendada a sua suspensão nos países anglo-saxónicos. O futuro dirá se iremos retomar as técnicas clássicas, seja a TVT retropúbica, sejam os procedimentos sem prótese.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Haylen BT, Maher CF, Barber MD, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *Int Urogynecol J* 2016; 27(4):655-84.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. NICE guideline (NG123), 2019.

Secção VIII
TÉCNICAS EM GINECOLOGIA

Capítulo 34.
Exames Imagiológicos
em Ginecologia

34

Joana Correia Oliveira

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-9857-0620>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_34

Os exames imagiológicos assumem um importante papel na avaliação diagnóstica em Ginecologia, não substituindo, no entanto, uma história clínica detalhada e um minucioso exame físico. Constituem, habitualmente, excelentes métodos auxiliares de diagnóstico, permitindo obter informação mais precisa em relação à patologia ginecológica, ajudando na orientação quer da terapêutica médica quer da abordagem cirúrgica.

Desta forma, é crucial estar familiarizado com as indicações bem como com as limitações dos diferentes exames imagiológicos disponíveis.

1. ECOGRAFIA PÉLVICA

A ecografia é um exame imagiológico da maior importância, sendo o mais utilizado na avaliação da patologia ginecológica. Permite analisar as diferentes estruturas anatómicas da pélvis e apresenta o maior interesse no estudo de massas pélvicas, das hemorragias uterinas anormais e da dor pélvica.

A maioria dos ecógrafos fornece uma imagem 2D (Figura 1). A utilização da ecografia 3D para o cálculo do volume, tem especial interesse na avaliação de anomalias müllerianas (Figura 2), do pavimento pélvico e contagem de folículos antrais. A ecografia 4D permite ter a perceção do movimento.

Os dois tipos de sondas mais utilizados na ginecologia são: a sonda transabdominal e a sonda transvaginal. A sonda transabdominal utiliza ultrassons de baixa frequência e alta penetração, o que auxilia na avaliação de grandes massas uterinas e anexais que se estendem até ao abdómen. Já



Figura 1. Um ecógrafo utilizado no Serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC); a – sonda transabdominal; b – sonda transvaginal.



Figura 2. Ecografia transvaginal 3D. Diagnóstico de anomalias müllerianas: útero septado.

a sonda transvaginal, utiliza ultrassons com alta frequência e baixa penetração, aumentando a resolução e permitindo uma imagem mais precisa do canal cervical, útero e anexos.

O estudo ecográfico deve ser realizado de forma sistematizada, avaliando o útero (dimensões, forma e orientação, descrição do miométrio,

endométrio e canal cervical), anexos (contornos, presença de folículos, ecogenicidade) massas uterinas e anexiais e presença de líquido no fundo de saco de Douglas e/ou periuterino. A avaliação deve ser realizada num corte longitudinal e num corte transversal (Figura 3a e 3b).

Na idade reprodutiva as dimensões uterinas médias consideradas normais são $7,5 \times 5,0 \times 2,5$ cm, respetivamente eixo longitudinal (L), antero-posterior (AP) e transversal (T), assumindo dimensões inferiores nas mulheres pré-púberes ou pós-menopausa. O volume dos ovários em idade fértil varia entre 4 e 10 cm³, dependendo da fase do ciclo, diminuindo na pós-menopausa e podendo, inclusivamente, não serem visualizados nas mulheres com défice hormonal muito acentuado. As trompas de Falópio normais não são visíveis na ecografia. Por vezes identifica-se um pequeno derrame no fundo de saco de Douglas que, por norma, coincide com a ovulação ou o período pós-ovulatório imediato, podendo também ser visualizado pequeno derrame após a menstruação por refluxo tubário.

1.1. Ecografia Transvaginal

A sonda é introduzida no interior da vagina e a bexiga deverá estar vazia. A ecografia transvaginal tem poucas limitações, ainda que na avaliação de grandes massas pélvicas o exame possa ser insatisfatório, com necessidade de ser complementado pela ecografia transabdominal. Existem apenas duas contra-indicações absolutas à sua realização: a presença de hímen imperfurado e a recusa da doente. Pacientes com integridade himenial ou com estenose do introito



Figura 3a. Ecografia transvaginal 2D (corte longitudinal). Dimensões do útero nos seus eixos longitudinal (L) e antero-posterior (AP). Identificam-se o colo e endocolo, o istmo, o endométrio e o miométrio.



Figura 3b. Ecografia transvaginal 2D (corte transversal). Dimensões do útero no eixo transversal (T). Visualiza-se o corpo uterino.

vaginal (pós-braquiterapia, síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) são consideradas contra-indicações relativas e, nestes casos, a ecografia transretal é preferencial.

1.1.1. Aplicações na prática clínica

A ecografia transvaginal é o exame imagiológico de primeira linha no estudo da dor pélvica, hemorragias uterinas anormais, massas pélvicas,

gravidez inicial evolutiva (Figura 4), gravidez ectópica (Figura 5), abortamento, doenças do trofoblasto, suspeita de tumores pélvicos e estudo de infertilidade.

Uma das aplicações mais valiosas da ecografia transvaginal reside na avaliação de **massas pélvicas**, permitindo distinguir massas uterinas e anexiais, sólidas, quísticas ou mistas (complexas), caracterizar o tipo de conteúdo, a sua ecogenicidade e grau de heterogeneidade, o número de massas, a bilateralidade, a sua morfologia e os contornos (Figura 6). A ecografia combinada com Doppler a cores é um excelente exame imagiológico para estabelecer um grau de suspeição de malignidade nas massas uterinas e anexiais (Tabela 1).

Dado que a ecografia tem um potencial significativo em avaliar a suspeição de malignidade nas tumorações anexiais, é crucial estar familiarizado com as diferentes características ecográficas das massas tumorais anexiais.

Os cistoadenomas serosos e os cistoadenomas mucinosos representam 40% dos tumores benignos dos ovários. Ecograficamente, os cistoadenomas serosos, são uniloculares, apresentam



Figura 4. Ecografia transvaginal 3D. Gravidez intrauterina de feto único de 10 semanas.



Figura 5. Ecografia transvaginal 2D. Diagnóstico de gravidez ectópica; visualização de saco gestacional íntegro, extrauterino, com embrião único, próximo do ovário esquerdo (gravidez tubar à esquerda).



Figura 6. Ecografia transvaginal 2D e Doppler a cor. Adenocarcinoma seroso do ovário direito traduzido por imagem tumoral anexial com 51 mm de maior eixo, de limites imprecisos, muito heterogénea, complexa, com componente sólido predominante e vascularização atípica ao Doppler.

paredes finas, sem septos ou vegetações, com conteúdo líquido anecogénico e vascularização discreta na periferia (Doppler a cores). Por outro lado, os cistoadenomas mucinosos são mais frequentemente multiloculares, volumosos, com paredes finas e septos finos e incompletos, conteúdo líquido finamente ecogénico e

BENIGNOS	MALIGNOS
Quisto simples < 8 cm de diâmetro	Tumor sólido ou misto (complexo)
Ausência de septos / vegetações	Septações múltiplas e/ou vegetações
Parede fina (< 3 mm)	Parede espessa (> 3 mm)
Não / pouco vascularizado (IR > 0,5)	Hipervascularização (IR <= 0,5)
Unilateral	Uni ou bilateral
Ausência de ascite	Ascite

Tabela 1. Características ecográficas habituais dos tumores anexiais benignos e malignos (IR – Índice de Resistência determinado no Doppler a cores).

com vascularização periférica geralmente mais acentuada.

A hipervascularização, um maior componente sólido e a presença de septações múltiplas e vegetações, bem como de ascite, são sinais ecográficos sugestivos de malignidade, obrigando ao estudo complementar com outros meios de diagnóstico imagiológicos ou cirúrgicos.

A ecografia transvaginal é também um valioso meio complementar no diagnóstico da **doença inflamatória pélvica**, podendo ser observada a dilatação das trompas de Falópio com conteúdo mais ou menos ecogénico (piossalpinge) (Figura 7), ou quase anecogénico, na fase de resolução (hidrossalpinge). Podem igualmente ser identificados nódulos e abscessos tubo-ováricos com ou sem derrame pélvico associado.

A ecografia tem especial interesse no estudo das **hemorragias uterinas anormais**. Nas mulheres pré, peri, e pós-menopáusicas a ecografia transvaginal constitui um excelente meio de diagnóstico de primeira linha, permite identificar a etiologia na maioria dos casos e sugere a necessidade de outros exames para o



Figura 7. Imagem de piossalpinge em ecografia transvaginal 2D. A trompa direita apresenta-se muito dilatada com cavidade real e conteúdo ecogénico e heterogéneo.

estabelecimento do diagnóstico definitivo nos restantes casos.

Neste contexto, torna-se fundamental estudar as hemorragias uterinas anormais em função do estado hormonal da mulher. Em idade fértil, os pólipos endometriais são frequentemente identificados na ecografia como massas intracavitárias, hiperecogénicas, de contornos regulares ou, no caso de hiperplasia difusa do endométrio, como um espessamento endometrial igualmente

hiperecogénico, difuso, de limites bem definidos e regulares; por vezes são visualizadas áreas quísticas no seu interior – hiperplasia quística do endométrio (Figura 8). Os leiomiomas uterinos são definidos como uma lesão arredondada, com baixa ecogenicidade e de limites muito bem definidos. Aplicando o Doppler a cores visualiza-se um fluxo circunferencial típico à periferia do mioma (vascularização periférica) (Figura 9). Na pós-menopausa, a avaliação das hemorragias

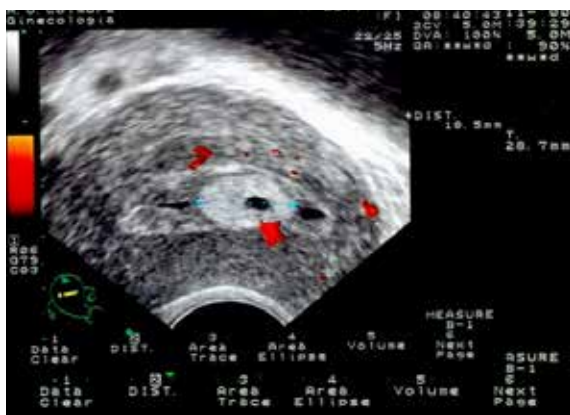


Figura 8. Ecografia transvaginal 2D e Doppler a cor. Imagem de pólipo endometrial (hiperecogénico) com cerca de 3 cm apresentando imagem central líquida.

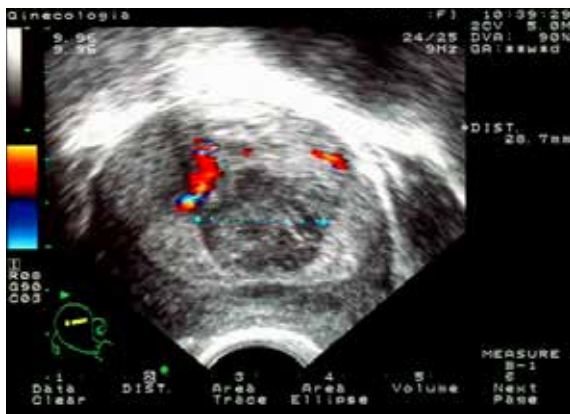


Figura 9. Mioma submucoso em ecografia transvaginal 2D e Doppler a cor. O mioma apresenta-se hipocogénico, de limites regulares, avascular ao Doppler e deforma o contorno endometrial.

uterinas anormais deve orientar-se para a exclusão da patologia maligna do endométrio. De facto, embora a atrofia endometrial por hipostrogénismo acentuado constitua a causa mais frequente de metrorragias pós-menopausa, o carcinoma do endométrio é a causa mais grave deste sintoma, além de representar a neoplasia ginecológica mais frequente após os 45 anos. Metrorragias na pós-menopausa constituem a manifestação clínica cardinal quer da atrofia endometrial, quer do carcinoma do endométrio.

A espessura endometrial é particularmente relevante no estudo das **metrorragias pós-menopausa**. Após a menopausa o endométrio torna-se atrofico, mantendo uma espessura constante devido à ausência de estimulação hormonal. Desta forma, se a ecografia evidenciar uma espessura endometrial inferior a 4 mm podemos atribuir a hemorragia uterina à atrofia endometrial. Ao contrário, um espessamento endometrial superior a 4 mm é considerado o limiar para a necessidade de realização de investigação complementar.

A ecografia transvaginal é, igualmente, o exame de primeira linha na suspeita de **endometriose**, apresentando elevada acuidade diagnóstica no caso de endometriomas (Figura 10). No entanto, a ecografia transvaginal não permite, geralmente, o diagnóstico de implantes peritoneais superficiais e apresenta baixa sensibilidade no diagnóstico de pequenos endometriomas (< 10 mm).

1.2. Ecografia Suprapúbica ou Transabdominal

A ecografia suprapúbica permite uma visão global dos órgãos pélvicos e das suas relações



Figura 10. Imagem de endometrioma em ecografia transvaginal associada ao Doppler a cor. Quisto anaxial esquerdo com 63 mm de diâmetro, paredes lisas e limites bem definidos e conteúdo ecogénico em “vidro fosco”.

espaciais (Figura 11). Embora apresente menor definição das estruturas pélvicas e seja mais incómoda por exigir preenchimento vesical durante a execução, torna-se uma alternativa válida à ecografia transvaginal no caso de hímen imperfurado e recusa da doente, sendo igualmente preferencial ou necessária na agenesia da vagina.

Adquire particular importância na definição de grandes massas pélvicas não completamente visualizadas na ecografia transvaginal.

1.3. Ecografia Transperineal

Útil na avaliação do pavimento pélvico, em casos de incontinência urinária e prolapso dos órgãos pélvicos. Mais recentemente tem assumido um papel da maior relevância na avaliação do septo retovaginal e ligamentos úterossagrados para o diagnóstico de nódulos de endometriose nesta localização (Figura 12).

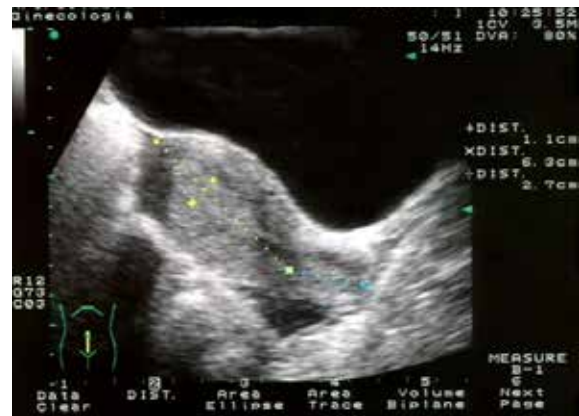


Figura 11. Ecografia ginecológica suprapúbica. Útero em corte transversal.

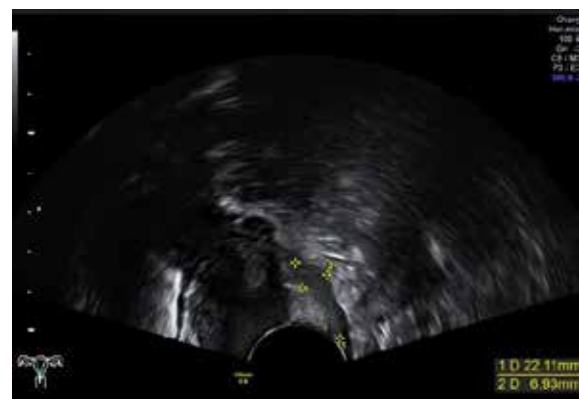


Figura 12. Ecografia transperineal para identificação de nódulos de endometriose com localização no septo retovaginal.

2. DOPPLER A COR

A técnica Doppler pode ser acoplada à ecografia suprapúbica, transvaginal, transretal e transperineal.

O Doppler a cores não é utilizado por rotina em todos os exames ecográficos, sendo uma das suas principais indicações o estudo de massas anaxiais com o objetivo de determinar a presença de neovascularização, permitindo estabelecer a suspeição de malignidade. Também o estudo Doppler da vascularização endometrial pode determinar a

presença de vascularização anômala no caso de carcinoma do endométrio que não se verifica em casos de hiperplasia usual (Figura 13).

Outras indicações do Doppler a cores incluem o estudo de torção anexial, identificação do corpo lúteo, detecção de vascularização extrauterina, com especial utilidade no diagnóstico de gravidez ectópica, e avaliação da vascularização de formações intrauterinas, como é o caso dos leiomiomas ou de patologia endometrial (Figura 14). O diagnóstico da síndrome de congestão pélvica num contexto de dor pélvica crônica pode ser mais facilmente estabelecido com o Doppler a cores.

3. HISTEROSSENOGRAFIA

A histerossonografia (HSoG) consiste na execução de ecografia transvaginal após o preenchimento da cavidade endometrial por solução salina estéril introduzida através do canal cervical com o auxílio de um cateter. A solução salina atua como um agente de contraste, permitindo delinear o endométrio e identificar a presença de massas intracavitárias, tais como miomas submucosos, pólipos e septos uterinos (Figura 15).

A principal aplicabilidade da HSoG é no estudo da infertilidade: estudo da cavidade uterina e da permeabilidade tubar.

As complicações inerentes ao procedimento são mínimas, consistindo quase exclusivamente em risco de infeção (inferior a 1%).

As contraindicações à realização da HSoG incluem hematometra, suspeita de gravidez ou gravidez confirmada, doença inflamatória pélvica, atrofia ou estenose do canal cervical e suspeita de carcinoma endocervical / endometrial.

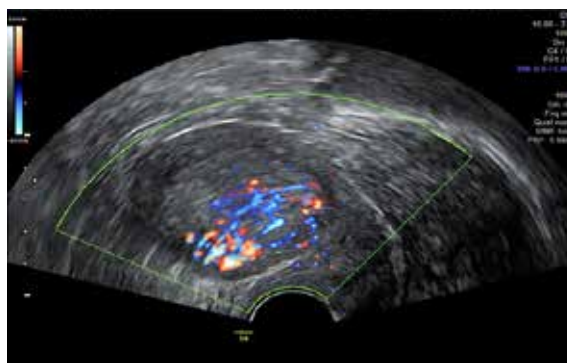
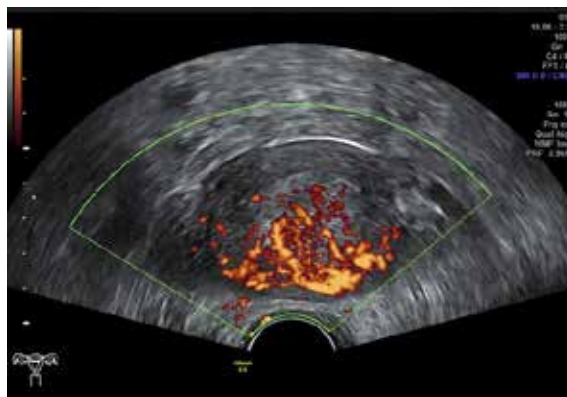


Figura 13. Carcinoma do endométrio identificado em ecografia transvaginal com Doppler a cores. Endométrio heterogêneo, de limites mal definidos, invadindo o miométrio e com vascularização muito acentuada e atípica.

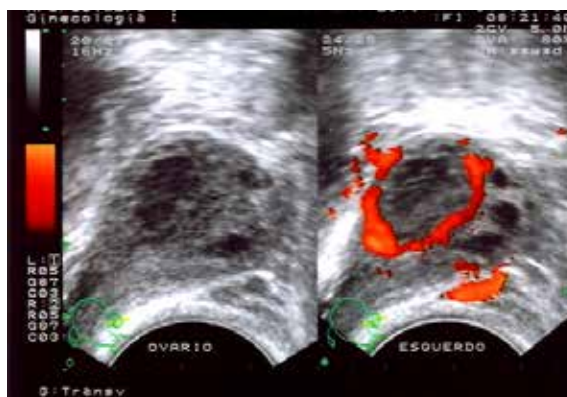


Figura 14. Ecografia transvaginal. Corpo lúteo com imagem típica em "anel de fogo" ao Doppler.



Figura 15. Histerossonografia: mioma submucoso.

4. HISTEROSSALPINGOGRAFIA

A histerossalpingografia (HSG) é uma técnica radiológica que consiste na introdução de um contraste radiopaco por via transcervical e apresenta especial utilidade na avaliação da permeabilidade das tubas uterinas.

Geralmente é constituída por imagens radiológicas sucessivas e seriadas: previamente à injeção do contraste, preenchimento da cavidade uterina, extravasação do contraste na cavidade peritoneal através das trompas de Falópio, e uma imagem adicional com o cateter já a nível do canal cervical que permite avaliar a cavidade uterina inferior e o orifício interno do colo (Figura 16).

A HSG deverá ser realizada entre o 5.º e o 10.º dia do ciclo menstrual, dado o menor risco de infeção e a probabilidade muito residual de gravidez ou de danificação de ovócito em localização tubar; por outro lado, na segunda fase do ciclo a impregnação uterina pela progesterona confere menor acuidade diagnóstica.

A HSG permite avaliar o tamanho e o contorno interno da cavidade uterina identificando



Figura 16. Histerossalpingografia: cavidade uterina normal e permeabilidade tubar bilateral.

imagens de subtração no caso de malformações uterinas (útero septado ou útero bicorpóreo) (Figura 17), pólipos endometriais, miomas submucosos e aderências (sinequias). No caso de adenomiose são visualizadas imagens de adição, com penetração do contraste na parede miometrial.

As complicações do procedimento são raras, mas podem constituir situações graves, como é o



Figura 17. Imagem de útero bicorpóreo com permeabilidade tubar bilateral em histerossalpingografia.

caso da doença inflamatória pélvica e perfuração uterina. Reações vasovagais e alérgicas podem também ocorrer e as algias pélvicas são frequentes e, por vezes, de elevada intensidade por reação de peritonite química devida ao derramamento do produto de contraste na cavidade peritoneal em contacto com o peritoneu.

As contraindicações à execução da HSG consistem na doença inflamatória pélvica, hemorragia uterina ativa, suspeita de neoplasia endometrial, gravidez e alergia ao produto de contraste.

5. RADIOGRAFIA DO ABDÔMEN

A radiografia do abdômen auxilia na avaliação do quadro de abdômen agudo, permitindo estabelecer um diagnóstico diferencial de obstrução intestinal ou perfuração de víscera oca com outros quadros agudos ginecológicos. Nos casos de litíase urinária este exame é de extrema simplicidade e importância no diagnóstico diferencial.

A radiografia abdominal pode ser de grande valor na localização de um dispositivo ou sistema intrauterino que tenha perfurado a parede uterina e migrado para a cavidade abdominal (Figura 18).

6. TOMOGRAFIA COMPUTORIZADA ABDOMINOPÉLVICA

A Tomografia Computorizada (TC) abdominopélvica utiliza contraste oral ou intravenoso, podendo constituir um importante meio auxiliar de diagnóstico no estudo da patologia ginecológica. O contraste pode provocar reações alérgicas mais ou menos graves e induzir nefrotoxicidade,



Figura 18. Radiografia do abdômen permitindo a identificação de dispositivo intrauterino na cavidade abdominal.

devendo ser utilizado com precaução nas pacientes com risco de lesão renal.

A TC auxilia na caracterização de massas pélvicas e na identificação de adenopatias pélvicas e lomboaórticas, além de permitir orientar a radioterapia de tumores ginecológicos. Tem especial interesse no diagnóstico de potenciais complicações dos procedimentos ginecológicos, como por exemplo lesões ureterais (extravasamento do contraste) ou obstrução ureteral (interrupção abrupta da passagem do contraste). A cistografia por TC tem alta sensibilidade e especificidade para diagnosticar lesões vesicais, bem como fístulas

vesico-vaginais, ureterovaginais ou vesicoentéricas (Figura 19a, 19b, 19c).

Este meio complementar de diagnóstico tem algumas limitações. O endométrio e o canal cervical são mal definidos e a imagem da vulva e vagina é limitada. Para além disso, apresenta baixa sensibilidade na avaliação da invasão dos paramétrios no caso de carcinoma do colo ou do endométrio, e no diagnóstico de metástases intraperitoneais. Durante a gravidez deve-se evitar a TC, sendo preferível a ecografia ou a ressonância magnética.

7. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ressonância magnética (RM) constitui um importante meio auxiliar no estudo da patologia ginecológica, sobretudo quando a informação obtida pela ecografia não é totalmente esclarecedora.

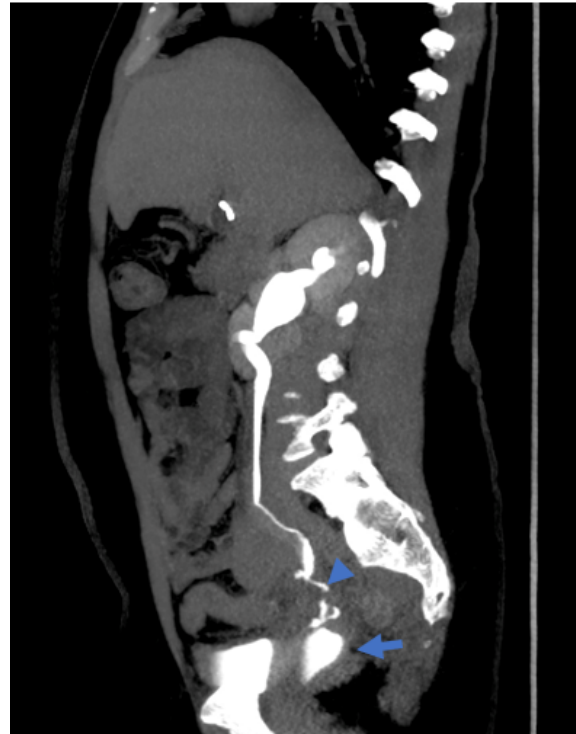


Figura 19a. Reconstrução MIP sagital de Uro-TC na fase de excreção. Complicação cirúrgica de uma histerectomia por laparoscopia. Trajeto fistuloso do ureter distal direito (ponta de seta) para a vagina com opacificação desta (seta) por contraste (fístula ureterovaginal).

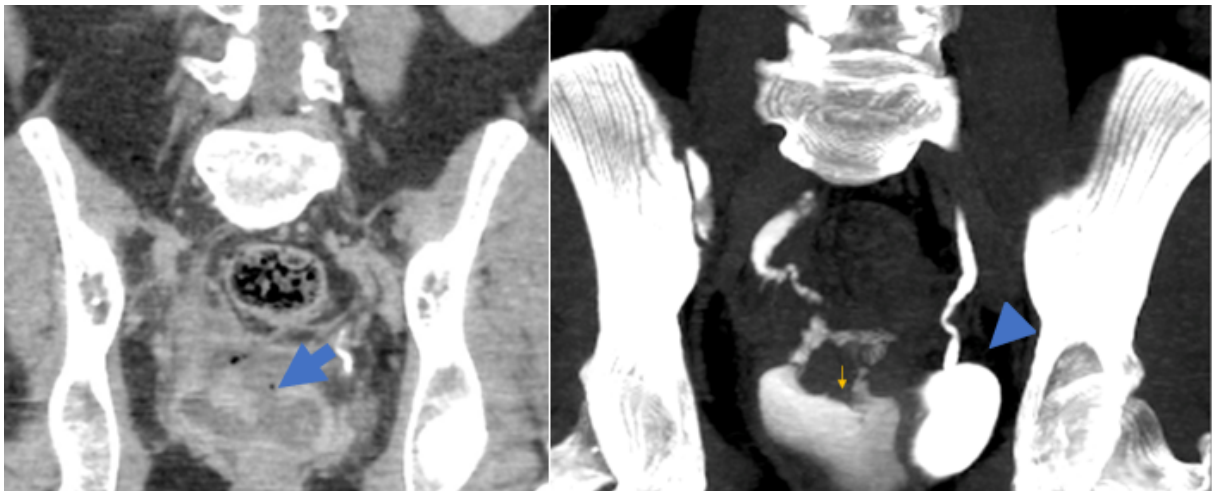


Figura 19b. e 19c. Reconstrução coronal em fase nefrográfica (b) e Reconstrução MIP coronal na fase de excreção (c) – Lesão do ureter. Deiscência da sutura traduzida por solução de continuidade da cúpula vaginal com 1 cm (seta azul) com passagem de urina para a vagina (seta amarela). Ureter esquerdo a drenar na bexiga (ponta de seta).

Como indicações mais comuns para a realização de RM encontra-se o estudo de massas pélvicas de grandes dimensões mal delimitadas pela ecografia, a caracterização de estruturas quísticas anexiais, a determinação e avaliação da endometriose infiltrativa profunda, o estudo de anomalias congénitas, a identificação de adenopatias e de abscessos. Pode ser de grande relevância no planeamento da terapêutica cirúrgica em situações específicas.

A RM permite delimitar o endométrio do miométrio, tendo particular interesse nos casos de adenomiose de difícil diagnóstico ecográfico. Na endometriose possibilita a localização de focos de endometriose infiltrativa profunda, especialmente em casos cujos resultados ecográficos não são conclusivos ou quando a endometriose está localizada na bexiga, reto e ureteres. Tem uma aplicabilidade crescente no estudo do pavimento pélvico, bem como no estadiamento do carcinoma do colo e do endométrio (Figura 20).

A RM é particularmente útil em mulheres grávidas na caracterização de patologia com suspeição de malignidade, quando a ecografia não é conclusiva. No entanto, a utilização de contraste nas grávidas deve ser evitada, dado que está descrito o risco de toxicidade pelo gadolínio.

Os efeitos adversos são raros. O gadolínio pode ser utilizado mesmo quando a paciente teve alguma reação adversa a outro contraste no passado. É recomendado especial cuidado na utilização de contraste em pacientes com doença renal em estádios moderados ou avançados (TFG < 30 mL/min/1.73m²) dado o risco de fibrose nefrogénica sistémica.

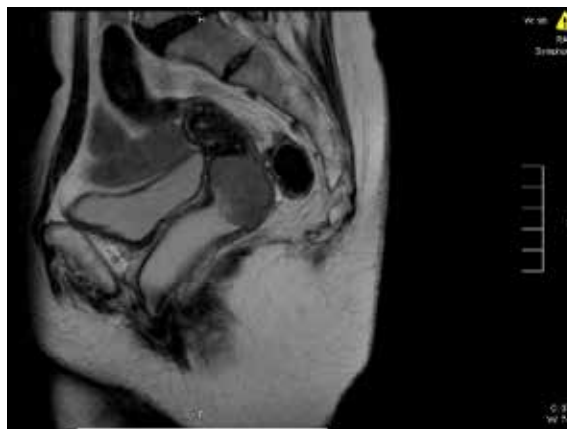


Figura 20. Ressonância magnética pélvica (corte sagital). Carcinoma do colo do útero.

As pacientes que são portadoras de dispositivos implantados de natureza mecânica, elétrica ou magnética, como por exemplo, os *pacemakers*, desfibrilhadores cardíacos implantados, neuroestimuladores, bombas infusoras eletrónicas e implantes cocleares, não podem ser submetidas a RM. Contudo, hoje em dia, já existem dispositivos implantados construídos com material compatível com a realização da RM.

QUADRO-RESUMO DOS EXAMES IMAGIOLÓGICOS EM GINECOLOGIA

	Indicações	Vantagens	Limitações	Contraindicações
Ecografia transvaginal	Hemorragias uterinas anormais Massas uterinas e anexiais Dor pélvica cíclica ou acíclica, aguda ou crónica Doença inflamatória pélvica Infertilidade Gravidez inicial e gravidez extrauterina Dispositivo intrauterino	Não utiliza radiação ionizante (seguro para grávidas e não grávidas) Baixo custo Cómodo para a doente Exequível em consulta e urgência	Massas pélvicas com grandes dimensões Operador-dependente Exame dinâmico com baixa reprodutibilidade	Absolutas Hímen imperfurado Recusa da paciente Relativas Integridade himenial Estenose do introito vaginal
Ecografia suprapúbica	Massas uterinas e anexiais de grandes dimensões Imperfuração himenial Ecografia transvaginal recusada pela doente	Visualização e caracterização de massas pélvicas de grandes dimensões	Deficiente caracterização endometrial Baixa resolução	
HSoG	Endométrio e patologia intracavitária Infertilidade	Não utiliza contraste nem radiação ionizante	Infeção (< 1%)	Hematometra Gravidez Doença inflamatória pélvica Patologia obstrutiva (estenose canal cervical) Patologia neoplásica
HSG	Permeabilidade tubar Cavidade endometrial (malformações uterinas, aderências intrauterinas, pólipos e miomas)		Radiação ionizante	Doença inflamatória pélvica Hemorragia uterina ativa Gravidez Alergia ao produto de contraste
Radiografia Abdómen	Abdómen agudo Dispositivo intra-abdominal		Radiação ionizante	
TC	Massas pélvicas Adenopatias Complicações de procedimentos ginecológicos (lesões urinárias ou intestinais)		Radiação ionizante Deficiente caracterização – Endometrial – Vulvovaginal – Paramétrios – Metástases intraperitoneais	Gravidez Défice da função renal
RM	Massas pélvicas Anomalias müllerianas Carcinoma colo e endométrio Adenopatias Endometriose infiltrativa profunda			Alergia ao gadolínio Dispositivos implantados de natureza mecânica, elétrica ou magnética Défice da função renal

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Dueholm M, Hjorth IM. Structured imaging technique in the gynecologic office for diagnosis of abnormal uterine bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2016; 40: 23-43.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Capítulo 35.
Procedimentos Minimamente
Invasivos em Ginecologia

35

Sara Campos

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-6271-4290>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_35

A histeroscopia é a técnica endoscópica que permite a visualização da cavidade uterina através do colo. Antes do advento do histeroscópio, o procedimento *standard* para avaliar a cavidade uterina era a dilatação e curetagem, a par da histerossalpingografia. Philipp Bozzini, em 1805, desenvolveu um aparelho denominado *Lichtleiter* ou “condutor de luz”, um endoscópio primitivo que permitia inspecionar o ouvido, a uretra, o reto, a bexiga feminina, o colo do útero e as cavidades oral e nasal. O crédito de realizar a primeira histeroscopia é atribuído a Pantaleoni que em 1869 avaliou uma doente de 60 anos com metrorragias persistentes e detetou um pólipó endometrial que cauterizou com nitrato de prata.

Relativamente à cirurgia laparoscópica, a ginecologia foi pioneira nesta técnica. Kurt Semm, ginecologista alemão, é considerado o pai da laparoscopia, ao ter iniciado nos anos 60 uma técnica inicialmente denominada de “pelviscopia” para indicações ginecológicas, primariamente com carácter apenas diagnóstico, mas rapidamente se apercebendo do seu potencial terapêutico com mínima agressão para as doentes.

Importa deixar uma nota para o facto de a ginecologia, independentemente do advento das técnicas endoscópicas, ser uma especialidade cuja abordagem é, em grande número de casos, minimamente invasiva, pois a cirurgia vaginal é uma técnica que utiliza um orifício natural, o que permite uma mais rápida recuperação das doentes comparativamente com a laparotomia.

Princípios básicos da cirurgia minimamente invasiva

Tanto a histeroscopia como a laparoscopia obrigam à existência de um endoscópio,

geralmente ligado a uma câmara que permite reproduzir a imagem num monitor. Para além disso, é necessário um sistema gerador de luz e um cabo que a conduza até ao endoscópio permitindo a iluminação da cavidade (uterina ou abdominopélvica, respetivamente), bem como um meio de distensão e respetiva bomba de insuflação – líquido no caso da histeroscopia e gasoso no caso da laparoscopia – que permita a criação de um espaço virtual que possibilite uma correta visualização e espaço para a realização de procedimentos necessários. Na histeroscopia é utilizado geralmente soro fisiológico e na laparoscopia dióxido de carbono. Ambos os procedimentos podem ser diagnósticos e/ou terapêuticos.

1. HISTEROSCOPIA

A histeroscopia pode ser realizada no consultório, sem anestesia, utilizando aparelhos de pequeno calibre, desde 2,8 a 5 mm. É realizada após vaginoscopia e acesso direto ao canal cervical e cavidade uterina (Figura 1).

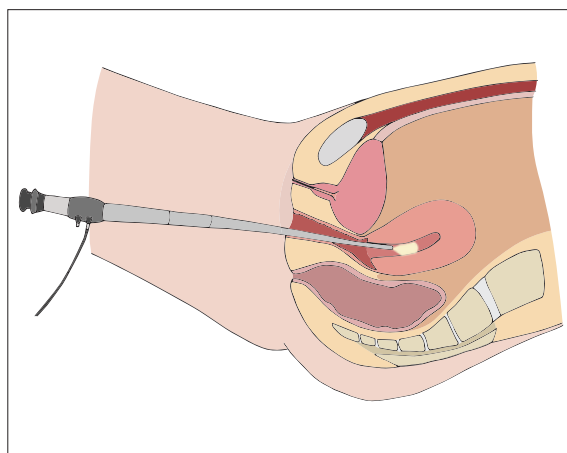


Figura 1. Histeroscopia.

Indicações e contraindicações para histeroscopia
Indicações
Hemorragias uterinas anómalas Suspeita ecográfica de formações intracavitárias (pólipos, miomas submucosos, carcinoma do endométrio) Malformações uterinas Suspeita de sinéquias Amenorreia Remoção de dispositivos intrauterinos sem fios acessíveis Remoção de restos ovulares
Contraindicações
Doença maligna do colo uterino Doença inflamatória pélvica ativa Gravidez

Tabela 1. Indicações e contraindicações para histeroscopia.

As principais indicações e contraindicações estão listadas na Tabela 1.

A estes aparelhos podem ser acopladas bainhas que possibilitem a introdução de pequenos instrumentos que vão permitir remover ou biopsar imediatamente algumas lesões evitando a necessidade de anestesia ou ocupação de um tempo de bloco operatório.

No caso de lesões maiores, pode utilizar-se um aparelho semelhante ao histeroscópio, mas de maior calibre, um ressetoscópio, que permite a utilização de ansas de corte, com recurso a energia, permitindo remover as lesões de forma mais rápida e eficaz. A utilização de ressetoscópios obriga geralmente à dilatação cervical, pelo que é feita sob anestesia. Alguns ressetoscópios mais recentes, de menor calibre, permitem o uso em consultório, sem anestesia geral.

As Figuras 2 a 4 ilustram algumas das lesões que podem ser identificadas e tratadas por histeroscopia/ressetoscopia.

O risco de complicações associado à realização da histeroscopia/ressetoscopia é baixo (< 1-3%). As principais complicações estão listadas na Tabela 2.

Complicações possíveis da histeroscopia/ressetoscopia
Perfuração uterina Incapacidade de entrar na cavidade Hemorragia Laceração cervical (ressetoscopia) Endometrite pós-procedimento Intravasamento de meio de distensão (ressetoscopia) Lesões térmicas associadas ao uso de energia

Tabela 2. Complicações possíveis da histeroscopia / ressetoscopia.



Figura 2. Imagem histeroscópica de pólipo endometrial.



Figura 3. Imagem histeroscópica de mioma submucoso.



Figura 4. Imagem histeroscópica de carcinoma do endométrio.

Vantagens da via laparoscópica
Melhor visualização das estruturas
Menor perda hemática
Menor dor
Menor risco infeccioso
Menor tempo de internamento
Retorno mais rápido à vida ativa
Melhores resultados estéticos
Menor risco de formação de aderências pélvicas

Tabela 3. Vantagens da via laparoscópica.

2. LAPAROSCOPIA

A cirurgia laparoscópica, utilizada em várias áreas da medicina é um recurso importante na ginecologia.

Inicialmente utilizada como técnica diagnós-tico, tem sido alvo de rápido desenvolvimento, a par do aparecimento de novas tecnologias e soluções que vêm resolver algumas limitações de atuar num espaço confinado e com os movi-mentos limitados.

A laparoscopia, relativamente à laparoto-mia, apresenta conhecidas vantagens que estão sumariadas na Tabela 3.

A laparoscopia deve ser considerada uma via de abordagem com as vantagens acima enu-meradas, e não um procedimento *per se*. Na ver-dade, a maioria dos procedimentos abdominais que anteriormente exigiam uma incisão abdomi-nal mais extensa – e note-se que a ginecologia tem por hábito a realização preferencialmente de uma incisão baixa, suprapúbica, a incisão de Pfannenstiel que, por si só, revela já uma preo-ocupação estética – podem hoje ser realizados com pequenas incisões, com menos de 1 cm,

com melhor recuperação para as doentes. Desta forma, pode ser realizada a maioria das cirurgias uterinas e anexiais de causa benigna, estudo da infertilidade, cirurgia de prolapso, bem como procedimentos oncológicos (Figuras 5 a 7).

No entanto, o uso de uma abordagem laparoscópica apresenta algumas limitações, como a necessidade de aprendizagem da técnica e a utilização de instrumentos adequados, o que pode constituir um investimento inicial elevado. Os primeiros passos são realizados sem controlo visual e pode haver risco de lesão de grandes vasos ou lesões intestinais na colocação dos primeiros trocares de acesso à cavidade, sobretudo se não forem respeitadas regras básicas de segurança. Para além disso, o facto de se utilizar dióxido de carbono como meio de distensão pode provocar dor referida ao ombro no pós-operatório, no caso de algum gás permanecer na cavidade, causando irritação do nervo frénico.

De uma forma geral, na maioria dos procedimentos laparoscópicos em ginecologia, para além dos instrumentos associados ao laparoscópio atrás descritos, pode ser ainda necessário o recurso a manipulador ou levantador uterino que vai auxiliar na exposição dos órgãos na escavação pélvica.

A disposição dos trocares de acesso à escavação pélvica são geralmente um umbilical de 10 mm onde é colocada a ótica e 3 trocares de 5 mm, distribuídos pelas fossas ilíacas, lateralmente, e infraumbilical, na linha média, como mostram as Figuras 8 e 9. A área de trabalho ou dimensões uterinas podem obrigar a uma colocação alternativa das portas de acesso. Cada vez se tenta alcançar uma menor invasividade das técnicas, pelo que hoje em dia há já trocares e



Figura 5. Imagem laparoscópica de endometriose pélvica e ovárica.



Figura 6. Imagem laparoscópica de útero multimiomatoso, com vários miomas subserosos.



Figura 7. Imagem laparoscópica de quisto anexial direito.

instrumentos de menor calibre, visando também um melhor resultado estético. O recurso a uma única porta umbilical, que parecia promissor aquando do seu aparecimento, não teve muita



Figura 8. Posicionamento dos trocares em cirurgia ginecológica.

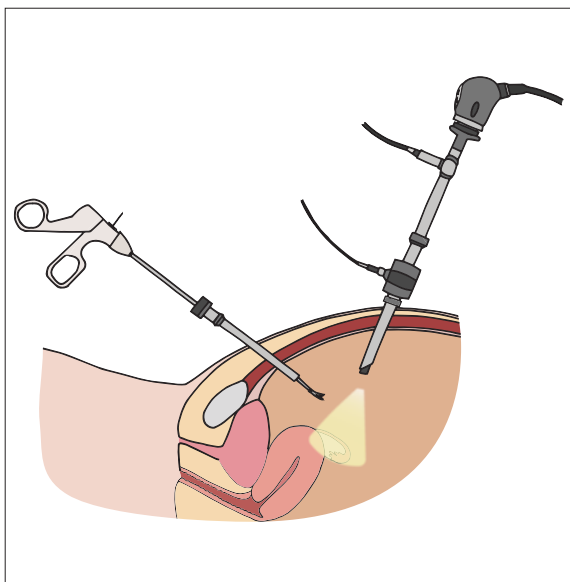


Figura 9. Acesso à escavação e órgãos pélvicos através da laparoscopia.

aceitação, quer pelo prolongamento do tempo cirúrgico, menor ergonomia para o cirurgião, quer pela necessidade de alguma instrumentação específica, mas também pela maior dor umbilical pós-operatória, por se utilizar uma incisão superior aos 10 mm habituais, e nem sempre com melhores resultados estéticos.

A laparoscopia tem geralmente associada uma baixa morbidade. Das complicações *major*, a mais frequente é a lesão de órgãos causada por punção/trauma ou instrumentos eletrocirúrgicos. A ocorrência de complicações ou presença de aderências extensa pode obrigar à conversão para laparotomia.

As principais complicações associadas aos procedimentos laparoscópicos estão listadas na Tabela 4.

O advento da cirurgia robótica veio permitir uma maior liberdade de movimentos, ao desenvolver instrumentos com maior capacidade de rotação comparativamente com as pinças utilizadas na laparoscopia convencional e mesmo com a mão humana, bem como uma maior precisão e mais rápida curva de aprendizagem técnica. Para além disso, poderá vir a desempenhar um papel importante na telemedicina, pois permite que o cirurgião controle à distância, numa consola, os movimentos realizados pelos instrumentos no interior do abdómen da doente. De momento, os custos associados à compra do *robot* e a cada utilização, o tempo operatório necessário para a instalação do *robot* no doente (*docking*), a falta de alternativa de alguns instrumentos usados na laparoscopia convencional para utilização robótica e, em alguns casos, piores resultados estéticos, têm limitado a sua utilização.

Complicações da laparoscopia
Minor
Infeção ou hematoma das feridas cirúrgicas Enfisema subcutâneo por infiltração de CO ₂ Irritação peritoneal pós-operatória (pelo CO ₂ residual)
Major
Lesões traumáticas/punção na entrada dos instrumentos (grandes vasos ou vísceras) Lesões térmicas associadas ao uso de energia Lesões nervosas relacionadas com posicionamento Hérnias incisionais

Tabela 4. Complicações da laparoscopia.

Bibliografia

- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Secção IX
GRAVIDEZ INTRAUTERINA

Capítulo 36.
Implantação Embrionária, Formação
da Placenta e Desenvolvimento
das Membranas Fetais

36

Ana Luísa Areia

ORCID iD <http://orcid.org/0000-0003-2371-8907>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_36

O desenvolvimento placentário humano é uma questão tão intrigante quanto o desenvolvimento embrionário. Durante a sua passagem intrauterina, o feto depende da placenta para as funções pulmonar, hepática e renais. Estas são possíveis através da associação anatómica única existente entre a placenta e a interface materna. De facto, a placenta liga o feto à mãe através da interação indireta com o sangue materno que chega ao espaço intervilloso por entre os vasos uteroplacentários. Desta maneira, o sangue materno banha a porção externa do sinciciotrofoblasto, de forma a permitir a troca de gases e de nutrientes com o sangue capilar fetal, localizado dentro do tecido conjuntivo existente no “core” viloso. Assim, o sangue fetal e o sangue materno habitualmente não se misturam nesta placenta hemocorial.

Existe também um sistema parácrino que liga a mãe ao feto através da justaposição anatómica e bioquímica do córion leve extraembrionário (origem fetal) com a decídua parietal (origem materna). Este tipo de organização é muito importante para a comunicação entre mãe e feto e para a aceitação imunológica do produto da concepção (futuro feto).

1. FERTILIZAÇÃO E IMPLANTAÇÃO

A união de ovócitos e espermatozoides na fertilização representa um dos processos mais importantes e fascinantes da biologia.

A ovulação liberta o ovócito secundário e as células aderentes a este para a cavidade peritoneal, mas na realidade, o ovócito é rapidamente recolhido pelo infundíbulo da trompa de Falópio.

O transporte posterior através do oviduto é realizado pelo movimento dos cílios e peristaltismo tubário.

A fertilização normalmente ocorre no oviduto, e é geralmente aceite que deve ocorrer após algumas horas (e não mais do que 1 dia) depois da ovulação.

Por causa desta janela estreita de oportunidade, idealmente devem estar presentes espermatozoides na trompa aquando da chegada dos ovócitos. Assim sendo, quase todas as gravidezes resultam de relações sexuais que ocorreram nos 2 dias anteriores ou no dia da ovulação.

Deste modo, as idades de desenvolvimento pós-ovulatório e pós-fertilização são semelhantes.

As etapas envolvidas com a fertilização são altamente complexas. Múltiplos mecanismos moleculares permitem a passagem de espermatozoides entre as células, depois através da zona pelúcida, e finalmente no citoplasma dos ovócitos, levando à formação do zigoto.

O calendário dos acontecimentos no desenvolvimento humano precoce é descrito como dias ou semanas pós-fertilização, ou seja, pós-concepcional. Pelo contrário, na maioria da prática obstétrica, a datação da gravidez é efetuada a partir do início do último período menstrual. Como a duração da fase folicular do ciclo está sujeita a maior variabilidade do que a fase lútea, 1 semana pós-fertilização corresponde aproximadamente a 3 semanas do último período menstrual em mulheres com ciclos regulares de 28 dias.

Após a fertilização na trompa de Falópio, o óvulo maduro torna-se um zigoto (célula diploide com 46 cromossomas), que se divide posteriormente em blastómeros (Figura 1). No zigoto de

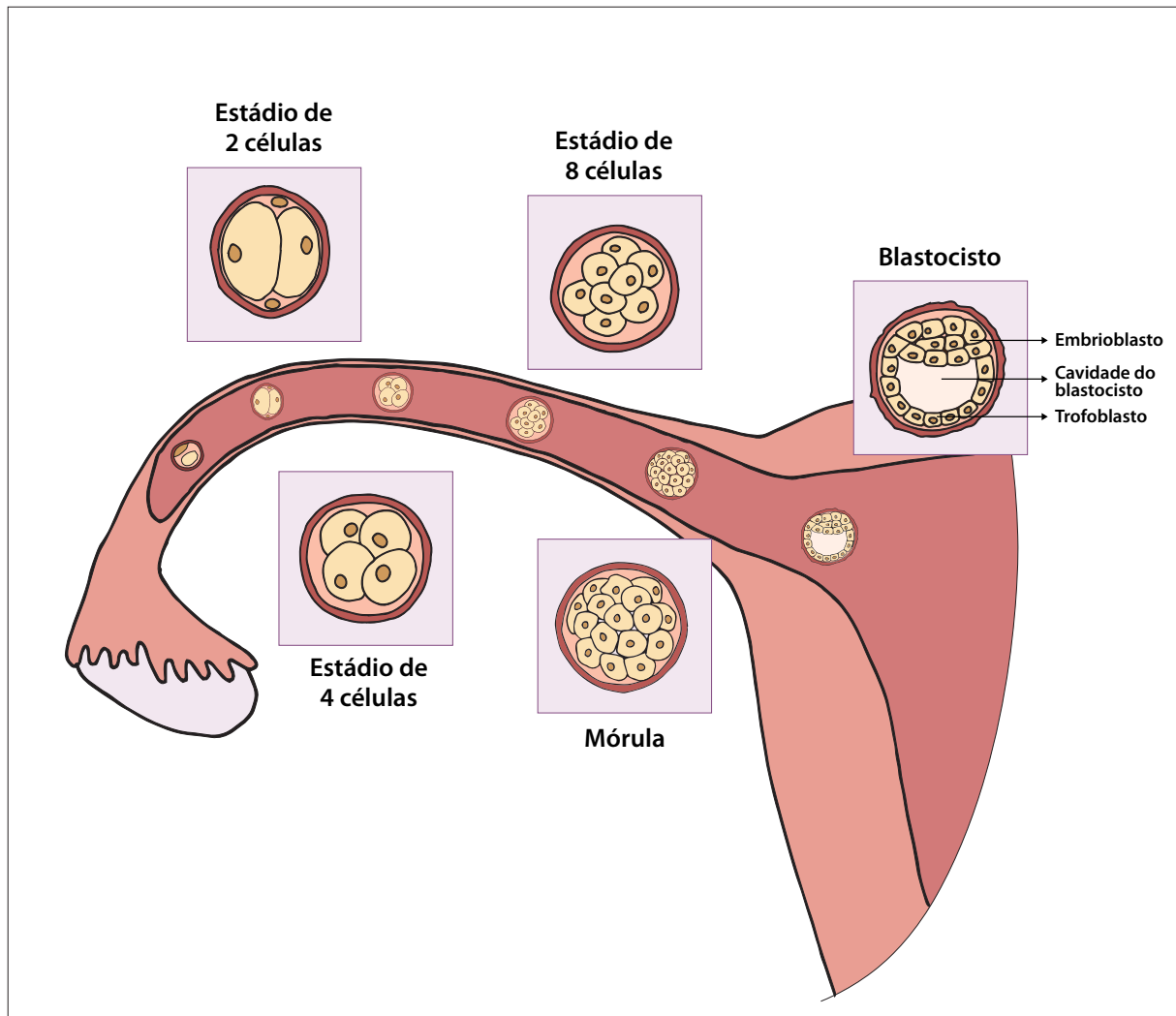


Figura 1. Clivagem do zigoto e formação o blastocisto. Estádios de 2, 4, 8 Células; Mórula e Blastocisto (constituído por trofoblasto, cavidade do blastocisto e embrioblasto (massa celular interna)). Adaptado de *Williams Obstetrics 25th Edition, 2018*.

duas células, os blastómeros e o corpo polar são livres no fluido perivitelino e são cercados por uma espessa zona pelúcida. O zigoto sofre lentas clivagens durante 3 dias, enquanto ainda permanece dentro da trompa de Falópio; com a divisão sequencial dos blastómeros surge a mórula. Esta entra na cavidade uterina cerca de 3 dias após a fertilização; a acumulação gradual de fluido

entre as células da mórula resulta na formação do blastocisto.

1.1. O Blastocisto

Nas primeiras fases do blastocisto humano, a parede da vesícula blastodérmica primitiva consiste

numa única camada de ectoderme. Quatro a cinco dias após a fertilização, a blástula de 58 células diferencia-se em 5 células produtoras de embriões (a massa celular interna) e 53 células destinadas a formar trofoblasto. Um blastocisto é composto por uma camada externa de células, chamadas de trofoectoderme, e por uma massa celular interna (embrioblasto) que forma o embrião (Figura 1). Curiosamente, o blastocisto de 107 células não é maior do que os blastocistos em estágios de clivagem anteriores, apesar do fluido acumulado. É nesta fase, constituído por 8 células produtoras de embrião, rodeadas por 99 células trofoblásticas, que o blastocisto se exterioriza da zona pelúcida; esta eclosão parece resultar da secreção de proteases específicas pelas glândulas endometriais na fase secretora. De realçar que a camada exterior do trofoblasto sincicial fica desta forma exposta, fenómeno indispensável para que a implantação possa ocorrer.

Assim, a libertação da zona pelúcida permite que citocinas e hormonas produzidas pelo blastocisto influenciem diretamente a recetividade endometrial. De facto, vários autores demonstraram que interleucinas (IL), nomeadamente a IL-1, são secretadas pelo blastocisto e que os embriões, ao secretarem gonadotrofina coriónica humana (hCG), podem influenciar a recetividade endometrial. Postula-se que o endométrio recetivo responde produzindo determinados fatores que aumentam a produção de proteases pelo trofoblasto, que degradam determinadas proteínas da matriz extracelular endometrial, permitindo a invasão de trofoblasto. Portanto, a nidação do embrião é um passo crítico para uma gravidez bem sucedida, pois permite tanto a associação de trofoblasto com células epiteliais, como a libertação

de hormonas produzidas pelo trofoblasto na cavidade uterina.

1.2. Implantação do blastocisto

A implantação do embrião na parede uterina é uma característica comum a todos os mamíferos. Define-se como o fenómeno através do qual um embrião se liga à parede uterina, introduzindo-se na espessura do endométrio e estabelecendo uma relação íntima com a vascularização materna. Nas mulheres, ocorre habitualmente 5 a 7 dias após a ovulação. Este processo pode ser dividido em três fases: 1) aposição: adesão inicial do blastocisto à parede uterina; 2) adesão: aumento do contacto físico entre o blastocisto e o epitélio uterino; e 3) invasão: penetração e invasão do sinciotrofoblasto e citotrofoblasto no endométrio, terço interior do miométrio e vasos uterinos.

A implantação bem sucedida exige um endométrio recetivo adequadamente preparado com estrogénios e progesterona; mais, a recetividade uterina está limitada aos dias 20 a 24 do ciclo menstrual. A aderência ao epitélio é mediada por recetores de superfície celular no local de implantação, que interagem com recetores no blastocisto; e o desenvolvimento dum epitélio recetivo depende da produção pós-ovulatória de estrogénios e progesterona pelo corpo lúteo. Como podemos constatar, existe assim um estreito intervalo ou janela de implantação para que esta seja bem sucedida. Se o blastocisto se aproxima do endométrio após o 24.º dia do ciclo, o potencial de adesão está diminuído porque a síntese de glicoproteínas antiadesivas impede as interações entre esses recetores.

No momento da sua interação com o endométrio, o blastocisto é composto por 100 a 250 células; ele adere frouxamente ao epitélio endometrial por aposição, ocorrendo mais comumente na parte superior da parede posterior uterina. Nas mulheres, antes da implantação, ainda não ocorreu a diferenciação do sinciciotrofoblasto. A adesão da trofoectoderme do blastocisto à superfície endometrial, por aposição e aderência, parece ser estreitamente regulada por interações parácrinas entre estes dois tecidos. De facto, a adesão bem sucedida do blastocisto ao endométrio envolve a modificação na expressão de moléculas de adesão celular (CAMs).

As integrinas (uma das quatro famílias de CAMs) são recetores de superfície celular que medeiam a adesão das células às proteínas da matriz extracelular. Desta forma, é possível uma grande diversidade de ligações entre as células e diferentes proteínas da matriz extracelular, através da regulação diferencial dos recetores de integrina. As integrinas endometriais são reguladas hormonalmente e há um conjunto de integrinas expressas especificamente na implantação; na realidade, atualmente, as integrinas $\alpha v \beta 3$ e $\alpha 4 \beta 1$ expressas no epitélio endometrial são consideradas um marcador de receptividade endometrial ao blastocisto (a expressão aberrante de $\alpha v \beta 3$ foi mesmo associada a infertilidade).

2. BIOLOGIA DO TROFOBLASTO

A formação da placenta humana começa com a trofoectoderme, a primeira a diferenciar-se no estágio de mórula, dando origem à camada de células trofoblásticas que rodeiam o

blastocisto. Depois, até ao termo, o trofoblasto desempenha papéis críticos na interface feto-materna. Verdadeiramente, o trofoblasto é o componente placentário que apresenta maior variabilidade na estrutura, função, e padrão de desenvolvimento. A sua invasividade permite a implantação, o seu papel na nutrição do produto da concepção reflete-se no seu nome, e a sua função como órgão endócrino é essencial para a adaptação fisiológica materna e manutenção da gravidez.

2.1. Diferenciação do trofoblasto

No 8 dia pós-fertilização, após a implantação inicial, o trofoblasto diferencia-se numa camada externa de células multinucleadas – o **sinciciotrofoblasto** primitivo, e numa camada interna de células mononucleares – o **citotrofoblasto**.

O citotrofoblasto é composto por células germinativas sendo o primeiro componente secretor da placenta. Cada citotrofoblasto apresenta capacidade de síntese e multiplicação do DNA; uma membrana celular bem delimitada e um único núcleo. Pelo contrário, estas características estão ausentes no sinciciotrofoblasto; este é assim denominado por não ter células individualizadas. Em vez disso, tem um citoplasma amorfo sem membrana celular; múltiplos e diversificados núcleos (quer em tamanho como em forma), e uma camada única contínua de células (Figura 2). Esta configuração ajuda a função de transporte através do sinciciotrofoblasto, uma vez que o seu controlo não depende da participação de células individuais.

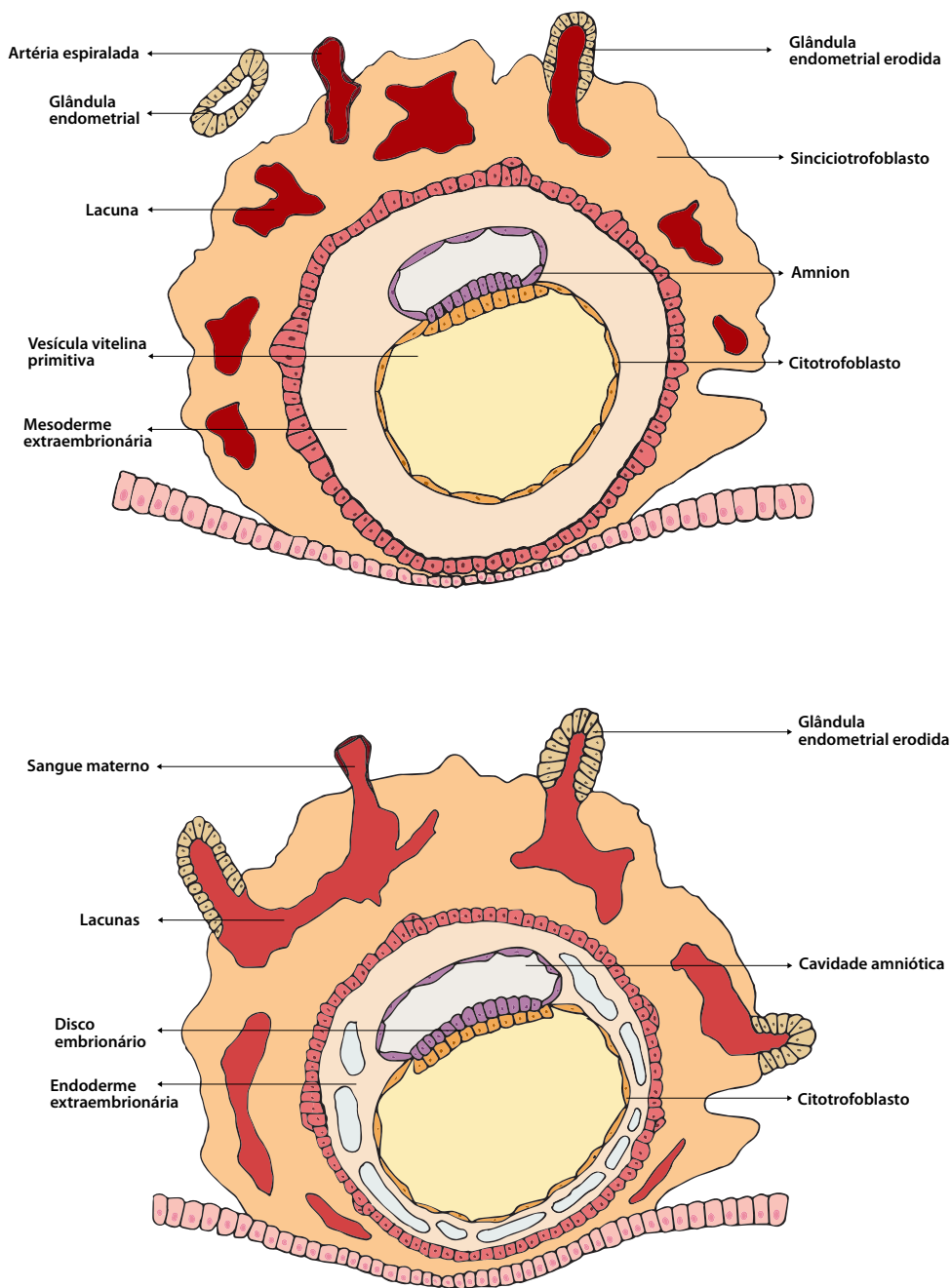


Figura 2. Desenhos esquemáticos de blastocistos implantados aos 10 dias (A) e aos 12 dias (B). A: glândula endometrial; artéria espiralada; lacunas; sinciotrofoblasto; amnion; citotrofoblasto; mesoderme extraembrionária e vesícula vitelina primitiva. B: glândula endometrial com erosão; sangue materno; lacunas; cavidade amniótica; disco embrionário; endoderme extraembrionária; citotrofoblasto. Adaptado de *Williams Obstetrics 25th Edition*, 2018.

Após estar concluída a implantação, o trofoblasto continua a diferenciar-se, dando origem ao trofoblasto vilositário e extravilositário. Ambos são constituídos por populações celulares com distintas funções quando em contacto com os tecidos maternos. O trofoblasto vilositário dá origem às vilosidades coriônicas que transportam principalmente oxigénio e nutrientes entre o feto e a mãe. Por outro lado, o trofoblasto extravilositário migra para a decídua e o miométrio, penetrando também nos vasos maternos, entrando assim em contacto com uma variedade de células maternas. Desta forma, o trofoblasto extravilositário pode ser ainda classificado em intersticial e endovascular. O trofoblasto intersticial invade a decídua e eventualmente penetra no miométrio para formar o leito placentário, composto de células gigantes; esses trofoblastos também rodeiam as artérias espiraladas. O trofoblasto endovascular penetra no lúmen das artérias espiraladas.

3. DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO APÓS A IMPLANTAÇÃO

3.1. Invasão inicial do trofoblasto

Após a erosão suave entre as células epiteliais da superfície endometrial, os trofoblastos invasores enterram-se mais profundamente e, ao 10.º dia, o blastocisto encontra-se totalmente revestido/enterrado dentro do endométrio. Os mecanismos que levam à invasão trofoblástica do endométrio são semelhantes aos que caracterizam a metastização de células malignas.

Ao 9.º dia de desenvolvimento, a parede do blastocisto virada para a cavidade uterina é composta por uma única camada de células achatadas. A parede oposta, mais espessa, compreende duas zonas – os trofoblastos e a massa celular interna (que dá origem ao embrião). Tão precoce como 7 dias e meio após a fertilização, a massa celular interna ou disco embrionário é diferenciada numa placa espessa de ectoderme primitiva e uma camada subjacente de endoderme. Algumas células pequenas aparecem entre o disco embrionário e o trofoblasto e delimitam um espaço que se tornará a cavidade amniótica.

O mesênquima embrionário aparece inicialmente como células isoladas dentro da cavidade do blastocisto. Quando a cavidade está completamente alinhada com a mesoderme denomina-se vesícula coriônica, e a sua membrana, agora chamada córion, é composta por trofoblastos e mesênquima. As células mesenquimais dentro da cavidade são as mais numerosas e eventualmente condensam-se para formar um pedículo que liga o embrião ao córion e mais tarde dá origem ao cordão umbilical.

4. ORGANIZAÇÃO PLACENTÁRIA

O termo hemocorial é usado para descrever a placentação humana. Deriva de *hemo* referente ao sangue materno que banha diretamente o sinciotrofoblasto e *corio* para aludir ao córion (placenta).

4.1. Vilosidades coriônicas

Aproximadamente 12 dias após a fertilização podem-se distinguir as vilosidades coriônicas. Cordões mesenquimais derivados da mesoderme extraembrionária invadem as sólidas colunas trofoblásticas formando as vilosidades secundárias; posteriormente, com o início da angiogênese nos núcleos mesenquimais, as vilosidades resultantes são denominadas terciárias. Embora os seios venosos maternos sejam encerrados no início da implantação, o sangue arterial materno não entra no espaço intervilositário até ao 15.º dia; aproximadamente ao 17.º dia, no entanto, os vasos sanguíneos fetais estão funcionais e a circulação é estabelecida. A circulação feto-placentária é completada quando os vasos sanguíneos embrionários são ligados aos vasos coriônicos.

5. DESENVOLVIMENTO PLACENTÁRIO

5.1. Desenvolvimento do córion e da decídua

No início da gravidez, as vilosidades estão distribuídas por toda a periferia da membrana coriônica. À medida que o blastocisto com os trofoblastos circundantes cresce e se expande para a decídua, ocorre a protusão de um polo em direção à cavidade endometrial; o polo oposto dará origem à placenta (junção dos trofoblastos vilositários com os citotrofoblastos ancorados). As vilosidades coriônicas em contacto com a decídua *basalis* proliferam para formar o córion frondoso, que é o componente fetal da placenta. Como o crescimento dos tecidos embrionário e extraembrionário continua, o suprimento

sanguíneo do córion voltado para a cavidade endometrial é restrito; por isso, as vilosidades em contacto com a decídua *capsularis* deixam de crescer e degeneram. Esta porção do córion torna-se a membrana fetal avascular que confina a decídua *parietalis* (também denominada córion liso ou *laeve*). O córion liso é geralmente mais translúcido do que o amnion e raramente excede a espessura de 1 mm, sendo composto por citotrofoblastos e mesênquima mesodérmico fetal que sobrevive numa atmosfera relativamente baixa de oxigénio.

Até perto do final do 3.º mês, o córion liso é separado do amnion pela cavidade exocelômica; depois eles entram em contacto íntimo para formar o amniocórion, caracteristicamente avascular. Estas duas estruturas são locais muito importantes de transferência de moléculas e atividade metabólica, constituindo, para além disso, um componente parácrino importante do sistema de comunicação materno-fetal.

Com a continuação do desenvolvimento do embrião – feto, o lúmen uterino é obliterado, e o córion liso torna-se contíguo a toda a decídua *parietalis* materna que não está ocupada pela placenta. À medida que o feto cresce, a decídua *capsularis* funde-se com a *parietalis*, passando a denominar-se decídua *vera* (Figura 3).

5.2. Regulação materna da invasão do trofoblasto e do crescimento vascular

Durante a primeira metade da gravidez, acumulam-se na decídua células natural killer decíduais (dNK), que estão em contacto direto com os trofoblastos. Ao contrário do habitual, estas

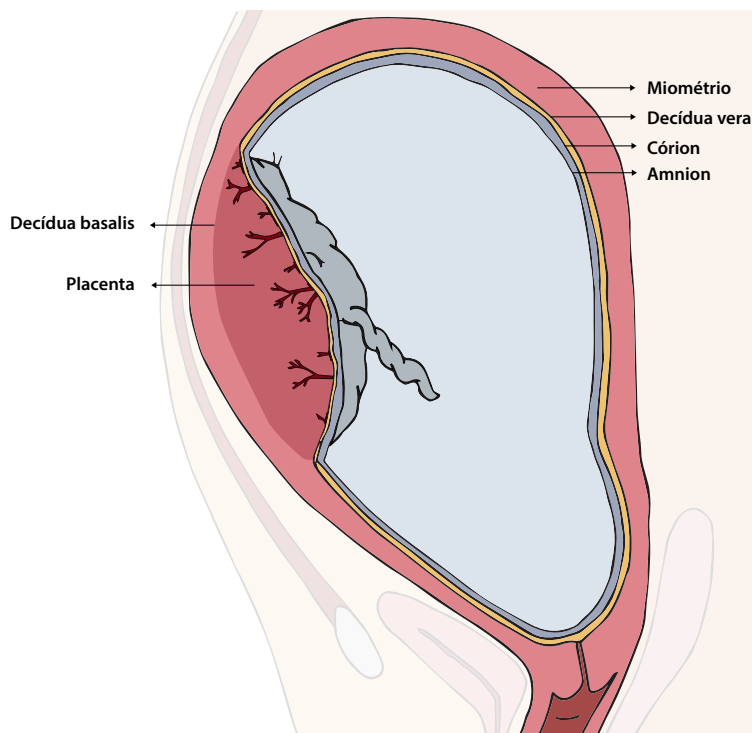


Figura 3. Útero gravídico. Decídua *vera*; amnion; córion; miométrio; decidua *basalis*; placenta. Adaptado de *Williams Obstetrics 25th Edition, 2018*.

células não têm funções citotóxicas, nem exibem as propriedades que caracterizam as células NK circulantes e endometriais antes da gravidez. Isto é essencial para impedir o reconhecimento e a destruição das células fetais. De facto, as dNK expressam IL-8 e outras citocinas que se ligam a recetores localizados nas células trofoblásticas de modo a promover a sua invasão na decidua em direção às artérias espiraladas.

As células dNK produzem também fatores pró-angiogénicos, incluindo VEGF e o fator de crescimento placentário (PIGF), que promovem o crescimento vascular na decidua. Além disso, os trofoblastos secretam quimiocinas específicas que atraem as células dNK para a interface fetal. Assim, ambos os tipos de células atraem-se

mutuamente para promover a formação da população decidual.

5.3. Invasão trofoblástica do endométrio

O trofoblasto extravilositário da placenta do 1.º trimestre é altamente invasivo: ele forma colunas de células que se estendem do endométrio até ao terço interno do miométrio. Quando ocorre uma invasão excessiva, com erosão completa do endométrio, surge a entidade denominada placenta acreta.

Não podemos esquecer que o desenvolvimento da placenta hemocorial exige a invasão do endométrio e das artérias espiraladas. Esta

capacidade invasiva dos trofoblastos resulta da sua capacidade em secretar numerosas enzimas proteolíticas capazes de digerir a matriz extracelular, bem como de ativar proteases presentes no endométrio. Na realidade, os trofoblastos produzem ativador do plasminogénio do tipo uroquinase, que converte o plasminogénio em plasmina, que degrada as proteínas matriciais e ativa as metaloproteinases da matriz (MMPs). Um membro desta família, a metaloproteinase-9 (MMP-9), parece ser crítica para a invasão trofoblástica humana. A produção de MMP-9 é aumentada por fatores do trofoblasto tais como a IL-1 e a hCG, bem como por fatores uterinos parácrinos.

A capacidade de invadir o tecido materno no início da gravidez, em comparação com a mesma no final da gravidez (mais limitada) é controlada tanto por fatores trofoblásticos como endometriais, autócrinos e parácrinos.

A expressão de integrinas também parece importante para controlar a invasão do trofoblasto e as interações adesivas entre as células trofoblásticas, como explanado anteriormente. Os trofoblastos estão também unidos pela fibronectina fetal (fFN), denominada “cola” trofoblástica, pelo seu papel crítico na migração e ligação dos trofoblastos à decídua materna. Desta forma, a presença de fFN no colo do útero ou no líquido vaginal é usada como um indicador prognóstico no parto pré-termo.

5.4. Invasão das artérias espiraladas

Uma das características mais notáveis do desenvolvimento placentário humano é a extensa

modificação da vasculatura materna induzida pelos trofoblastos, por definição de origem fetal. Estes acontecimentos ocorrem na primeira metade da gravidez e são parte integrante de algumas patologias como a pré-eclâmpsia e a restrição do crescimento fetal. As modificações das artérias espiraladas são realizadas por duas populações de trofoblasto extravilositário: o trofoblasto intersticial, que circunda a artéria; e o trofoblasto endovascular, que penetra no lúmen da artéria espiralada.

As células intersticiais (trofoblasto intersticial) constituem uma porção importante do leito placentário, penetrando na decídua e miométrio adjacente; elas agregam-se em torno das artérias espiraladas, e as suas funções podem incluir a preparação dos vasos para a invasão endovascular do trofoblasto.

O trofoblasto endovascular entra no lúmen das artérias espiraladas e inicialmente forma tampões celulares; de seguida, destrói o endotélio vascular através de um mecanismo de apoptose e invade e modifica a camada média dos vasos. Assim, o músculo liso e o tecido conjuntivo da camada média do vaso ficam substituídos por material fibrinoide; o endotélio das artérias espiraladas será regenerado posteriormente.

Estas alterações vasculares não se observam na decídua *parietalis*, isto é, em locais deciduais distantes dos citotrofoblastos invasores. Note-se ainda que a invasão por trofoblastos envolve apenas as artérias espiraladas deciduais e não as veias.

Na realidade, o desenvolvimento destes vasos uteroplacentários sucede em duas ondas ou estádios: a 1.ª onda ocorre antes de 12 semanas e consiste na invasão e modificação das artérias espiraladas até à fronteira entre decídua

e miométrio; a 2.^a onda sucede entre as 12-16 semanas e envolve alguma invasão dos segmentos intramiométriais das artérias espiraladas. A remodelação resultante desta invasão em duas fases converte o lúmen estreito, muscular das artérias espiraladas em vasos uteroplacentários dilatados, de baixa resistência.

5.5. Instituição do fluxo sanguíneo materno

Cerca de 1 mês após a concepção, o sangue materno entra no espaço intervilositário em jorros, provindo das artérias espiraladas: o sangue é propulsionado para fora dos vasos maternos e banha diretamente o sinciciotrofoblasto.

A superfície apical do sinciciotrofoblasto consiste numa estrutura microvilositária complexa que sofre descamação e formação contínuas durante a gravidez.

5.6. Ramificação vilositária

Com o evoluir da gestação, as vilosidades iniciais curtas e espessas sofrem subdivisões progressivamente mais finas e resultam num maior número de vilosidades menores. Cada uma das vilosidades truncais ou principais e as suas ramificações constituem um lóbulo placentário, ou cotilédone. Cada lóbulo tem um único ramo trunca da artéria coriônica e uma única veia; assim, os lóbulos constituem unidades funcionais da arquitetura placentária.

6. CIRCULAÇÃO SANGUÍNEA FETAL E MATERNA NA PLACENTA MADURA

Porque a placenta é funcionalmente uma aproximação íntima do leito capilar fetal ao sangue materno, a sua anatomia diz respeito principalmente às relações vasculares. A superfície fetal é coberta pelo amnion transparente, por baixo do qual cursam os vasos coriônicos. Uma secção através da placenta inclui amnion, córion, vilosidades coriônicas e espaço intervilositário, placa decidual (basal) e miométrio. A superfície materna é dividida em lóbulos irregulares por sulcos produzidos por septos, que consistem em tecido fibroso com vasos dispersos. Os septos de base ampla habitualmente não atingem a placa coriônica, fornecendo assim apenas separações incompletas.

7. CONSIDERAÇÕES IMUNOLÓGICAS DA INTERFACE FETO-MATERNA

Desde há muitos anos que existem múltiplas teorias que tentam explicar a sobrevivência do feto semialogénico no organismo materno.

Uma das primeiras explicações foi baseada na teoria da imaturidade antigénica do embrião-feto, sendo refutada depois da demonstração de antígenos HLA precocemente na vida embrionária. Outra teoria postulou a diminuição da resposta imunológica da mulher grávida, havendo pouca evidência científica a corroborar esta hipótese. Uma outra explicação é que o útero (decídua) é um tecido imunologicamente privilegiado.

Claramente, não há dúvida que a ausência de imunidade uterina (tipo transplante) é singular

em comparação com a de outros tecidos. A sobrevivência do produto de concepção no útero pode ser atribuída a uma peculiaridade imunológica das células envolvidas na implantação e desenvolvimento feto-placentar. Estas incluem dNK (com ausência da sua atividade citotóxica habitual), células estromais decíduais, e trofoblastos invasivos que povoam a decídua. Os trofoblastos são as únicas células derivadas do feto em contacto direto com os tecidos maternos. Alguns estudos sugeriram que as dNK maternas atuam para controlar a invasão de células trofoblásticas, que se adaptaram para sobreviver num ambiente imunologicamente hostil. Mais recentemente, foi sugerido um modelo mais pacífico de invasão do trofoblasto e remodelação vascular; neste, as células dNK trabalhariam em consonância com as células estromais. Estas células estromais intervêm na angiogénese através da produção de fatores pró-angiogénicos como o VEGF e controlam a quimioatração trofoblástica em direção às artérias espiraladas, através da produção de IL-8 e outras citocinas.

Assim, o paradigma teórico evoluiu de tolerância materno-fetal para tolerância decidual-trofoblástica-amniótica e uma cooperação ativa: uma gravidez bem sucedida é consequência de inúmeras interações complexas entre o útero e o blastocisto maduro, sob controle imune humoral. Na realidade, o trofoblasto funciona como o condutor de uma sinfonia onde os músicos são as células do sistema imunológico materno.

Consequentemente, o sucesso da gravidez depende de quão bem o trofoblasto se comunica com cada tipo de célula imune e, em seguida, como todos eles trabalham em conjunto.

Bibliografia

- Bloom S. et al. (2018). Williams Obstetrics, 25th Edition. McGraw-Hill Education, USA.
- Casanova R. et al. (2019). Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology, 8th Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA.
- Hoffman B.L. et al. (2016). Williams Gynecology, 3rd Edition. McGraw-Hill Education, USA.

Secção X
VIOLÊNCIA DE GÉNERO

Capítulo 37.
Violência Sobre a Mulher:
Violência Sexual e Exame
Médico Pericial

37

Duarte Nuno Vieira

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-7366-6765>

DOI: https://doi.org/10.14195/978-989-26-1916-3_37

1. INTRODUÇÃO

A violência sobre a mulher (VSM) continua a ser um problema social complexo e de enorme relevância em praticamente todos os países do mundo. Portugal não escapa a esta triste realidade, decorrente da lamentável cultura que persiste fortemente enraizada em alguns meios sociais e em contextos familiares problemáticos. Em 2000, no início do século, a Organização das Nações Unidas, tendo por base a sua Declaração de 1993 sobre a Eliminação da Violência Sobre as Mulheres, considerou como enquadráveis nestas situações de brutalidade, todos os atos de violência, ou ameaça de tais atos, baseados na pertença ao sexo feminino, e ocorrendo tanto no domínio público como privado, que tenham ou sejam suscetíveis de vir a ter como resultado, *“o dano ou sofrimento físico, sexual ou psicológico da mulher”*⁽²⁾.

Este capítulo abordará uma das formas de VSM, a violência sexual, um tipo de agressão que, em 2003, a Organização Mundial de Saúde veio considerar como envolvendo *“toda a atividade de índole sexual na qual uma vítima é forçada ou constrangida a participar por um determinado agressor, com ele próprio, consigo mesma ou com uma terceira pessoa, contra a sua vontade, por manipulação afetiva, física, material ou abuso de autoridade, de maneira evidente ou não, seja o agressor conhecido ou não, haja ou não evidência de lesão ou traumatismo físico ou emocional, e independentemente do sexo das pessoas envolvidas”*⁽¹³⁾. Tratou-se de uma definição particularmente abrangente, atenta aos valores da dignidade da pessoa humana e aos princípios fundamentais dos Direitos Humanos, elaborada na perspetiva de um posicionamento

social avançado e consentâneo com a realidade do século XXI. Uma definição que veio procurar ultrapassar os conceitos restritivos existentes em muitos países de diferentes continentes, fruto das influências decorrentes dos respetivos contextos socioculturais.

A violência sexual sobre a mulher constitui uma das realidades mais transversais, ocorrendo em todos os países do mundo e atravessando todos os diferentes padrões culturais, sociais, religiosos, económicos, profissionais, etc.⁽¹²⁾ Desconhecemos, e continuaremos certamente a desconhecer, qual o número real de agressões sexuais que ocorre anualmente. Sabemos que somente uma pequena parte chega ao conhecimento público e será traduzida nas estatísticas oficiais. E sabemos, também, que menor ainda será o número de agressões sexuais objeto de denúncia e que chegam ao conhecimento das autoridades. Efetivamente, os estudos realizados mostram que 50 a 90% dos casos de agressão sexual não são objeto de queixa judicial⁽¹³⁾. E isto sucede por razões diversas, entre as quais continuam a avultar o embaraço e a humilhação sentidos pela vítima, o medo da crítica/exclusão social (em muitas culturas a vítima é ainda considerada como tendo alguma responsabilidade), o receio dos interrogatórios e exames e a lentidão da justiça (apresentar queixa de agressão significa, em muitos contextos, um calvário de interrogatórios e exames que se vão arrastando no tempo e expondo sucessivamente a vítima relativamente a uma situação que quer manter reservada), o eventual sentimento de culpabilidade (sobretudo quando a vítima considera que não tomou todos os cuidados ou atitudes que deveria ter tomado e quando existe pressão do seu

entorno familiar/social), a relação com o agressor ou o medo deste, a ignorância dos direitos, ou até os custos económicos que uma queixa necessariamente implica. Acresce, por outro lado, que nem todos os números constantes das estatísticas oficiais, correspondem à realidade, pois as acusações podem ser falsas, e não corresponderem necessariamente a verdadeiras agressões sexuais. Na verdade, as estatísticas têm mostrado que a acusação é falsa em 5 a 10% dos casos ⁽¹³⁾. O que sucede pelas razões mais diversas, nomeadamente e entre outras, por sentimentos de ciúme ou de vingança, por perturbações psiquiátricas, para justificar uma gravidez indesejada, ou no âmbito de processos litigiosos de divórcio.

Esta é, pois, uma realidade merecedora de especial atenção por parte dos profissionais de saúde e, desde logo, de todos aqueles que têm sob a sua responsabilidade a saúde ginecológica da mulher. Profissionais que, muitas vezes, se podem encontrar na posição de serem os primeiros a contactar com vítimas deste tipo de situações ou numa posição privilegiada para as detetarem. É sobre as distintas fases do exame médico pericial de uma potencial vítima de agressão sexual que este capítulo se debruça. Fá-lo numa perspetiva geral, destinada ao médico não especialista em medicina legal e forense e na certeza de que o especialista em medicina legal será sempre, por razões óbvias, o profissional mais adequado para a concretização de uma perícia no domínio da clínica forense. Pretende, pois, deixar apenas informação global dos diversos procedimentos neste domínio específico, ou seja, o conhecimento suficiente para que possam proporcionar o aconselhamento e orientação mais adequados a uma alegada vítima, para saberem como poderão iden-

tificar e colher potenciais evidências e, sobretudo, como não as destruírem ou contaminarem, antes de um apropriado exame pericial médico-legal.

Informações mais detalhadas sobre este tema e sobre os inerentes procedimentos médico-legais, foram publicadas por nós num passado recente¹ em colaboração com outros colegas e estão disponíveis para quem estiver interessado em aprofundar os seus conhecimentos nesta matéria ⁽⁷⁾.

Este capítulo irá, por razões óbvias, abordar apenas a avaliação pericial de mulheres, deixando de lado o caso de menores do sexo feminino, situações em que já se estará no domínio da violência sobre menores. Também neste âmbito específico, poderá o profissional de saúde interessado encontrar informação detalhada num outro artigo por nós igualmente publicado num passado relativamente recente².

2. O PRIMEIRO CONTACTO COM A VÍTIMA

No primeiro contacto com a vítima é fundamental compreender as suas dificuldades na revelação dos factos, na apresentação de queixa e na interpretação/aceitação do que aconteceu. É também essencial tranquilizar e transmitir confiança à vítima e não emitir juízos de valor.

Este primeiro contacto deve ser aproveitado para colher informação sumária sobre o que

¹ Embora escritas a pensar, essencialmente, nos menores, contemplam os procedimentos a aplicar na vítima adulta.

² Intitulado "*Procedimentos forenses no âmbito da recolha de informação, exame físico e colheita de vestígios em crianças e jovens vítimas de abuso físico e/ou sexual*", encontra-se assinalado nas referências bibliográficas finais sob o número 9.

aconteceu (é o momento em que esta está mais “fresca” na memória da vítima), para proporcionar informação sobre a preservação de eventuais vestígios, para definir qual a melhor forma de intervenção inicial, para contactar outros profissionais da rede e procurar a melhor solução no que se refere à orientação e proteção da vítima, assim como para avaliar a urgência da situação em termos de exame clínico e médico-legal. Com efeito, só constituirão urgências médico-legais, impondo uma observação pericial o mais célere possível, as situações relativas a agressões ocorridas há menos de 72h, independentemente do tipo de atividade sexual referida; determinado tipo de agressões (como, por exemplo, aquelas em que tenha existido ejaculação ou contacto oral da boca do(a) agressor(a), e desde que a vítima não tenha feito higiene pessoal); casos em que persista ou tenha existido hemorragia ou dor vaginal; situações envolvendo a possibilidade de uma gravidez em curso ou de se ter contraído uma doença sexualmente transmissível; e aquelas em que exista um relato de uso excessivo de violência física.

Se este primeiro contacto for estabelecido por via telefónica e envolver uma vítima recente de agressão que procura ajuda, algumas recomendações deverão ser transmitidas de imediato, com a indicação de se dirigir o mais rapidamente possível a um serviço médico-legal³, nomeadamente,

que não deve mudar de roupa nem a lavar; que não deve lavar as mãos, limpar as unhas, tomar banho, lavar-se ou limpar-se; que não deve urinar ou defecar (e, se tiver de o fazer, que procure colher a urina ou as fezes num frasco limpo ou num recipiente com tampa); que não deve comer, beber ou fumar; que não deve escovar os dentes nem lavar a boca; que deve conservar a roupa que usava aquando da agressão (se já tiver mudado de roupa, referir que deve levar consigo para o exame médico-legal a que usava, se possível, acondicionando cada peça separadamente num saco de papel); e que procure conservar penso higiénico, salva-slip ou tampão que eventualmente usasse no momento da agressão. Se a vítima permanecer no local da agressão e nenhuma autoridade tiver ainda comparecido, recomendar-lhe também que não toque em nada nem retire nada do local; que não esvazie o caixote do lixo e que não esvazie o autoclismo (se o agressor usou a casa de banho). Todos estes procedimentos poderão ser fundamentais para assegurar a preservação de evidências suscetíveis de virem a constituir uma enorme mais-valia pericial no âmbito da confirmação dos factos e identificação do(s) agressor(es).

3. O EXAME MÉDICO PERICIAL (MÉDICO-LEGAL)

Em todas as situações de alegada agressão sexual o exame médico pericial (o exame médico-legal), constitui um elemento fundamental. Terá como finalidade recolher todos os elementos relativos à alegada agressão sexual (ou seja, os elementos suscetíveis de permitirem esclarecer a sua realidade) e proceder à sua inter-

³ Indicar qual o serviço médico-legal da área, ao qual a vítima se poderá dirigir diretamente, formalizando a queixa oficial (se assim o desejar) e concretizando de imediato a realização do exame médico-legal. Fora das horas normais de funcionamento dos serviços médico-legais, contactar o especialista do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses que se encontra em serviço de chamada na área em causa ou indicar qual o serviço de urgência hospitalar a que se deverá dirigir e que procederá à articulação com os serviços médico-legais.

pretação pericial, funcionando, essencialmente, como coadjuvante na investigação criminal. Por isso mesmo, o médico que atua como perito não se deve deixar dominar pela informação ou ambiente que rodeia o caso, nem pela convicção de magistrados ou autoridades policiais. Deverá atuar de modo independente, permanecendo absolutamente objetivo, sendo um observador imparcial, limitando-se a documentar qualquer sinal de trauma, a recolher toda a informação e vestígios potencialmente úteis à investigação e a proceder à sua interpretação pericial, proporcionando as diversas interpretações possíveis.

É um exame que terá, inevitavelmente, consequências múltiplas e a diversos níveis: médico, psicológico e judiciário. Exige, pois, médicos que tenham uma adequada formação para a sua realização, sob pena de se poderem comprometer irremediavelmente todos os procedimentos posteriores e o processo judicial e de se criarem flagrantes injustiças ou até mesmo erros judiciais. É certamente por esta circunstância, que a lei portuguesa (Lei 45/2004, de 18 de agosto) exige neste domínio o contributo de profissionais com a necessária formação técnico-científica, intervindo no âmbito das competências legais próprias do Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (INMLCF).

Convirá sublinhar que esta realidade exigiria uma abordagem diferenciada da parte das próprias unidades de saúde e, desde logo, dos serviços de urgência hospitalares, infelizmente ainda não existente entre nós. Com efeito, a urgência hospitalar continua a ser, na maioria das situações, o lugar onde as vítimas de agressão sexual se dirigem em primeira linha. Ora as unidades de saúde deveriam estar preparadas com uma

estrutura de acolhimento própria para este tipo de vítimas (tal como para outras situações de violência sobre a mulher e de violência sobre os menores e idosos), proporcionando um ambiente adequado e discreto, uma sala de exame adaptada e até possibilidade de alojamento durante algum tempo, isto é, um serviço de internamento específico, onde a vítima pudesse permanecer até se garantir a sua adequada avaliação pericial, a sua proteção e o seu eventual retorno ao domicílio. Um serviço que lhe proporcionasse também, para além do apoio médico, adequado aconselhamento social, psicológico e jurídico⁴.

Contrariamente ao que o cidadão comum tende a pensar, o exame médico pericial (médico-legal) de uma vítima de agressão sexual envolve (deve envolver) quatro fases, sendo cada uma delas tão ou mais importante (dependendo da situação concreta) do que as restantes. Com efeito, uma interpretação pericial devidamente fundamentada implica sempre a ponderação conjugada da informação colhida, com o exame do vestuário, o exame corporal e os exames complementares realizados.

Antes de se proceder a este exame médico pericial, deve explicar-se à vítima o objetivo do

⁴ Os Hospitais da Universidade de Coimbra chegaram a ter um serviço médico-legal deste tipo aquando da sua mudança para o seu edifício atual, em 1987, na sequência de proposta que formulámos conjuntamente com o Prof. Fernando Oliveira Sá. Era um serviço médico-legal ao lado da urgência, com quartos para internamento. Funcionou apenas durante um curto período de tempo, até as pressões sobre o Conselho da Administração da época terem levado a que este serviço fosse encerrado para dar então lugar à Unidade de Litotricia. Tratou-se de uma lamentável e profunda falta de visão, que impediu a criação de uma Unidade Médico-Legal Hospitalar que poderia ter sido absolutamente pioneira e ter representado um modelo exemplar de apoio às vítimas de violência.

mesmo e os procedimentos que irão ter lugar. Deve, também, assegurar-se a colaboração de outro médico ou de um profissional de enfermagem (sendo importante a presença sempre de um profissional do sexo da pessoa a examinar), obter autorização escrita da vítima ou do seu representante legal para a realização do exame médico-legal, tratamento, recolha de vestígios, realização de eventuais fotografias e divulgação de evidências e informações forenses (deve usar-se modelo impresso de autorização, que deve ser assinado pela vítima ou seu representante legal, com a data e hora, bem como pelo médico perito e pelo outro profissional de saúde que colabora no exame), e explicar desde logo à vítima que alguns tipos de ferimentos se podem tornar mais visíveis 1 ou 2 dias mais tarde, sendo aconselhável, neste casos, regressar para nova observação e documentação, nomeadamente fotográfica.

É ainda essencial que o profissional tenha presente que, para além da bata, deve usar permanentemente, no decurso de todo o exame, touca, máscara e luvas, e que deve até mudar estas frequentemente, para evitar transferências de vestígios. O examinador deve ter igualmente em conta que a vítima pode, por embaraço, omitir ou até negar certos factos, como a existência de coito oral ou anal. Em qualquer circunstância (e muito especialmente se a alegada vítima for uma criança), devem ponderar-se cuidadosamente os procedimentos a efetuar no âmbito da observação e recolha de vestígios e amostras (isto é, a sua efetiva necessidade e mais-valia), evitando o mais possível acrescer o sofrimento da examinada.

Antes de iniciar o exame, convém assegurar também que se dispõe de todo o material potencialmente necessário, para que este não

tenha de ser interrompido ou fique condicionado. Esse material envolverá, desde logo, para além do óbvio equipamento esterilizado e descartável de proteção, para evitar contaminações (bata, touca, máscara, luvas, etc.): um lençol de hospital limpo; uma bata de paciente; envelopes de papel e etiquetas; sacos de papel poroso (do tipo usado nas padarias e mercearias); folhas de papel branco A3, A4 e folha de papel de grandes dimensões; etiquetas de risco biológico; régua ABFO; tesoura, marcador, agrafador, fita transparente; máquina fotográfica digital; zaragatoas (sem meio de cultura); água bidestilada; solução aquosa a 1% de corante azul de toluidina; ácido acético a 1%; dois pentes; espéculo; sonda de Foley e seringa de 60 cc; tubos para colheita de sangue; contentor para colheita de urina e muda de roupa para a vítima⁵. A situação ideal, seria os serviços hospitalares disporem de *kits* para observação de vítimas de agressão sexual, os quais estão hoje sobejamente disponíveis no mercado (a preços acessíveis) e contêm tudo o que é necessário, incorporando também, alguns deles, uma *checklist* e um guião que orienta em todos os procedimentos a realizar.

Constitui prática adequada mudar frequentemente de luvas durante o exame, para evitar transferências de vestígios.

Note-se que vítima deverá ter sempre o direito de se poder fazer acompanhar por pessoa da sua confiança durante este exame, presença

⁵ Informação suplementar sobre instalações, equipamento e material para a realização de exame médico forense de natureza sexual está disponível em publicação assinalada nas referências bibliográficas (referência 1).

esta que será registada no documento resultante da realização do exame. Assinale-se, também, que ninguém deverá ser obrigado a submeter-se à realização de exame físico (podendo constituir exceção ordem legítima e fundamentada de juiz) e que a vítima deverá ser informada que lhe assiste o direito de interromper ou parar o exame a qualquer momento, se assim o entender, e de não autorizar algum procedimento específico (nestes casos, deverão ser claramente explicadas à vítima as limitações que tal decisão pode implicar em termos do alcance e conclusões da avaliação pericial).

3.1. A entrevista

Como assinalado, o exame pericial começará pela colheita de informação, a chamada entrevista. Em algumas situações, como é o caso dos abusos sexuais em menores, onde muitas vezes a revelação surge muito tempo após a ocorrência e não existem quaisquer evidências físicas, a entrevista pode constituir o elemento mais importante da avaliação pericial.

A entrevista é sempre o ponto de partida de um exame de clínica médico-legal. O relato do delito e das circunstâncias que o rodearam, orientam o perito na sua atuação pericial (no exame do vestuário usado aquando da agressão, no exame físico, nos vestígios a procurar e nas amostras biológicas a obter, na necessidade de acompanhamento médico posterior, na interpretação pericial, etc.). Na entrevista, concretizada usando perguntas abertas e uma linguagem adaptada à situação física e emocional da vítima, irá assim dar-se uma especial atenção aos factos e à

anamnese, mas também ao comportamento e a aspetos gerais diversos⁶. Em termos de factos, será relevante, por exemplo, obter informação sobre o dia, hora, lugar e duração da agressão, relação com o(s) agressor(es) e seu número, tipo de atos praticados (penetração ou apenas contactos externos, por exemplo), posição do(s) agressor(es) e da vítima, violências exercidas, armas ou objetos utilizados, ocorrência de ejaculação (número de vezes e onde), uso de preservativo, manobras de masturbação, disfuncionamento sexual do(s) agressor(es), exigências particulares do(s) agressor(es), eventual introdução de corpos estranhos, atos de resistência, contexto emocional da agressão, perda da consciência, cuidados de higiene e necessidades fisiológicas (urinar, defecar) posteriores à agressão, etc.

No que se refere à anamnese, será importante obter informação sobre os antecedentes pessoais médicos (cirúrgicos, ginecológicos, obstétricos, psiquiátricos, etc.) e traumáticos, nomeadamente sobre virgindade prévia, medidas de contraceção eventualmente em curso, data da última menstruação, relações sexuais anteriores (e via sexual), data da última relação sexual consentida (e atos concretizados), existência ou não de gravidez em curso, infeções sexualmente transmissíveis, consumo de substâncias, etc., isto é, sobre todos os elementos fundamentais para uma adequada e completa interpretação do que vier a ser observado.

Como referido, a entrevista será também um momento oportuno para dar início à apre-

⁶ Informação suplementar sobre a entrevista no âmbito de agressões sexuais está disponível nas referências bibliográficas 8 e 13, assinaladas no final.

ciação de diversos aspetos gerais, como sejam o modo de vestir, a idade aparente, o estado do vestuário, a capacidade intelectual, a capacidade física, sinais de toxicodependência, etc. Constitui, ainda, uma excelente ocasião para se observar o comportamento da vítima e a sua mímica, atitude, débito de palavras, etc., avaliando o seu estado emocional. Todos estes elementos poderão ser fundamentais no âmbito da apreciação pericial da situação. Haverá, todavia, que ter presente que o traumatismo psicológico provocado pela agressão sexual pode provocar atitudes variadas e paradoxais, em função da vítima em causa. Com efeito, as reações são muito variáveis, indo de vítimas que surgem numa situação de agressão verbal, por vezes com desejos de vingança relativamente ao agressor ou até aos homens em geral, até às que se encontram numa situação de mutismo e prostração profunda, passando por estados confusionais, de inquietude, de agitação e tristeza, de autoacusação ou de medo de represálias. Em alguns casos, as vítimas podem até surgir calmas, com uma aparente indiferença relativamente ao que lhe aconteceu, aparentando um comportamento normal, com sobriedade nas declarações e proporcionando colaboração fácil. Deve ter-se ainda presente que, por vezes, o comportamento pode surgir modificado por embriaguez, absorção de drogas ou por tratamentos psiquiátricos concomitantes.

3.2. O exame do vestuário

Seguir-se-á o exame do vestuário, fase em que se inicia também a colheita de vestígios e evidências. Exame este que terá procedimentos dis-

tintos consoante a alegada vítima veste, ou não, a roupa usada à data da agressão, e consoante o que tiver sido apurado durante a entrevista. Na realidade, se a vítima tiver ainda vestida a mesma roupa que usava durante a agressão, deverá ser-lhe pedido que se dispa em cima de um papel de captação (e.g., papel de filtro branco colocado sobre um lençol branco, limpo), de forma a que eventuais vestígios existentes na roupa possam ser preservados nele, no caso de caírem.

As peças de vestuário ou calçado com vestígios potenciais, devem ser preservadas e acondicionadas, por separado, em sacos de papel. Se nelas existirem zonas húmidas (designadamente manchas de sangue ou esperma), devem deixar-se secar ao ar (ou usando secador de ar frio) e em lugar protegido, antes de seu acondicionamento para posteriores exames periciais laboratoriais.

Se o exame for efetuado nas primeiras 48 horas após a agressão, deve recolher-se as cuecas da vítima, em função da probabilidade de poderem existir nelas vestígios biológicos do agressor e se a informação previamente prestada suscitar tal possibilidade.

Face à circunstância de alguma roupa poder ser colhida para exames periciais laboratoriais, os serviços de saúde devem dispor sempre de peças de vestuário que possam ser proporcionadas temporariamente a estas vítimas (que posteriormente as devolverão).

3.3. O exame físico

Depois de avaliar o aspeto físico geral, a eventual existência de deformidades, a idade aparente e de determinar o peso e altura da

vítima, segue-se o exame corporal. Este deverá ser sempre um exame completo, ordenado e metódico, no decurso do qual serão inspecionadas, sucessiva e cuidadosamente, a cabeça (incluindo exame atento do cabelo e orelhas), face (incluindo regiões orbitárias, regiões malares, nariz, mucosa bucal, dentes, etc.), pescoço, tronco, região mamária, membros superiores (com atenção às mãos e unhas), abdómen, membros inferiores e região anogenital⁷.

O respeito pela intimidade e pudor das vítimas é fundamental, pelo que lhes deverá ser proporcionada uma bata de exame, cobrindo esta o seu corpo e expondo somente a parte que, em cada momento, vai sendo examinada. Procurar-se-ão, no decurso da observação, marcas de imobilização forçada, marcas de dentes e quaisquer outras lesões, manchas, sinais de toxicod dependência, etc.

Deverão ter-se sempre presentes as regras e a ordem de um exame físico médico-legal: observar, descrever, documentar, colher evidências e só então proceder ao exame físico final. O respeito por esta sequência é fundamental, pois tocar, por exemplo, num determinado segmento corporal, antes de documentar ou colher evidências nele existentes, pode criar artefactos ou contaminações.

Porque as lesões se localizam, habitualmente, em todas as zonas batidas ou agarradas pelo agressor e em todas as de apoio, choque ou defesa, no exame físico deverá o médico dar uma especial atenção às zonas de apoio (joelhos, cotovelos, ombros e região lombar), às zonas par-

ticularmente suscetíveis (a face, em particular), às zonas vitais, às zonas de proteção (antebraços, face interna das coxas) e às zonas de contenção (punhos, tornozelos, pescoço), isto é, a todas aquelas com maior probabilidade de conterem evidências.

Haverá que ter presente que apenas em cerca de 25% dos casos existirão lesões traumáticas a nível da superfície corporal em geral, pois a vítima acaba por não oferecer resistência em contextos diversos: ameaças com arma (25% dos casos), utilização de drogas (10% dos casos) ou até simples ameaça verbal (20% dos casos) ⁽¹³⁾. Neste domínio, haverá que ter sempre presente um princípio pericial fundamental: a ausência de evidência não é evidência de ausência. Por outras palavras, a ausência de vestígios físicos de agressão não constitui evidência de ausência de agressão.

A descrição das lesões deverá ser particularmente detalhada, seguindo escrupulosamente os princípios médico-legais de uma adequada e completa descrição de lesões, indicando, nomeadamente, o seu número (isolada ou múltiplas), tipo (equimose, hematoma, escoriação, laceração, contusão, ferida incisa, queimadura, edema, etc.), localização (por referência à Nomina Anatómica Internacional), forma (linear, curvilínea, oval, irregular, etc.), dimensões (comprimento, largura, diâmetro, profundidade), direção/orientação (considerando os três planos do corpo humano: sagital, transversal e coronal), descrição da cor e superfície (dura, ulcerada, etc.), demarcação e nível relativamente à pele circundante, bordos, eventual presença de reações secundárias (descoloração, infeção, etc.) e de corpos estranhos (terra, areia, etc.), cheiro, assim como características como dor,

⁷ Informação suplementar sobre o exame no âmbito de agressões sexuais está disponível nas referências bibliográficas 6 e 13, assinaladas no final.

desconforto, alterações da mobilidade, amplitude de movimento, etc. Relativamente às lesões que observou, descreveu e documentou, o médico deverá ainda ponderar diversos outros aspetos, como sejam a sua gravidade, o grau de violência com que denotam ter sido produzidas, o tempo aproximado desde a sua produção, a sua adequação com a história/explicação relativamente ao mecanismo de produção, e o diagnóstico da sua etiologia médico-legal (acidentais, patológicas, autoinfligidas, iatrogénicas, de defesa, etc.). Convirá, ainda, ter a consciência que a não existência de lesões que seria expectável estivessem presentes, deve igualmente ser assinalada, e que quanto maior o intervalo de tempo entre a agressão e o exame, menor a probabilidade de existirem vestígios.

Para além da descrição detalhada, assinalar a localização das lesões em diagramas corporais e fotodocumentá-las (se a vítima deu o seu consentimento expresso para tal) constituirá também procedimento pericialmente recomendável. As fotografias devem ser realizadas do geral para o particular, acompanhando as lesões por escalas colorimétricas, e não conterem a identificação direta da pessoa (colocar apenas número do processo) nem exporem desnecessariamente a sua intimidade. Regras detalhadas sobre a execução de fotografia forense em casos de agressão sexual, foram publicadas em Portugal em 2013⁽¹⁰⁾.

Quando em adolescentes em desenvolvimento, deve dar-se atenção, no decurso do exame corporal, ao desenvolvimento genital, observando-se a distribuição dos pelos púbicos, assim como ao desenvolvimento mamário, no sentido de se obter uma avaliação dos estádios de Tanner.

3.4. O exame anogenital

Embora integrando o exame físico, o exame da região anogenital assume uma particular relevância nos casos de agressão sexual, por razões óbvias, merecendo, pois, uma breve nota separada.

Para a concretização deste exame, seleccionar-se-á a posição e técnica de observação mais adequada em função da idade da pessoa examinada. A posição ginecológica complementada pela posição genupeitoral, asseguram uma mais completa observação do hímen nos casos em que ainda exista esta estrutura anatómica (com efeito, lesões himeniais por vezes não visualizáveis em posição ginecológica, podem tornar-se perceptíveis na posição genupeitoral, e vice-versa). A posição genupeitoral assegura, igualmente, uma melhor observação anal, a qual pode, todavia, ser concretizada com a vítima em decúbito lateral esquerdo, sempre que não houver hímen para observar.

Também o exame himenial implica a adoção de procedimentos adequados. Será o caso da tração suave dos grandes lábios, agarrados entre o polegar e indicador de cada mão, em direção lateral e anterior (e um pouco inferiormente), para visualização do hímen. Será, igualmente, o que sucede com o recurso ao uso de uma sonda de Foley, que introduzida pelo orifício himenial e posteriormente insuflada com 5 a 10 ml de água destilada e sujeita a uma leve tração, provocará a distensão da membrana himenial na face convexa do balão formado, permitindo uma muito melhor observação das lesões traumáticas ou congénitas que esta possa apresentar. Será o caso, ainda, da utilização do corante azul de toluidina, na con-

centração de 1% (aplicado com uma zaragatoa estéril ou spray, na região do freio dos pequenos lábios, fossa navicular e períneo), método que permite facilitar a deteção e visualização de lesões, removendo-se o excesso com zaragatoa estéril embebida numa solução de ácido acético a 1% ou spray.

A utilização de colposcópio constitui, igualmente, procedimento sempre recomendável no decurso do exame anogenital, pois permite detetar lesões genitais após penetração peniana em 90% dos casos, enquanto que o exame macroscópico apenas permite detetar lesões genitais após penetração peniana em 10 a 30% dos casos. Este equipamento, poderá permitir, simultaneamente, fotodocumentar quaisquer lesões detetáveis a este nível.

O exame anogenital, deve obedecer também ele a uma ordem determinada, envolvendo, sucessivamente, os caracteres sexuais secundários, face interna das coxas, púbis, grandes e pequenos lábios, clitóris, uretra, região suburetral, hímen (cujo exame tem, igualmente, procedimentos específicos), vagina, colo do útero e, finalmente, o exame anal. Lesões graves a nível anogenital (como lacerações perineais, lacerações do fundo de saco posterior com hemorragia abundante ou lacerações anais) serão expectáveis em menos de 10% dos casos, sendo na maioria das situações apenas visíveis lesões ligeiras (contusões vaginais ou cervicais, rasgões himeniais discretos, escoriações, edema, restos de corpos estranhos, etc.) ou, por vezes, até nenhuma.

Na prática pericial, os autores anglo-saxónicos desenvolveram um acrónimo que facilita o recordar das lesões mais frequentemente observadas a este nível: TEARS – *Tears* (lacerações),

Equimosis (equimoses), *Abrasions* (escoriações/fissuras), *Redness* (eritema), *Swelling* (edema).

No exame anal haverá que dar também atenção a múltiplos aspetos, descrevendo e localizando, entre outros, apêndices, fissuras, lacerações, fístulas, alterações da pigmentação, a pilosidade, sinais de proctite, etc., assim como verificando o tónus do esfíncter anal e a aparência e simetria das pregas anais.

Constituem sinais sugestivos de sodomia recente, a presença de sangue, de fissura(s) hemorrágica(s), vermelhidão, escoriações, contratura reflexa dolorosa da parede anal, sinais de lubrificante no canal anal e presença de esperma. Podem constituir elementos sugestivos de coito anal frequente, a atonia do esfíncter anal (dilatado ou dilatando facilmente quando os seus bordos são afastados); a presença de zonas cicatriciais correspondentes a fissuras antigas, de pregas anais radiadas, atenuadas ou ausentes; de fístula anal, proctite, de lubrificantes; a diminuição da pilosidade; o adelgaçamento da epiderme; a presença de hemorroidas, etc. Na interpretação destes sinais, ter-se-á que ter cuidadosamente em consideração os antecedentes a nível anal, designadamente pruridos, alergias, incontinência, obstipação, hábitos sexuais, etc. A realização de toque retal (avaliação da tonicidade do esfíncter anal, da dor, se há sujidade por sangue, etc.) pode ser eventualmente necessária, assim como de anuscopia.

Todos os diversos aspetos observados a nível da região anogenital feminina serão referenciados, considerando o seu posicionamento relativamente ao mostrador de um relógio (indicando, obviamente, qual a posição da vítima aquando do exame (genupeitoral ou decúbito dorsal).

4. A COLHEITA E ACONDICIONAMENTO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS PARA EXAMES COMPLEMENTARES FORENSES

No âmbito de uma agressão sexual envolvendo o contacto entre vítima e agressor, é praticamente impossível que não fiquem no vestuário ou corpo da vítima vestígios biológicos do agressor. Lamentavelmente, em muitos casos acabam por ser as próprias vítimas (talvez por se sentirem “conspurcadas” ou na convicção que poderão evitar gravidez ou qualquer contaminação) que ao lavarem-se logo de seguida (e ao vestuário), destroem esses vestígios, condicionando fortemente o sucesso da investigação pericial e do próprio processo judicial. Algumas outras vezes, são os profissionais de saúde que as observam numa fase inicial e antes da observação pelo especialista em medicina legal, nomeadamente nos serviços de urgência, que por desconhecimento destroem ou contaminam irremediavelmente tais vestígios.

A lista de colheitas que, potencialmente, poderão ser realizadas para exames complementares laboratoriais no âmbito de agressões sexuais, é extensa. Nem sempre se justificará, todavia, que se proceda a todas as colheitas seguidamente referidas. Será o historial do caso e da vítima (obtido através de uma cuidada entrevista), associado ao exame físico concretizado, que determinará quais as colheitas que devem ser realizadas em cada caso concreto. Nas situações em que a vítima assinala ter tido perda de consciência, poderá justificar-se realizar todas elas e, na dúvida sobre o que colher ou se se justifica colher, prevalecerá sempre o princípio de que é melhor obter amostras a mais do que a menos.

Embora, por razões de sistematização, esta colheita esteja a ser referida após a realização do exame físico, é óbvio que as colheitas se vão efetuando no decurso das diversas fases deste exame, aproveitando os momentos de observação de cada segmento corporal. Relembra-se a necessidade de utilizar sempre material esterilizado e descartável no decurso destas colheitas (no caso de utilização de pinças, pentes, tesouras, etc. para se proceder a colheita, este material deve ser enviado para o laboratório juntamente com o vestígio); de colher amostras secas com zaragatoas embebidas em água bidestilada e amostras húmidas com zaragatoa seca esterilizada; de deixar secar amostras húmidas à temperatura ambiente ou com um secador a frio (durante cerca de 30 minutos); de não adicionar conservantes às amostras (à exceção do sangue líquido ao qual deve ser adicionado EDTA K₃); de acondicionar os vestígios em separado, usando sacos/envelopes de papel ou caixas de cartão; de usar idealmente *kits* comerciais de exame e colheita standardizados e uma *checklist* (para que nada fique esquecido); assim como de limitar o número de pessoas que manipulam as amostras. Relembra-se, igualmente, que as amostras colhidas devem ser conservadas em frio, a 4 °C (a -20 °C, para períodos longos), com adequada identificação (rotuladas com as iniciais do nome da vítima, data e hora da colheita, tipo de amostra, número de ordem pela qual foi colhida, tipo de vestígio a estudar, nome do perito que procedeu à colheita) e assegurando-se, atentamente, a manutenção da cadeia de custódia.

Deve, ainda, ser colhida uma amostra de referência da vítima, através de zaragatoa bucal ou colheita de sangue por punção capilar na polpa de dedo.

A perícia médico-legal poderá envolver, assim, a concretização das seguintes colheitas: zaragatoas bucais (esfregaços realizados na mucosa oral, regiões interna, externa, superior e inferior dos dentes, entre os dentes e nas falhas dentárias, por baixo da língua e na faringe (se engoliu durante a ejaculação)) ou lavagem da boca com 5 ml de água bidestilada e colheita para contentor esterilizado; colheita de amostras de cosméticos; zaragatoas subungueais (sempre previamente à colheita de impressões digitais); zaragatoas em zonas de mordeduras ou onde o agressor tocou com os lábios e zaragatoas de quaisquer áreas suspeitas da superfície corporal onde existam manchas ou marcas suspeitas; zaragatoas externas e internas a nível anal; colheita de pelos púbicos (pentear a região púbica e colher amostras de controlo por arrancamento), zaragatoas na região perivulvar e vulvar; raspagens e zaragatoas a nível vaginal (endocervical, exocervical, fundo de saco posterior). Poderá, ainda, ser necessário colher amostras de sangue, urina e até fezes da vítima, para eventuais estudos de ADN, serológicos ou toxicológicos, como seja, por exemplo, para avaliação de eventual presença de drogas facilitadoras de agressão sexual ou de infeção por doença sexualmente transmissível (DST)⁸.

A propósito de doenças sexualmente transmissíveis, assinala-se que, para que uma DST possa ser imputada a uma agressão sexual, é necessário ponderar 4 aspetos: 1. Assegurar que a DST não existia previamente à agressão; 2. Comprovar que o agressor foi o contaminador; 3. Ter presente que

nem todas as DST são obrigatoriamente contraídas por contacto sexual; 4. Excluir outros fatores de risco não venéreo.

5. OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

As agressões sexuais são sempre um evento com consequências complexas para as suas vítimas, mesmo quando a reação inicial foi aparentemente calma, podendo também a situação suscitar dúvidas quanto à situação psicológica/psiquiátrica da alegada vítima. Nesse sentido, uma avaliação/acompanhamento neste âmbito é quase sempre recomendável. Tal como poderá ser recomendável (em função das especificidades do caso) o encaminhamento para consulta de doenças infecciosas. Por outro lado, uma adequada interpretação do que se observou pode exigir exames complementares no âmbito de diversas especialidades, entre as quais sobressai, muito particularmente, a dermatologia.

6. NOTA FINAL

Como anteriormente referido, este capítulo visou unicamente alertar os profissionais de saúde interessados pela ginecologia, para uma problemática com a qual, inevitavelmente, se verão um dia confrontados. O fundamental é que tenham a noção da imensa relevância e das profundas implicações do exame médico pericial nestas situações, assim como da complexidade de que o mesmo se reveste, devendo, por estas razões, ser idealmente concretizado por especialista em medicina legal. Todavia, para que estes especia-

⁸ Para informação suplementar sobre o rastreio de DST e rastreio toxicológico no âmbito de agressões sexuais, sugere-se a leitura das publicações assinaladas sob os números 1 e 4 das referências bibliográficas indicadas no final.

listas possam concretizar adequadamente o seu trabalho, é fundamental que quem contactou previamente com a vítima não tenha contaminado ou destruído evidências, tenha sabido qual a informação relevante a obter logo nesse contacto inicial, e tenha sabido orientar e aconselhar adequadamente a vítima sobre o que fazer e o que não fazer.

Foram essas informações gerais que procurámos transmitir. O profissional interessado em aprofundar os seus conhecimentos tem ao seu dispor muita informação recente, facilmente acessível em múltiplos sites da internet, nomeadamente no do INMLCF.

Bibliografia

- 1) Dinis-Oliveira RJ, Vieira DN, Magalhães T. Rastreo toxicológico em vítimas de alegada agressão sexual. In: Magalhães T, Vieira DN, eds. (2013). *Abuso e Negligência. Agressões Sexuais. Intervenção Pericial*. SpeCan, Maia, Portugal. 279-293.
- 2) Guerra P, Gago L, coord. (2016). *Violência Doméstica: implicações sociológicas, psicológicas e jurídicas do fenómeno*. Manual Pluridisciplinar [Ebook]. Centro de Estudos Judiciários, Lisboa, Portugal. Disponível em: http://www.cej.mj.pt/cej/recursos/ebook_civil.php
- 3) Jardim P, Santos A, Vieira DN, Magalhães T. Interpretação dos achados médico-forenses nas situações de alegada agressão sexual. In: Magalhães T, Vieira DN, eds. (2013). *Abuso e Negligência. Agressões Sexuais. Intervenção Pericial*. SpeCan, Maia, Portugal. 295-317.
- 4) Jardim P, Vieira DN, Magalhães T. Rastreo de infeções sexualmente transmissíveis em vítimas de alegada agressão sexual. In: Magalhães T, Vieira DN, eds. (2013). *Abuso e Negligência. Agressões Sexuais. Intervenção Pericial*. SpeCan, Maia, Portugal. 269-278.
- 5) Magalhães T, Corte-Real F, Vieira DN. Gestão de vestígios forenses. In: Magalhães T, Vieira DN, eds. (2013). *Abuso e Negligência. Agressões Sexuais. Intervenção Pericial*. SpeCan, Maia, Portugal. 175-196.
- 6) Magalhães T, Jardim P, Vieira DN. Exame físico e colheita de vestígios em vítimas de alegada agressão sexual. In: Magalhães T, Vieira DN, eds. (2013). *Abuso e Negligência. Agressões Sexuais. Intervenção Pericial*. SpeCan, Maia, Portugal. 231-265.
- 7) Magalhães T, Vieira DN, eds. (2013). *Abuso e Negligência. Agressões Sexuais. Intervenção Pericial*. SpeCan, Maia, Portugal.
- 8) Magalhães T, Vieira DN, Jardim P. História médica forense em casos de alegada agressão sexual. In: Magalhães T, Vieira DN, eds. (2013). *Abuso e Negligência. Agressões Sexuais. Intervenção Pericial*. SpeCan, Maia, Portugal. 213-229.
- 9) Magalhães T, Silveira Ribeiro C, Jardim P, Vieira DN. Procedimentos forenses no âmbito da recolha de informação, exame físico e colheita de vestígios em crianças e jovens vítimas de abuso físico e/ou sexual. *Acta Médica Portuguesa* 2011; 24(2):339-348
- 10) Marques A, Vieira DN, Magalhães T, Santos A. Fotografia forense. In: Magalhães T, Vieira DN, eds. (2013). *Abuso e Negligência. Agressões Sexuais. Intervenção Pericial*. SpeCan, Maia, Portugal. 157-174.
- 11) Silveira Ribeiro C, Vieira DN, Magalhães T. Instalações, equipamento e material para a realização de exame médico forense de natureza sexual. In: Magalhães T, Vieira DN, eds. (2013). *Abuso e Negligência. Agressões Sexuais. Intervenção Pericial*. SpeCan, Maia, Portugal. 197-212.
- 12) Walby S, Olive P, Towers J, et al. Overview of the worldwide best practices for rape prevention and for assisting women victims of rape. PE 493.025. European Parliament's Committee on Women's Rights and Gender

Equality, Brussels, Belgium. Disponível em: <http://www.europarl.europa.eu/studies>.

- 13) World Health Organization (WHO) (2003). Guidelines for medico-legal care for victims of sexual violence. WHO Press, Geneva, Switzerland. Disponível em: <https://www.who.int/gender-equity-rights/knowledge/924154628x/en/>

Afiliação de Autores

Coordenadora

MARGARIDA FIGUEIREDO DIAS

Diretora da Clínica Universitária de Ginecologia

Regente de Ginecologia

Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Ana Luísa Areia

Docente de Obstetrícia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Ana Raquel Neves

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Ângela Rodrigues

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Ana Sofia Pais

Docente de Obstetrícia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Duarte Nuno Vieira

Regente de Medicina Legal e
Forense e Direito Médico
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Filipa Sousa

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Inês Gante

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Inês Ramalho

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Joana Correia de Oliveira

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Kristina Hundarova

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Margarida Silvestre

Regente de Ética, Deontologia
e Exercício Profissional
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Maria João Carvalho

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Sara Campos

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Sofia Custódio

Docente de Ginecologia
Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Simone Subtil

Docente de Ginecologia

Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Teresa Rebelo

Docente de Ginecologia

Unidade Curricular de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

Margarida Figueiredo Dias

Professora com Agregação de Ginecologia na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC). Doutorada em 2001 em Ginecologia e Obstetrícia na FMUC, Pós-Graduada em Direito da Medicina pela Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra e Pós-Graduada em Senologia pela Thomas Jefferson School of Medicine, University of Pennsylvania (EUA).

Regente da Disciplina de Ginecologia e Diretora da Clínica Universitária de Ginecologia (FMUC). Assistente Graduada de Ginecologia no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coordenadora do Curso de Prevenção e Promoção da Saúde na Mulher (FMUC). Regente da Unidade Curricular Patologia Ginecológica da Idosa no Mestrado em Geriatria (FMUC). Conselheira Efetiva do Conselho Médico-Legal. Foi Professora Convidada da Mediterranean Mobile University of Mastology e Docente em diversos Cursos de Mestrado.

Investigação clínica e translacional em Portugal e no Estrangeiro, nomeadamente no Centre Hospitalier Universitaire Brugmann, Université Libre de Bruxelles (Bélgica), na Clinique du Trocadero, Paris (França), no Hereditary Cancer Syndromes Department, MD Anderson Cancer Center, Houston (EUA), Breast Cancer Research Laboratory, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia (EUA) e Breast Surgery Department, St. Thomas Hospital, London (UK).

Autora do livro Doenças Benignas da Mama, de diversos capítulos de livros científicos nacionais e estrangeiros e de mais de 80 artigos científicos.

Investigadora em múltiplos Projetos de Investigação Científica, agraciada com Bolsas de Investigação da Fundação Calouste Gulbenkian, Fundação para a Ciência e Tecnologia, Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento e Ministério da Saúde do Governo de Portugal.

Exerce clínica de Ginecologia com sub-especialização em Doenças da Mama, Tumores Hereditários, Patologia Cervico-Vulvar e Prevenção de Doenças Ginecológicas.



CIÊNCIAS
DA SAÚDE

