

## Propedêutica do Casal Infértil

### Heredograma do casal

#### Avaliação da ovulação (clínica)

Em pacientes com menos que 35 anos, com história clínica de ciclos menstruais regulares e sem outras queixas endócrinas, realizar apenas dosagens de PRL e TSH. Nos casos de irregularidade menstrual, com conseqüente suspeita de anovulação crônica, solicitar dosagens séricas de LH, FSH, PRL e TSH. Atentar para coletas até o 5º dia do ciclo menstrual, preferencialmente até o 3º dia do ciclo. Não há *a priori* necessidade de se solicitar outros marcadores da função tireoidiana (T3, T4 ou T4 livre).

Em suspeita clínica de hiperandrogenismo, solicitar também DHEA-S, 17OHP e testosterona.

#### Avaliação da reserva funcional ovariana

Para **todas** as pacientes deverá ser solicitada a dosagem de **FSH no 3º dia do ciclo** menstrual com o objetivo de avaliação da reserva funcional ovariana. Esse sangue será guardado no laboratório. No pedido constar – AMOSTRA RESERVA

#### Histerosalpingografia

Permite avaliar a cavidade uterina, a permeabilidade tubárea e o fator peritonal. Este exame deverá ser realizado sempre no período pós-menstrual imediato (antes do 12º dia do ciclo). Os exames realizados fora do hospital só serão aceitos após avaliação pelo orientador do ambulatório de infertilidade conjugal deste serviço, sendo que a impressão diagnóstica deverá ser anotada na pasta com destaque.

Pelo baixo custo e boa sensibilidade e especificidade, deve ser feito de rotina. As pacientes que serão sabidamente submetidas a procedimentos de alta complexidade (FIV ou ICSI) poderão ser dispensadas de avaliação da morfologia tubárea desde que o US pélvico não mostre sinais de hidrossalpinge. Nestes casos há indicação formal de laparoscopia com possibilidade de salpingectomia da trompa comprometida. Pacientes com laqueadura prévia **comprovada** não necessitam de histerosalpingografia.

#### Ultra-sonografia transvaginal:

Fornecer informações importantes sobre a anatomia dos órgãos pélvicos (anatomia do corpo uterino, miomatose, suspeita de pólipos intra-uterinos, suspeita de hidrossalpinge, cistos anexiais, endometriomas), não é invasivo e apresenta relativo baixo custo, devendo ser solicitado de rotina na investigação inicial do(s) fator (es) feminino(s) de infertilidade. Deve ser realizado na fase folicular tardia pois permite melhor visualização de pólipos.

#### Videohisteroscopia.

Permite avaliar a cavidade uterina, e apenas suspeita de obstrução tubárea. Realizar sempre no período pós menstrual imediato (antes do 12º dia do ciclo). Deve ser ambulatorial e somente em casos especiais é que será marcada junto com a videolaparoscopia. Em casos de forte suspeita de pólipos endometriais ou miomas submucosos poderá ser optado pela realização direta de videohisteroscopia cirúrgica. Embora controverso, pacientes com indicação de Reprodução Assistida sem suspeita de alteração intracavitária (sangramento menstrual normal, ausência de suspeita ultra-sonográfica ou histerográfica) poderiam ser dispensadas deste exame como rotina. Contudo, optamos pela realização de rotina em todas as pacientes do nosso serviço.

### **Laparoscopia diagnóstica**

Permite avaliação do corpo uterino, permeabilidade e função tubárea e fator peritonial, sendo o único exame definitivo para o diagnóstico de endometriose (associado a diagnóstico histopatológico de lesão suspeita). Realizada em TODOS OS CASOS, podendo ser dispensada quando:

- Pacientes com **laqueadura tubárea comprovada**
- Pacientes a serem submetidas à **FIV/ICSI** sem sinais ultra-sonográficos de hidrossalpinge apenas em caráter de exceção
- Pacientes com **salpingectomia bilateral comprovada**

Obs: Nos casos acima, a dispensa da realização da laparoscopia também presume a ausência de suspeita de outras alterações, tais como endometriose e hidrossalpinge, após avaliação clínica cautelosa e realização de outros métodos de investigação (ultra-sonografia p.ex.). Apesar de adotarmos esta conduta em nosso serviço, é importante destacarmos que não há um consenso na literatura quanto a necessidade de realização de rotina deste procedimento, bem como quanto a melhora das taxas de gestação pós FIV ou ICSI em pacientes com endometriose tratadas cirurgicamente por laparoscopia ou não tratadas. Há, contudo, evidências de melhora nas taxas de gestação pós FIV ou ICSI após exérese cirúrgica de hidrossalpinge, sendo indicado tal procedimento em pacientes inférteis com esta afecção.

### **Citologia oncótica**

A citologia oncótica é exame básico em toda consulta ginecológica. A citologia vaginal tríplice deve ser realizada ANUALMENTE, caso não apresente alterações displásicas ou neoplásicas ou presença de HPV. Caso haja qualquer uma das alterações desse tipo, a frequência do exame será determinada conforme o caso.

Quando houver infecção bacteriana, parasitária ou fúngica ao exame citológico, realizar o tratamento da paciente e do parceiro conforme o agente etiológico envolvido. O controle do tratamento será baseado na avaliação subjetiva da paciente e exame clínico, se necessário. Caso haja persistência do quadro, realizar exame a fresco como propedêutica auxiliar.

Na vigência de infecção por HPV, clinicamente ou ao exame citológico, realizar exame cuidadoso da genitália externa e interna, com exame colposcópico para identificação de lesões em colo, vagina e vulva. Em casos de lesões simples ou pouco extensas, realizar eletrocauterização dos focos. Em caso de lesões extensas, encaminhar a paciente ao ambulatório especializado de moléstias infecciosas (AMIG).

### **Swab endocervical**

Realizado com frequência ANUAL. Caso haja infecção, tratar o casal. Não há necessidade de realizar o controle do tratamento.

### **Sorologias**

#### Sífilis

O VDRL ou RPR (Reação rápida para plasmina) deve sempre ser confirmado com provas específicas, como o FTA-Abs ou microaglutinação. Caso a paciente seja considerada como portadora de sífilis, realizar tratamento específico com penicilina benzatina na dose total de 7.200.000 UI divididas em três doses semanais de 2.400.000 UI (metade em cada nádega). Tratar o parceiro com o mesmo esquema.

### Toxoplasmose

Sorologia positiva (IgG): paciente imune, nada a fazer.

Sorologia negativa (IgG): orientações higieno-dietéticas, tais como evitar: manuseio de terra e de carne crua; ingestão de carne e ovos mal cozidos, fritos ou assados; vegetais crus ou com higienização inadequada; e contato com felinos domésticos ou silvestres.

### Rubéola

Sorologia positiva (IgG): nada a fazer. Paciente imune.

Sorologia negativa (IgG): paciente susceptível. Encaminhá-la à sala de vacinação para a imunização adequada. Suspender qualquer técnica de reprodução assistida por 30 dias a partir da vacinação. Avaliar necessidade de medidas anticonceptivas neste período.

### Hepatite B

#### HBsAg e anti-HBc

É o exame inicial a ser realizado. Em caso da sorologia ser negativa, nada a se fazer. Em caso de ser positivo: paciente portadora do vírus da hepatite B (VHB). Neste caso, orientar a paciente sobre sua condição de portadora do VHB e solicitar os outros marcadores da infecção por este vírus:

- HbeAg: positivo: paciente portadora do VHB, na forma replicante. Nesta situação o risco de transmissão vertical deste vírus é de 80% se não forem tomadas as medidas de imunoprofilaxia.
- anti-HbcAg: positivo: Indica que a paciente já esteve em contato com o vírus, mas não indica imunidade.
- anti-HbeAg: positivo: Indica que a paciente conseguiu elaborar uma resposta imune contra o antígeno "e" do VHB e a chance de transmissão vertical é de 8% se não forem tomadas as medidas de imunoprofilaxia
- anti-HbsAg: positivo: Paciente já apresenta reação imune contra o antígeno "s" do VHB. Significa que a paciente já teve contato com o vírus ou já foi vacinada.

Orientar imunoprofilaxia ativa e passiva no recém-nascido em suas primeiras 12 horas de vida nas pacientes portadoras doVHB.

### Hepatite C

Em caso da sorologia ser negativa: Nada a se fazer, além de orientar as formas de transmissão deste vírus e como prevenir a mesma.

Positivo: paciente já teve contato com o vírus da hepatite C (VHC). No entanto, o exame sérico positivo não indica que a paciente seja portadora do VHC. Nestes casos é necessário solicitar a reação em cadeia da polimerase (PCR). A PCR qualitativa positiva indica que o vírus está presente na amostra testada. A PCR quantitativa deve ser solicitada para avaliar a carga viral, o que é feito para determinar início e controle do tratamento. Não existe imunoglobulina e nem vacina específica para o VHC.

### anti-HIV

Em caso da sorologia ser negativa: Nada a se fazer, além de orientar as formas de transmissão deste vírus e como prevenir a mesma..

Se o exame for positivo (dois exames ELISAS e um confirmatório positivos), encaminhar para setor específico de moléstias infecciosas para avaliação complementar. A sorologia positiva não é contra-indicação para procedimentos de reprodução assistida. Entretanto, cada caso deverá ser discutido individualmente em relação a riscos de transmissão vertical e agravamento do quadro, entre outras variáveis.

### Anti-HTLV I e II

**Espermograma:**

Exame rotineiro em todos os ambulatórios de infertilidade conjugal. Deve ser colhido por masturbação, com abstinência de pelo menos 2-3 dias e não ultrapassar 5 dias. Colher pelo menos duas amostras com intervalo superior a um mês, devido às oscilações fisiológicas.

**VALORES CONSIDERADOS NORMAIS:**

- volume: 2 a 5 ml
- pH: 7,2 a 8,3
- vitalidade: maior que 70%
- concentração de espermatozóides:  $> 20 \times 10^6/\text{ml}$
- motilidade: mais que 25% de espermatozóides com motilidade tipo A ou mais que 50% de espermatozóides com motilidade tipo A + B
- morfologia: acima de 14% (segundo os critérios estritos de Krüger)

**Espermocultura:**

Solicitar baseando-se no relato de DSTs ou infecções do trato urinário ou presença de leucospermia. O sêmen é um rico meio de cultura, sendo elevadas as chances de contaminação deste material. Portanto a espermocultura deve ser considerada significativa somente quando for colhida em laboratório, sob condições assépticas e além dos germes contaminantes apresentar leucospermia.

**Nomenclatura:**

**Oligozoospermia:** concentração de espermatozóides  $< 20 \times 10^6/\text{ml}$

**Astenoospermia:** motilidade A  $< 25\%$  e/ou motilidade A + B  $< 50\%$

**Necroospermia:** vitalidade  $< 70\%$

**Teratoospermia:** morfologia  $< 30\%$  (OMS) ou  $< 14\%$  (Krüger)

**Aspermia:** ausência de ejaculado

**Azoospermia:** ausência de espermatozóides no ejaculado

**Criptozoospermia:** presença de espermatozóides (alguns) após centrifugação

**Dosagens Hormonais no Parceiro:**

Solicitadas principalmente em casos de oligozoospermia, bloqueio da função sexual e clínica de endocrinopatia.

- LH, FSH, Testosterona, PRL (caso haja queixas de diminuição ou perda da libido, disfunção erétil), Estradiol (nos pacientes com ginecomastia)

**Provas Funcionais:**

Objetivam evidenciar recuperação de formas ativas dos espermatozóides *in vitro*, que traduzem um prognóstico de fertilização *in vivo*. A principal é o teste de **capacitação**. Está indicada em casos de oligo e /ou asteno e/ou teratoospermia, a fim definir a conduta em termos de Reprodução Assistida.

- **Obs** - Teste pós coital, teste de interação lâmina e lamínula, teste de Kremer e provas imunológicas estão cada vez mais em desuso e não tem sido utilizadas em nosso serviço.

**Biópsia Testicular:**

Indicada para diferenciar os quadros de azoospermia obstrutiva dos de azoospermia por falência germinativa, tendo valor preditivo para obtenção de espermatozóides para ICSI.

**Exames de Imagem no parceiro:**

**Ultra-som transretal:** nos casos suspeitos de obstrução dos ductos ejacutórios (congenitos: cisto/utrículocele; adquiridos: infecciosos) e hipoplasia/agenesia de vesículas seminais.

**Deferentografia:** De pouco uso. Talvez para casos de azoospermia com parâmetros normais e antecedentes de cirurgia inguinal bilateral.

### **Estudo Genético:**

Solicitado principalmente nos casos de oligozoospermia grave (< 5 milhões de espermatozoides/ml) ou azoospermia, contudo há outras indicações como descrito a seguir.

É importante tanto para a investigação da etiologia da infertilidade, como para a avaliação do risco de transmissão de anomalias genéticas para a prole em casos de fertilização assistida ou ICSI.

São indicações para avaliação genética:

- \* Casais com história de abortamento habitual: cariotipagem do casal.
- \* Casais com antecedentes de aberrações cromossômicas numéricas e/ou estruturais: cariotipagem do casal.
- \* Homens com azoospermia não-obstrutiva ou oligozoospermias graves (< 5 milhões/ml): cariótipo do parceiro e pesquisa de microdeleções do cromossomo Y, particularmente de AZF.
- \* Homens com azoospermia obstrutiva por ausência congênita de deferente: pesquisar mutação gênica da Fibrose Cística e pesquisa de cloro no suor.
- \* Suspeita de doença gênica em um dos parceiros: pesquisar mutações gênicas relacionadas à infertilidade e/ou abortamento precoce.
- \* Doadores de sêmen.

**Análise da urina pós ejaculatória:** realizar quando houver diminuição do volume seminal (excluídos agenesia deferente e hipogonadismo).

### **OBSERVAÇÕES**

1- Alguns testes têm seu uso bastante restrito, sendo indicado apenas em situações especiais. Entre eles, cita-se a temperatura basal, teste pós coito e testes imunológicos.

2- Uma seqüência de investigação desejável a ser adotada como rotina seria, a seguinte, desde que haja indicação em se pedir todos os exames complementares:

---

#### **1ª Avaliação –**

- Avaliação clínica, coleta de colpocitologia, swab endocervical
- Solicitação de Ultra-sonografia transvaginal, sorologias do casal, espermograma e dosagens hormonais necessárias

#### **2ª Avaliação**

- Se espermograma alterado, repetir espermograma com teste de capacitação ou, dependendo da gravidade da alteração seminal, encaminhar o parceiro diretamente para o Setor de Urologia
- Solicitar videohisteroscopia
- Avaliar a necessidade de histerossalpingografia

#### **3ª Avaliação**

- Avaliar necessidade de videolaparoscopia
-

# Procedimentos Básicos Pré FIV

## Exames Necessários

- Citologia vaginal
- Sorologias – HbsAg, anti-HBc, anti-HIV, anti-HCV, VDRL ou RPR, sorologia para Rubéola (parceira), anti –HTLV I e II

-

**Programação da menstruação:** geralmente utilizamos anticoncepcionais orais por um período de 15-60 dias, que devem ser iniciados até o 5o dia do ciclo anterior e suspensos 5 dias antes do US basal.

**Bloqueio hipofisário:** o esquema mais utilizado neste serviço é o protocolo longo, com a utilização de agonista do GnRH (Lupron® ou Reliser® 10 UI (0,5mg) SC ao dia ou Synarel 1 borrifada intra-nasal 2x/dia), iniciando-se 10 dias antes do US basal e mantendo-se até o dia do hCG. Uso de agonistas de depósito: fazer 0,5 ampola (Lupron depot® 3,75 mg IM ou Zoladex® 3,6 mg SC) na fase lútea do ciclo precedente. Para pacientes em uso crônico (endometriose), calcular última dose suficiente para que a transferência de embriões ocorra entre 20 e 24 dias pós injeção. O bloqueio hipofisário também pode ser realizado pela administração de antagonistas do GnRH, quando utilizamos o Cetrotide® ou Ganirelix –Orgalutran® 0,25 mg SC/dia a partir de folículos acima de 14 mm de diâmetro médio até o dia do hCG, pela via subcutânea. Utilizar no início da noite.

## Medicações

-Azitromicina dose única de 1 g VO para o casal, que pode ser tomado nos dias que precedem a realização do US basal

-Creme vaginal de amplo espectro (tinidazol + miconazol – Cartrax, Gynopletil): uso por 1 semana no ciclo que precede o ciclo de indução de ovulação

-Ácido fólico: 400 µg a 1 mg VO/dia, uso contínuo, iniciado cerca de 90 dias antes do ciclo de indução da ovulação

# Protocolo de Transferência de Embriões Criopreservados

## PACIENTES COM CICLOS REGULARES

- ◇ Programar a menstruação utilizando ACO, que deverá ser suspenso 5 dias antes do Ustv basal;
- ◇ Iniciar a monitorização no 10º dia do ciclo;
- ◇ Quando o folículo atingir 18-20 mm de diâmetro médio, administrar Ovidrel (250 µg);
- ◇ Marcar a transferência embrionária para 4-5 dias após o hCG.

## PACIENTES COM CICLOS IRREGULARES

- ◇ Análogo do GnRH iniciado no meio da fase lútea do ciclo anterior (leuprolide 0,5 mg/dia), pode ou não ser prescrito; caso prescrito, manter até a transferência embrionária;
- ◇ Programar a menstruação utilizando ACO, que deverá ser suspenso 5 dias antes do Ustv basal;
- ◇ Confirmar down regulation com US após menstruação: endométrio fino e ausência de folículos > 10mm de diâmetro médio; se houver dúvida dosar estradiol;
- ◇ Iniciar estrogênioterapia no dia do Ustv basal e monitorizar com Ustv 8 dias após o início, objetivando atingir espessura endometrial maior ou igual a 8 mm. (Esquemas utilizados: 1. Valerato de estradiol: iniciar com 2 mg/dia e aumentar 2 mg a cada 6 dias, até atingir a dose diária de 6 a 8 mg. 2. Adesivo de estradiol: iniciar com 100 µg/dia e aumentar até 200 µg/dia);
- ◇ Iniciar o progestogênio (Progesterona natural micronizada: 600 mg/dia ou Dihidrogesterona: 30 mg/dia) após pelo menos 14 dias de estrogênioterapia e endométrio de pelo menos 8 mm;
- ◇ Agendar a transferência embrionária após 4-5 dias do início do progestogênio;
- ◇ Se a paciente engravidar, manter a TH até 12 semanas de gestação.

**Avaliação das potenciais doadoras de oócitos e critérios de seleção**  
**SOLICITAR A TODAS PACIENTES ABAIXO DE 35 ANOS, APÓS CONSENTIMENTO DE DOAÇÃO**

**Triagem**

1. Sorologias para sífilis (VDRL), HIV-1 e 2, hepatite B (HbsAg e anti-HBc), C (anti-HCV) e anti HTLV I e II
2. Culturas cervicais negativas para *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*,  
Obtenção de história pessoal e sexual que exclua como doadoras as pacientes com alto risco de contrair doenças sexualmente transmissíveis:
  - Uso de drogas endovenosas (EV) por razões não médicas
  - Promiscuidade sexual
  - Parceiras de usuários de drogas EV
  - Contato com portador de hepatite viral e/ou de HIV nos últimos 12 meses
  - Ter sido submetida à realização de acupuntura, tatuagem e/ou colocação de *piercing*, por meio de procedimentos não estéreis nos últimos 12 meses
  - Receptoras de órgãos e/ou tecidos transplantados e de extratos humanos, sobretudo sangue e hemoderivados
3. Avaliação genética
  - Heredograma de 3 gerações e se houver necessidade, proceder ao encaminhamento para a genética, para a realização de cariotipagem e avaliações gênicas se pertinentes
4. Avaliação psicológica
  - A história psicossocial deve incluir:
    - História familiar
    - Nível educacional
    - Avaliação de estabilidade emocional
    - Motivação para a doação
    - Fatores estressores diários
    - Relacionamentos interpessoais
    - História sexual
    - História de distúrbios psiquiátricos maiores ou desordens de personalidade
    - História de abuso e/ou negligência
  - Na avaliação psicológica deve-se assegurar de que a doadora tenha sido adequadamente informada e tenha compreendido todos os aspectos relevantes envolvidos na doação. Também deve-se excluir a ocorrência de qualquer evidência de coação para a realização da doação.
- 5- História familiar

Dentre os critérios de exclusão devemos citar:

- Presença de psicopatía relevante
- História familiar doenças autossômicas recessivas (albinismo, hemofilia) ou dominantes (neurofibromatose, esclerose tuberosa) ou doenças psiquiátricas hereditárias
- História familiar de asma, diabete juvenil, epilepsia, psicose, artrite reumatóide, doença coronariana precoce e neoplasias malignas com característica familiar
- Doenças genéticas familiares ou próprias
- Malformações congênitas: Lábio leporino, espinha bífida, hipospádia, malformação cardíaca, luxação congênita quadril
- História pessoal herpes genital, hepatite, condiloma genital, neoplasia maligna
- Abuso de drogas ilícitas
- Presença de abuso de drogas em 2 ou mais parentes de primeiro grau

- Uso atual de medicações psicotrópicas
- História de abuso sexual sem tratamento adequado
- Estresse excessivo
- Instabilidade conjugal
- Deficiência mental
- Práticas sexuais de alto risco

### **Avaliação do parceiro da receptora**

Espermograma e espermocultura

Exames laboratoriais

VDRL

HbsAg e anti-HBc

Anti-HCV

anti HIV-1 e 2

## Preparo para receptora de oócitos

- Sincronizar o endométrio da receptora com o da doadora (com o basal da FIV/ICSI). As pacientes devem iniciar estrogênio terapia a fim de atingir espessura endometrial de pelo menos 8 mm. Não há tempo mínimo de uso, mas pelo menos 8-10 dias são necessários. A paciente pode ser mantida em estrogênio terapia isolada por até 50-60 dias, enquanto aguarda doadora.

- Para pacientes com função ovariana, deve-se administrar análogo do GnRH na metade da fase lútea do ciclo precedente, sincronizar sua menstruação com o basal da doadora e iniciar estrogênio terapia no dia do basal. Quando transferir embrião, a estrogênio terapia deve ser mantida até 10 semanas de gestação, com valerato de estradiol 6-8mg/dia

- Para pacientes sem função ovariana, a estrogênio terapia deve ser iniciada no dia do basal da doadora e mantida após a transferência de embrião até a 10ª semana de gestação, com valerato estradiol 6-8mg/dia

Estrogênio terapia aumentar a dose para atingir espessura endometrial mínima de 8 mm, acompanhando com US cerca de 8 dias após o início. Valerato de estradiol – iniciar com 2 mg/dia, aumentar 2 mg a cada 6 dias até atingir 6 mg/dia. Estradiol adesivo – iniciar com 100ug/ dia e aumentar até 200ug/dia

Progestogênio terapia deverá ser iniciada no dia da captação dos oócitos da doadora e mantida até o dia da confirmação da gestação ou, nos casos bem sucedidos, até a 12ª semana de gestação. Dose habitual – Crinone 90 mg/dia ou Dihidrogesterona 30 mg/dia ou Progesterona Natural Micronizada 600 mg/dia

- Parceiro da receptora – O sêmen deve ser colhido com antecedência e congelado.

- Transferência de embriões (idem FIV). Deve-se ter o cuidado de programar a transferência em horário diferente do procedimento da doadora, para se evitar com que receptora e doadora se encontrem e venham a se conhecer (assegurar o anonimato da doação).

## Protocolo de Aborto Recorrente

- a. FSH, LH, PRL no terceiro dia do ciclo
- b. TSH
- c. Glicemia de jejum
- d. Hemograma com contagem de plaquetas
- e. Anticorpo antitireoglobulina e antiperoxidase
- f. Fator antinúcleo (FAN), anticorpos anticardiolipina (ACA). e Anti  $\beta$ 2-glicoproteína I (anti -  $\beta$ 2GPI). Esses dois últimos exames servem para pesquisa laboratorial de SAF juntamente com o anticoagulante lúpico. No caso de ACA ou anti-  $\beta$ 2GPI positivos (isoladamente ou ambos) repetir em intervalo mínimo de 12 semanas e máximo de 5 anos. Se positivo, encaminhar ao Ambulatório de Imunologia, para continuar a investigação. Para casos especiais, pedir anti Sm (CIE), anti SSB (LA) (CIE), Anti SSA (RO)
- g. Pesquisa do inibidor lúpico (anticoagulante lúpico) por 3 técnicas diferentes: PIL (pesquisa do inibidor lúpico), TCK e DrvVP. Para caracterizar presença do inibidor lúpico deve-se ter 1 desses exames positivos em 2 dosagens com intervalo mínimo de 12 semanas e máximo de 5 anos. Para casos especiais, encaminhar ao setor de hemostasia para dosagem de FV Leiden e FII G20210A
- h. VDRL, HBsAg, HCV, Anti HIV, RIF para toxoplasmose e sorologia para rubéola.
- i. Citologia cérvico-vaginal e swab endocervical
- j. Espermograma e espermocultura.
- k. Ultra-som transvaginal
- l. Cariótipo do casal
- m. Histerossalpingografia
- n. Histeroscopia
- o. Laparoscopia
- p. Teste com velas de Hegar se suspeita clínica de insuficiência istmo-cervical

### E.Tratamento

#### E.1. Causas Imunológicas

Para todas as pacientes com SAAF e antecedentes de má história obstétrica, mesmo na ausência de episódios prévios de TEV, recomenda-se o uso antenatal de doses mínimas a intermediárias de Heparina Não Fracionada (HNF) ou intermediárias de Heparina de baixo peso molecular (HBPM), associadas ao AAS em baixas doses diárias (60 a 100 mg) até a 36ª semana (Zotz *et al.*, 2003). No puerpério, devem ser submetidas à profilaxia por um mínimo de seis semanas, a menos que o diagnóstico seja baseado apenas na associação com perdas fetais repetitivas com menos de 10 semanas, quando pode-se utilizar esquema curto por 3 a 5 dias (RCOG, 2004).

- Enoxaparina: 40 mg, via SC, a intervalos de 12 horas (deve ser adequada em casos de pesos extremos);
- Heparina não fracionada:

<p><b>Dose mínima:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5000 a 7500 UI, via SC, a intervalos de 12 horas.</li> </ul>	<p>TTPa no limite superior da normalidade (entre 35 e 40 segundos) 6 horas após administração).</p>
<p><b>Dose intermediária:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 7500 a 15000, via SC, a intervalos de 12 horas, ou dose ajustada para a manutenção dos níveis de anti-Xa.</li> </ul>	<p>TTPa entre 40 e 60 segundos (6 horas após administração)</p>

De caráter empírico, sem comprovação científica, pode ser dado:

- Monohidrato de tiamina (B1) 100 mg
  - Cloridrato de piridoxina (B6) 100mg
  - Cianocobalamina (B12) 50ug
- } 3 drágeas via oral ao dia

## **E.2. Anomalias Anatômicas**

Na Incompetência Istmo Cervical considerar a cerclagem até a 18ª semana de gestação.

No útero septado considerar a metroplastia por via histeroscópica.

No útero miomatoso, realizar a miomectomia por via histeroscópica, se for submucoso e a miomectomia por via aberta, se for intra-mural.

## **E.3. Causas Hormonais**

Nos defeitos de fase lútea considerar a utilização de progesterona natural, por via vaginal (supositórios de progesterona: 100 mg de 12/12h ou gel de progesterona - (Crinone® a 8%: 90 mg/dia) ou via oral (200 mg de 8/8h), da ovulação até a 12ª semana de gestação).

No caso de outras causas endócrinas: proceder ao tratamento específico.

## **Síndrome do Anticorpo Anti-fosfolípides (SAAF)**

Baseado no International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome – J Thromb Haemost 2006; 4:295-306.

É necessário pelo menos 1 critério clínico e 1 critério laboratorial.

### **Critérios clínicos (1 de 2 critérios):**

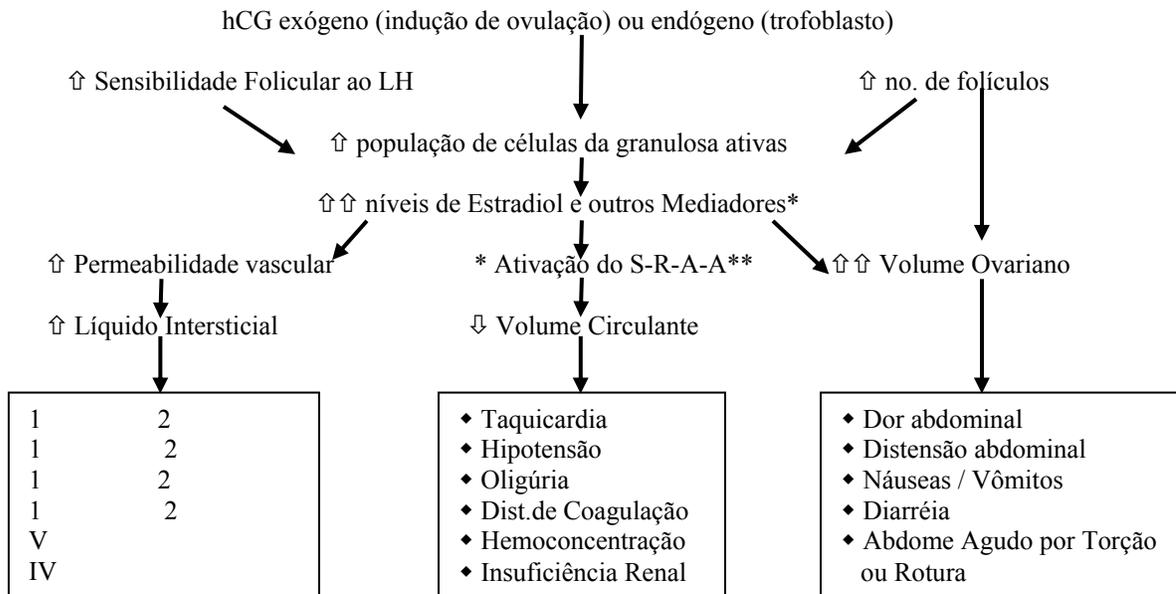
- Trombose vascular (arterial, venosa ou de pequenos vasos);
- Morbidade Obstétrica (1 dos abaixo listados):
  - (a) 1 ou mais óbitos explicados de fetos morfologicamente normais após 10 semana de gestação, com morfologia fetal normal detectada ao US ou ao exame direto do feto.
  - (b) 1 ou mais partos pré-termos antes de 34 semanas de gestação por pré-eclâmpsia/eclâmpsia ou insuficiência placentária (oligoidrâmnio, RCIU, centralização fetal ao exame de doppler ou testes de vitalidade fetal indicando hipoxemia).
  - (c) 3 ou mais abortos inexplicáveis antes da 10<sup>a</sup> semana de gestação, com exclusão de alterações hormonais e anatômicas maternas, além de causas genéticas maternas e paternas.

### **Critérios laboratoriais (1 de 3 critérios):**

- Pesquisa de Anticardiolipina (IgG ou IgM) no soro ou plasma pela técnica de Elisa. Se positivo repetir com intervalo mínimo de 12 semanas;
- Pesquisa do Anticoagulante Lúpico no plasma. Sempre pedir 2 ou mais técnicas de pesquisa do Anticoagulante Lúpico (PIL, TCK e DRVVT). Se positivo por pelo menos 1 técnica, repetir com intervalo mínimo de 12 semanas;
- Pesquisa de Anti-β2 glicoproteína I (Anti- β2GPI) (IgG ou IgM) no soro ou plasma pela técnica de Elisa. Se positivo repetir com intervalo mínimo de 12 semanas.

# Síndrome de Hiperestimulação Ovariana

## C) Fisiopatologia



\* **Mediadores:** Pró-renina; Fator Ativador de Plaquetas; Histamina; Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas; VEGF (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular); entre outros

\*\* **SRAA:** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

## E) Classificação da SHO

### E1) Formas Leves

- **Grau 1:** Distensão abdominal e desconforto.
- **Grau 2:** Achados do Grau 1 associados a náuseas, vômitos e/ou diarreia.

### E2) Forma Moderada

- **Grau 3:** Achados do grau 2 associados a evidência ultra-sonográfica de ascite.

### E3) Formas Graves/Severas

- **Grau 4:** Achados do grau 3 associados a evidência clínica de ascite e/ou hidrotórax ou comprometimento respiratório.
- **Grau 5:** Achados do grau 4 associados a hipovolemia, hemoconcentração, distúrbios de coagulação, oligúria e/ou insuficiência renal.

## G) Tratamento da SHO:

### Medidas Gerais:

- A princípio colher a história clínica e realizar exame físico completo, aferindo-se o peso, o estado geral, a presença ou não de sinais de hipovolemia e de possíveis complicações. Solicitar hemograma completo, função renal, ionograma e exame ultra-sonográfico. Classificar a SHO.
- **Formas leves:** recomendação de repouso físico e sexual e aumento da ingestão hídrica. Tratamento sintomático, podendo ser necessária a utilização de analgésicos devido à dor e desconforto abdominais (evitar o uso de antiinflamatórios não hormonais). Realizar o acompanhamento destas pacientes, visando-se diagnosticar uma progressão para as formas moderadas ou graves.

- **Forma moderada:** recomendação de repouso físico e sexual. Na presença de hiponatremia, podem ser utilizadas soluções isotônicas por via oral ou cristalóides endovenosos, na dependência da clínica da paciente. Pode ser necessária a utilização de analgésicos devido à dor e desconforto abdominais (evitar o uso de antiinflamatórios não hormonais). Deve-se realizar um acompanhamento ambulatorial destas pacientes com aferição de peso corporal, circunferência abdominal, avaliação ultra-sonográfica e os exames laboratoriais acima mencionados. Quando houver progressão para as formas graves, indica-se a hospitalização.
- Prevenir a torção dos ovários, evitando-se exames físicos pélvicos e abdominais e as atividades físicas que promovam a rotação da gônada em torno do seu próprio eixo.
- Diagnosticar precocemente a gravidez por meio de ensaios sensíveis de  $\beta$ -hCG sanguíneo e seguir de perto as pacientes grávidas.

#### **Critérios para Indicação de Hospitalização:**

- Náusea ou dor abdominal levando à intolerância alimentar;
- Vômitos ou diarreia de início até 48h da administração do hCG;
- Dor abdominal grave.
- Ganho rápido de peso ( $\geq 1\text{kg}/\text{dia}$ )
- Torção anexial.
- Peritonite.
- Comprometimento da função respiratória.
- Hemorragia intra-peritoneal.
- Hemoconcentração grave ( $\text{Ht} > 50\%$  com  $\text{GB} > 25.000$  céls/campo).
- Distúrbios eletrolíticos e/ou ácido-básicos (acidose, hipercalemia, hiponatremia, azotemia)
- Episódios de síncope / hipotensão postural
- Oligúria ( $< 25\text{ml}/\text{hora}$ )
- Comprometimento da função renal.
- Evidência clínica de ascite, derrames pleural e/ou pericárdico.

#### **Medidas Preconizadas na Internação (Avaliação Laboratorial):**

- Hemograma.
- Velocidade de hemossedimentação (VHS).
- Eletrólitos sanguíneos.
- Uréia e creatinina
- Proteínas totais e albumina sérica
- Enzimas hepáticas (TGO, TGP e desidrogenase láctica)
- Coagulograma (TTPA e INR)
- $\beta$ -hCG
- Raio X de tórax
- Gasometria arterial, quando da presença de algum grau de insuficiência respiratória
- Exame ultra-sonográfico.

**Obs:** Os exames serão repetidos de acordo com a necessidade de cada caso. Recomenda-se a realização diária do leucograma, hematócrito e eletrólitos séricos.

#### **Medidas Especiais para os Casos Graves**

- Monitorização rigorosa da pressão venosa central (catéter central).
- Monitorização rigorosa do débito urinário e cálculo diário do balanço hídrico.
- Correção dos distúrbios hidro-eletrolíticos (Fig. 1):
  - Soluções hidrossalinas (administração criteriosa nestes casos); evitar administração de Ringer lactato.
  - Expansores plasmáticos (albumina e solução colóide) caso o débito urinário permaneça insatisfatório, ou o hematócrito não responda à administração de solução salina.

- Restrição hídrica (1000 ml/dia) após restabelecimento da volemia (para prevenir ocorrência de hemodiluição).
- Oxigenioterapia e toracocentese quando houver diminuição relevante da função respiratória.
- Indicações de paracentese:
  - Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA);
  - Desconforto ou dor abdominal severa;
  - Comprometimento pulmonar (taquipnéia persistente, baixa oximetria de pulso ou evidência de hidrotórax);
  - Comprometimento da função renal (oligúria persistente, elevação da concentração de creatinina ou diminuição do *clearance* de creatinina) sem resposta às medidas descritas acima na abordagem dos distúrbios hidro-eletrolíticos.
- Profilaxia de tromboembolismo com heparina (5.000 UI via subcutânea, 2 vezes ao dia) nas pacientes hemoconcentradas (Ht > 45%) ou com indicação de repouso restrito ao leito.
- Evitar o uso de diuréticos (pois podem agravar a hemoconcentração). A utilização de diuréticos pode ser indicada após a administração endovenosa de albumina humana ou soluções colóides, conforme a necessidade particularizada de cada caso.
- Evitar o uso de anti-inflamatórios e bloqueadores da síntese de prostaglandinas, pois podem piorar a função renal nos casos graves.
- Na presença de torção gonadal e/ou rotura folicular ou gonadal com hemoperitônio o procedimento cirúrgico se impõe. A anexectomia pode ser considerada nos casos mais severos.

#### **H) Complicações da SHO**

- Gastrointestinais: náuseas, vômitos e/ou diarreia.
- Renais: insuficiência renal aguda pré-renal (secundária à hipovolemia), que pode evoluir para necrose tubular aguda.
- Respiratórias: desconforto respiratório secundário à ascite e/ou hidrotórax; hidrotórax com ou sem ascite; nos casos mais graves pode-se desenvolver a síndrome da angústia respiratória do adulto.
- Disfunção hepática: pode persistir por cerca de 2 meses, mesmo após controle clínico da paciente com SHO severa.
- Distúrbios hidroeletrólíticos
- Fenômenos tromboembólicos: cérebro-vasculares e em diversos outros sítios.

#### **Prevenção da SHO**

**Embora controverso, o uso de solução de albumina ou cristalóides pode ser utilizado no dia da CO. Recomenda-se:**

#### **Prescrição de Colóide para pacientes de Risco para SHO**

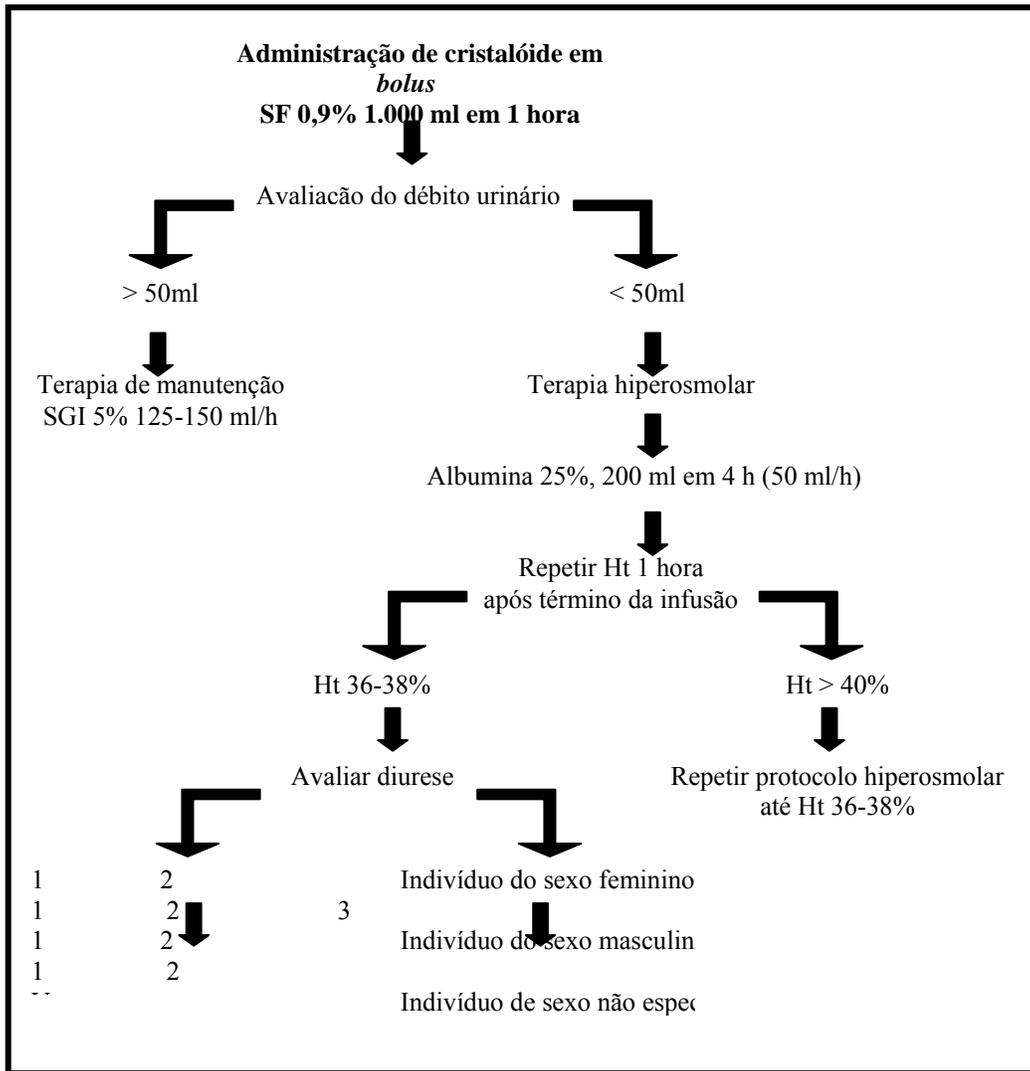
**Voluen® (hidroxietilamida 6%- frasco de 500ml)**

**Código da farmácia do HC 77702219**

**Dose de 500ml**

**Dose máxima em 24horas: 1000ml**

**Figura 1.** Fluxograma utilizado para a correção dos distúrbios hidro-eletrolíticos em pacientes com SHO grave.



## Síndrome dos Ovários Micropolicísticos (SOMP)

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos de SOMP revisados (\*).

Critérios em 1999 (1 e 2)
1. Anovulação crônica
2. Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo, excluindo-se outras etiologias
Critérios revisados em 2003 (2 de 3)
1. Oligomenorréia e/ou anovulação
2. Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo
3. Ovários policísticos
* Deve-se excluir outras etiologias de hiperandrogenismo (hiperplasia congênita adrenal, tumores secretores de androgênios, Síndrome de Cushing)

\* The Rotterdam ESHRE/ ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group, 2004

**Tabela 2.** Avaliação ultra-sonográfica de ovários policísticos (OP): definições do consenso internacional (\*).

1. Os OP devem ter pelo menos um dos seguintes: 12 ou mais folículos medindo 2-9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado (>10 cm <sup>3</sup> ). Se houver a evidência de um folículo dominante (> 10 mm) ou de corpo lúteo, o ultra-som (US) deverá ser repetido no próximo ciclo.
2. A aparência subjetiva de policistose ovariana não poderia substituir a definição acima descrita. A distribuição dos folículos poderia ser omitida, tanto quanto o aumento da ecogenicidade ovariana. Apesar desta última ser específica de OP, existem evidências de que a medida do volume ovariano seja uma boa indicadora da quantidade de estroma ovariano na prática clínica.
3. Um único ovário consistente com esta definição ou a ocorrência de um dos critérios acima descritos já é suficiente para definir OP. Se houver a evidência de um folículo dominante (> 10 mm) ou de corpo lúteo, o ultra-som (US) deverá ser repetido no próximo ciclo. A presença de um cisto ovariano anormal ou de assimetria ovariana, que possa sugerir um cisto homogêneo, necessitará de investigação adicional.
4. Esta definição não se aplica para mulheres usando pílulas contraceptivas orais, pois o tamanho ovariano tende a ser reduzido, apesar de a aparência policística poder persistir.
5. Mulheres com OP que não apresentem anovulação ou hiperandrogenismo não deverão ser consideradas como sendo portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOMP).
6. Além de ser um critério adicional na definição de SOMP, o US é útil na predição dos resultados de fertilidade em pacientes com esta síndrome (resposta ao citrato de clomifeno, risco de síndrome de hiperestimulação ovariana, decisão quanto a maturação <i>in vitro</i> de oócitos). É reconhecido que a aparência de OP pode ser vista em mulheres submetidas à estimulação ovariana para FIV na ausência de sinais evidentes de SOMP.
7. As seguintes recomendações técnicas devem ser respeitadas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Equipamento adequado é necessário e deverá ser operado por pessoal apropriadamente treinado.</li> <li>• Sempre que possível, deve-se preferir a abordagem transvaginal, particularmente em pacientes obesas.</li> <li>• Mulheres menstruando regularmente deverão ser submetidas à avaliação US na fase folicular precoce (3-5 dias do ciclo). Mulheres com oligo/amenorréia poderão ser submetidas à avaliação US ao acaso ou entre os dias 3-5 após sangramento induzido por progestágenos.</li> <li>• Se houver a evidência de um folículo dominante (&gt; 10 mm) ou de corpo lúteo, o US deverá ser repetido no próximo ciclo.</li> <li>• O cálculo do volume ovariano deverá ser realizado usando-se a seguinte fórmula: 0,5 X comprimento X largura X espessura</li> <li>• O número de folículos deverá ser estimado nos cortes longitudinal, transverso e ântero-posterior dos ovários. O tamanho folicular deverá ser expresso como uma média dos diâmetros medidos nos três cortes (longitudinal, transverso e ântero-posterior).</li> </ul>

\* Balen et al., 2003

## Rastreamento das Desordens Metabólicas em Pacientes com SOMP:

Apesar de sabermos que a identificação da presença de resistência insulínica não é necessária para realizarmos o diagnóstico de SOMP, ainda existem controvérsias a respeito da pesquisa rotineira da mesma em todas as pacientes portadoras desta síndrome (obesas e não obesas). Apresentamos abaixo, tanto o consenso sobre o rastreamento das desordens metabólicas nas pacientes com anovulação por retrocontrole impróprio (Tabela 3), como os critérios utilizados para a identificação da síndrome metabólica nestas pacientes (Tabela 4).

**Tabela 3.** Resumo do consenso de SOMP de 2003 a respeito do rastreamento de desordens metabólicas (\*).

1. Nenhum teste de resistência insulínica é necessário para se fazer o diagnóstico de SOMP ou selecionar os tratamentos a serem instituídos.
2. Mulheres obesas com SOMP devem ser rastreadas para a síndrome metabólica, incluindo a avaliação de intolerância à glicose por meio da realização do teste de tolerância oral à glicose (GTT).
3. Outros estudos são necessários em mulheres não obesas com SOMP para se determinar a utilidade destes testes, apesar de a realização dos mesmos poder ser considerada se fatores de risco adicionais para resistência insulínica, como história familiar de diabetes, estiverem presentes.

\* The Rotterdam ESHRE/ ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group, 2004

**Tabela 4.** Critérios para a identificação da síndrome metabólica em mulheres com SOMP(\*).

Fator de risco	Valor de Corte
1. Obesidade abdominal (circunferência da cintura)	>88 cm
2. Triglicérides	≥150 mg/dl
3. HDL-Colesterol	<50 mg/dl
4. Pressão sanguínea	≥130/≥85 mmHg
5. Glicemia de jejum T	≥ 100 ou em tratamento medicamentoso para hiperglicemia

HDL-Colesterol: lipoproteína de alta densidade - colesterol, GTT: teste de tolerância oral à glicose.

\* The Rotterdam ESHRE/ ASRM – sponsored PCOS consensus workshop group, 2004

\*\*A presença de pelo menos três dos cinco fatores de risco qualifica para a presença da síndrome metabólica.

Devido à presença de controvérsias acerca da utilidade em se realizar o rastreamento das desordens metabólicas, incluindo a identificação da resistência à insulina, em pacientes não obesas com SOMP, em nosso serviço, atualmente, realizamos, em **todas** as pacientes com o diagnóstico de SOMP, a avaliação rotineira (Figura 1):

- da relação cintura-quadril (normal < 0,85 cm);
- da glicemia e insulina de jejum, bem como o cálculo do QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*);
- do GTT com 75 g de glicose;
- do lipidograma completo: triglicérides, colesterol, HDL-colesterol e LDL-colesterol;

Estes exames são solicitados tão logo seja realizado o diagnóstico de SOMP e, caso estejam alterados, repetidos cerca de seis meses após a implementação das medidas terapêuticas.

Esta conduta será reavaliada à medida que dados mais congruentes definirem a real utilidade ou não da identificação da resistência insulínica nas pacientes não obesas com SOMP.

## Diagnóstico da Resistência à Insulina:

A resistência à insulina tem sido observada como um dos principais fatores envolvidos na fisiopatologia desta anovulação. No entanto, a sua identificação ainda tem sido um desafio. A presença da *acantose nigricans*, que consiste em uma alteração da pele para um marrom aveludado, às vezes verrucosa, geralmente no pescoço, virilha e axila, pode ser considerada um marcador da resistência à insulina. A hiperqueratose e a papilomatose são os achados histológicos característicos da *acantose nigricans*.

A utilização de valores basais de insulina e glicose para a confecção de índices tem sido a medida mais rotineira utilizada para o diagnóstico da resistência insulínica. A avaliação pelo QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*) apresenta melhor especificidade e sensibilidade, sendo os valores menores de 0,34 considerados como compatíveis com a resistência à insulina. O Índice Insulina/Glicose maior que 0,19 ou Índice Glicose/Insulina menor que 4,5 também podem ser considerados como indicadores da resistência à insulina. Se estes valores forem normais, ainda assim não está afastado definitivamente o diagnóstico de resistência insulínica, e testes mais invasivos podem ser feitos, como o teste de sobrecarga de glicose e a dosagem da insulinemia ou o *clamp* euglicêmico.

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\{\log(\text{Insulina de jejum}) + \log(\text{Glicemia de jejum})\}} \quad (\text{RI} < 0,34)$$

$$\text{Índice I/G} = \frac{\text{Insulina de jejum}}{\text{Glicemia de jejum}} \quad (\text{RI} > 0,19)$$

$$\text{Índice G/I} = \frac{\text{Glicemia de jejum}}{\text{Insulina de jejum}} \quad (\text{RI} < 4,5)$$

Obs.: Insulina em  $\mu\text{UI/mL}$ ; Glicemia em  $\text{mg/dL}$

## Tratamento da Resistência à Insulina:

### - Metformina

A metformina é um hipoglicemiante oral que tem como efeito a melhora da resistência à insulina e a conseqüente diminuição do LH e dos androgênios de fonte ovariana. Tem sido observada uma melhora clínica do hiperandrogenismo com o seu uso, assim como um retorno a ciclos ovulatórios. Caso seja necessário, nas pacientes que desejam engravidar, deve-se associar a indução da ovulação ao uso da metformina. São múltiplos os seus mecanismos de ação, incluindo a inibição da neoglicogenólise no fígado e estimulação da recaptção periférica da glicose.

A dose inicial é de 850mg a 1,5g em tomada única ou até 3 tomadas diárias, sendo o ajuste da dose com base na melhora clínica da paciente, ou seja, restabelecimento de ciclos ovulatórios e melhora dos sintomas de hiperandrogenismo. A dose máxima é de 2,5g/dia e o tempo de uso ainda não está definido, sendo que, a princípio, a metformina deveria ser usada “*ad eternum*” nestas pacientes.

Há necessidade de avaliar a presença de alterações hepáticas na paciente, previamente ao início da droga, visto que há relatos de hepatotoxicidade secundária a esta medicação (embora com doses bem maiores) e da metabolização da droga ser hepática. A avaliação da função renal também é apropriada, já que a excreção é renal. As dosagens séricas de TGO, TGP e bilirrubinas, assim como de creatinina são suficientes para essa averiguação.

O acompanhamento clínico deve ser trimestral avaliando-se a circunferência abdominal, a relação cintura/quadril, o índice de Ferriman (caso paciente tenha hirsutismo), o peso e o padrão de ciclos menstruais. O hiperandrogenismo e os níveis elevados de LH da anovulação por retrocontrole impróprio têm sido relacionados a um aumento na taxa de abortamento nestas pacientes. Redução significativa destes abortos tem sido relatada com o uso da metformina, por isso aventa-se a sua manutenção durante o primeiro trimestre da gestação. Embora ainda não haja dados conclusivos, nenhum efeito teratogênico foi descrito com o uso desta droga, e temos optado por mantê-la durante o primeiro trimestre gestacional.

#### **- Perda de peso e restrição da ingestão de carboidratos**

A obesidade está associada à resistência à insulina, agravando a severidade da doença. Assim, a perda de peso para pacientes obesas torna-se imperativa. Sabe-se que a perda de peso, por si só, pode se associar a um retorno de ciclos ovulatórios. Caso isso não aconteça, deve-se induzir a ovulação.

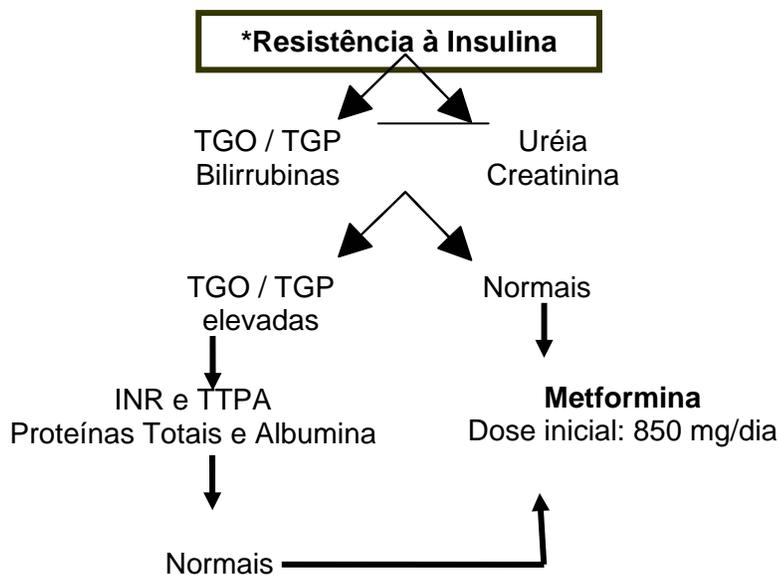
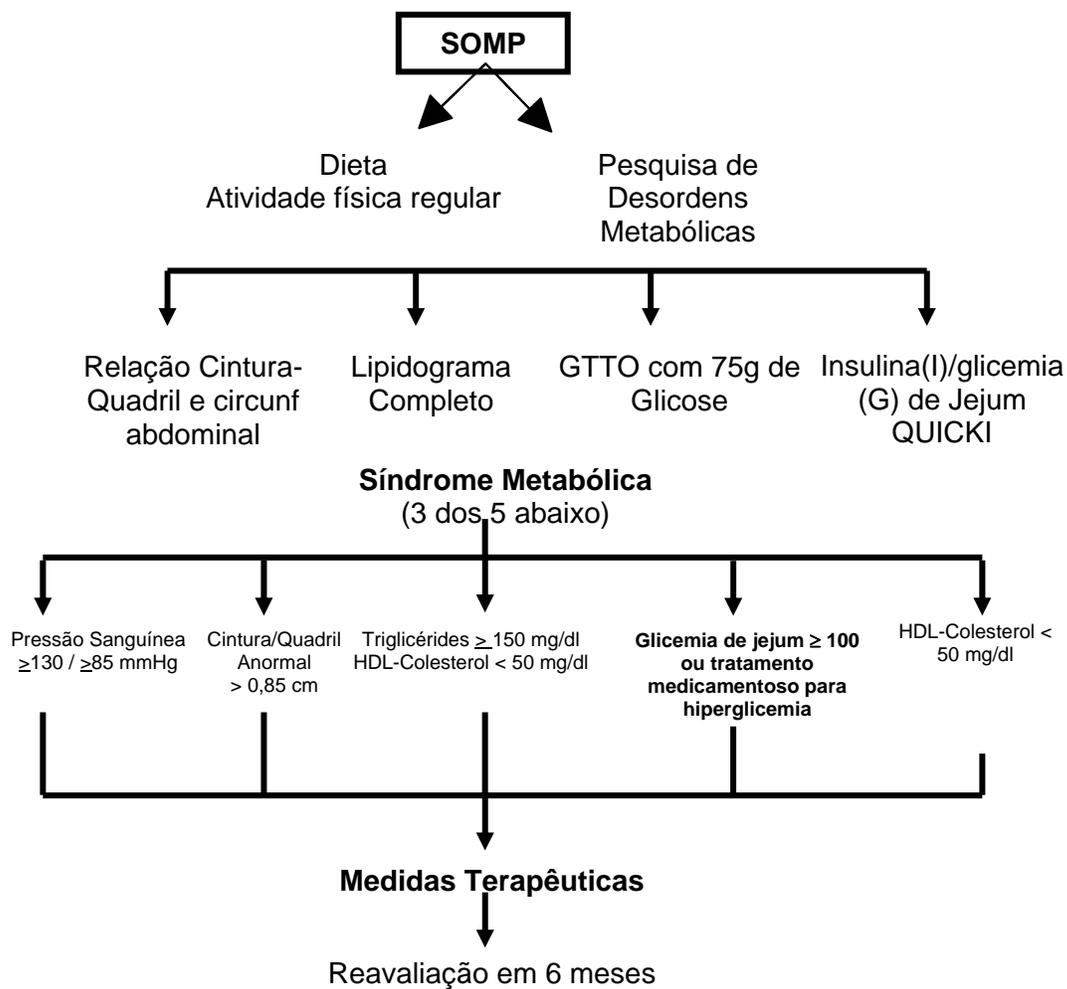
A resistência à insulina pode estar presente em pacientes com este tipo de anovulação crônica, independentemente da presença da obesidade. Desta forma, mesmo em pacientes não obesas, a dieta com restrição de carboidratos deve ser instituída, com a finalidade de diminuir a secreção pancreática de insulina e a conseqüente hiperinsulinemia.

#### **Tratamento do Hiperandrogenismo:**

Drogas anti-androgênicas podem ser administradas no sentido de se tratar os sinais e sintomas de hiperandrogenismo. Contudo, durante a terapêutica com as drogas anti-androgênicas, a paciente não deve engravidar, deixando de usar os indutores de ovulação. Dentre essas drogas estão:

- os anticoncepcionais hormonais orais (ACO), preferencialmente aqueles que possuem na sua formulação o acetato de ciproterona, a drospirenona ou clormadinona;
- a espironolactona (100mg/dia - uso contínuo), utilizada isoladamente ou mesmo associada aos ACO;
- o acetato de ciproterona (comprimidos de 50 mg), utilizado em doses fracionadas (1/4 do comprimido = 12,5mg), continuamente ou 25 mg (1/2 cp) associado aos primeiros dez dias do ACO.

Espera-se uma melhora do hirsutismo 6 a 9 meses após o início do tratamento. O tempo de uso destas medicações é variável, a depender da intensidade dos sintomas e do desejo de gravidez, quando a terapêutica com drogas anti-androgênicas será suspensa e iniciada a indução de ovulação.



# **Síndromes Hiperprolactinêmicas**

## **1. Etiologia**

### **1.1 Causas fisiológicas de hiperprolactinemia**

- Gravidez;
- Coito;
- Lactação;
- Manipulação de mamilo;
- Alimentação;
- Sono;
- Estresse (cirurgia, hipoglicemia, IAM);
- Exercício físico.

### **1.2 Causas farmacológicas**

- Antagonistas dos receptores de dopamina
  - Antipsicóticos (fenotiazidas, butirofenonas, sulpiride)
  - Antieméticos (Metoclopramida, domperidona)
- Agentes depletors da dopamina (metildopa, reserpina)
- Antidepressivos (tricíclicos, inibidores seletivos dos receptores de serotonina)
- Outros: estrogênio, opiáceos, cocaína, cimetidina

### **1.3 Causas patológicas**

- Causas hipofisárias
  - Prolactinomas
  - Outras adenomas secretores
- Outros
  - Doenças granulomatosas
  - Hipotireoidismo primário
  - Tumores (craniofaringiomas, hamartoma, glioma)
  - Insuficiência renal crônica
  - Cirrose
  - Síndrome dos ovários policísticos
  - Secreção ectópica de prolactina (Ca brocogênico, hipernefoma)
  - Trauma da parede torácica (herpes zoster, queimaduras, cirurgias)
  - Idiopática
  - macroprolactinemia

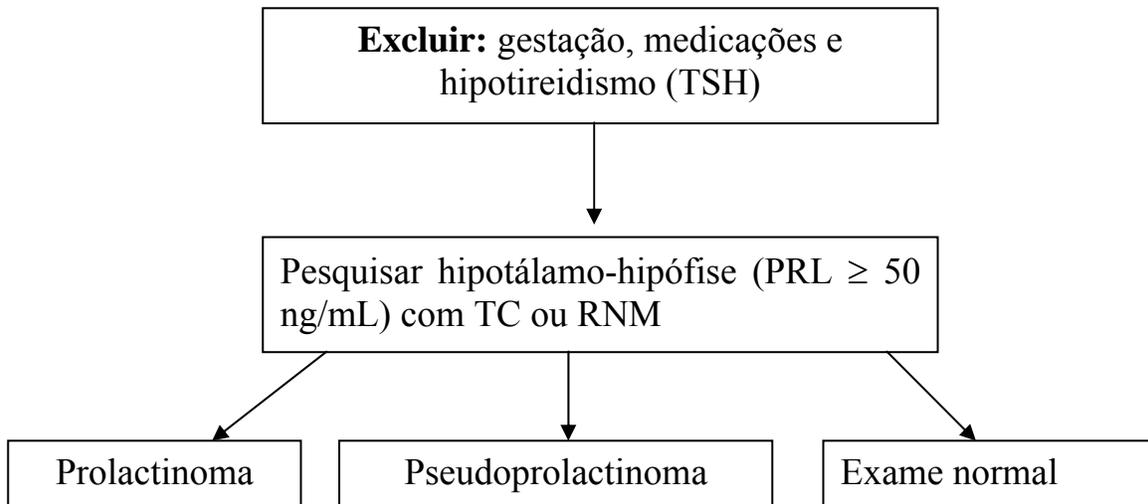
## **2. Sintomas**

Galactorréia (espontânea ou à expressão), infertilidade, anovulação crônica, cefaléia, hipogonadismo, aborto de repetição, diminuição da libido, hiperandrogenismo, sintomas visuais, diminuição da massa óssea.

## **3. Diagnóstico**

2 dosagens de prolactina acima do valor de normalidade (VN: 5 a 25 ng/mL) confirmam a hiperprolactinemia. Colher em jejum, pela manhã, aguardando alguns minutos pós-punção para evitar o “estresse pós-punção”.

Seguir o organograma para diagnóstico etiológico da hiperprolactinemia



Nos casos em que não se acha nenhuma causa aparente para hiperprolactinemia, ela é chamada de idiopática.

Os prolactinomas dividem-se em microprolactinomas (< 10 mm) ou macroprolactinomas (≥ 10 mm). Lembrar que apenas 10% dos microprolactinomas progridem para macroprolactinoma.

Em caso de macroprolactinoma, solicitar campimetria, exame oftalmológico e avaliação do neurocirurgião.

#### 4. Macroprolactinemia

Há casos em que a hiperprolactinemia é um achado laboratorial e a paciente não tem sintomas relacionados à hiperprolactinemia. Nesses casos, suspeitar de macroprolactinemia.

A macroprolactinemia consiste em moléculas de alto peso molecular (dímeros, trímeros, polímeros de prolactina ou complexos prolactina-imunoglobulinas) raramente biologicamente ativas. Lembrar que a prolactina ativa é um monômero.

Frente a esta suspeita, pedir dosagem de prolactina com precipitação com PEG (polietileno glicol). (Interpretação: Se a prolactina dosada após a precipitação com PEG for < 40% do valor prévio, o screening é compatível com macroprolactinemia. Contudo, observar que há uma tendência atual de se avaliar o valor absoluto obtido após a precipitação com PEG, ao invés da porcentagem). (Gibney et al, 2005. JCEM)

#### 5. Tratamento

##### 5.1 Medicamentoso

É o tratamento de escolha, mesmo em macroprolactinomas.

- Bromocriptina: (agonista dopaminérgico do receptor D2)
  - Dose: 2,5 a 30 mg/dia. (2 a 3 tomadas VO/dia)
  - Iniciar com ¼ de 1 cp (2,5mg) da dose, nas refeições e aumentar a dose a cada 2 dias.
  - 12% dos pacientes não toleram a medicação.
  - 5 -18% das pacientes apresentam resistência
  - Efeitos colaterais: náuseas, vômitos, cefaléias, hipotensão ortostática, alucinações, tonturas.
  - 80 a 90% de chance de redução de PRL e reestabelecimento da função gonadal.
  
- Cabergolina (agonista dopaminérgico do receptor D2, mais seletivo e com mais afinidade)
  - Dose: 0,5 a 3 mg / semana (1 a 2 tomadas por semana, meia vida longa)
  - Mesmos efeitos que a bromocriptina, porém é melhor tolerada.
  - 3% dos pacientes não toleram a medicação.
  - Eficácia superior a bromocriptina em alguns trabalhos, porém de uma maneira geral 80 a 90% de chance de redução de PRL e reestabelecimento da função gonadal.

- Outros: lisuride, pergolide, quinagolide

### 5.2 Cirurgia

Tipo: Ressecção transesfenoidal seletiva.

Reservada para casos de resistência (mais de 3 meses com dosagem máxima da medicação) ou intolerância à medicação.

Cura: 50% para microprolactinoma e 25% para macroprolactinoma.

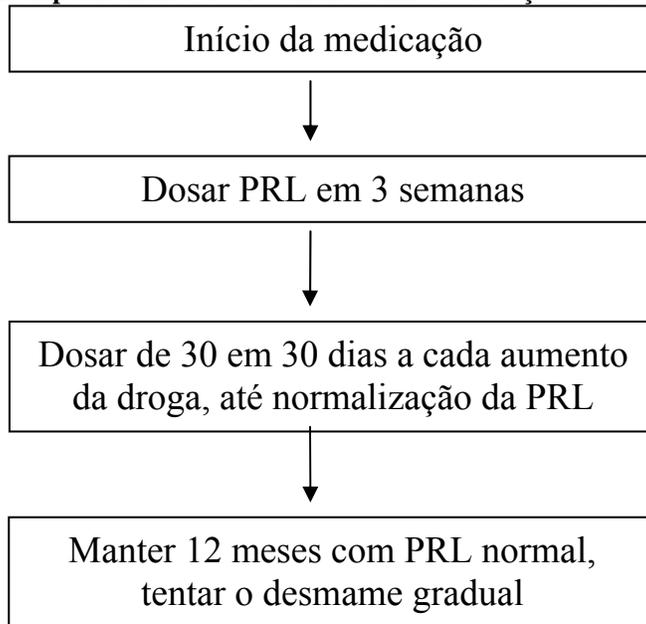
Recidiva: 10% para microprolactinoma e 70% para macroprolactinoma.

### 5.3 Radioterapia

Apenas 32% de cura com terapia primária.

Usada normalmente após falha de cura cirúrgica ou medicamentosa.

## 6. Acompanhamento do tratamento clínico e duração do tratamento



Quando prolactina se normalizar, retorno de 3 em 3 meses.

Se paciente ficar 3 meses com a dose máxima da medicação, sem melhora dos sintomas e da PRL, considerar resistente à medicação. Tentar outra droga.

Em geral, tratamento dura 2 a 5 anos.

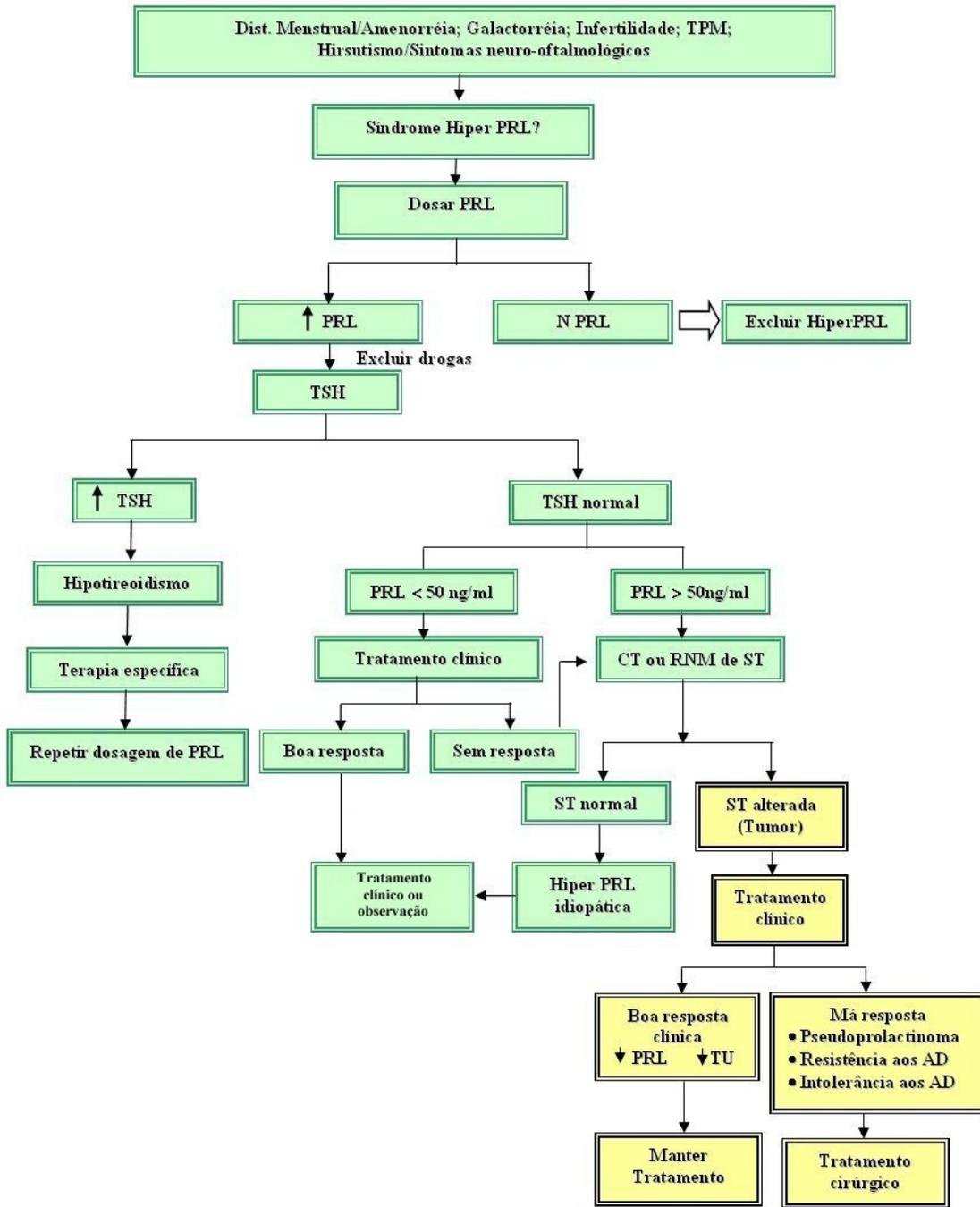
## 7. Seguimento de imagem

MACRO - A TC ou RNM (melhor, porem mais cara) no diagnóstico, 1 ano após diag, 2 anos após diag e 5 anos após diag. MICROS ou Funcionais: se responsiva a terapêutica clínica, fazer 1 ano e antes do desmame

### 8- Suspensão da droga

tempo mínimo de tratamento 1 ano após controle da PRL. Para MACRO seriam 3 anos de tratamento efetivo. Suspensão da medicação: desmame gradual até a suspensão completa da medicação, com monitorização da PRL a cada mês e 6 meses e 1 ano após suspensão completa da medicação, sem necessidade de exame de imagem.

### Abordagem da Hiperprolactinemia



## Falência Ovariana Precoce (FOP)

### Amenorréia Hipergonadotrófica

#### Diagnóstico

Anamnese

Antecedentes pessoais e familiares

Exame físico (procurar sinais de doenças associadas)

FSH (valores acima de 40mUI/ml em 2 dosagens em ciclos diferentes sugerem falência ovariana)

TSH

Pesquisa de Auto-anticorpos: Anti-TPO, anti-tireoglobulina, FAN, fator reumatóide.

Lipidograma

Glicemia

Cariótipo, se <30 anos

Ultra-som transvaginal

Densitometria óssea

*OBS- O diagnóstico definitivo é sempre cauteloso, visto haver casos de restabelecimento de função ovariana. Preferir o termo Amenorréia Hipergonadotrófica*

#### Tratamento

**Pacientes que não desejam concepção:** Terapia de reposição hormonal (TH), de preferência esquema cíclico, com doses mais elevadas ou habituais de estrogênio (não dar preferência pela baixa dose), principalmente se a paciente tiver idade inferior a 35 anos. Dada a possibilidade imprevisível de restabelecimento da função ovariana, na dependência da etiologia da FOP, discutir a associação de métodos contraceptivos à TH, a serem individualizados na dependência de patologias associadas. Outra opção seria fazer a reposição hormonal com anticoncepcionais orais de baixa dosagem, respeitando-se os critérios de elegibilidade de uso de ACO. Suplementação de cálcio, se a fonte dietética for insuficiente.

**Pacientes que desejam a concepção:** Em pacientes com níveis basais de FSH > 40mUI/ml, a resposta à indução da ovulação com altas doses de gonadotrofinas é desprezível (cancelamento do ciclo por má resposta). Orientar à paciente sobre o programa de doação de oócitos, onde poderia participar como potencial receptora de oócitos doados. Alertar que a presença de níveis basais de FSH > 40mUI/ml não excluem a rara possibilidade futura de restabelecimento da função ovariana, o que poderia, inclusive, cursar com a ocorrência de gestação espontânea.

## Valores Normais

HORMÔNIO	VALOR NORMAL
FSH (fase folicular)	3,4 – 10 mU/ml
LH (fase folicular)	1,6 - 8,3 mU/ml
PRL (fase folicular)	5 – 25 ng/ml
Estradiol	Indect. – 266 pg/ml
Progesterona (Fase lútea)	2,3 - 25 ng/ml
Testosterona Infância	20 - 100 ng/dl < 10 ng/dl
S-DHEA Até 7 anos 7-13 anos	80 - 300 ug/dl <3,9ug/dl Até 150 ug/dl
Androstenediona Infância	60 - 250 ng/dl 10 a 100 ng/dl
17-OH P4 (fase follicular) Infância	10 - 200 ng/dl 5 a 100 ng/dl
Cortisol	5 - 20 microg/dl
TSH	0,3 - 5,0 microIU/ml
T4 livre	0,7 – 1,7 ng/dl
T4 total	4,9 - 12,9
beta-HCG	indect. - 5 mIU/ml
Insulina	3-35 uIU/ml
CA-125	1,9 - 25 mIU/ml

### GTT

**Normal**      glicemia de jejum  $\leq$  100 mg/dL e glicemia após 2h < 140 mg/dL

**Diabetes**      2 glicemias de jejum  $\geq$  126 mg/dl e/ou GTT 75g com glicemia após 2 h  $\geq$  200 mg/dl (em 2 dosagens ou em 1 se paciente com sintomas de diabetes) e/ou

qualquer valor de glicemia  $\geq$  200 mg/dl é indicativo de diabetes quando associada a sintomas típicos de DM (poliúria, polifagia e polidisia)

**Intolerância a glicose**      valores intermediários entre normal e diabetes (glicemia após 2h: 140 a 199 mg/dL)

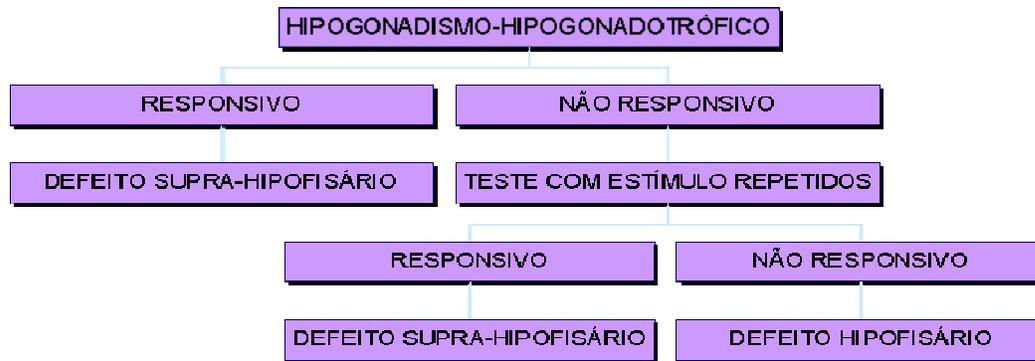
## Testes para avaliação do eixo hipotálamo-gonadotrófico-ovariano:

### Teste do GnRH

**Objetivo:** Avaliar nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico, a sede da disfunção (se hipotalâmica ou hipofisária) e nos casos de puberdade precoce com gonadotrofinas em níveis pré-puberais, se houve ativação do eixo H-H-O. **Técnica:** A paciente deve manter repouso nas 2h que antecedem o exame. No teste simplificado, coleta-se uma amostra sangüínea basal para dosagem de LH e FSH, administra-se 100µ g de GnRH EV, colhe-se nova amostra sangüínea após 30 minutos da infusão da medicação. No teste prolongado, coleta-se uma amostra sangüínea basal, administrar 10µ g de GnRH EV a cada 10 minutos por 6 vezes e colhe-se amostras sangüíneas nos tempos: 30, 45, 60, 90, 120.

**Alternativa:** acetato de leuprolide 10 UI SC (0,5 mg), colher sangue basal, em 3 e em 24 hs para dosagem de LH e FSH.

**Interpretação:** Ao utilizar-se tal teste para **puberdade precoce**, considera-se padrão puberal quando há aumento de 200% dos níveis de LH ou aumento de pelo menos 8mUI/ml. Se o aumento for somente do FSH considera-se padrão pré-puberal, isto é, sem ativação do eixo H-H-O. Nos casos de **hipogonadismo hipogonadotrófico**, considera-se teste positivo quando há aumento das gonadotrofinas de 200% do valor basal, revelando defeito hipotalâmico. Nos casos não responsivos deve-se realizar o teste prolongado, o qual, se negativo, revelará defeito hipofisário.



### Teste do Clomifeno

**Objetivo:** Avaliar a reserva ovariana em pacientes inférteis com idade acima de 35 anos e/ou história prévia de má resposta a indução de ovulação.

**Técnica:** Administra-se citrato de clomifeno 100mg/d por cinco dias, iniciando-se do 3º ao 5º dia do ciclo. Dosa-se o FSH basal do 3º ao 5º dia do ciclo, antes de iniciar o clomifeno, e no 10º dia.

**Interpretação:** Considera-se boa reserva ovariana quando a soma dos valores de FSH for menor ou igual a 25 mU/ml (radioimunoensaio) ou menor ou igual a 20 mU/ml (quimioluminescência).

## Testes para avaliação do eixo hipotálamo-corticotrófico-adrenal:

### Teste da Cortrosina

**Objetivo:** Avaliar a resposta androgênica adrenal à estimulação exógena por ACTH, em hipóteses clínicas de deficiências enzimáticas parciais, quando as dosagens de 17-OH-Progesterona estiverem entre 200 e 500 ng/dl.

**Técnica:** Administra-se 250  $\mu$ cg de ACTH em *bolus* EV. Coleta-se amostras de sangue nos tempos 0 e 60 minutos e dosa-se cortisol e 17-OH Progesterona.

**Interpretação:** Nas hiperplasias congênicas de adrenal, há aumento dos androgênios e de seus precursores sem aumento proporcional do cortisol. Valores acima de 1000  $\mu$ g/dl de 17-OH P confirmam o diagnóstico de HAC (deficiência da 21-hidroxilase).

#### **PESQUISA DE HIPERPLASIA ADRENAL-CONGÊNITA**



### Teste de supressão adrenal

**Objetivo:** Screening para detecção de produção autônoma de cortisol ou de ACTH.

**Técnica:** Dosa-se o cortisol basal às 8:00h. Administra-se dexametasona 1mg via oral às 23:00h. Dosa-se o cortisol às 8:00h da manhã seguinte.

**Interpretação:** Afasta-se hipercortisolismo se a dosagem de cortisol for indetectável. Se detectável encaminhar para avaliação especializada com o intuito de pesquisar o foco de produção autônoma de cortisol ou ACTH.

### Teste Pan-hipofisário

**Objetivo:** Visa-se a avaliação integral da função adeno-hipofisária e do eixo Hipotálamo-hipófise-ovariano nos casos suspeitos de Síndrome de Sheeham (falência hipofisária pós parto).

**Técnica:** Jejum 10-12h e repouso nas 2h que antecedem o exame. Colher amostras sanguíneas nos tempos: -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos (em solução de heparina e soro fisiológico: 1/10). No tempo 0, injetar EV: 100  $\mu$ g de GnRH, 200  $\mu$ g de TRH e 0,05 a 0,15 u/kg de insulina. Dosar LH, FSH, PRL, TSH, GH, cortisol e glicemia.

**Precauções e contra-indicações:** Nos primeiros 30-45 min pode ocorrer sudorese, taquicardia, nervosismo. Nos casos de perda de consciência, palpitações severas, ou crise convulsiva, interromper o teste, administrando 20-40 ml de SG 50% lentamente.

**Interpretação:** considera-se responsivo se houver aumento das gonadotrofinas e da PRL em 200%, níveis de cortisol superiores a 25g/dl, aumento do GH em 5  $\eta$  g/ml ou níveis de GH  $\geq$  10  $\eta$  g/ml

# SANGRAMENTOS GENITAIS E DISTÚRBIOS MENSTRUAIS

## Definições:

**Hemorragias ou Sangramentos Genitais** são sangramentos de origem ginecológica (excluídas as causas intestinais e urinárias) que se exteriorizam pela vulva.

**Hemorragias ou Sangramentos Genitais Disfuncionais** correspondem aos sangramentos genitais relacionados a disfunções primárias ou secundárias do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, excluídas a gravidez, as patologias orgânicas e as discrasias sangüíneas.

**Distúrbios Menstruais** correspondem às alterações persistentes (por mais de três ciclos consecutivos) em um ou mais parâmetros do ciclo menstrual normal.

### Características do ciclo menstrual normal:

**Duração:** 2-3 a 7 dias (média de 3 a 5 dias) **Intervalo:** 22 a 34 dias (média de 28 dias)

**Volume de Sangramento:** 20 a 80 gramas / dia. **Fluxo:** vermelho escuro e sem coágulos.

### Classificação quanto ao padrão de sangramento:

- **Amenorréia:** ausência de menstruações por mais de três meses consecutivos.
- **Hipomenorréia:** diminuição da duração do sangramento menstrual.
- **Hipermenorréia:** aumento da duração do sangramento menstrual ( $\geq 8$  dias), que ocorre a intervalos regulares..
- **Polimenorréia:** sangramento que ocorre com intervalos regulares menores que 21 dias
- **Espaniomenorréia:** aumento do intervalo intermenstrual.
- **Oligomenorréia:** sangramento que ocorre com intervalo superior a 35 dias e inferior a 90 dias.
- **Menorragia:** aumento do volume do sangramento menstrual (mais de 80 ml por ciclo), que ocorre a intervalos regulares.
- **Metrorragia:** sangramento irregular com intervalos frequentes e quantidade variável.
- **Menometrorragia:** sangramento prolongado ou excessivo que ocorre com intervalos irregulares.
- **Sangramento intermenstrual:** sangramento que ocorre entre ciclos menstruais regulares.
- **Sangramento pré-menstrual:** sangramento escasso, geralmente escuro, tipo borra de café, que ocorre alguns dias antes da menstruação.
- **Sangramento pós-menopausa:** sangramento que ocorre após um ano de parada da menstruação, em mulheres acima dos 40 anos de idade com falência ovariana.

### Classificação quanto à etiologia do sangramento

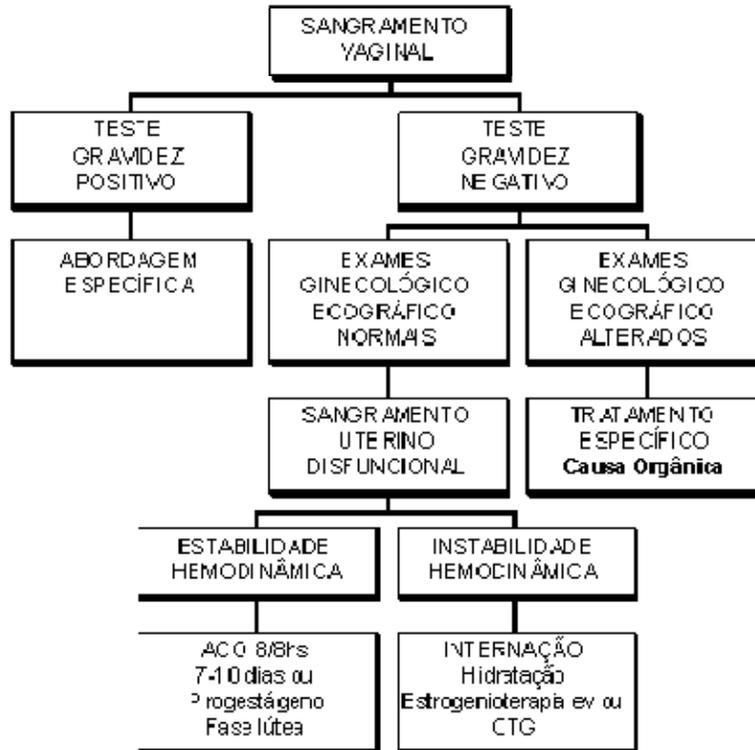
**Gestacionais:** Abortamento, Prenhez Ectópica, Moléstias Trofoblásticas Gestacionais.

**Causas Orgânicas Locais:** incluem os traumatismos genitais (pós-coito), as infecções (vaginites, cervicites, salpingo-ooforites, Tb), as ulcerações vaginais, as ectopias, os pólipos e miomas, as hiperplasias endometriais, as neoplasias vaginais, cervicais, endometriais e anexiais, os corpos estranhos e o uso de dispositivos intra-uterinos.

**Causas Sistêmicas:** incluem as Discrasias Sangüíneas (Hemofilias, Doença de Von Willebrandt, Plaquetopenias, CIVD, Anemia Aplástica, Leucemias, Linfomas, Hepatopatias, Nefropatias e Uso de Anticoagulantes (Heparinas e Cumarínicos).

**Causas Disfuncionais:** Mecanismos que interferem na regulação do eixo H-H-O. Incluem as causas ovarianas, hipotálamo-hipofisárias, tireoidianas, adrenais, diabete melitus, distúrbios nutricionais, Apudomas, neoplasia endócrina múltipla, uso de medicações exógenas e as hemorragias disfuncionais da puberdade e da perimenopausa.

## Fluxograma dos Sangramentos Genitais



## Investigação Básica dos Sangramentos Genitais

**Identificação:** Idade e Grupo Funcional (Perimenarca, Menacme e Perimenopausa).

**Caracterização do padrão de sangramento nos últimos meses:** volume, duração e características do fluxo menstrual, intervalo intermenstrual.

**Sintomas associados aos sangramentos:** cólicas, náuseas, vômitos, disúria, febre, fraqueza, sudorese, tonturas e lipotímia, hematúria, epistaxe, sangramento gengival, manchas arroxeadas.

**Antecedentes Obstétricos:** no. de gestações, paridade, tipo de resolução, intercorrências durante o parto e puerpério.

**Métodos Contraceptivos em uso atual:** nenhum, tabela, coito interrompido, de barreira, dispositivo intra-uterino, hormonais orais e injetáveis, laqueadura e vasectomia.

**Procedimentos e Cirurgias no Trato Genital:** Cauterizações, Drenagens de Cistos/ Abscessos, perineoplastias, miomectomias, salpingooforectomias.

**Patologias Atuais ou Progressas:** Ginecopatias, Cardiopatias, Hepatopatias, Nefropatias, Coagulopatias, Anemias, Endocrinopatias, Neoplasias, Distúrbios Nutricionais e Afetivos.

**Medicações em uso atual:** Hormônios, Anticoagulantes, Anti-Depressivos, outros.

**Exame Físico Geral:** Dados Vitais (PA, Pulso, Temperatura), Dados Antropométricos (Peso, Estatura, IMC, Relação C/Q), Estado Geral, Coloração da Pele e das Mucosas, Ausculta Córdio-Respiratória, Palpação Abdominal.

**Exame Ginecológico:** Inspeção sistemática do períneo, vulva, vagina e ectocérvice. Coleta de citologia oncológica. Palpação do útero, anexos, área vesical e recesso posterior.

### **Exames Complementares Básicos (no Atendimento de Urgência)**

**Teste Gravídico:**  $\beta$  -HCG sanguíneo ou urinário

**Ultra-Som Pélvico Transabdominal (pacientes virgens) ou Transvaginal:** Volume uterino, aspecto ecográfico do miométrio, endométrio, ovários e fundo de saco de Douglas.

**Hb/HT/Plaquetas, TTPA, INR e Tempo de sangramento,:** em adolescentes e pacientes com antecedentes de coagulopatias ou menorragia/hipermenorréia desde o menacme ou necessidade de transfusão prévia/actual por sangramento vaginal

Coagulograma: nos casos de suspeita de distúrbios da coagulação, particularmente na peri-menarca, nas adolescentes ou pacientes com história de sangramento anormal desde a menarca.

Dilatação cervical e curetagem uterina: permite a obtenção de material para análise histopatológica, em casos específicos, sobretudo na peri e pós-menopausa, além de possibilitar o controle do sangramento profuso nos casos não responsivos à administração de estrogênio endovenoso ou com contra-indicação à estrogênio terapia.

Histeroscopia diagnóstica: avaliação do canal endocervical e endométrio; obtenção de material para análise histopatológica, em casos específicos, sobretudo na peri e pós-menopausa.

Em casos específicos poderão ser solicitadas provas de função hepática, renal e avaliação especializada por hematologista.

**Tipo Sanguíneo, RH e Contra-Provas:** em pacientes com sangramento genital severo.

**Sorologias:** Em casos de internação.

## **Conduta na Fase Aguda**

**Casos de Urgência Imediata:** Sangramento genital profuso acompanhado de hipotensão, taquicardia ou alteração do estado de consciência:

- Providenciar acesso venoso de grosso calibre imediatamente, com infusão de solução salina ou Ringer Lactato.
- Solicitar a transfusão de hemoderivados conforme os resultados dos exames complementares e o estado hemodinâmico da paciente. Internação e realização dos exames complementares básicos.
- Nos Sangramentos Disfuncionais: **Tratamento Clínico** (1ª opção): Estrogênios Conjugados 20mg EV a cada 4-6 horas (máximo de 4 doses), seguidos de Etinil Estradiol 10mcg + acetato de noretisterona 2mg (Primosiston) por via oral a cada 8 horas ou acetato de medroxiprogesterona (10mg/dia) por 10 dias. A parada do sangramento em geral ocorre em 12 horas. **Tratamento Cirúrgico** (Curetagem uterina), reservado para os casos onde o tratamento clínico não surtiu efeito ou se houver contra-indicação à estrogênio terapia.

- Após estabilização do sangramento as pacientes deverão receber alta hospitalar com suplementação de ferro por 3 meses e anticoncepcionais orais de baixa dosagem por 1 semana. As pacientes deverão ser orientadas quanto ao sangramento por privação que ocorrerá após a suspensão dos anticoncepcionais orais.

**Casos de Sangramento Disfuncional Moderado no Menacme (Status Hemodinâmico Preservado):**

Tratamento Clínico com anticoncepcionais orais 3 vezes ao dia por 3 a 5 dias seguidos por uma dose diária durante uma semana. O sangramento por privação deverá ocorrer num prazo de dez a quinze dias. Após este período, tratamento de manutenção por 3 a 6 meses com anticoncepcionais orais de baixa dosagem (para as pacientes que não desejam engravidar), progestágenos de segunda fase (5 a 10 mg vo/dia do 15<sup>o</sup> ao 24<sup>o</sup> dias do ciclo menstrual) ou citrato de clomifeno 50 mg / dia do terceiro ao sétimo dia do ciclo menstrual (nas pacientes desejosas de gravidez). Considerar DIU medicado.

**Sangramento Disfuncional da Puberdade:** Conduta expectante nos casos leves, com suplementação alimentar de alimentos ricos em ferro, vitaminas e proteínas. Nos casos moderados ou persistentes tratamento de manutenção com acetato de medroxiprogesterona (AMP) (10 mg / dia na segunda fase do ciclo menstrual) ou anticoncepcionais orais de baixa dosagem durante quatro a seis meses. Uma opção adicional para o sangramento excessivo é a administração de Transamin (1cp vo 8/8 hs) durante os 5 dias que antecedem a menstruação. Outra opção é o uso de AINE que pode ser usado durante o ciclo (ácido mefenâmico e piroxicam) ou 3 a 5 dias de antecedência (ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenaco) com eficácia de redução de fluxo de 50%.

**Sangramento Disfuncional da Perimenopausa:** Nos casos leves, AMP (5-10 mg vo / dia na 2<sup>a</sup> fase do ciclo). Nos casos moderados e nas pacientes que desejam contracepção hormonal, o tratamento de manutenção pode ser realizado com preparações de depósito de AMP injetáveis mensais (50 mg IM) ou trimestrais (150 mg IM) ou DIU medicado com levonorgestrel

**Discrasias Sangüíneas:** Análogos do GnRH (Preparações de Depósitos intra-musculares), administrados a cada 28 dias. Outras opções: anticoncepcionais orais e progestágenos de 2<sup>a</sup> fase.ou DIU medicado com levonorgestrel

**Causas Orgânicas e Gestacionais:** tratamento específico.

## ANOVULAÇÃO CRÔNICA DE ORIGEM CENTRAL

É o estado disfuncional caracterizado por alterações menstruais (aciclicidade ou amenorréia), resultantes de repetidas falhas na ovulação, secundárias a disfunções do eixo sistema nervoso central (SNC) - hipotálamo - hipófise.

### Sinonímia

Anovulação por disfunção do SNC - Hipotálamo - Hipófise.  
Anovulação hipotálamo-hipofisária.

### Classificação

- **Anovulação Crônica Hipotalâmica**
  - **Funcional**
    - \* Psiconeuroendócrina.
    - \* Anovulação psicogênica.
    - \* Pseudociese.
    - \* Anorexia nervosa.
    - \* Bulimia
    - \* Por exercícios físicos.
    - \* Desnutrição.
    - \* Medicamentosa (iatrogênica).
  - **Orgânica**
    - \* Lesões destrutivas supra-hipofisárias.
    - \* Deficiência congênita de GnRH.
- **Anovulação Crônica Hipofisária**
  - \* Secreção inapropriada de PRL.
  - \* Alteração da vascularização.
  - \* Síndrome de Sheehan.
  - \* Apoplexia.
  - \* Deficiência isolada de gonadotrofinas - primária.
  - \* Tumores hipofisários.
  - \* Síndrome da sela vazia.

### Etiologia e Quadro Clínico

#### **Anovulação Psicogênica**

É desencadeada por estresse psicológico na ausência de doença orgânica. Existe um aumento da atividade dos neurônios dopaminérgicos e dos opióides endógenos que leva a uma redução na frequência e na amplitude dos pulsos do GnRH.

Características : Mulher solteira, magra, nível intelectual elevado, história anterior de problemas psico-sexuais e/ou psico-sociais.

#### **Pseudociese**

Pode-se detectar níveis elevados de LH e PRL. Provavelmente por uma redução de atividade dopaminérgica.

**Hipótese:** disfunção de beta-endorfinas no SNC.

**Sinais e sintomas de gravidez:** náuseas e vômitos, aumento do volume abdominal, ganho de peso, amenorréia, aumento do volume mamário e colostro.

Geralmente nível intelectual baixo.

#### **Anorexia nervosa**

Etiologia não está totalmente esclarecida.

Existem desordens bio-psico-sociais.

Pode haver história de incesto e/ou abuso sexual.

Família valoriza o sucesso, a realização e a aparência ("a filha perfeita").

Mais freqüente em adolescentes brancas, classe social média alta, estudantes hiperativas e introvertidas.

Há preocupação excessiva com a dieta e exercícios físicos.

Apresenta inatividade do GnRH.

Diminuição dos pulsos do LH.

Há evolução para hipogonadismo grave com a progressiva perda de peso e desnutrição.

**Sinais e sintomas:** constipação intestinal; hipotensão arterial; hipotermia; bradicardia; edema; pele seca e áspera; pêlos macios do tipo lanugem na face, costas e nádegas.

**Laboratório:** FSH e LH baixos; cortisol elevado; PRL normal; TSH e T<sub>4</sub> livre normais.

### **Desnutrição**

Etiologia não é totalmente conhecida.

Desnutrição e perda de peso.

Alteração da secreção do GnRH.

Diminuição dos pulsos do LH.

Provavelmente existam alterações nos neurotransmissores.

### **Anovulação medicamentosa**

Atuam em nível de neurotransmissores, alterando a secreção do GnRH e das gonadotrofinas:

\* Anticoncepcionais hormonais.

\* Metoclopramida.

\* Metildopa.

\* Sulpiride.

\* Anfetaminas.

\* Fenotiazinas.

### **Tumores**

A destruição do hipotálamo por tumores leva a um hipopituitarismo secundário. Os tumores também podem comprimir a haste hipofisária.

**Craniofaringioma** é o tumor supra-selar mais comum.

Cefaléia e alterações do campo visual são sintomas e/ou sinais do crescimento tumoral.

### **Deficiência isolada de gonadotrofinas**

Deficiência na secreção do GnRH ou FSH ou LH.

Instala-se um hipogonadismo hipogonadotrófico.

Infantilismo sexual e amenorréia primária.

Pode estar associada a presença de anosmia ou hiposmia.

**OBS:** Hipogonadismo hipogonadotrófico associado a anosmia ou hiposmia = síndrome de Kallmann (inicialmente descrita em indivíduos do sexo masculino).

### **Hipopituitarismo primário**

Síndrome de Sheehan (necrose aguda da hipófise).

Síndrome da sela vazia (deficiência congênita do diafragma selar).

Apoplexia hipofisária (infarto maciço de tumor hipofisário).

Grandes tumores hipofisários (geralmente não funcionantes).

**Sinais e sintomas:** atrofia genital, fraqueza, fadiga, perda da libido, intolerância ao frio, constipação intestinal, pulso lento; pele fria, pálida, fina e seca, perda de pêlos axilares e pubianos (sinais e sintomas de pan-hipopituitarismo).

**Deficiência variável** de gonadotrofinas, GH, TSH, ACTH e PRL.

### **Diagnóstico**

Anamnese e .Exame físico.

#### **Dosagens hormonais:**

- \* **Gonadotrofinas hipofisárias:** (normais ou baixas).
- \* **Prolactina:** pode estar elevada
- \* **Teste de progesterona:** negativo.
- \* **Teste do GnRH:** - para identificar se o local exato da disfunção é o hipotálamo ou a hipófise.

#### **Diagnóstico por imagem:**

Tomografia computadorizada de crânio e sela túrcica.

Ressonância magnética de crânio e sela túrcica.

**Obs:** níveis muito baixos de gonadotrofinas sugerem presença de tumor.

### **Tratamento**

#### **Medidas gerais**

Identificação do fator causal e tratamento específico, como, por exemplo:

- \* Apoio psicológico.
- \* Correção de distúrbios nutricionais e do peso corporal.
- \* Adequação à intensidade dos exercícios físicos.
- \* Interrupção, quando possível, de medicamentos causadores da anovulação.

#### **Pacientes com desejo de gravidez:**

- \* Indução da ovulação com gonadotrofinas.
- \* Em caso de distúrbio hipotalâmico de origem psicogênica de grau leve (sem amenorréia ou com teste de progesterona positivo) pode-se usar citrato de clomifeno para indução da ovulação.

#### **Não havendo desejo de gravidez:**

- \* Mulheres sem vida sexual ou laqueadas. tratamento substitutivo com estrogênio e progestogênios.
- \* Risco de gravidez: anticoncepcional oral.

**Presença de tumores:** tratamento específico.

#### **Pan-hipopituitarismo:**

Estrogênio e progestogênios, hormônios tireoidianos e corticóides

# SÍNDROME HIPERANDROGÊNICA

## Definições:

**Hirsutismo:** Crescimento de pêlos com características masculinas em zonas normalmente glabras na mulher.

**Hipertricosose:** Crescimento exagerado de pêlos terminais em zonas onde os pêlos existem normalmente (antebraço, coxas e pernas)

O Hirsutismo é uma das manifestações da produção excessiva ou de maior atividade dos androgênios, seja ela exógena ou endógena, de origem ovariana, adrenal ou por conversão periférica.

## Origens dos Androgênios:

**DHEA-S:** 95% de produção adrenal e 5% de produção ovariana

**Testosterona:** 0-30% de produção nas adrenais, 5-20% de produção ovariana e 30-50% de produção pelo Tecido Celular Subcutâneo.

**Androstenediona:** 50% de produção pelos ovários e 50% de produção adrenal

**DHEA:** 90% de produção adrenal e 0-10% de produção ovariana

## Fisiologia dos Androgênios

A esteroidogênese tem início na peripuberdade com a adrenarca, que é o processo de produção inicial de DHEA pela adrenal. O mecanismo desencadeante desta produção ainda não está bem estabelecido.

Além disso há a produção ovariana de androgênios principalmente testosterona e androstenediona, que tem sua produção estimulada pela insulina e IGF-1.

Os androgênios podem circular de duas formas: livre ou ligada.

\* **Testosterona:** 80% ligada ao SHBG (fígado), 19% ligada a albumina, 1% livre que é a forma ativa. A SHBG está diminuída nos casos de obesidade, hiperandrogenismo, hiperprolactinemia e hiperinsulinemia e está aumentada nos casos de hipertireoidismo, na gestação e hiperestrogenismo. A testosterona livre pode agir por diferentes mecanismos: -ação direta sobre o receptor: mecanismo de membrana, conversão em dihidrotestosterona pela 5- $\alpha$  redutase para agir em receptores periféricos, conversão periférica em estrogênios.

## Papel dos Androgênios na Fisiologia da Mulher

Precursor estrogênico; Promove atresia dos folículos ovarianos não dominantes; Produção de secreção sebácea; Formação de pêlos terminais nas regiões ambissexuais (pube, axila); Libido

## Etiologia do Hiperandrogenismo

- **Fisiológica:** gravidez, puberdade, climatério
- **Genética:** racial, familiar
- **Adrenais:** defeitos de síntese, Síndrome de Cushing, Adenoma, Carcinoma.
- **Ovarianas:** SOMP, hipertricosose, tumores produtores de androgênios.
- **Mistas:** adrenal e ovariana
- **Por Drogas:** minoxidil, difenil-hidantoína, danazol, gestrinona, estreptomicina, androgênios, corticoterapia
- **Outras causas:** disgenesia gonadal, pseudo-hermafroditismo masculino, hiper e hipotireoidismo, hiperprolactinemia, acromegalia, obesidade, alterações hepáticas
- **Idiopática:** aumento da sensibilidade da unidade pilo-sebácea aos androgênios

## Manifestações Clínicas

- Distúrbios menstruais
- Infertilidade (anovulação crônica)
- Abortos mais frequentes (Mecanismo ?)
- Alopecia

- Acne e seborréia
- Obesidade : modificação do padrão de distribuição de gordura. Relação Cintura/Quadril > 0,85.
- Virilização: Hipertrofia de clitóris.
- Masculinização de genitália (feto <12sem)
- Engrossamento da voz.
- Aumento da massa muscular.
- Hirsutismo: o crescimento de pêlos é estimulado pelos androgênios e freado pelos estrogênios. Os androgênios transformam pelagem em pêlos terminais e a conversão de testosterona em DHT com ação direta sobre o pêlo promove crescimento, engrossamento e pigmentação dos mesmos.

### Diagnóstico Clínico

Anamnese, Exame Físico, Índice de Ferriman, Índice de Massa Corporal

### Diagnóstico Laboratorial

- **Testosterona**
- **DHEA-S**
- **17 OH Progesterona** (VN < 200 ng/dl. Valores acima de 500 ng/dl confirmam o diagnóstico de deficiência da atividade da enzima 21-hidroxilase). Valores entre 200 a 500 ng/dl necessitam do teste da cortosina).
- **Gonadotrofinas (LH e FSH) se irregularidade menstrual**
- **PRL**
- **TSH**
- **Relação insulinemia /glicemia**
- **Teste da cortosina:** indicado quando os valores basais de 17 OH Progesterona estiverem entre 200 e 500 ng/dl. Considera-se teste positivo se as concentrações da 17 OH progesterona estiverem acima de 1000 ng/dl 1 hora após o estímulo com ACTH.

### Diagnóstico por Imagem

- US abdome
- US pélvico ou transvaginal
- CT de abdome

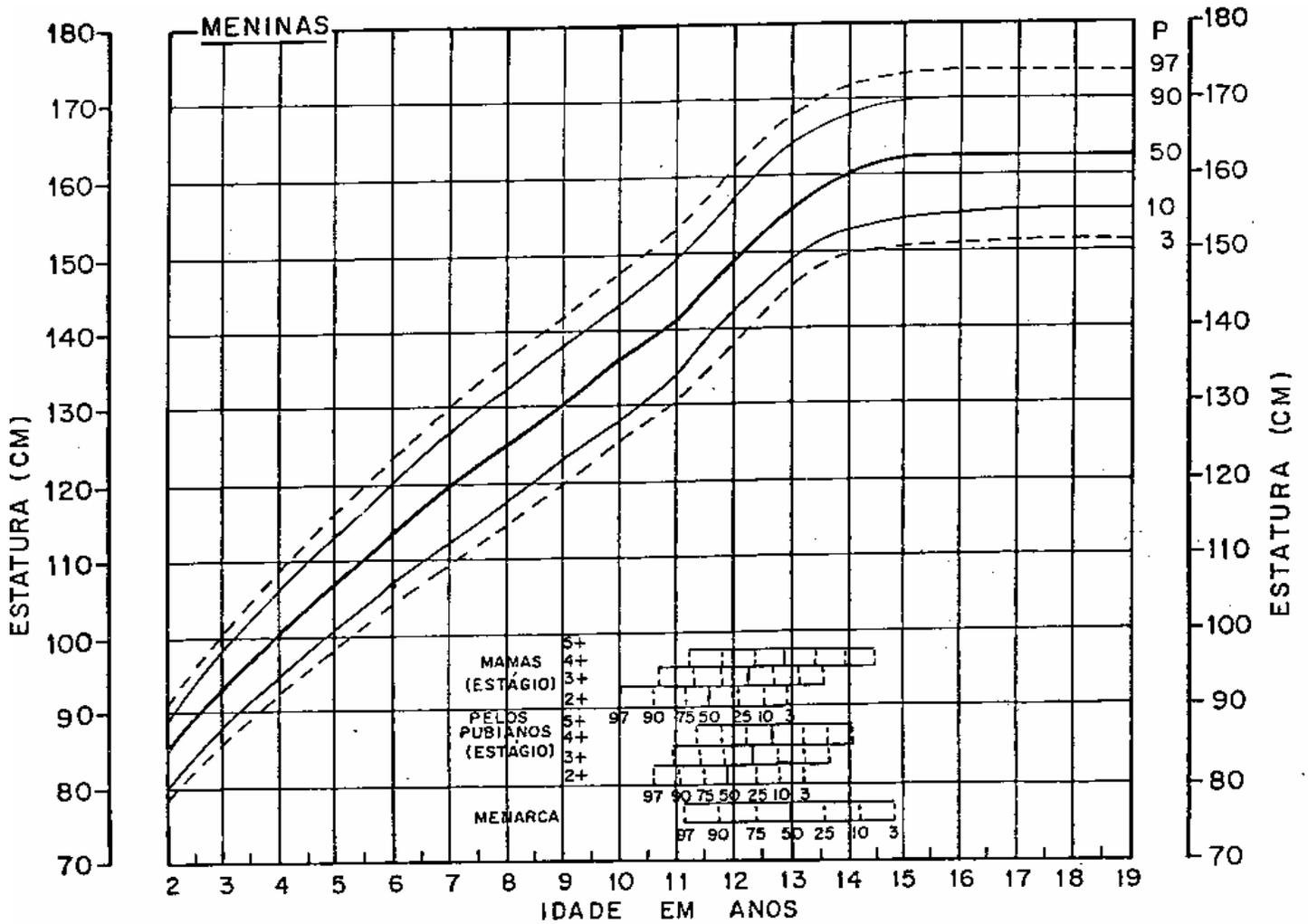
### Tratamento

- **Tumores:** cirúrgico
- **Hiperprolactinemia:** Bromocriptina , cabergoline ou lisuride.
- **Hipotireoidismo:** reposição hormonal
- **Hiperandrogenismo de origem da supra-renal:** Prednisona 5mg/dia VO, com reavaliação pela clínica (Ferriman) e dosagens de DHEA-S e 17OH P a cada 6 meses.
- **Hiperandrogenismo de causa ovariana:**
- Acetato de ciproterona 2mg + etinilestradiol 35mcg ou drospirenona ou clormadinona
- Anticoncepcionais de baixas dosagens
- Acetato de ciproterona 12,5 mg/d a 100mg/d, associado a um anticoncepcional oral ou ciclo substitutivo (pois causa atrofia endometrial).
- Espironolactona : 50mg/d a 200mg/d, contínuo
- Alternativas menos usadas: Finasterida, Flutamida, Cetoconazol, Cimetidina
- O tratamento deve ser realizado por no mínimo 9 meses, observando-se afinamento, diminuição da velocidade de crescimento dos pêlos e diminuição da pigmentação, em 6 meses.
- Se paciente deseja concepção :primeiramente controlar quadro de hiperandrogenismo e somente após induzir ovulação com citrato de clomifeno 50mg/d por 5 dias.

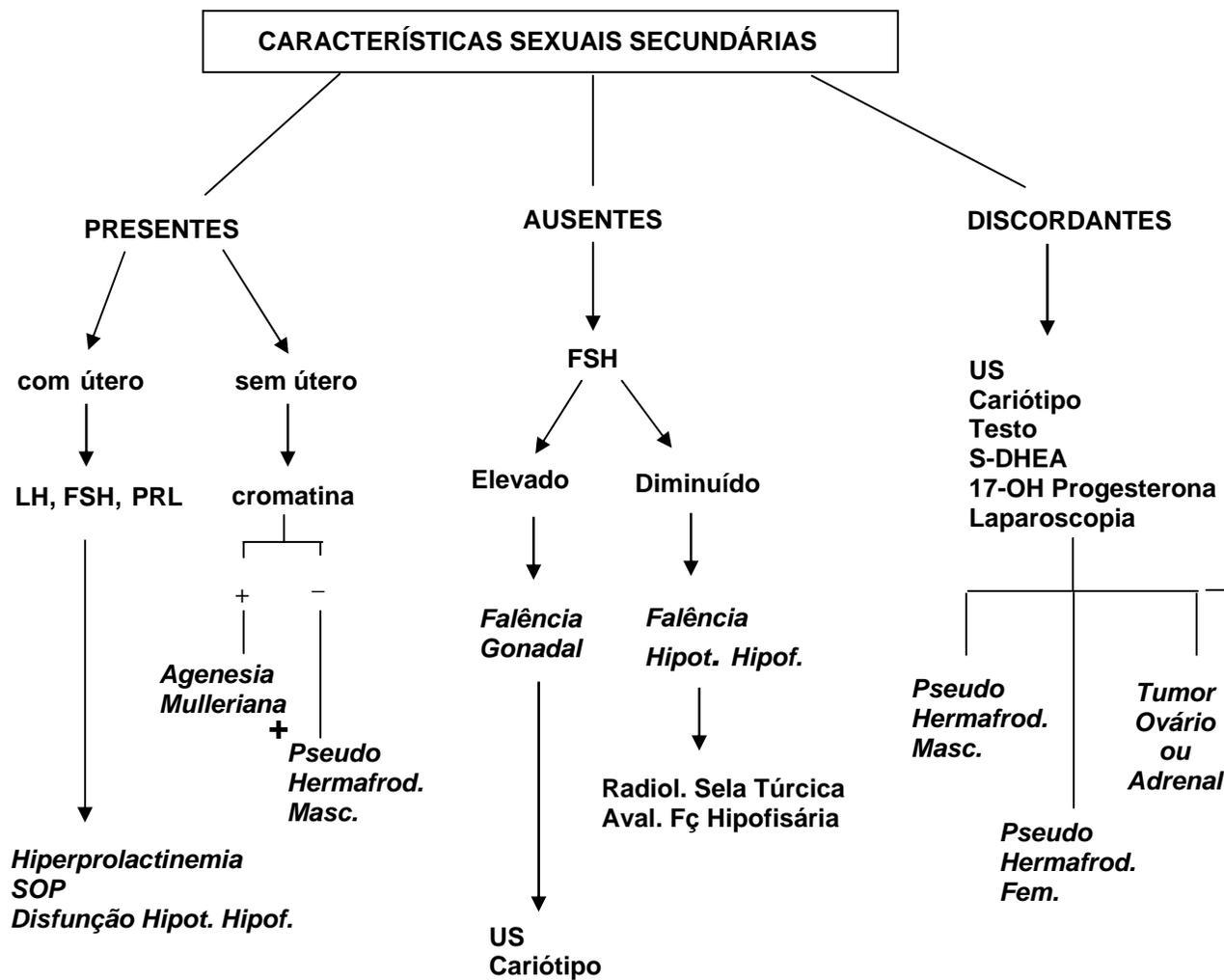
### Medidas Gerais Para o Controle Do Hirsutismo

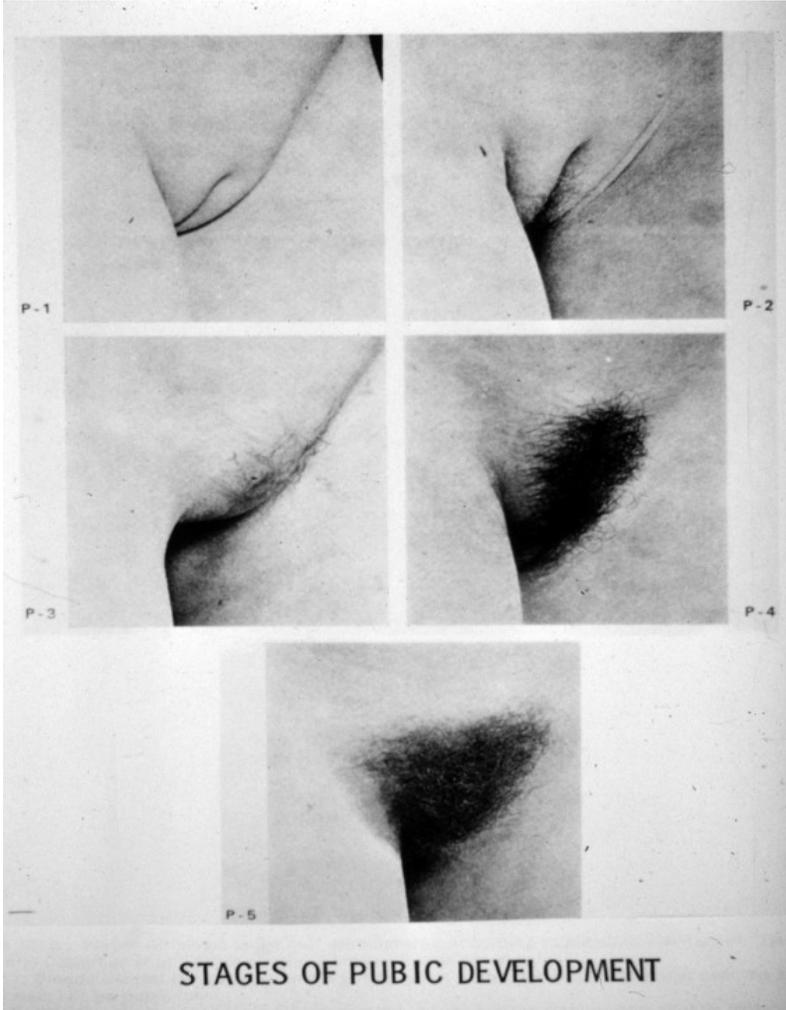
Perda de peso  
 Clareamento dos pêlos com água oxigenada  
 Depilação ou eletrólise (após 6 meses de tratamento)  
 Correção de genitália ambígua , se for o caso

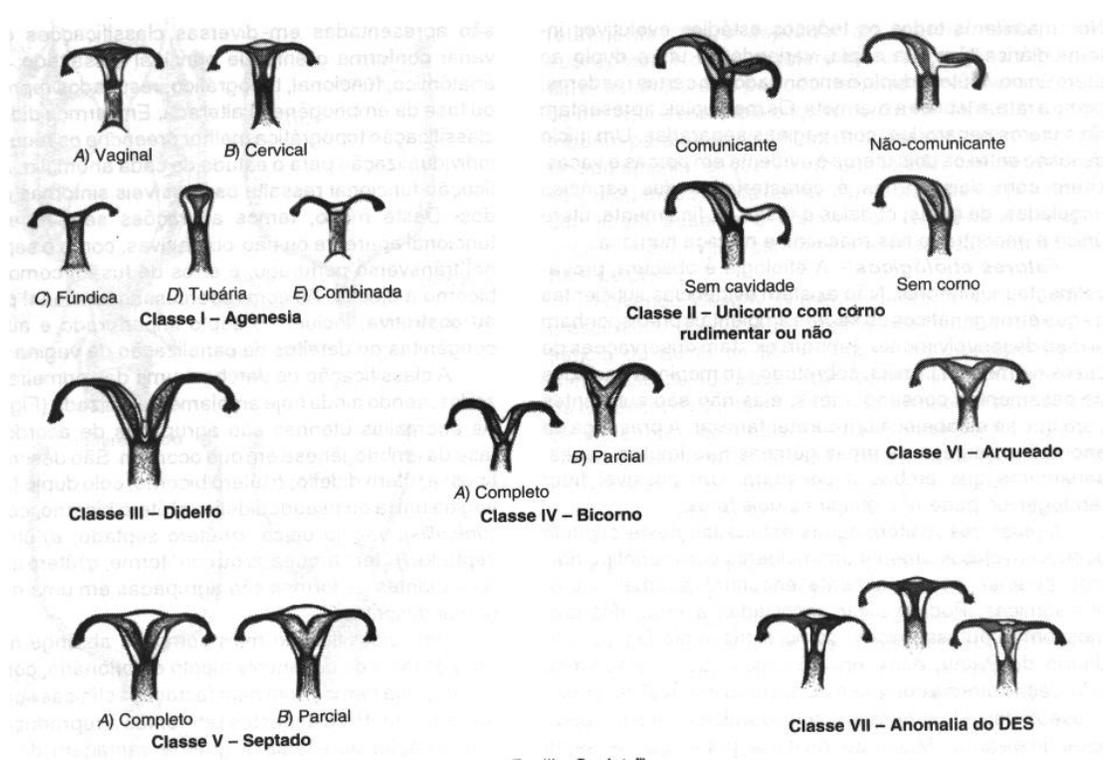
# CURVA DE CRESCIMENTO

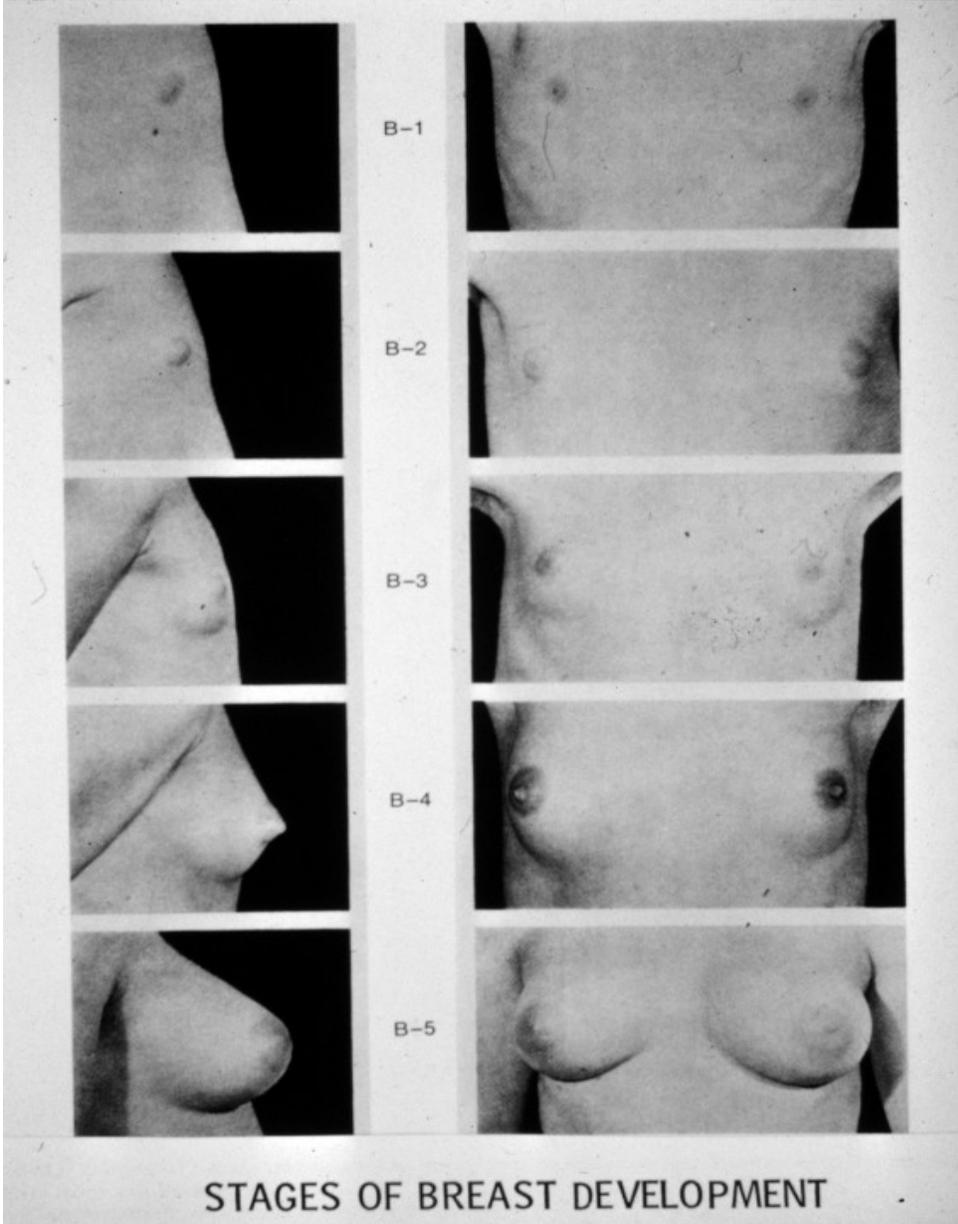


# AMENORRÉIA PRIMÁRIA









**\_Bulário**

**Antiandrogênicos**

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Acetato de ciproterona	Androcur Androsteron Bioterona	cp 50mg cp 50mg cp 50mg	Schering Bergamo Biosintética
Espironolactona	Aldactone	cp 25mg cp 50mg cp 100mg	Pharmacia
Finasteride	Alfasin Calvin Finalop Finasterida Flaxin Nasterid-A Nasterid Pracap Pro hair Pronasteron Propecia Proscar Prostide Reduscar	cp 1mg cp 1mg cp 1mg cp 5mg cp 5mg cp 1mg cp 5mg cp 1mg cp 1mg cp 1mg cp 5mg cp 5mg cp 1mg cp 5mg cp 5mg cp 5mg	Solvay Farma Green Farma Libbs Merck Merck Ativus Ativus Darrow União Química Sanval Merck Sharp & Dohme Merck Sharp & Dohme Libbs UCI-Farma

**Anticoncepcionais Oraís**

Nome comercial	Estrogênio (mg)	Progestogênio (mg)	Tipo	Laboratório	Equivalente
Adoless	EE 0,015	Gestodeno 0,060	combinado 24cp + 4cp Placebo	FQM	
Allestra	EE 0,020	Gestodeno 0,075	combinado 21cp	Aché	Femiane Diminut Ginesse Harmonet Micropil R21 Tâmisa 20
Anacyclin	Mestranol 0,1	Linestrenol 1	combinado, 28 cp	Biogalênica	-----
Anfertil	EE 0,050	Norgestrel 0,500	combinado 21 cp	Wyeth	Primovlar
Cerazette	----	Desogestrel 0,075	Progestágeno exclusivo 28cp	Organon do Brasil	-----
Ciclo21	EE 0,030	Levonorgestrel 0,150	combinado 21cp	União Química	Ciclon Nociclin
Ciclon	EE 0,030	Levonorgestrel 0,150	combinado 21cp – 3 cartelas	Haller	Ciclo 21 Nociclin
Ciclovulon	EE 0,050	Noretindrona 0,25	combinado 21 cp – 10 cartelas	Sanval	-----
Diane 35	EE 0,035	Ac. Ciproterona 2	combinado 21cp	Schering	Diclin Selene
Diclin	EE 0,035	Ac. Ciproterona 2	combinado 21cp	Merck	Diane 35 Selene
Diminut	EE 0,020	Gestodeno 0,075	combinado 21cp	Libbs	Allestra Femiane Ginesse Harmonet Micropil R21 Tâmisa 20
Exluton	-----	Linestrenol 0,5	progestágeno 28cp	Organon do Brasil	-----
Evanor	EE 0,050	Norgestrel 0,250	combinado 21 cp	Wyeth	Neovlar
Femiane	EE 0,020	Gestodeno 0,075	combinado 21 cp	Schering	Allestra Diminut Ginesse Harmonet Micropil R21 Tâmisa 20

Femina	EE 0,020	Desogestrel 0,150	combinado 21 cp	Aché	Malu Mercilon Minian Primera 20
Gestinol 28	EE 0,030	Gestodeno 0,075	combinado contínuo 28cp	Libbs	-----
Gestrelan	EE 0,030	Levonorgestrel 0,15	combinado 21cp – 3 cartelas	Biolab	-----
Ginesse	EE 0,020	Gestodeno 0,075	combinado 21cp	FQM	Allestra Diminut Femiane Harmonet Micropil R21 Tâmisa 20
Gracial	7cp.EE 0,040 15cp.EE 0,030 0,125	Desogestrel 0,025 Desogestrel	combifásico 22 cp	Organon do Brasil	-----
Gynera	EE 0,030	Gestodeno 0,075	combinado 21 cp	Schering	Minulet Tâmisa 30
Harmonet	EE 0,020	Gestodeno 0,075	combinado 21 cp	Wyeth	Allestra Diminut Femiane Ginesse Micropil R21 Tâmisa 20
Levordiol	EE 0,030	Levonorgestrel 0,15	combinado 28cp, sendo 7cp vit B6	Sigma Pharma	-----
Malu	EE 0,020	Desogestrel 0,150	combinado 21 cp	Sigma Pharma	Femina Mercilon Minian Primera 20
Mercilon	EE 0,020	Desogestrel 0,150	combinado 21cp	Organon	Femina Malu Minian Primera 20
Micronor	-----	Noretisterona 0,350	microdose 35cp	Janssen-Cilag	Norestin
Microdiol	EE 0,030	Desogestrel 0,150	combinado 21cp	Organon	Primera 30
Micropil R21	EE 0,020	Gestodeno 0,075	combinado 21cp	Sigma Pharma	Allestra Diminut Femiane Ginesse Harmonet Tâmisa 20
Microvlar	EE 0,030	Norgestrel 0,150	combinado 21cp	Schering	Nordette
Minesse	EE 0,015	Gestodeno 0,060	combinado 24cp	Wyeth	Mirelle Siblima
Minian	EE 0,020	Desogestrel 0,150	combinado 21 cp	Sigma Pharma	Femina Malu Mercilon Primera 20
Minipil	----	Levonorgestrel 0,30	Microdose 35cp	Novaquímica / Sigma Pharma	Nortrel
Mínima	EE 0,015	Gestodeno 0,060	combinado 24cp + 4cp Sulf Ferroso	Medley	Siblima
Minulet	EE 0,030	Gestodeno 0,075	combinado 21cp	Wyeth	Gynera Tâmisa 30
Mirelle	EE 0,015	Gestodeno 0,060	combinado 24cp	Schéring	Minesse Siblima
Neovlar	EE 0,050	Norgestrel 0,250	combinado 21cp	Schering	Evanor
Nociclin	EE 0,030	Levonorgestrel 0,15	combinado 21cp	EMS	Ciclo 21 Ciclón
Nordette	EE 0,030	Norgestrel 0,150	combinado 21cp	Wyeth	Microvlar
Norestin	-----	Noretisterona 0,35	Microdose 35cp	Biolab	Micronor
Normamor	EE 0,050	Levonorgestrel 0,25	combinado 63cp	União Química	-----
Nortrel	-----	Levonorgestrel	microdose 35cp	Wyeth	-----

		0,030			
Ovovesta	EE 0,030	Linestrenol	combinado 22cp	Organon do Brasil	-----
Primera 20	EE 0,020	Desogestrel 0,150	combinado 21cp	Eurofarma	Femina Malu Mercilon Minian
Primera 30	EE 0,030	Desogestrel 0,150	combinado 21cp	Biolab	Microdiol
Selene	EE 0,035	Ac. Ciproterona 2	combinado 21cp	Eurofarma	Diclin Selene
Siblima	EE 0,015	Gestodeno 0,060	combinado 24cp + 4cp Sulf Ferroso	Libbs	Minima
Tâmisa 20	EE 0,020	Gestodeno 0,075	combinado 21cp	Sigma Pharma	Allestra Diminut Femiane Ginesse Harmonet Micropil R21
Tâmisa 30	EE 0,030	Gestodeno 0,075	combinado 21cp	Sigma Pharma	Gynera Minulet
Trinordiol	EE 0,03 0,04 0,03	Levonorgestrel 0,05 0,07 0,125	trifásico 21cp	Wyeth	Triquilar
Trinovum	EE 0,035 0,035 0,035	Noretisterona 0,500 0,750 1,000	trifásico 21cp	Cilag	-----
Triquilar	EE 0,03 0,04 0,03	Levonorgestrel 0,05 0,07 0,125	trifásico 21cp	Schering	Trinordiol

#### **Anticoncepcionais Injetáveis**

<b>Produto</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Laboratório</b>
Valerato estradiol + enantato noretisterona	Mesigyna	amp 1,0ml VE 5mg + EN 50mg	Schering
Enantato estradiol + diidroxiprogesterona	Perlutan	amp 1,0ml EE 10mg + DIP 150mg	Boehringer
	Ciclovular	amp 1,0ml EE 10mg + DIP 150mg	União Química
	Unociclo	amp 1,0ml EE 10mg + DIP 150mg	BioChimico
Cipionato estradiol + acetato medroxiprogesterona	Cyclofemina	amp 0,5ml CE 5mg + AMP 25mg	Millet Roux
Acetato medroxiprogesterona	Depoprovera	amp 1,0ml 50mg e 150 mg	Pharmacia
	Contracep	amp 1,0ml 150mg	Novaquímica / Sigma Pharma
	Tricilon	amp 1,0ml 150mg	Organon do Brasil

#### **Outros Anticoncepcionais**

<b>Nome comercial</b>	<b>Estrogênio (mg)</b>	<b>Progestogênio (mg)</b>	<b>Tipo</b>	<b>Laboratório</b>	<b>Equivalente</b>
Evra	EE 0,60	Norelgestromina 6	adesivo transdérmico 3 ad	Janssen-Cilag	-----
Implanon	----	Etonogestrel 68mg	implante subdérmico	Organon do Brasil	-----
Lovelle	EE 0,05	Levonorgestrel 0,25	comprimidos vaginais 21cp	Biolab Sanus	-----
Mirena	----	Levonorgestrel 52mg	Dispositivo intra- uterino	Schéring	-----
Nuvaring	EE 0,015	Gestodeno	anel vaginal	Organon do Brasil	-----

#### **Anticoncepcionais de emergência**

<b>Nome comercial</b>	<b>Estrogênio (mg)</b>	<b>Progestogênio (mg)</b>	<b>Tipo</b>	<b>Laboratório</b>	<b>Equivalente</b>
Pilem	-----	Levonorgestrel	comprimidos 2cps	União Química	Postinor

		0,75mg			Pozato
Postinor-2	-----	Levonorgestrel 0,75mg	comprimidos 2cps	Aché	Pilem Pozato
Pozato	-----	Levonorgestrel 0,75mg	comprimidos 2cps	Libbs	Pilem Postinor

### Progestogênios

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Danazol	Ladogal	cp 200mg cp 100mg cp 50mg	Sanofi Winthrop
Gestrinona	Dimetrose	cp 2,5mg	Aventis Pharma
Acetato Medroxiprogesterona	Provera	cp 10mg	Pharmacia
	Farlutal	cp 2,5mg cp 5mg cp 10mg	Pharmacia
	Cycrin	cp 2,5mg cp 5mg cp 10mg	Wyeth
	Contracep	amp 150mg	Novaquímica / Sigma Pharma
	Depo-provera	amp 50mg / 150mg	Pharmacia
	Farlutal AD	amp 500mg cp 500mg	Pharmacia
	Tricilon	amp 150mg	Organon do Brasil
Alilestrenol	Orageston	cp 5mg	Organon do Brasil
Levonorgestrel	Nortrel	cp 0,03mg	Wyeth
Noretisterona	Micronor	cp 0,35mg	Janssen-Cilag
	Norestin	cp 0,35mg	Biolab
	Primolut-nor	cp 10mg	Schering
Acetato Nomegestrol	Lutenil	cp 5mg	Merck

### Estrogênios

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Estrogênios conjugados	Premarin	cp 0,3mg cp 0,625mg cp 1,25mg amp 25mg creme vaginal	Wyeth
	Estroplus	cp 0,625mg	Sintofarma
	Estrogenon	cp 0,625mg e creme vaginal	Sanval
	Menosedan	cp 0,625mg cápsula e creme vaginal	Haller
	Repogen	cp 0,625mg	Libbs
Estríol	Ovestrion	cp 1mg cp 2mg	Organon
	Styptanon	amp. 20mg	Organon
17β-Estradiol	Riselle	implante SC 25mg	Organon
17β-Estradiol gel	Estreva gel	dose 0,5mg – frasco	Merck
	Hormodose	dose 0,75mg – frasco	Farmasa
	Sandrena gel	sachet 0,5mg e 1mg	Organon do Brasil
17β-Estradiol micronizado	Estreva	cp 1,5mg	Merck
	Estrofem	cp 1mg e 2mg	Medley
Estradiol hemihidratado	Aerodiol	150µg/ aplicação nasal	Servier
Estradiol transdérmico	Climaderm	patch semanal 3,55mg - 50µg/d	Wyeth
	Estradot	patch 50µg patch 100µg	Novartis
	Fem 7	patch semanal 1,5mg	Merck
	Lindisc	patch semanal 3,9mg - 40µg/d	Berlimed-Schéring
	System	patch 25µg patch 50µg patch 100µg	Janssen-Cilag
Hexahidrobenzoato de estradiol	Benzoginoestril AP	amp 5mg/ml	Aventis Pharma
Valerato de Estradiol	Merimono	cp 1mg e 2mg	Novartis
	Primogyna	cp 1mg	Schéring

Estrogênios / Progestogênios Combinados

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Etinilestradiol + Noretisterona	Primosiston oral	cp 0,01mg EE + NET 2 mg	Schering
Metil estradiol + normetrandona	Ginecoside drágeas	cp ME 0,3mg + Normentr 5mg	Darrow
Butil acetato estradiol + progesterona	Ginecoside injetável	amp BAE 3mg + P 50mg	Darrow
Valerato de estradiol + acetato ciproterona	Climene	cp combinado seqüencial VE 2mg VE 2 mg + AC 1mg	Schering
	Elamax	cp combinado seqüencial VE 2mg VE 2 mg + AC 1mg	Biolab Sanus
Estrogênios conjugados + ac. Medroxiprogesterona	Selecta	cp contínuo EEC 0,45mg + AMP 1,5mg	Libbs
Estrogênios conjugados + ac. Medroxiprogesterona	Menosedan MPA	cp sequencial EEC 0,625mg EEC 0,625mg + AMP 5mg	Haller
	Premelle Ciclo	cp sequencial EEC 0,625mg EEC 0,625mg + AMP 5mg	Wyeth
	Prempro Bifásico	cp sequencial EEC 0,625mg EEC 0,625mg + AMP 5mg	Sigma Pharma
	Menosedan ciclo	cp sequencial EEC 0,625mg EEC 0,625mg + AMP 5mg	Haller
	Menosedan mpa 14/10	cp sequencial EEC 0,625mg EEC 0,625mg + AMP 10mg	Haller
	Menosedan MPA	cp sequencial EEC 0,625mg EEC 0,625mg + AMP 2,5mg	Haller
	Premelle	cp contínuo EEC 0,625mg + AMP 2,5mg	Wyeth
	Menosedan fase	cp contínuo EEC 0,625mg + AMP 2,5mg	Haller
	Prempro	cp contínuo EEC 0,625mg + AMP 2,5mg	Sigma Pharma
	Prempro	cp contínuo EEC 0,625mg + AMP 5mg	Sigma Pharma
	Menosedan mpa 28/5	cp contínuo EEC 0,625mg + AMP 5mg	Haller
Estradiol + Acetato Noretisterona	Activelle	28 cp combinado contínuo Estradiol 1 mg + Acetato de noretisterona 0,5mg	Medley
	Cliane	28 cp combinado contínuo Estradiol 2 mg + Acetato de noretisterona 1mg	Schéring
	Kliogest	28 cp combinado contínuo Estradiol 2 mg + Acetato de noretisterona 1mg	Medley
	Mericomb	28 cp combinado sequencial Estradiol 1mg Estradiol 1 mg + Acetato de noretisterona 1mg	Novartis
	Merigest	28 cp combinado contínuo Estradiol 2 mg + Acetato de noretisterona 0,7mg	Novartis
	Suprema	28 cp combinado contínuo Estradiol 2 mg + Acetato de noretisterona 1mg	Biolab Sanus

	Trisequens	28cp esquema trifásico contínuo 12cp azuis - 17β-estradiol 2mg <b>10cp branco - 17β-estradiol 2mg+ NETA 1mg</b> 6cp vermelho - 7β-estradiol 1mg	Medley
Estradiol + Acetato Noretisterona	Estalis SQ	patch combinado sequencial 50ug estradiol 50ug estradiol + 0,25 mg noretisterona	Novartis
	Estalis	patch combinado contínuo 50ug estradiol + 0,14 mg noretisterona	Novartis
	System Conti	patch combinado contínuo 50ug estradiol + 0,17 mg noretisterona	Janssen Cilag
	System Sequi	patch combinado sequencial 50ug estradiol 50ug estradiol + 0,17 mg noretisterona	Janssen Cilag
Valerato estradiol + levonorgestrel	Cicloprimogyna	cp VE 2mg + LNG 0,25mg	Schering
	Postoval	cp VE 2mg + LNG 0,25mg	Wyeth
Valerato estradiol + caproato 17 hidroxiprogesterona	Gestadinona	amp VE 5mg + 17OHP 250mg	Schering
Valerato de Estradiol + Acetato Noretisterona	Mericomb	cp combinado sequencial	Medley

#### Outros

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Ésteres de estradiol e testosterona	Estandron P	amp	Organon do Brasil
Estrogênio conjugado + clordiazepóxido	Menotensil	cp EC 0,4mg + Clid 5mg	Sintofarma
Raloxifeno	Evista	cp 60mg	Eli Lilly
Tibolona	Libian	cp 1,25mg e 2,5mg	Libbs
	Livial	cp 2,5mg	Organon do Brasil
	Livolon	cp 2,5mg	Biolab
	Reduclin	cp 2,5mg	FQM
	Tibial	cp 2,5mg	Neo Química

#### Medicamentos Setor de Reprodução Humana

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Citrato de Clomifeno	Clomid	cp 50 mg	IQC
	Serofene	cp 50 mg	Serono
FSH/LH	Menogon	75 UI/75 UI	Ferring
	Menopur	75 UI/75 UI	Ferring
FSH recombinante	Puregon	50, 100 UI	Organon
	Puregon Pen	300 e 600UI	Organon
	Gonal	50, 150 UI	Serono
	Gonal mutidose	600 UI/ml	Serono
LH recombinante	Luveris	75UI	Serono
HCG recombinante	Ovidrel	250mg	Serono
HCG	Choragon	1500UI / 5000UI	Ferring
	Pregnyl	1500UI / 5000UI	Organon
	Profasi HP	2000UI / 5000UI / 10000UI	Serono
Progesterona gel	Crinone 8%	Progesterona gel vaginal	Serono

#### Antiprolactinêmicos

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Bromocriptina	Parlodel	cp 2,5 mg	Sandoz

	Parlodel SRO	cp 2,5 mg cp 5mg	Sandoz
	Bagren	cp 2,5 mg	Serono
Cabergolina	Dostinex	cp 0,5mg	PharmaciaPfizer
Lisuride	Dopergin	cp 0,2 mg	Schering

#### **Antagonista do GnRH**

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Acetato de Cetorelix	Cetrotide	0,25µg	Serono

#### **Análogos do GnRH**

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Acetato de Leuprolide	Lupron	5mg/ml SC	Abbott
	Lupron depot	3,75 mg ampola mensal 11,25mg ampola trimestral 22,,5mg	Abbott
	Reliser	5mg/ml SC	Serono
Acetato de Nafarelina	Synarel	2mg/ml spray nasal	PharmaciaPfizer
Buserelin	Suprefact	6,6 mg implante	Aventis Pharma
Triptorelina	Neo-decapeptyl	3,75 mg ampola mensal	Ache
	Gonapeptyl depot	3,75mg ampola mensal	Ferring
Goserelina	Zoladex depot	3,6 mg ampola mensal	Astrazeneca
	Zoladex LA	10,8mg ampola trimestral	Astrazeneca

#### **Crems Hormonais**

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Promestriene	Colpotrofine	creme vaginal cápsula vaginal	Byk
Estrógeno conjugado	Premarin	creme vaginal creme tópico	Wyeth
	Estrógenos conjugados	creme vaginal	Sanval
	Menosedan	creme vaginal cápsula vaginal	Haller
Estriol	Ovestrion	creme vaginal	Organon
Diacetato 16αhidroxi-estrona	Hormocervix	creme vaginal	Millet Roux

#### **Antagonistas Hormonais**

Produto	Nome comercial	Apresentação	Laboratório
Citrato de Tamoxifeno	Bioxifeno	cp 10 e 20 mg	Biosintética
Citrato de Tamoxifeno	Citrato de Tamoxifeno Genérico	cp 10 mg	Haller
Citrato de Tamoxifeno	Estrocur	cp 10 e 20 mg	SigmaPharma
Citrato de Tamoxifeno	Kessar	cp 10 e 20 mg	PharmaciaPfizer
Citrato de Tamoxifeno	Nolvadex	cp 10 e 20 mg	Astrazeneca
Citrato de Tamoxifeno	Tamoplex	cp 10 e 20mg	Asta Oncologia
Citrato de Tamoxifeno	Tamox	cp 10 e 20 mg	Cristália
Citrato de Tamoxifeno	Tamoxifeno	cp 10 e 20 mg	Pharmacia e UpJohn
Citrato de Tamoxifeno	Tamoxin	cp 10 e 20 mg	Eurofarma
Citrato de Tamoxifeno	Taxofen	cp 10 e 20 mg	Blaüsigel
Citrato de Tamoxifeno	Tamoxifeno Biossintética	cp 10 e 20 mg	Biossintetica
Citrato de Tamoxifeno	Tecnotax	cp 10 e 20 mg	Zodiac

Observação: este bulário pode sofrer modificações em virtude de entrada ou saída de produtos do mercado.

*Compilação feita por Rodrigo Alves Ferreira*

**Table B2. Estimate of 10-Year Risk for Women (Framingham Point Scores)**

	Age	Points
	20-34	-7
	35-39	-3
	40-44	0
	45-49	3
	50-54	6
	55-59	8
	60-64	10
	65-69	12
	70-74	14
	75-79	16

Total Cholesterol	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	9	7	4	2	1

HDL (mg/dL)	Points
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Systolic BP (mmHg)	If Untreated	If Treated
<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

Point Total	10-Year Risk %
<9	< 1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥ 30

**TABLE 3. Therapy of Metabolic Risk Factors for Prevention of ASCVD or Treatment of Type 2 Diabetes**

Therapeutic Target and Goals of Therapy	Therapeutic Recommendations
<b>Atherogenic dyslipidemia</b>	
<b>Primary target: LDL-C</b> Reduce LDL-C levels to ATP III goals (see Therapeutic Recommendations).	For elevated LDL-C: Give priority to reduction of LDL-C over other lipid parameters. Achieve LDL-C goals based on patient's risk category. LDL-C goals for different risk categories are High risk*: <100 mg/dL (optional <70 mg/dL for high-risk patients†) Moderately high risk‡: <130 mg/dL (optional <100 mg/dL) Moderate risk§: <130 mg/dL Lower risk  : <160 mg/dL
<b>Secondary target: Non-HDL-C</b> If TG ≥200 mg/dL, reduce non-HDL-C to ATP III goals (after attaining LDL-C goals; see Therapeutic Recommendations).	If TG ≥200 mg/dL, goal for non-HDL-C for each risk category is 30 mg/dL higher than for LDL-C. If TG ≥200 mg/dL after achieving LDL-C goal, consider additional therapies to attain non-HDL-C goal.
<b>Tertiary target: HDL-C</b> If HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women after attaining non-HDL-C goal, raise HDL-C to extent possible with standard therapies for atherogenic dyslipidemia.	For reduced HDL-C: If HDL-C is low after achieving non-HDL-C, either lifestyle therapy can be intensified or drug therapy can be used for raising HDL-C levels, depending on patient's risk category.
<b>Elevated BP</b>	
Reduce BP to at least achieve BP of <140/90 mm Hg (or <130/80 mm Hg if diabetes is present). Reduce BP further to extent possible through lifestyle changes.	For BP ≥120/80 mm Hg: Initiate or maintain lifestyle modification via weight control, increased physical activity, alcohol moderation, sodium reduction, and emphasis on increased consumption of fresh fruits, vegetables, and low-fat dairy products in all patients with metabolic syndrome. For BP ≥140/90 mm Hg (or ≥130/80 mm Hg if diabetes is present), add BP medication as needed to achieve goal BP.
<b>Elevated glucose</b>	
For IFG, delay progression to type 2 diabetes mellitus. For diabetes, hemoglobin A <sub>1c</sub> <7.0%.	For IFG, encourage weight reduction and increased physical activity. For type 2 diabetes, lifestyle therapy and pharmacotherapy, if necessary, should be used to achieve near-normal HbA <sub>1c</sub> (<7%). Modify other risk factors and behaviors (eg, abdominal obesity, physical inactivity, elevated BP, lipid abnormalities).
<b>Prothrombotic state</b>	
Reduce thrombotic and fibrinolytic risk factors	For high-risk patients, initiate and continue low-dose aspirin therapy; in patients with ASCVD, consider clopidogrel if aspirin is contraindicated. For moderately high-risk patients, consider low-dose aspirin prophylaxis.
<b>Proinflammatory state</b>	
TG indicates triglycerides; BP, blood pressure; CHD, coronary heart disease; IFG, impaired fasting glucose; and ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease. All other abbreviations as in text. *High-risk patients have established atherosclerotic CVD, diabetes, or 10-year risk for CHD >20%. For cerebrovascular disease, high-risk conditions include TIA or stroke of carotid origin or >50% carotid stenosis. †Very high-risk patients are likely to have major CVD events during next few years; diagnosis depends on clinical assessment. Factors that may confer very high risk include recent acute coronary syndromes, and established CHD + multiple major risk factors (especially diabetes), severe and poorly controlled risk factors (especially continued cigarette smoking), and metabolic syndrome. ‡Moderately high-risk patients have 10-year risk for CHD of 10%–20%. Factors favoring therapeutic option of non-HDL-C <100 mg/dL are those that can elevate patients to upper range of moderately high risk: multiple major risk factors, severe and poorly controlled risk factors (especially continued cigarette smoking), metabolic syndrome, and documented advanced subclinical atherosclerotic disease (eg, coronary calcium or carotid intimal-medial thickness >75th percentile for age and sex). §Moderate-risk patients have ≥2 major risk factors and 10-year risk <10%.   Lower-risk patients have 0–1 major risk factor and 10-year risk <10%.	Recommendations: No specific therapies beyond lifestyle therapies



Circulation

**TABLE 2. Treatment of Lifestyle Risk Factors for Long-Term Prevention of ASCVD or Prevention/Treatment of Type 2 Diabetes**

Therapeutic Target and Goals of Therapy	Therapeutic Recommendations
<p><b>Abdominal obesity</b>                      Goal: Reduce body weight by 7%–10% during first year of therapy. Continue weight loss thereafter to extent possible with goal to ultimately achieve desirable weight (BMI &lt;25 kg/m<sup>2</sup>)</p>	<p>Consistently encourage weight maintenance/reduction through appropriate balance of physical activity, caloric intake, and formal behavioral programs when indicated to maintain/achieve waist circumference of &lt;40 inches in men and &lt;35 inches in women. Aim initially at slow reduction of ~7%–10% from baseline weight. Even small amounts of weight loss are associated with significant health benefits.</p>
<p><b>Physical inactivity</b>                      Goal: Regular moderate-intensity physical activity; at least 30 min of continuous/intermittent (preferably 60 min) 5 d/wk, but preferably daily</p>	<p>In patients with established CVD, assess risk with detailed physical activity history and/or exercise test, to guide prescription. Encourage 30–60 min moderate-intensity aerobic activity (eg, brisk walking), preferably daily, supplemented by increase in daily lifestyle activities (eg, pedometer step tracking, walking breaks at work, gardening, household work). Higher exercise times achieved by accumulating exercise throughout day. Encourage resistance training 2 d/wk. Advise medically supervised programs for high-risk patients (eg, recent acute coronary syndrome or revascularization, CHF).</p>
<p><b>Atherogenic diet</b>                      Goal: Reduced intakes of saturated fat, <i>trans</i> fat, cholesterol</p>	<p>Recommendations: Saturated fat &lt;7% of total calories; reduce <i>trans</i> fat; dietary cholesterol &lt;200 mg/d; total fat 25%–35% of total calories. Most dietary fat should be unsaturated, simple sugars should be limited.</p>

**TABLE 4. Elevated LDL-C: Primary Target of Lipid-Lowering Therapy in People at Risk for ASCVD**

Goals of Therapy	Therapeutic Recommendations
<p><b>High-risk patients<sup>a</sup>:</b> &lt;100 mg/dL (2.6 mmol/L) (for very high-risk patients<sup>‡</sup> in this category, optional goal &lt;70 mg/dL)</p>	<p><b>High-risk patients:</b> Lifestyle therapies<sup>†</sup> plus LDL-C-lowering drug to achieve recommended goal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If baseline LDL-C ≥100 mg/dL, initiate LDL-lowering drug therapy</li> <li>• If on-treatment LDL-C ≥100 mg/dL, intensify LDL-lowering drug therapy (may require LDL-lowering drug combination)</li> <li>• If baseline LDL-C &lt;100 mg/dL, initiate LDL-lowering therapy based on clinical judgment (ie, assessment that patient is at very high risk)</li> </ul>
<p><b>Moderately high-risk patients<sup>§</sup>:</b> &lt;130 mg/dL (3.4 mmol/L) (for higher-risk patients<sup>‡</sup> in this category, optional goal is &lt;100 mg/dL (2.6 mmol/L))</p>	<p><b>Moderately high-risk patients:</b> Lifestyle therapies + LDL-lowering drug if necessary to achieve recommended goal when LDL-C ≥130 mg/dL (3.4 mmol/L) after lifestyle therapies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If baseline LDL-C is 100 to 129 mg/dL, LDL-lowering therapy can be introduced if patient's risk is assessed to be in upper ranges of this risk category</li> </ul>
<p><b>Moderate-risk patients<sup>¶</sup>:</b> &lt;130 mg/dL (3.4 mmol/L)</p>	<p><b>Moderate risk patients:</b> Lifestyle therapies + LDL-C lowering drug if necessary to achieve recommended goal when LDL-C ≥160 mg/dL (4.1 mmol/L) after lifestyle therapies</p>
<p><b>Lower-risk patients<sup>  </sup>:</b> &lt;160 mg/dL (4.9 mmol/L)</p>	<p><b>Lower-risk patients:</b> Lifestyle therapies + LDL-C lowering drug if necessary to achieve recommended goal when LDL-C ≥190 mg/dL after lifestyle therapies (for LDL-C 160 to 189 mg/dL, LDL-lowering drug is optional)</p>

## Avaliação laboratorial das dislipidemias

- O perfil lipídico é definido pelas determinações do CT, HDL-C, TG e, quando possível, do LDL-C\* após jejum de 12h a 14h.
- Fórmula de Friedewald:  $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$  (válida se  $TG < 400\text{mg/dL}$ ).
- O perfil lipídico deverá ser realizado em indivíduos com um estado metabólico estável, dieta habitual e peso devem ser mantidos por pelo menos duas semanas antes da realização do exame. Levar em consideração que após qualquer doença ou cirurgia em geral, o perfil lipídico do paciente poderá estar temporariamente comprometido. Recomenda-se, portanto, aguardar pelo menos oito semanas para a determinação dos lípides sanguíneos. Nenhuma atividade física vigorosa deve ser realizada nas 24h que antecedem o exame.

### 1. Valores de referência para diagnóstico das dislipidemias em adultos > 20 anos

Lípides	Valores*	Categoria
CT	< 200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160- 189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-C	< 40	Baixo
	> 60	Alto
TG	< 150	Ótimo
	150-200	Limítrofe
	201-499	Alto
	≥ 500	Muito alto

CT= colesterol total; TG = triglicérides

\* em mg/dL

### 2. Fatores de risco maiores (excluindo o LDL-C) para doença coronariana que modificam as metas de controle do LDL

• Tabagismo
• Hipertensão (PA ≥ 140/90 mmHg ou em uso de medicação antihipertensiva)
• HDL baixo (< 40 mg/dL)
• História familiar de Doença Coronariana (DC) prematura (DC em parente masculino de 1º grau < 55 anos e/ou DC em parente feminino de 1º grau < 65 anos)
• Idade (homem ≥ 45 anos e mulher ≥ 55 anos)

**ATENÇÃO:** 1. O portador de diabetes é considerado coronariopata; 2. Se paciente tiver HDL  $\geq$  60 mg/dL conta como um fator negativo de risco, assim pode-se anular um fator positivo de risco na presença desse nível de HDL.

#### 4. Metas de controle dos níveis de LDL a depender da categoria de risco para doença coronariana

<b>Categoria de risco</b>	<b>Meta de LDL</b>	<b>MEV</b>	<b>Considerar Medicação</b>
+ de 2 fatores de risco para DC ou alto risco para DC ou DC estabelecida (> 20% em 10 anos)	< 100 mg/dL	$\geq$ 100 mg/dL (reavaliar em 3 meses)	( $\geq$ 130 mg/dL: sempre) (100 -129: após 3 meses de MEV)
2 fatores de risco ou médio risco para DC (10 a 20% em 10 anos)	< 130 mg/dL	$\geq$ 130 mg/dL (reavaliar em 3 meses)	(> 160 md/dL: sempre) (130-160: após 3 meses de MEV)
0-1 fator de risco ou baixo risco para DC (< 10% em 10 anos)	< 160 mg/dL	$\geq$ 160 mg/dL (reavaliar em 3 meses)	(> 190 md/dL: sempre) (160-189: após 3 meses de MEV)

MEV: Mudança de estilo de vida

#### 5. Principais fármacos e doenças que interferem nos níveis lipídicos

##### Anti-hipertensivos:

- Tiazidas
- Clortalidona
- Espironolactona
- Beta-bloqueadores

##### Imunossupressores:

- Ciclosporina
- Prednisona
- Prednisolona

##### Esteróides:

- Estrogênios
- Progestagênios

##### Anticonvulsivantes

##### AAS

**Ácido ascórbico**

**Amiodarona**

**Alopurinol**

**Doenças:**

- Hipotireoidismo
- Hipopituitarismo
- DM
- Síndrome nefrótica
- Insuf. renal crônica
- Atresia biliar congênita
- Doenças de armazenamento
- LES

## Exames a serem feitos em mulheres acima de 40 anos

### 1. Mamografia:

- **40 a 50 anos:** Bienal. Fazer exame anual quando paciente for de risco para Ca de mama;
- **> 50 anos:** Anual

Não há consenso quanto a idade de parada do exame, mas o INCA e as recomendações do consenso americano sugerem 70 anos.

#### Interpretação:

- **BIRADS 0:** Solicitar US de mama ou compressão localizada ao exame mamográfico;
- **BIRADS 1 e 2:** Solicitar exame bianual ou anual a depender do risco para Ca de mama e idade da paciente;
- **BIRADS 3:** Solicitar exame a cada 6 meses;
- **BIRADS 4 e 5:** Encaminhar para mastologista para investigação histológica da lesão.

### 2. Colpocitologia oncótica

- **40 a 65 anos:** Exame anual. Se paciente tiver 2 exames negativos (classe I ou II sem HPV ou alterações celulares reparativas) para câncer de colo e não for grupo de risco repetir o exame a cada 3 anos (recomendação do Ministério da Saúde).
- **> 65 anos\*\*:** se a paciente não tem fator de risco para Ca de útero (classe III ou NIC's ou classe II com HPV), há aumento de falso positivo nos exames, por isso não há benefício em rastreamento após essa idade. É importante que a paciente tenha o rastreamento recente negativo (segundo a American Cancer Society, significa que o rastreamento dos últimos 10 anos seja negativo) e não seja de grupo de risco para ca cervical para que se opte pela interrupção de coleta de citologia oncótica.
- **Histerectomizadas (total):** se a indicação da histerectomia foi por doença benigna, não há benefício comprovado na realização desse exame para rastrear neoplasia vaginal. Nesse caso, realizar apenas a inspeção da cavidade vaginal.

#### Considerações:

- Não fazer colposcopia de rotina nas pacientes. Apenas encaminhar para colposcopia as pacientes com exame colpocitológico alterado (classe III em diante ou NIC I em diante ou classe II com HPV).
- Cuidados na coleta: Colher fora do período menstrual. Evitar relação sexual, ducha vaginal ou cremes vaginal nas 48 horas que antecedem o exames.
- Observar no laudo do exame colpocitológico se a amostra foi satisfatória, o que significa presença de células endocervicais, caso não tenha sido é obrigatória nova coleta, pois um exame insatisfatório não tem valor algum.

\*\*⇒ Não há consenso quanto a idade para término do rastreamento. A idade de parada de rastreamento segundo a Força Tarefa Americanan e pelas recomendações do Ministério da Saúde do Brasil é de 65 anos. Segundo a American Câncer Society é 70 anos

### 3. Ultrassonografia

O rastreamento ultrassonográfico para Ca de endométrio em mulheres assintomáticas e com exame pélvico normal (sem presença de massas) não se mostrou eficaz para reduzir a mortalidade por essa doença, por isso o rastreamento em massa não é recomendado para esse fim.

Os estudos avaliando a eficácia da UStv isoladamente ou associada a dosagem sérica de Ca125 para o diagnóstico precoce do Câncer de Ovário e sua potencial repercussão na redução ou não da morbimortalidade desta doença estão em andamento. Na atualidade, sugere-se a realização de UStv + dosagem sérica de Ca125 anualmente para as pacientes de elevado risco para ca de ovário (mulheres com forte história familiar de ca de mama e/ou ovário e mulheres com forte história familiar de ca de cólon).

#### **Periodicidade:**

- Em todos casos novos (caso paciente tenha útero) com diagnóstico de síndrome do climatério ou menopausada;
- Sempre que houver indicação pela queixa ginecológica; (por ex: sangramento irregular ou pós-menopausa, não interessando a quantidade ou a coloração; algia pélvica)
- Anualmente se  $IMC \geq 30Kg/m^2$ , DM, HAS, em uso de tamoxifeno ou com antecedente de hiperplasia endometrial. (ressaltar que as evidências disponíveis não evidenciam benefício na realização anual deste exame mesmo no grupo de risco para ca de endométrio)
- Assintomáticas: não repetir a menos que o exame pélvico mostrar alterações que necessite de completar a investigação.
- Histerectomizadas: só realizar se exame ginecológico alterado.

#### **Interpretação da espessura endometrial (se menopausada em uso ou não de TRH):**

- $\leq 4mm$ : normal;
- 4,1-7,9mm: usar 10 mg de AMP/dia por 10 dias (sem uso de TRH) ou suspender a TRH, esperar o sangramento e realizar o USTV após, se persistir espessura aumentada ( $> 4mm$ ) encaminhar para investigação em serviço terciário.
- $\geq 8mm$ : encaminhar para investigação em serviço terciário.

#### **Interpretação da espessura endometrial (pré menopausada em uso ou não de TRH): Realizar USTV na primeira semana após o sangramento genital**

- $\leq 4mm$ : normal
- 4,1 a 7,9mm: Repetir USTV em 3 meses.
- $\geq 8mm$ .: Considerar fatores de risco endometriais. Se presentes, encaminhar para investigação em serviço terciário. Se ausentes, associar AMP 5-10 mg/dia, 2ª fase do ciclo por 3 meses e repetir US após.

### 4. Densitometria óssea

**Sem fatores de risco: a partir dos 65 anos.**

**Em pacientes de alto risco (um dos fatores abaixo), iniciar a partir dos 40 anos:**

- $IMC < 20 kg/m^2$ ;
- Menopausa precoce ( $<40$  anos);
- Hipogonadismo
- Fratura de punho ou de compressão vertebral;
- História familiar para osteoporose (documentada ou fratura);
- Uso sistêmico de corticoterapia por mais de 3 meses;
- Osteopenia aparente em exame radiográfico;
- Síndrome de má absorção
- Doenças causadoras de osteoporose secundária.

**Periodicidade:** não há um consenso sobre o intervalo ótimo para repetição do exame. A perda média óssea anual é de 0,5 a 2%, enquanto os tratamentos mais eficazes levam a aumento da massa óssea de 1 a 6% em 3 anos de tratamento, por isso o rastreamento anual pode levar a interpretações falsas. **Dessa forma, recomenda-se medidas seriadas a cada 3 anos se exame alterado para monitorizar tratamento ou progressão. Se o exame for normal, pode-se espaçar intervalo de repetição para 5 anos (NAMS, 2002).**

- Interpretação:** (Tscore)
- Até -1: normal;
  - Entre -1 a -2,5 (inclusive): osteopenia;
  - < -2,5: osteoporose

## 5. TSH:

A concentração sérica de TSH não aumenta em função da idade entre homens adultos, enquanto entre mulheres após 40 anos, as concentrações de TSH aumentam marcadamente.

**Início:** a partir de 40 anos.

**Periodicidade:** a cada 5 anos, caso exame normal. Se alterado, encaminhar ao endocrinologista.

## 6. Glicemia de jejum

Iniciar com 40 anos de idade o rastreamento para DM tipo 2.

**Interpretação:**

- < 100 mg%: normal;
- $\geq 100$  e < 126: Solicitar GTT 75g. Se a segunda amostra (2 hs) for maior que 200 mg/dl é diabetes. Se estiver entre 140 e 200 mg/dl é intolerância glicêmica e se estiver abaixo de 140 mg/dl é apenas “glicemia de jejum alterada”.
- $\geq 126$  mg%: se sinais / sintomas estão presentes (poliúria, polidipsia, polifagia), é diagnóstico de DM. Se sinais / sintomas ausentes, solicitar nova glicemia de jejum. Se  $\geq 126$  mg%, é DM.

**Periodicidade:**

- **Sem fatores de risco:** a cada 3 anos;
- **Com fatores de risco (2 ou mais – quadro abaixo):** anualmente;
- **Com glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose:** anualmente.

**Fatores de risco para o Diabetes melito (excetuando-se a idade, pois todas pacientes têm idade > 40 anos):**

- História familiar de DM (pais, filhos e irmãos);
- Excesso de peso ( $\text{IMC} \geq 25\text{kg/m}^2$ );
- Sedentarismo;
- HDL baixo (< 40mg%) ou Triglicérides elevados (> 200mg%);
- HAS;
- DM gestacional prévio;
- Macrosomia fetal;
- Uso de medicações hiperglicemiantes (ex: tiazídicos, corticosteróides, betabloqueadores);
- Esquizofrenia.

## 7. Lipidograma

Solicitar colesterol total (CT), HDL e triglicérides (TG). O LDL deve ser pedido, mas é calculado (e não dosado) de forma indireta pela fórmula abaixo:  
 $LDL = CT - (HDL + VLDL)$        $VLDL = TG/5$

Valores de referência dos lipídeos para indivíduos >20 anos de idade		
Lipídeos	Valores	Categoria
CT	<200	Ótimo
	200-239	Limitrofe
	≥240	Alto
LDL-C	<100	Ótimo
	100-129	Dessejável
	130-159	Limitrofe
	160-189	Alto
	≥190	Muito alto
HDL-C	<40	Baixo
	>60	Alto
TG	<150	Ótimo
	150-200	Limitrofe
	201-499	Alto
	≥500	Muito alto

- **Sem risco para doença coronariana:** a partir de 40 anos\*
  - \* **Com exame normal:** repetir em 5 anos (até 55 anos, quando será anual a periodicidade);
  - \* **Com exame alterado:** orientar mudança do estilo de vida\*\* por 3 meses, solicitar novo lipidograma e, se alterado, encaminhar ao clínico ou cardiologista que estratificará os riscos para doença coronariana e decidirá qual a melhor frequência de repetição do lipidograma para a paciente;
- **Com fatores de risco para doença coronariana:** a partir de 40 anos
  - \* **Com exame normal:** repetir em 1 ano;
  - \* **Com exame alterado:** orientar mudança do estilo de vida\*\* e encaminhar ao clínico ou cardiologista que estratificará os riscos para doença coronariana e decidirá qual a melhor frequência de repetição do lipidograma para a paciente (neste caso a depender dos fatores de risco e/ou dos níveis do LDL / TG o médico poderá iniciar com terapia medicamentosa sem aguardar os 3 meses da mudança do estilo de vida);

\*⇒ Os consensos brasileiro (Sociedade Brasileira de Cardiologia) e americano (NCEP/ATP III) de dislipidemia recomendam iniciar o rastreamento com 20 anos de idade.

\*\*⇒ Mudança de estilo de vida: Dieta, perda de peso e exercício físico.

### Fatores de risco para Doença Coronariana (DC):

- Idade (mulheres ≥ 55 anos e homens ≥ 45 anos);
- Tabagismo;
- HDL baixo (< 40 mg/dl);
- HAS;
- História familiar (parentes de 1º grau) positiva para DC prematura (< 55 anos em homens e 65 anos em mulheres).

## 8. Rastreamento para Câncer de cólon e reto

- **Sem fatores de risco:** pesquisa de sangue oculto nas fezes anualmente a partir de 50 anos (INCA- Instituto Nacional de Câncer – Ministério da Saúde do Brasil)
- **Com fatores de risco:** encaminhar ao proctologista para rastreamento mais adequado.

### Fatores de risco para Câncer de cólon e reto:

- Histórico familiar de câncer de cólon e reto (parente de 1º grau);
- Síndrome de Lynch I e II (predisposição hereditária ao ca colo-retal não associada a polipose. Na forma tipo II, há também associação com câncer extra-colônico, como estômago, endométrio e ovário);
- Polipose adenomatosa familiar;
- Passado de pólipos intestinais;
- Colite ulcerativa.

## 9. Demais exames laboratoriais

**Sorologias** só deverão ser solicitadas se a paciente for sexualmente ativa e desejar exame ou tiver suspeita clínica de DST.

**Urina tipo 1:** não há benefício no rastreamento universal de pacientes assintomáticas visando diagnóstico precoce de câncer de bexiga.

**Outros exames** só deverão ser solicitados se houver necessidade clínica, não fazendo parte da rotina para rastreamento em pacientes climatéricas (ex: paciente hipocorada: solicitar hemograma). Não há nenhuma evidência que justifique rastreamento universal de função renal, íons e função hepática para pacientes climatéricas assintomáticas.

## Esquemas para construção do Heredograma

Quando se realiza o heredograma de um casal infértil costuma-se encontrar cerca de 10% de alterações genéticas.

Preceitos básicos da construção:

- Sempre pesquisar 3 gerações
- Representar as gerações por algarismos romanos e os indivíduos de cada geração por números arábicos da esquerda para a direita

