ISSN 0100-7254

Femina®

Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Volume 52, Número 11, 2024

febrasgo
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Cuidados com a saúde óssea na mulher climatérica

ANAGO

Diretoria da Anago aprova Estatuto Social

DEFESA E VALORIZAÇÃO PROFISSIONAL

Proibição de drogas hormonais não registradas: marco regulatório publicado pela Anvisa

CADERNO CIENTÍFICO | Febrasgo *Position Statement* e artigos aprovados pelas comissões da Febrasgo

EXCLUSIVO PARA ASSOCIADOS

febrasgo EAD

Obesidade

Assista às aulas:

- Obesidade e a Fisiologia.
- Importância e Abordagem da Obesidade no consultório do GO.
- Tratamento Medicamentoso da Obesidade.
- Tratamento: Estilo de Vida X Farmacoterapia.
- Otimizando o tratamento da obesidade.

Com emissão de **Certificado!**

*Necessário completar todas as aulas de cada tema específico da ginecologia ou obstetrícia.

Professores Drs.:

Jan Pawel

Luciano Pompei

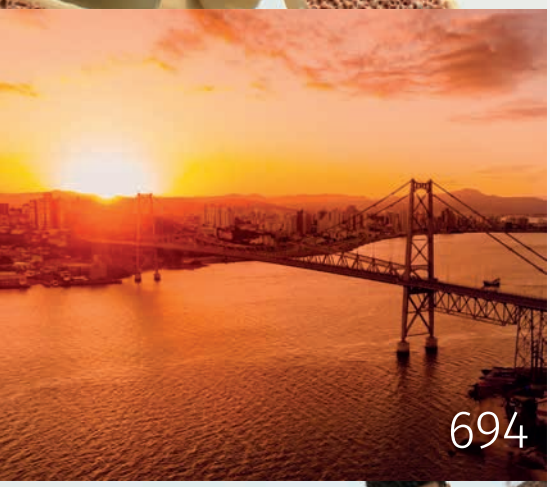
Márcio Rodrigues

Alessandra Bedin

Maria Celeste Wender

Acesse:
https://www.febrasgo.org.br/pt/plataforma-ead

febrasgo
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia



Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Volume 52, Número 11, 2024

Femina

673 EDITORIAL
Foco no tratamento da osteopenia

674 CAPA
Cuidados com a saúde óssea na mulher climatérica – reflexões sobre o tratamento da osteopenia

683 ENTREVISTA
Saúde óssea no climatério: indicar ou não terapia hormonal?

689 ANAGO
Diretoria da Anago aprova Estatuto Social

691 ESPAÇO DO ASSOCIADO
Novo livro "Ginecologia baseada em evidências" reforça práticas médicas comprovadas

694 FEDERADA
Santa Catarina de olho nos jovens médicos

697 RESIDÊNCIA MÉDICA
Análise do cenário prático das residências de Ginecologia e Obstetrícia no estado de São Paulo em 2023

701 DEFESA E VALORIZAÇÃO PROFISSIONAL
Proibição de drogas hormonais não registradas: marco regulatório publicado pela Anvisa

705 CADERNO CIENTÍFICO

FEBRASGO *POSITION STATEMENT*
706 **Hiperplasia adrenal congênita forma não clássica devido a deficiência de 21-hidroxilase em mulheres: diagnóstico e tratamento**

APRENDENDO COM OS ESPECIALISTAS
713 **Complexidade hormonal na perimenopausa: da fisiologia ao tratamento**

ARTIGO ORIGINAL
719 **Diagnóstico da neoplasia intraepitelial cervical grau 2 por exame histopatológico em mulheres com menos de 25 anos**

ARTIGO DE REVISÃO
726 **Análise imunológica do endométrio: o que temos de novo?**

RELATO DE CASO
733 **Caso raro: mioma cervical prolapsado durante a gravidez**

RESUMOS
738 **Os quatro melhores trabalhos apresentados no 23º Congresso Gaúcho de Ginecologia e Obstetrícia**

DIRETORIA

PRESIDENTE
Maria Celeste Osório Wender (RS)

DIRETORA ADMINISTRATIVA
Roseli Mieko Yamamoto Nomura (SP)

DIRETOR CIENTÍFICO
Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

DIRETOR FINANCEIRO
Marcelo Luís Steiner (SP)

DIRETORA DE DEFESA E VALORIZAÇÃO PROFISSIONAL
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio (PI)

VICE-PRESIDENTE REGIÃO CENTRO-OESTE
Maria Auxiliadora Budib (MS)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO NORDESTE
Olimpio Barbosa de Moraes Filho (PE)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO NORTE
Hilka Flavia Barra do Espirito Santo Alves Pereira (AM)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO SUDESTE
Sergio Podgaec (SP)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO SUL
Alberto Trapani Júnior (SC)

DESEJA FALAR COM A FEBRASGO?

PRESIDÊNCIA
Avenida Brigadeiro Luís Antônio, 3.421, conj. 903 – CEP 01401-001 – São Paulo, SP
Telefone: (11) 5573-4919

SECRETARIA EXECUTIVA
Avenida das Américas, 8.445, sala 711
CEP: 22793-081 – Rio de Janeiro, RJ
Telefone: (21) 2487-6336
Fax: (21) 2429-5133

EDITORIAL
Bruno Henrique Sena Ferreira
editorial.office@Febrasgo.org.br

PUBLICIDADE
Tatiana Mota
gerencia@Febrasgo.org.br

Acesse: www.Febrasgo.org.br

Femina® é uma revista oficial da Febrasgo (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia) e é distribuída gratuitamente aos seus sócios. É um periódico editado pela Febrasgo, *Open Access*, indexado na LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

A Febrasgo, a revista *Femina* e a Modo Comunicação não são responsáveis pelas informações contidas em artigos assinados, cabendo aos autores total responsabilidade por elas.

A revista *Femina* é uma publicação de acesso livre CC-BY (Creative Commons), a qual permite a citação e a reprodução de seus conteúdos, porém protegida por direitos autorais. É permitido citar e reproduzir seu conteúdo desde que sejam dados os devidos créditos ao(s) autor(es), na maneira especificada por ele(s) em seu(s) artigo(s).

Produzida por: **Modo Comunicação**. *Editor:* Maurício Domingues; *Jornalista:* Letícia Martins (MTB: 52.306); *Revisora:* Glair Picolo Coimbra. *Correspondência:* Rua Leite Ferraz, 75, Vila Mariana, 04117-120. E-mail: contato@modo.art.br

Femina®
Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
Volume 52, Número 11, 2024

CORPO EDITORIAL

EDITORES
Marcos Felipe Silva de Sá
Sebastião Freitas de Medeiros

EDITOR CIENTÍFICO DE HONRA
Jean Claude Nahoum

EX-EDITORES-CHEFES
Jean Claude Nahoum
Paulo Roberto de Bastos Canella
Maria do Carmo Borges de Souza
Carlos Antonio Barbosa Montenegro
Ivan Lemgruber
Alberto Soares Pereira Filho
Mário Gáspare Giordano
Aroldo Fernando Camargos
Renato Augusto Moreira de Sá

CONSELHO EDITORIAL

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Alberto Carlos Moreno Zaconeta
Alex Sandro Rolland de Souza
Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva
Antonio Rodrigues Braga Neto
Belmiro Gonçalves Pereira
Bruno Ramalho de Carvalho
Camil Castelo Branco
Carlos Augusto Faria
César Eduardo Fernandes
Claudia Navarro Carvalho Duarte Lemos
Cristiane Alves de Oliveira
Cristina Laguna Benetti Pinto
Corintio Mariani Neto
David Barreira Gomes Sobrinho
Denise Leite Maia Monteiro
Edmund Chada Baracat
Eduardo Cordioli
Eduardo de Souza
Fernanda Campos da Silva
Fernando Maia Peixoto Filho
Gabriel Ozanan
Garibalde Mortoza Junior
Geraldo Duarte
Gustavo Salata Romão
Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa
Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior
Ionara Diniz Evangelista Santos Barcelos
Jesus Paula Carvalho
José Eleutério Junior
José Geraldo Lopes Ramos
José Mauro Madi
Jose Mendes Aldrighi
Julio Cesar Rosa e Silva
Julio Cesar Teixeira
Lucia Alves da Silva Lara
Luciano Marcondes Machado Nardozza
Luiz Gustavo Oliveira Brito
Luiz Henrique Gebrim
Marcelo Zugaib
Marco Aurélio Albernaz
Marco Aurelio Pinho de Oliveira
Marcos Felipe Silva de Sá
Maria Celeste Osório Wender
Marilza Vieira Cunha Rudge
Mário Dias Corrêa Júnior
Mario Vicente Giordano
Marta Francis Benevides Rehme
Mauri José Piazza
Newton Eduardo Busso
Olímpio Barbosa de Moraes Filho
Paulo Roberto Dutra Leão
Paulo Roberto Nassar de Carvalho
Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar
Renato de Souza Bravo
Renato Zocchio Torresan
Ricardo de Carvalho Cavalli
Rodolfo de Carvalho Pacagnella
Rodrigo de Aquino Castro
Rogério Bonassi Machado
Rosa Maria Neme
Roseli Mieko Yamamoto Nomura
Rosires Pereira de Andrade
Sabas Carlos Vieira
Samira El Maerrawi Tebecherane Haddad
Sergio Podgaec
Silvana Maria Quintana
Soubhi Kahhale
Vera Lúcia Mota da Fonseca
Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Zuleide Aparecida Felix Cabral

Femina

EDITORIAL

Foco no tratamento da osteopenia

A *Femina* deste mês alcança você com artigo de capa destacando os cuidados necessários para assegurar saúde óssea à mulher climatérica, com foco maior no tratamento da osteopenia. O texto, com a excelência dos professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto, dimensiona a osteopenia na população geral em cerca de 40%, com possível aumento com o passar dos anos. Os autores lembram que genética, estilo de vida, hábitos e uso de certos medicamentos estão diretamente relacionados à prevalência, ainda incerta no Brasil. O texto é rico no ensino dos procedimentos diagnósticos, das medidas preventivas e dos tratamentos adequados. O artigo fornece tabela clara acerca do tratamento não farmacológico e esmiuça o tratamento farmacológico. Independentemente dos riscos de fratura, os autores seguem recomendando a terapia hormonal como primeira e permanente opção. Além disso, tecem comentários úteis acerca do emprego dos bisfosfonatos. É leitura indispensável! Na sequência do texto, a jornalista Letícia provoca seis especialistas, incluindo a autora principal do artigo, sobre os detalhes da terapia hormonal. Doses e monitoramento da terapia são comentados.

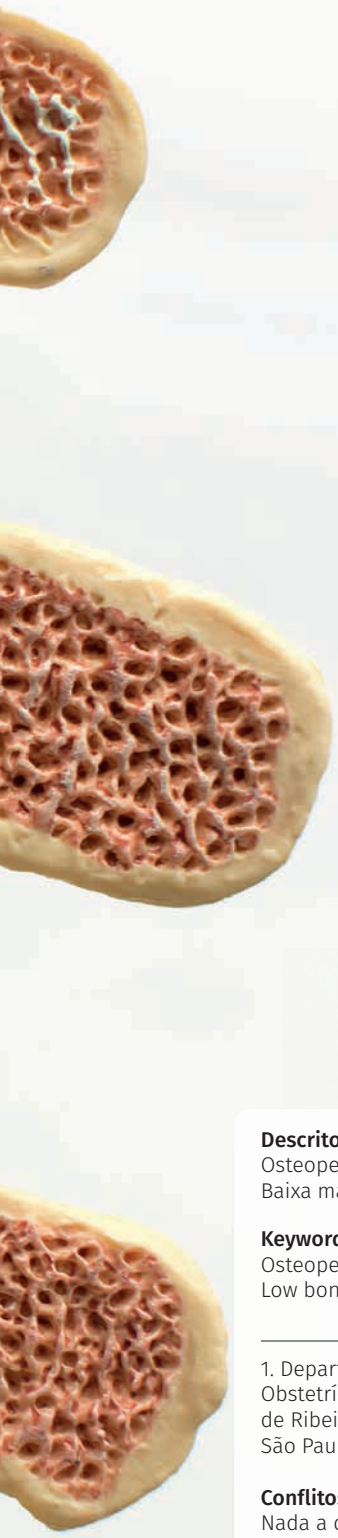
Letícia "comenta" ainda outros temas importantes, como a aprovação do estatuto social da Academia Nacional de Ginecologia e Obstetrícia (Anago), com destaque para as responsabilidades dos acadêmicos. O Prof. César Fernandes, presidente da Academia, registra que o "estatuto guarda absoluta sintonia com o propósito principal da Anago". O novo livro sobre "Ginecologia baseada em evidências" do Prof. Baracat e seu grupo descortina protocolos práticos. O livro é destaque nos comentários de Letícia e orgulho para todos nós que primamos pela medicina robusta e ética. A residência em ginecologia e obstetrícia no estado de São Paulo tem análise prática do trabalho efetuado por quatorze instituições no estado. Esse trabalho é liderado pela Comissão de Residência Médica de Associações envolvidas na Residência Médica da Associação de Obstetrícia e Ginecologia de São Paulo. Na verdade, é leitura mandatória para todos envolvidos na educação médica em todo o país, já que os aspectos da pesquisa têm relevância universal. A Comissão Nacional de Defesa e Valorização Profissional da Febrasgo, em texto das professoras Lia Damásio e Maria Celeste, invade o vespeiro atual acerca da proibição do uso de drogas hormonais não registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), destacando a Resolução RE nº 3.915, de 18 de outubro de 2024. É enorme o número de associações médicas dando suporte ao veto. No entanto, temos que aguardar, vigiar e limitar os espaços dos detratores da medicina qualificada, pelo menos nos eventos da Febrasgo.

A posição da Febrasgo acerca do manejo da hiperplasia adrenal congênita, na forma não clássica, pela deficiência da enzima 21-hidroxilase, abre o Caderno Científico. O texto elegante é da Comissão de Ginecologia Endócrina da Febrasgo. Desse berço já se infere a qualidade do texto! São cinco pontos-chave acerca da relevância no diagnóstico e tratamento dessa condição e dez recomendações indicando a melhor conduta para esses pacientes. O texto "exagera cientificamente" nos detalhes sobre aspectos básicos e clínicos. É leitura apaixonante! Mais ainda, elenca 33 referências! Segue o volume com o texto da seção "Aprendendo com os Especialistas", dos Profs. Hammes e Kulak Jr, revisitando a "Complexidade hormonal na perimenopausa: da fisiologia ao tratamento". É outro texto belíssimo da endocrinologia feminina. As 39 referências fornecidas ultrapassam nossa expectativa! Deleitem-se com a leitura, como eu fiz! O diagnóstico da neoplasia intraepitelial cervical grau 2 em mulheres jovens é proposto em artigo original dos professores de Universidade Federal do Paraná. O estudo, incluindo 204 pacientes, com competência, examina e compara a sensibilidade da citologia com a biópsia no diagnóstico. Fatores de risco são também considerados. Um artigo de revisão narrativa revisita os aspectos relevantes na análise imunológica do endométrio com foco na reprodução. É do grupo do Prof. Joji, de São Paulo, e compara e examina os marcadores mais atuais e suas vantagens e limitações. Leitura útil aos interessados na intimidade da implantação embrionária. A *Femina* traz ainda relato de caso raro descrevendo o prolapso de mioma cervical durante a gravidez. É de professores da Universidade Federal do Maranhão e está bem relatado e ilustrado! Muito interessante! Este volume encerra publicando o resumo de quatro trabalhos apresentados no 23º Congresso Gaúcho de Ginecologia e Obstetrícia.

Já olhando para o final de 2024, os editores agradecem a todos pela colaboração no enriquecimento da *Femina*.

Boa leitura!

Sebastião Freitas de Medeiros
Editor



Cuidados com a saúde óssea na mulher climatérica – reflexões sobre o tratamento da osteopenia

Maria Célia Mendes[1], Aurélio Canabrava Garrido[1], Lucia Alves da Silva Lara[1], Stael Porto Leite[1], Rosana Maria dos Reis[1], Rui Alberto Ferriani[1], Marcos Felipe Silva de Sá[1]

INTRODUÇÃO

A osteopenia é uma condição caracterizada pela redução da densidade mineral óssea que, embora geralmente assintomática, representa um sinal de alerta importante sobre a saúde dos ossos, mas pode evoluir para uma condição mais severa, que é a osteoporose.

As taxas de prevalência de osteopenia e de osteoporose estimadas na população em geral são de 40,5% e 7,93%, respectivamente. Com o avanço da idade, observa-se aumento da osteopenia, que passa de 21,47% para 56,23%, e da osteoporose, que aumenta de 0,89% para 17,23%, à medida que a idade aumenta de 18 para 75 anos.[1] Dados do censo americano mostram que, entre pessoas com 50 anos ou mais, há cerca 10,2 milhões (10,3%) com osteoporose e 53,6 milhões (54%) com osteopenia.[2] Segundo estatísticas da Organização Mundial da Saúde (OMS), a osteoporose no Brasil atinge cerca de 15 milhões de pessoas e, de acordo com a *International Osteoporosis Foundation* (IOF), mais de 500 milhões em todo o mundo.[3] Embora não existam dados de prevalência no Brasil, a partir dos números da osteoporose, pode-se inferir, proporcionalmente, sobre a importância epidemiológica da osteopenia em nosso meio.

Numerosos fatores contribuem para a resistência óssea máxima ao longo da vida, incluindo os fatores genéticos, níveis de esteroides sexuais (particularmente estrogênio), deficiências nutricionais, pouca atividade física e nível de vitamina D. Por outro lado, outros fatores como estilo de vida pouco saudável, doenças e certos medicamentos (por exemplo, glicocorticoides) podem ser prejudiciais à resistência óssea. O rápido declínio nos níveis de estrogênios no período climatérico é acompanhado por perda óssea acelerada e progressiva. Coincidentemente com essas alterações hormonais, o próprio envelhecimento agrava ainda mais a perda óssea, e os mecanismos subjacentes próprios do envelhecimento ósseo acabam por determinar a maior fragilidade do osso.[4] Alguns autores consideram o baixo índice de massa corporal (IMC) < 21 kg/m^2 como fator de risco para perda de massa óssea,[5-7] enquanto Xiao *et al.* (2022)[8] estabelecem esse risco a

Descritores
Osteopenia; Climatério; Menopausa; Baixa massa óssea.

Keywords
Osteopenia; Climateric; Menopause; Low bone mass.

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar

Autor correspondente:
Maria Célia Mendes
mcmendes123@gmail.com

Como citar:
Mendes MC, Garrido AC, Lara LA, Leite SP, Reis RM, Ferriani RA, et al. Cuidados com a saúde óssea na mulher climatérica – reflexões sobre o tratamento da osteopenia. Femina. 2024;52(11):674-82.

partir do IMC < 18,5 kg/m². A tabela 1 evidencia os fatores de risco para perda de massa óssea.

Tabela 1. Fatores de risco para perda de massa óssea

Idade avançada IMC < 21 kg/m²
Genética Fumo Etilismo
Causas secundárias: insuficiência gonadal (primária ou secundária), artrite reumatoide, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, *diabetes mellitus*, doença celíaca, cirurgias como o *bypass* gástrico, deficiência de vitamina D etc.
Uso de medicamentos: inibidores da aromatase, fenitoína, glicocorticoides etc.

Fonte: Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society (2021).[5] Szejnfeld VL (2021).[9]

O diagnóstico da osteopenia é realizado por meio da medida da densitometria mineral óssea (DMO), avaliada pela absorciometria radiológica de dupla energia (*dual-energy x-ray* – DXA), exame considerado padrão-ouro. Esse exame atualmente é recomendado para todas as mulheres a partir de 65 anos ou mulheres climatéricas com menos de 65 anos, mas que apresentam algum fator de risco para perda da massa óssea (Tabela 1). Nessas condições, a avaliação da DMO está inserida no protocolo de exames oferecidos dentro da Tabela SUS.

Na avaliação da DMO, os sítios anatômicos examinados são a coluna lombar (segmento L1-L4), o fêmur proximal (colo do fêmur e quadril total) e o rádio do antebraço não dominante. A DMO de cada região analisada tem seu resultado comparado com o valor médio para adultos jovens (*T-score*) e para uma população da mesma idade, etnia e sexo (*Z-score*), ambos em unidades de desvio-padrão (DP). Para homens com 50 anos ou mais e, principalmente, mulheres na transição menopausal ou na pós-menopausa, deve-se utilizar a pontuação do *T-score*.[10]

A avaliação da DMO fornece os resultados em *T-score,* podendo ser classificada, segundo a OMS, em DMO normal (*T-score* ≥ -1 DP), osteopenia (*T-score* entre -1 e -2,5 DP), osteoporose (*T-score* ≤ -2,5 DP), quando comparados com mulheres jovens, e osteoporose estabelecida ou grave (*T-score* ≤ -2,5 DP) mais fratura de fragilidade.[11] Os resultados em *Z-score* classificam a DMO em baixa massa óssea (*Z-score* < -2,0 DP) ou normal para idade (*Z-score* ≥ -2,0 DP). Em pessoas com < 65 anos e sem fatores de risco, a ferramenta FRAX auxilia na tomada de decisão para solicitar a avaliação da DMO.

O FRAX é um algoritmo computadorizado que calcula o risco de fratura osteoporótica maior (fêmur, fratura vertebral clínica, úmero ou punho ou, simplesmente, fratura de fêmur, em homens e mulheres) para os próximos 10 anos. O risco é calculado a partir da inserção de dados da paciente e deve ser realizado em pessoas entre 40 e 90 anos de idade. Os resultados podem variar de país para país, pois dependem da população avaliada. Recentemente foi apresentada uma nova versão, mais precisa e acurada, para o FRAX, chamada FRAX Brasil 2.0. De acordo com os autores, a aplicação do FRAX Brasil 2.0 tem mostrado que as taxas de fraturas relacionadas à idade e ao sexo são menores do que as previamente descritas na versão anterior para o nosso país.[12] O FRAX Brasil 2.0 já está disponibilizado no *site* da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO) (https://abrasso.org.br/frax-brasil).

É uma ferramenta de fácil acesso, bastante amistosa, de fácil compreensão e sem custos, e pode ser usada por médicos de qualquer especialidade. Os resultados são apresentados em gráficos, em formato de curvas, podendo receber a classificação em baixo, intermediário, alto e muito alto risco para fratura, dependendo do local em que a paciente pontua no gráfico. Basta lançar os dados da paciente no programa. O próprio FRAX Brasil 2.0 fornece diretrizes para a conduta médica a ser adotada em função dos resultados obtidos, de acordo com a classificação da paciente. As pontuações nas zonas de alto risco e muito alto risco indicam a grande probabilidade de fratura osteoporótica maior e/ou no fêmur proximal nos próximos 10 anos, recomendando fortemente a instituição de tratamento farmacológico. A zona intermediária indica que os dados não foram suficientes para definir a indicação da terapia medicamentosa e sugere a necessidade de realização da DMO para aprimorar a avaliação. Segundo a orientação do FRAX Brasil 2.0, para as pacientes de baixo risco para fraturas maiores e/ou no fêmur proximal, a terapêutica medicamentosa específica não é necessária.

Todas as mulheres climatéricas, sintomáticas ou não, podem ser aferidas pela aplicação do FRAX na rotina, desde a sua primeira consulta para avaliação. O acesso ao FRAX, segundo os seus idealizadores, seria de grande utilidade para os ginecologistas, que são os profissionais que atendem mulheres climatéricas na sua rotina de consultório e que, portanto, poderão identificar pacientes com o risco de fratura mesmo que sejam assintomáticas. Também as pacientes já submetidas à avaliação da DMO que tiverem o diagnóstico de osteopenia/osteoporose têm indicação de realizar o FRAX para avaliar o risco de fratura nos próximos 10 anos.

As fraturas associadas à perda de massa óssea são conhecidas como fraturas por fragilidade e têm alta incidência em todo o mundo. Elas comumente ocorrem devido a lesões de baixo trauma, como, por exemplo, uma queda da própria altura ou inferior. Em comparação com os adultos mais jovens, os idosos com fratura por fragilidade apresentam pior qualidade de vida, sendo exigido, em algumas situações, tempo prolongado de internação hospitalar, com taxas altas de mortalidade prematura. Talvez seja esse um ponto importante para chamar a atenção dos ginecologistas ao atender as

pacientes climatéricas nos seus consultórios. Deve ser parte de sua rotina rastrear o risco de fraturas das suas pacientes. A aplicação do FRAX já na primeira consulta poderá identificar e classificar aquelas com algum grau de risco mesmo antes de se ter a medida da DMO.

Independentemente de qualquer classificação no FRAX, vale lembrar que, para todas as pacientes climatéricas, devem ser adotadas as orientações de medidas gerais (tratamento não farmacológico), tais como dieta rica em cálcio e reposição de cálcio, se necessário, exercício físico, exposição solar ou reposição de vitamina D, se necessário, conforme descrito abaixo, visando mitigar os riscos de fratura por fragilidade.

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DAS PACIENTES CLIMATÉRICAS (INDEPENDENTEMENTE DO GRAU DO RISCO DE FRATURA)

Algumas práticas como mudança de estilo de vida são indicadas com o objetivo específico de prevenção de perda de massa óssea, a fim de reduzir o risco de desenvolvimento de osteoporose e fraturas osteoporóticas. Elas devem ser incentivadas em mulheres na pós-menopausa,[5] mas devem ser estendidas a **todas** as mulheres na perimenopausa, apresentando osteopenia ou não (Tabela 2).

Tabela 2. Tratamento não farmacológico para prevenir fraturas por fragilidade

Manter o peso saudável.
Seguir uma dieta equilibrada.
Manter níveis sanguíneos adequados de cálcio e vitamina D.
Participar de atividade física regular.
Evitar o consumo excessivo de álcool.
Não fumar.
Adotar medidas para prevenir quedas.

Quanto à dieta, essa deve ser saudável, balanceada e rica em cálcio, considerando que há a necessidade diária desse mineral de 1.000 mg/dia para mulheres até 50 anos e de 1.200 mg/dia para mulheres após os 50 anos.[5,13] A principal ingesta de cálcio deve ser a alimentar, e as pacientes devem ser incentivadas a mudarem o seu hábito alimentar. Após a orientação nutricional, se persistir a ingesta baixa de alimentos ricos em cálcio, deve-se considerar a suplementação com carbonato de cálcio.

A vitamina D tem papel essencial na saúde óssea, uma vez que facilita a absorção do cálcio da dieta e também atua na remodelação óssea, estimulando sua mineralização. Portanto, deve-se atentar para a manutenção adequada dos níveis dessa vitamina, orientando as pacientes para a exposição solar por, no mínimo, 15 minutos, entre 10 e 16 horas, por pelo menos três vezes por semana. Apesar dos problemas relacionados com o envelhecimento, uma única exposição solar de 15 minutos, atingindo mais de 40% da área corporal, resulta numa produção considerável de vitamina D na pele, não apenas em voluntários mais jovens, mas também em voluntários mais velhos, sendo a idade responsável por apenas 20% da variação na produção de vitamina D3.[14] Na suplementação de vitamina D, a dose diária indicada, quando necessária, é de 1.000 a 2.000 UI ou semanal de 7.000 a 14.000 UI.[15]

A dosagem rotineira de 25-hidroxivitamina D – 25(OH)D – não está indicada em mulheres climatéricas. Segundo Moreira e Paula,[16] nenhuma associação ou instituição médica rotulou a menopausa como um risco clínico para "deficiência" de vitamina D, sendo a triagem recomendada para pessoas com risco de deficiência dessa vitamina,[17] como idosos e portadores de osteoporose.[18] Sendo assim, ao solicitar a dosagem de 25(OH)D, os valores recomendados para a concentração sérica na população brasileira, conforme estabelecido pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM),[19] estão descritos na tabela 3.

Tabela 3. Concentração sérica da 25-hidroxivitamina D*

25-hidroxivitamina D	Concentração sérica (ng/mL)
Deficiência	<20 ng/mL
Adequado para pessoas saudáveis < 60 anos	≥20 ng/mL
Ideal para grupo de riscos (idosos, osteoporose etc.)	30-60 ng/mL
Risco de intoxicação	>100 ng/mL

*Recomendação: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBEM/ML) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Fonte: Ferreira CE, *et al*. (2020).[19]

Para reduzir a incidência de fraturas na população idosa, um consenso internacional recomenda que a suplementação de vitamina D seja acompanhada pela ingestão de cálcio. Regimes diários de baixas doses de vitamina D parecem reduzir o risco de queda, especialmente nos idosos, em comparação com grandes doses infrequentes e em *bolus*. Das três estratégias possíveis para estabelecer a suficiência de vitamina D, entre exposição solar, fortificação alimentar e suplementação de vitamina D, a última parece ser a mais eficaz e prática na população idosa.[20]

Em relação à atividade física, são preconizadas atividades que causam impacto no osso, como, por exemplo, a caminhada. A tensão mecânica, durante o exercício, é um importante fator fisiológico que regula a formação óssea. O mecanismo é baseado na função dos

osteócitos, que são as principais células ósseas capazes de transformar estímulos mecânicos em sinais intercelulares. Assim, durante o exercício, os osteócitos detectam variações no estresse e há a transdução dos sinais mecânicos para outras células no microambiente, o que leva a regulação positiva da renovação e subsequente formação óssea.[21]

Embora o exercício seja considerado um método eficaz para impedir a perda óssea desencadeada pela deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa, o tipo de treinamento ideal para o melhor crescimento ósseo ainda não foi delineado. A caminhada isolada não é suficiente para melhorar a saúde óssea, porque tem pouco ou nenhum efeito sobre a massa muscular, força, equilíbrio e risco de fratura.[22] Para manter a saúde óssea e prevenir perda óssea, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) recomenda a realização de atividade aeróbica de rotina priorizando exercícios de impacto moderado a alto, associados a exercícios contra resistência e de sustentação de peso para fortalecimento muscular.[23]

Os idosos são mais propensos a apresentar problemas para executar suas atividades diárias, pois geralmente perdem a força muscular com a idade e sofrem quedas. Existem dois objetivos principais de intervenção para um programa de exercício/atividade física para a prevenção de fraturas por fragilidade. A primeira delas visa melhorar a qualidade do osso: um aumento de 2% na DMO do quadril e da coluna vertebral está associado a redução de 15% a 22% e 28% no risco de fraturas do quadril e vértebras, respectivamente. O segundo objetivo é prevenir quedas, visto que 90% das fraturas do quadril resultam de queda.[24-26] Sendo assim, a orientação para a prevenção de quedas é parte imprescindível no atendimento de pacientes climatéricas, principalmente as mais idosas. Elas devem ser orientadas a usar sapatos de "salto baixo" no dia a dia, acender as luzes ao se levantar à noite, instalar no quarto interruptor para luz perto do leito, colocar tapete antiderrapante no banheiro e instalar barras de apoio e substituir escadas por rampas e evitar o uso de tapetes em casa.

Existem evidências de que o treinamento de resistência progressiva (PRT) melhora o desempenho dos idosos em atividades simples, como caminhar, subir degraus ou levantar-se de uma cadeira mais rapidamente e os torna mais fortes. É um tipo de exercício no qual os participantes exercitam seus músculos contra algum tipo de resistência que é progressivamente aumentada conforme a força do participante aumenta.[24-26]

O exercício físico é indicado também para a prevenção da sarcopenia. Nas pacientes adultas com idade mais avançada, há preocupação com o surgimento da sarcopenia, doença caracterizada por insuficiência muscular, comum entre adultos mais idosos, mas pode ocorrer também em estágio mais cedo da vida.[27] Trabalhos com evidências de moderada e alta qualidade demostraram que o exercício resistido com ou sem acompanhamento nutricional e a combinação de exercício resistido com aeróbico e de equilíbrio são eficazes para melhorar a qualidade de vida de idosos com sarcopenia.[28]

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS PACIENTES COM OSTEOPENIA

É sabido que o principal gatilho para o desenvolvimento de perda de massa óssea nas mulheres é a deficiência estrogênica, consequente à falência ovariana fisiológica, por doenças próprias do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano ou por iatrogenia. O hipoestrogenismo determina aumento da reabsorção óssea, que não é compensado por aumento equivalente da formação e, portanto, tem repercussões para as pacientes com insuficiência ovariana prematura (IOP) e todas as mulheres no climatério.

Atenção especial é necessária para as mulheres que tiveram menopausa recente e se encontram nos primeiros anos de pós-menopausa, período no qual há maior velocidade de perda óssea. Sabe-se que a perda óssea se inicia após o pico de massa óssea, ocorrendo perdas em torno 0,3% a 0,5% ao ano. Após a menopausa, no entanto, a perda óssea é rápida, podendo ser até 10 vezes maior do que aquela que ocorre no período de pré-menopausa. Nos primeiros 5 a 10 anos de pós-menopausa, a perda óssea no osso trabecular pode ser de 2% a 4% ao ano e no osso cortical, de 1% ao ano.[29]

Considerando a evolução natural da densidade mineral óssea ao longo do tempo, há chance de que grande percentual das pacientes climatéricas, ao procurarem atendimento médico, já possa estar apresentando algum grau de perda de massa óssea, e não há dúvidas de que, se já se apresentam osteopênicas, em algum espaço de tempo serão pacientes com osteoporose.

Na osteopenia, está indicado o tratamento farmacológico, sendo a terapia hormonal (TH) a primeira escolha. A TH é recomendada por várias associações médicas, como a *North American Menopause Society* (NAMS), a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), o *American College of Endocrinology Clinical* (ACEC), o Comitê de Consultores Científicos e Sociedades Nacionais da Fundação Internacional de Osteoporose (IOF), a Sociedade Brasileira de Climatério (Sobrac) e a Comissão Nacional Especializada de Osteoporose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), podendo ser prescritos diferentes esquemas de estrogênios associados ou não a progestagênios.[5,7,30-32]

A NAMS considera que, além dos sintomas vasomotores e da síndrome geniturinária da menopausa (SGM), a prevenção de perda de massa óssea e a redução do risco de fraturas na pós-menopausa são indicações de TH. Defende, também, o uso rotineiro da TH na IOP,[33] por ser essa condição frequentemente associada à osteopenia. Sendo assim, a osteopenia tem indicação de TH com o objetivo de prevenção de perda de massa óssea, evitando a evolução para osteoporose. Os estrogênios

têm ação positiva sobre a massa óssea, na redução do risco de fraturas do quadril, vértebras e outras fraturas relacionadas à mulher na pós-menopausa.[34,35] É a única terapia disponível em estudos clínicos randomizados comprovados que apresenta eficácia na redução de fraturas, mesmo em grupos de mulheres que não apresentam risco identificado para fraturas ou que apresentam na DMO o *T-score* na faixa normal.[36] Desde as publicações pioneiras das décadas de 1970-1980,[37,38] não há trabalhos na literatura contestando os efeitos positivos dos estrogênios sobre a massa óssea e redução do risco das fraturas.[39]

Entretanto, contrariamente, alguns autores, como Kanis *et al.* (2019),[6] defendem que a osteopenia não deve ser considerada uma categoria de doença e "destina-se apenas ao propósito de descrição epidemiológica". Sendo assim, segundo eles, a conduta, nesses casos, deveria ser atuar na prevenção de perda de massa óssea, orientando o tratamento não farmacológico. Também, conforme descrito acima, segundo a orientação do FRAX Brasil 2.0, para as pacientes de baixo risco para fraturas maiores e/ou no fêmur proximal, a terapêutica medicamentosa específica não seria necessária.[40]

Provavelmente, nesse contexto, os autores acima mencionados não estariam levando em consideração os efeitos benéficos da TH sobre o organismo da mulher como um todo, independentemente do maior ou menor risco de fraturas. É bom lembrar que, devido ao aumento da expectativa de vida das mulheres, se estima que 40% do seu tempo de vida transcorrerá no período da pós-menopausa e, portanto, vale a pena utilizar todos os recursos clínicos e comportamentais para que a mulher possa ter um período de climatério e envelhecimento com melhor qualidade de vida. Adiar os efeitos deletérios da deficiência estrogênica no climatério faz parte dessa estratégia.

Um exemplo recente desse posicionamento é a "Diretriz Brasileira sobre a Saúde Cardiovascular no Climatério e na Menopausa", publicada recentemente em conjunto pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, a Febrasgo e a *Sociedad Interamericana de Cardiología*.[41] Diante do risco das doenças cardiovasculares (DCVs) que atingem as mulheres em idade climatérica, a Diretriz chama a atenção para o fato de que há uma série de associações entre os sintomas decorrentes da deficiência estrogênica (ondas de calor, distúrbios do sono e ocorrência de depressão) e os piores índices de saúde cardiovascular e o risco aumentado de mortalidade, consequentes à aterosclerose, aumento da adiposidade central (mesmo em mulheres com IMC normal), aumento de lipídios (LDL-c e apolipoproteína), maior risco de síndrome metabólica, entre outros. Segundo os *experts* da Diretriz, tais eventos **são impulsionados mais pela transição menopausal do que pelo envelhecimento**. Nesse contexto, a Diretriz, visando minimizar a deterioração do aparelho cardiovascular, recomenda a favor da adoção da TH para as mulheres que são sintomáticas, desde que não haja contraindicações ao seu uso, estabelecendo: "Força da recomendação a FAVOR. Recomendação FORTE. Nível de certeza ALTO".

Reconhecem também que, de fato, a literatura médica atualmente recomenda que haja um período adequado para o início da TH, ou seja, antes dos 60 anos de idade e dentro de 10 anos após a menopausa, para obter os benefícios (janela de oportunidade). A partir desse período, perde-se a oportunidade de ter os efeitos benéficos da TH nos resultados de DCV e mortalidade por todas as causas.[41]

Não seria razoável que o mesmo raciocínio fosse aplicado para a paciente na qual se identificou a osteopenia? Conforme exposto acima, a TH está indicada para pacientes que têm osteopenia, por várias sociedades ligadas aos estudos de menopausa e as sociedades de ginecologia e obstetrícia internacionais e nacionais, independentemente do risco de fratura, visando simplesmente estabilizar ou mesmo recuperar a massa óssea perdida. Essa prescrição deve ser oferecida a toda mulher que, no seu atendimento, se encontre dentro da janela de oportunidade para TH e não tendo ela qualquer contraindicação para tal. Conforme já mencionado anteriormente, as taxas de prevalência de osteopenia na população quase triplicam (21,47% para 56,23%) quando se consideram as idades de 18 e 75 anos, respectivamente. Para a osteoporose, o salto é de quase 20 vezes (de 0,89% para 17,23%).[1]

Seria razoável simplesmente deixar uma paciente osteopênica em observação até que ela apareça em seu consultório com uma fratura de fragilidade algum tempo depois? A orientação de que o tratamento deva ser instituído apenas quando existe o risco de fratura alto ou muito alto indicado pelo FRAX, que é avaliado apenas mediante a história clínica, idade e fatores determinantes de risco, não nos parece coerente, pois não leva em consideração o grau de perda de massa óssea já estabelecida e nem a perspectiva de maior perda futura.

Essa conduta conflita com aquela adotada para as pacientes com IOP, para as quais há um consenso internacional de que elas devam ser sempre tratadas com a TH (evidentemente se não houver contraindicação ao seu uso). Essa conduta **visa à prevenção de perda de massa óssea e à redução do risco de fraturas e DCVs**, independentemente da avaliação da DMO, e a TH deve ser usada, no mínimo, até próximo aos 50 anos, idade média de ocorrência da menopausa natural. A partir dessa idade, a TH poderá ser estendida por mais algum tempo, se houver indicação.[42-44] A TH nas pacientes com IOP recupera eventuais perdas de massa óssea já ocorridas, restaurando-as aos valores compatíveis com os de mulheres normais da mesma idade.[45]

Para as mulheres climatéricas, não deveria ser aplicado o mesmo raciocínio? Vale lembrar que, além de estacionar a perda ou mesmo propiciar ganho de massa óssea, a TH traz outros benefícios para a paciente durante a sua passagem climatérica, como prevenção e/ou

tratamento dos sintomas decorrentes da deficiência estrogênica, tais como sintomas vasomotores, distúrbios do sono, depressão, SGM e outros, já apontados acima, para o aparelho cardiovascular. Sendo assim, se a osteopenia for identificada na mulher já na idade do climatério natural, não se deve esperar até a paciente entrar na sua etapa de risco para tratar. Obviamente essa espera não faz sentido. Em trabalho realizado por Kanis *et al.*,[30] no Reino Unido, que avaliou o risco de fratura em 50.633 mulheres na pós-menopausa, foi demonstrado que a maior proporção delas apresentava baixo risco de fratura e uma proporção menor de alto risco de fratura, demonstrando, assim, que grande número de pacientes de baixo risco poderia se beneficiar com o tratamento. Significa, também, que simplesmente calcular o risco de fraturas para iniciar o tratamento "tem seus próprios riscos" e, portanto, basear o tratamento da osteopenia com base exclusiva no cálculo de risco de fratura pode não ser a melhor alternativa.

É consenso atual que a TH pode ser usada por dez anos, com baixo risco de complicações. Para algumas pacientes, esse período pode até ser prorrogado se ela estiver bem adaptada física e psicologicamente com o tratamento e tiver seus retornos periódicos às consultas com seu médico assistente. Devido ao fato de a TH no climatério ser a única intervenção com eficácia comprovada para a redução de fraturas em pacientes com osteopenia, ela deve ser considerada como primeira opção de tratamento. A TH pode postergar os efeitos deletérios da insuficiência estrogênica sobre os ossos pelo tempo de seu uso e, uma vez suspensa, seus efeitos cessam imediatamente.[46] Com a TH indicada aos primeiros sinais e sintomas da síndrome climatérica, o processo de perda de massa óssea poderá ser retardado, minimizando o risco de fraturas enquanto em uso. Após a suspensão da reposição hormonal, outras opções terapêuticas, inclusive os bisfosfonatos, poderão ser oferecidas às pacientes.

Para pacientes com contraindicações à TH, como, por exemplo, as portadoras de câncer de mama, a NAMS, a AACE e o ACEC indicam o uso de outras medicações para a prevenção de osteoporose, como os bisfosfonatos; para o alendronato de sódio, a dose recomendada seria a metade daquela preconizada para o tratamento da osteoporose.[5,7] Os bisfosfonatos também poderão ser indicados quando houver interrupção do uso da terapia estrogênica ou caso exista outro fator de risco para fratura, como o histórico familiar.[5] Entretanto, os bisfosfonatos, ao contrário dos estrogênios, têm o seu uso limitado de 3-5 anos, e sua suspensão é recomendada, tendo em vista os seus efeitos deletérios sobre a massa óssea após esse período de uso, como, por exemplo, o risco de fratura atípica de fêmur.[47] Os moduladores seletivos do receptor de estrogênios (SERMs) também podem ser usados,[5,7,30,31] sendo uma boa opção para quando há risco de câncer de mama e os fogachos são infrequentes.[5]

CONDUTA NA OSTEOPENIA DE ALTO RISCO DE FRATURA

Na osteopenia de alto risco de fratura, é recomendada terapia farmacológica semelhante àquela para osteoporose,[5,7] e existem pequenas divergências sobre o tratamento de osteoporose entre as várias sociedades médicas. Tanto a TH quanto os bisfosfonatos têm sido indicados como tratamentos de primeira linha para osteoporose, sendo uma conduta que depende da sociedade médica que estabelece seus protocolos. Entretanto, no que diz respeito ao tratamento da osteopenia, predomina o consenso de que a TH seja a primeira opção de tratamento. Sendo assim, as diferenças existentes entre esses medicamentos devem ser bem conhecidas para que seja feita a melhor escolha de tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TH pode ser indicada para prevenção de perda da massa óssea e redução de fraturas por fragilidade. A reposição hormonal deve ser iniciada em mulheres com < 60 anos ou < 10 anos de pós-menopausa, com ou sem risco de fraturas ou osteoporose, considerando as suas contraindicações.

De acordo com o Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério, editado pela Sobrac em 2024, as seguintes conclusões estão descritas no capítulo 3: Indicações definidas a TH:

- "V. A terapia hormonal previne a perda óssea em mulheres saudáveis na pós-menopausa, com efeitos dose-dependentes na densidade óssea (Nível de Evidência A)".
- "VI. A terapia hormonal em doses convencionais reduz o risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa com baixo risco de fraturas (não selecionadas por baixa DMO e/ou fraturas prévias) (Nível de Evidência A)".
- "VII. A TH deve ser considerada como opção para prevenção e tratamento da osteoporose para mulheres com idade até 60 anos ou dentro dos primeiros 10 anos da menopausa com sintomatologia climatérica, com alto risco de fratura que não toleram ou tenham contraindicações a outras terapias antiosteoporose, desde que os benefícios superem os riscos (Nível de Evidência D)".[32]

A TH pode propiciar ganho médio, em dois anos, de 6,8% na DMO na coluna lombar e de 4% no colo femoral de mulheres na pós-menopausa, quando comparada com placebo, sendo o seu efeito dose-resposta, com tendência à redução do número de fraturas vertebrais e não vertebrais.[48] Segundo Finkelstein *et al.* (2008),[49] após dois anos de tratamento hormonal, já se observa aumento da DMO na coluna lombar, e os resultados podem ser crescentes, com diferentes doses de estrogênios.

Os esquemas de TH preconizados para osteopenia e prevenção de perda de massa óssea não diferem dos esquemas clássicos de TH. Recomendamos a leitura do capítulo 1. Bases da Terapêutica Hormonal do Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal no Climatério de 2024.[50] A TH pode ser mantida por vários anos, protegendo a massa óssea e postergando o aparecimento dos efeitos deletérios do hipoestrogenismo. Acrescente-se como vantagem que, após a interrupção do uso da TH, os possíveis riscos do seu uso desaparecem.

Já os bisfosfonatos, por outro lado, se usados por tempo prolongado (>5 anos), comprometem a estrutura do osso e diminuem a resistência óssea, havendo riscos de efeitos adversos significativos, e os efeitos residuais podem persistir por vários anos após a descontinuação do seu uso.

Observa-se, no entanto, que, apesar das vantagens do uso da TH sobre os bisfosfonatos, se tem observado diminuição do uso da TH pelos ginecologistas e uso crescente de bisfosfonatos, como primeira escolha em detrimento da TH, mesmo para pacientes dentro da janela de oportunidade e na ausência de contraindicações ao uso de TH. É preciso que os ginecologistas tenham conhecimento sobre suas vantagens e esclareçam as pacientes sobre seu uso seguro, desde que respeitadas as suas contraindicações. A omissão da prescrição da TH priva a mulher dos benefícios associados a esse tratamento, que podem incluir a melhora das ondas de calor, as inconveniências dos distúrbios do sono, a redução das taxas de depressão e da SGM, além de seus efeitos benéficos sobre o aparelho cardiovascular, como descrito anteriormente. Esses efeitos positivos da TH podem contribuir significativamente para a melhora da qualidade de vida da paciente.

Pela sua formação e treinamento nos programas de especialização (Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia), os ginecologistas têm a vantagem de prescrever TH com mais segurança, pois são capacitados para melhor entender os benefícios da TH sobre o organismo da mulher climatérica e as regras para sua prescrição. Além disso, conhecem os cuidados a serem tomados quando surgem os seus efeitos colaterais, como, por exemplo, o sangramento uterino, enquanto os outros especialistas, geralmente, não recebem essa formação. Os ginecologistas deveriam, portanto, orientar-se preferencialmente pelos *guidelines* propostos pelas sociedades ligadas aos estudos do climatério e pelas Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, pois esses são formatados para oferecer orientações mais adequadas à sua formação especializada.

REFERÊNCIAS

1. Fan Y, Li Q, Liu Y, Miao J, Zhao T, Cai J, et al. Sex and age-specific prevalence of osteopenia and osteoporosis: sampling survey. JMIR Public Health Surveill. 2024;10:e48947. doi: 10.2196/48947
2. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. J Bone Miner Res. 2014;29(11):2520-6. doi: 10.1002/jbmr.2269
3. International Osteoporosis Foundation, Ministério da Saúde. 20/10: Dia Mundial da Oosteoporose. 2022 [cited 2024 Oct 18]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/20-10-dia-mundial-e-nacional-da-osteoporose-3/
4. Sfeir JG, Drake MT, Khosla S, Farr JN. Skeletal aging. Mayo Clin Proc. 2022;97(6):1194-208. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.03.011
5. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2021;28(9):973-7. doi: 10.1097/GME.0000000000001831
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5
7. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. Endocr Pract. 2020;26 Suppl 1:1-46. doi: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL
8. Xiao PL, Cui AY, Hsu CJ, Peng R, Jiang N, Xu XH, et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2022;33(10):2137-53. doi: 10.1007/s00198-022-06454-3
9. Szejnfeld VL. Fatores de risco. In: Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL, editores. Manual brasileiro de osteoporose. São Paulo: Clannad; 2021 [cited 2024 Oct 18]. p. 31-4. Available from: https://www.editoraclannad.com.br/wp-content/uploads/2022/11/Manual-Brasileiro-de-Osteoporose_Versao_04NOV22.pdf
10. Lopes FC, Borges JL. Densitometria óssea na prática clínica. In: Maeda SS, Silva DM, editores. Guia prático em osteometabolismo. São Paulo: Segmento Farma; 2014. p. 55-66.
11. Albergaria BH. Densitometria óssea: indicações, interpretação e artefatos. In: Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL, editores. Manual brasileiro de osteoporose. São Paulo: Clannad; 2021 [cited 2024 Oct 18]. p. 53-6. Available from: https://www.editoraclannad.com.br/wp-content/uploads/2022/11/Manual-Brasileiro-de-Osteoporose_Versao_04NOV22.pdf
12. Albergaria BH, Zerbini CA, Lazaretti-Castro M, Eis SR, Vilaca T, Johansson H, et al. A new FRAX model for Brazil. Arch Osteoporos. 2023;18(1):144. doi: 10.1007/s11657-023-01354-3
13. Institute of Medicine. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): The National Academies Press; 2011.
14. Chalcraft JR, Cardinal LM, Wechsler PJ, Hollis BW, Gerow KG, Alexander BM, et al. Vitamin D synthesis following a single bout of sun exposure in older and younger men and women. Nutrients. 2020;12(8):2237. doi: 10.3390/nu12082237
15. Camargo MB, Castro ML. Vitaminas D e K. In: Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL, editores. Manual brasileiro de osteoporose. São Paulo: Clannad; 2021 [cited 2024 Oct 18]. p. 71-8. Available from: https://www.editoraclannad.com.br/wp-content/uploads/2022/11/Manual-Brasileiro-de-Osteoporose_Versao_04NOV22.pdf
16. Moreira ML, Paula FJ. What value is there in assessing postmenopausal women for vitamin D deficiency? Rev Bras Ginecol Obstet. 2017;39(11):585-6. doi: 10.1055/s-0037-1606858
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
18. Shifren JL, Gass ML. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. Menopause. 2014;21(10):1038-62. doi: 10.1097/GME.0000000000000319
19. Ferreira CE, Moreira CA, Vasconcellos LS. Modelo de laudo laboratorial para 25-hidroxivitamina D: recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). J Bras Patol Med Lab. 2020;56:e3462020. doi: 10.5935/1676-2444.20200052

20. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. Endocrine. 2023;79(1):31-44. doi: 10.1007/s12020-022-03208-3
21. Chang X, Xu S, Zhang H. Regulation of bone health through physical exercise: mechanisms and types. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1029475. doi: 10.3389/fendo.2022.1029475
22. Pedro AO. Conceito de osteoporose e impacto em saúde pública. In: Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL, editores. Manual brasileiro de osteoporose. São Paulo: Clannad; 2021 [cited 2024 Oct 18]. p. 17-22. Available from: https://www.editoraclannad.com.br/wp-content/uploads/2022/11/Manual-Brasileiro-de-Osteoporose_Versao_04NOV22.pdf
23. Osteoporosis prevention, screening, and diagnosis: ACOG Clinical Practice Guideline No. 1. Obstet Gynecol. 2021;138(3):494-506. doi: 10.1097/AOG.0000000000004514
24. Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, et al. Change in bone density and reduction in fracture risk: a meta-regression of published trials. J Bone Miner Res. 2019;34(4):632-42. doi: 10.1002/jbmr.3641
25. Dent E, Daly RM, Hoogendijk EO, Scott D. Exercise to prevent and manage frailty and fragility fractures. Curr Osteoporos Rep. 2023;21(2):205-15. doi: 10.1007/s11914-023-00777-8
26. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(3):CD002759. doi: 10.1002/14651858.CD002759.pub2
27. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
28. Shen Y, Shi Q, Nong K, Li S, Yue J, Huang J, et al. Exercise for sarcopenia in older people: a systematic review and network meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023;4(3):1199-211. doi: 10.1002/jcsm.13225
29. Radominski SC, Pinto-Neto AM, Marinho RM, Costa-Paiva LH, Pereira FA, Urbanetz AA, et al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Rev Bras Reumatol. 2004;44(6):426-34.
30. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2020;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3
31. Fernandes CF, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R. Terapia hormonal e SERMs. In: Pedro AO, Plapler PG, Szejnfeld VL, editores. Manual brasileiro de osteoporose. São Paulo: Clannad; 2021 [cited 2024 Oct 18]. p. 91-5. Available from: https://www.editoraclannad.com.br/wp-content/uploads/2022/11/Manual-Brasileiro-de-Osteoporose_Versao_04NOV22.pdf
32. Wender MC, Albergaria BH, Dall'Agno ML. Indicações definidas da TH. In: Machado RB, Pompei LM, Paiva LH, Melo NR, Wender MC, Fernandes CE, editores. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério. São Paulo: ALEF Editora: Sobrac; 2024. p. 28-36.
33. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29(7):767-94. doi: 10.1097/GME.0000000000002028
34. Marshall DH, Horsman A, Nordin BE. The prevention and management of post-menopausal osteoporosis. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1977;65:49-56. doi: 10.3109/00016347709156341
35. Riis BJ, Johansen J, Christiansen C. Continuous oestrogen-progestogen treatment and bone metabolism in post-menopausal women. Maturitas. 1988;10(1):51-8. doi: 10.1016/0378-5122(88)90131-4
36. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
37. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy I: a 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis. Obstet Gynecol. 1979;53(3):277-81.
38. Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbøl I. Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females. Eur J Clin Invest. 1980;10(4):273-9. doi: 10.1111/j.1365-2362.1980.tb00033.x
39. Silva de Sá MF. Facing osteoporosis: is hormonal therapy losing an opportunity to be used? The role of gynecologists. Rev Bras Ginecol Obstet. 2022;44(11):1011-3. doi: 10.1055/s-0042-1760116
40. Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo. Frax Brasil 2.0: interpretação dos gráficos obtidos. 2024 [cited 2024 Oct 18]. Available from: https://abrasso.org.br/frax-brasil
41. Oliveira GM, Almeida MC, Arcelus CM, Espíndola Neto L, Rivera MA, Silva-Filho AL, et al. Brazilian Guideline on Menopausal Cardiovascular Health – 2024. Rev Bras Ginecol Obstet. 2024;46:e-rbgo100. doi: 10.61622/rbgo/2024rbgo100
42. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37. doi: 10.1093/humrep/dew027
43. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. Fertil Steril. 2016;106(7):1588-99. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046
44. Benetti-Pinto CL, Soares Júnior JM, Maciel GA, Nácul AP, Yela DA, Rosa e Silva AC. Premature ovarian insufficiency: a hormonal treatment approach. Rev Bras Ginecol Obstet. 2020;42(8):511-8. doi: 10.1055/s-0040-1716929
45. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(9):3418-26. doi: 10.1210/jc.2013-4145
46. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. Lancet. 1981;1(8218):459-61. doi: 10.1016/s0140-6736(81)91848-1
47. Ensrud KE, Crandall CJ. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. JAMA. 2019;322(20):2017-8. doi: 10.1001/jama.2019.15781
48. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev. 2002;23(4):529-39. doi: 10.1210/er.2001-5002
49. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):861-8. doi: 10.1210/jc.2007-1876
50. Paiva LH, Baccaro LF, Valadares AL. Bases da terapêutica hormonal. In: Machado RB, Pompei LM, Paiva LH, Melo NR, Wender MC, Fernandes CE, editores. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério. São Paulo: ALEF Editora: Sobrac; 2024. p. 16-23.

Saúde óssea no climatério: indicar ou não terapia hormonal?

Especialistas destacam os benefícios, indicações e contraindicações desse tipo de tratamento na prevenção da perda de massa óssea

Por Letícia Martins

"Os ginecologistas devem sempre investigar a saúde óssea das pacientes climatéricas", afirma a Dra. Maria Célia Mendes.

A partir dos 40 anos, tanto os homens quanto as mulheres perdem massa óssea, mas recai sobre elas uma tensão maior. Afinal, quando entram no climatério, surgem diversas dúvidas em relação às mudanças pelas quais o corpo passará nos anos seguintes. Na maioria das vezes, as mulheres temem a menopausa, receiam seus sintomas e se preocupam em como a sociedade irá tratá-las – sim, lidamos com etarismo, padrões estéticos e outras cobranças. Mas, perto de vivenciar uma nova fase, quantas mulheres estão preocupadas com a saúde dos ossos?

São poucas as que pensam nisso e associam os impactos do avanço da idade à saúde óssea, mas o fato é que eles existem, embora não sejam os únicos. Durante a transição menopausal, a baixa do estrogênio é irregular, tornando-se permanente após a menopausa. "A queda dos níveis de estrogênio se reflete na perda de massa óssea, sendo mais acelerada após a menopausa, por mais ou menos cinco anos. Sendo assim, o climatério é um período que cursa com o hipoestrogenismo, que poderá refletir na perda de massa óssea", explica a ginecologista e obstetra **Dra. Maria Célia Mendes**, professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP)/Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA) do Hospital das Clínicas da FMRP da Universidade de São Paulo (USP), membro da Comissão Nacional Especializada (CNE) de Climatério da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)e coordenadora do Comitê de Climatério da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH).

Ela observa que todas as mulheres que se encontram no climatério passam por períodos de hipoestrogenismo, que podem ser irregulares, curtos ou longos, ocorrendo tanto na fase de transição menopausal, ou hipoestrogenismo definitivo, como na fase de pós-menopausa.

Esse fato, associado a uma menor massa óssea em comparação com os homens e com a presença ou não de fatores de risco para osteoporose, poderá determinar a evolução para um quadro de osteopenia. "Por isso, o ginecologista deve sempre investigar a saúde óssea das pacientes climatéricas", ressalta a médica, que coordena o Ambulatório de Climatério do Hospital das Clínicas da da FMRP-USP.

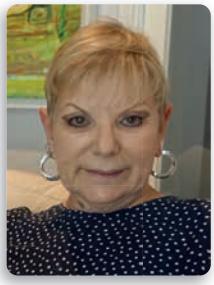
Recomenda-se investigar a saúde óssea, estratificar o risco e prescrever o tratamento. Como nesse período da vida é comum a inatividade física, que, associada a outros fatores de risco, como tabagismo, níveis baixos de vitamina D, uso de glicocorticoide e *diabetes mellitus*, contribuirá para a perda de massa óssea, é imperativo que o ginecologista – médico de confiança da mulher – aborde o assunto com o objetivo de evitar a osteopenia e a osteoporose, doença que atinge 1 a cada 3 mulheres acima de 50 anos no mundo.

Tanto a osteoporose quanto a osteopenia são condições importantes relacionadas à saúde óssea e com implicações clínicas significativas em relação ao risco de fraturas. "O estudo NORA (*National Osteoporosis Risk Assessment*) revelou que, embora pacientes com osteoporose apresentem um risco relativo de fraturas significativamente maior, a maioria das fraturas ocorre em indivíduos com osteopenia devido ao maior número absoluto de pessoas nesse grupo. Isso destaca a importância de estratégias de prevenção que sejam capazes também de identificar pacientes com osteopenia que apresentem alto risco de fraturas", contextualiza o ginecologista **Dr. Ben Hur Albergaria**, secretário da CNE de Osteoporose da Febrasgo e professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Ele aponta que a densitometria óssea tem um papel relevante na identificação precoce dessas condições. "Antes dos densitômetros, o diagnóstico da osteoporose só era feito quando ocorria uma fratura por fragilidade. No entanto, com a capacidade de medir a densidade mineral óssea, tornou-se possível identificar se a pessoa está dentro da normalidade, com osteopenia ou osteoporose, antes que ocorra uma fratura, impulsionando significativamente as estratégias de prevenção".

A classificação da OMS, estabelecida em 1994, define quantitativamente o que são osteopenia e osteoporose com base na densidade mineral óssea, em comparação com a média de um adulto jovem. "Essa classificação foi fundamental para a normatização dos critérios diagnósticos da baixa massa óssea, sendo utilizada a partir daí por diversos estudos epidemiológicos que confirmaram o risco aumentado de fraturas em indivíduos com osteopenia e osteoporose em relação àqueles sem essas condições", esclarece o Dr. Ben Hur.

"A TH pode ser indicada para alívio dos sintomas do climatério, como insônia, fogachos e incontinência urinária, além de ser benéfica para os ossos, prevenindo fraturas", ressalta a Dra. Vera L. Szejnfeld.



Em 2024, foi publicado o novo FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), ferramenta validada pela OMS que avalia o grau de risco para fraturas maiores ou de quadril nos próximos 10 anos. "O FRAX Brasil 2.0 foi recalibrado e está mais acurado na avaliação do risco de fraturas na população brasileira, em comparação com a versão anterior. É uma ferramenta muito interessante, porque proporciona informações mais precisas aos médicos. Com base em fatores clínicos de risco e na densidade mineral óssea da densitometria, é possível identificar e estratificar as pacientes em risco baixo, alto ou muito alto", explica o Dr. Ben Hur, que integrou a equipe de atualização do FRAX 2.0 Brasil.

Gratuito e disponível *on-line*, o FRAX pode ser utilizado na atenção primária, podendo ser empregado tanto com a densitometria quanto sem ela. "Essa ferramenta faz toda a diferença na identificação e manejo dos pacientes em risco de fraturas ósseas. É uma forma de prevenir e tratar essa condição de forma mais eficaz", destaca o Dr. Ben Hur.

OUTROS AVANÇOS

Na edição 8 de *Femina* de 2020, o **Dr. Ricardo Vasconcellos Bruno**, membro da CNE de Osteoporose da Febrasgo e chefe do serviço de Reprodução Humana, Ginecologia Endócrina e Climatério do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), falou sobre o alto número de casos de osteoporose e o risco de fraturas em mulheres que estão na menopausa.

Já na presente edição da revista, ele avalia que, nos últimos quatro anos, houve avanços na área de prevenção da osteopenia. "Avançamos principalmente na ideia de que as mulheres têm que pensar cada vez mais em fazer exercício físico, pois ele é uma das melhores estratégias para ter para uma boa massa óssea e é fundamental para prevenir condições como osteoporose e osteopenia", ressalta o diretor da Associação Brasileira de Climatério (Sobrac). Por essa razão, a prática de exercícios físicos deve ser recomendada pelos ginecologistas às mulheres.

Além da prática de exercício físico, a nutrição também melhora o metabolismo ósseo, principalmente o consumo adequado de cálcio e de vitamina D para a fixação do cálcio nos ossos. Porém, é preciso considerar que, no Brasil, há um déficit significativo de consumo de cálcio, o que pode levar à necessidade de suplementação. "Por isso, a prevenção da osteopenia deve ser feita com uma abordagem multiprofissional envolvendo o ginecologista e profissionais de saúde, como *personal trainer* e nutricionista", aponta o Dr. Ricardo.

Outro avanço na área da saúde óssea feminina está relacionado à indicação da terapia hormonal (TH) como opção para prevenir osteopenia no período climatérico, ao mesmo tempo em que oferece outros benefícios já comprovados cientificamente, como proteção cardiovascular.

O Dr. Ben Hur referencia o maior estudo de reposição hormonal realizado até o momento, o WHI, que demonstrou que a maioria das pacientes sem baixa densidade óssea ou osteoporose diagnosticada apresentava massa óssea normal ou osteopenia. O número de pacientes com osteoporose no estudo era bastante reduzido, mas, mesmo assim, a terapia de reposição hormonal diminui em 25% a 35% a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais, incluindo as fraturas de quadril.

"A reposição hormonal pode ser uma opção eficaz na redução do risco de fraturas em pacientes com osteopenia, que não foram selecionadas especificamente por terem osteoporose", declara o Dr. Ben Hur. Ele destaca ainda que essa pode ser uma oportunidade para os ginecologistas, uma vez que já estão habituados a prescrever a terapia de reposição hormonal para o tratamento do climatério.

O Dr. Ricardo defende que os benefícios da TH para mulheres climatéricas superam os riscos de câncer de mama e de endométrio, por exemplo, apontados no passado como motivo para não indicação desse tipo de tratamento. Entre os anos de 2004 e 2010, muitas mulheres abandonaram a TH devido a esses temores, o que provocou uma queda na demanda e desinteresse da indústria farmacêutica em investir nessa área e resultou até na retirada de alguns medicamentos do mercado.

Vários médicos também deixaram de prescrever a TH, o que impactou negativamente a saúde óssea das pacientes. "Existe uma percepção negativa de que a terapia hormonal está associada a um risco maior de câncer de mama. Porém, o que as mulheres não percebem é que

"A falta de informação sobre os benefícios duradouros da terapia hormonal pode comprometer a saúde óssea e cardiovascular das pacientes que deixam de optar por ela", diz o Dr. Ricardo Vasconcellos Bruno.

as doenças cardiovasculares são mais letais do que o câncer e podem ser prevenidas com o uso adequado da terapia hormonal", ressalta o Dr. Ricardo.

Contudo, o especialista afirma que há estudos científicos comprovando que, em longo prazo, a TH pode trazer benefícios significativos para a saúde cardiovascular e a densidade óssea, porém muitas mulheres tendem a focar apenas nos benefícios imediatos, como o alívio de sintomas como fogachos, irritabilidade, alterações de humor, secura vaginal e insônia. "É importante que as pacientes tenham uma visão mais ampla dos benefícios em longo prazo da terapia hormonal, não se limitando apenas aos sintomas imediatos do climatério. A falta de informação sobre os benefícios duradouros pode comprometer a saúde óssea e cardiovascular das pacientes que deixam de optar pela terapia hormonal", analisa o diretor da Sobrac.

Mas, se outrora a TH foi criticada e até desestimulada, hoje os ventos voltaram a soprar a favor dela. Em maio, durante o XIII Congresso Brasileiro de Climatério e Menopausa da Sobrac, foi publicado um novo consenso nacional sobre o uso da TH no climatério. "O Congresso teve recorde de inscrição, com cerca de 1.700 interessados, o que mostra o quanto os médicos estão se atualizando e querendo voltar a fazer a prescrição da terapia hormonal com segurança a fim de atender a procura das pacientes", analisa o Dr. Ricardo.

Para o ginecologista **Dr. César Eduardo Fernandes**, professor titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) e presidente da CNE de Osteoporose da Febrasgo e presidente da Associação Médica Brasileira (AMB), esse movimento a favor da prescrição da TH para prevenir osteopenia e proteger a saúde das mulheres é muito positivo. "Nós sabemos que as mulheres começam a perder massa óssea mesmo nas cercanias da menopausa, antes de chegar à menopausa, o que se acentua sobremaneira nos primeiros cinco anos de pós-menopausa. Logo, é racional e plausível biologicamente que a terapêutica hormonal possa atenuar essa velocidade de perda e impedir o estabelecimento do comprometimento da microarquitetura óssea, minimizando, portanto, a fragilidade óssea dela decorrente", expôs o ex-presidente da Febrasgo (gestão 2016-2019).

Ele reafirma que hoje está bem estabelecido que o risco de câncer de mama não é impedimento para o uso da terapêutica hormonal no climatério e menopausa. "Ademais, nos primeiros anos de pós-menopausa, não há tratamento melhor para a prevenção de fraturas do que a terapêutica hormonal."

Além da Febrasgo e da Sobrac, importantes sociedades médicas no Brasil e no mundo preconizam a TH, como a *North American Menopause Society* (NAMS). "O nosso trabalho agora tem sido mobilizar os demais especialistas, não ginecologistas, a adotarem essa terapêutica hormonal, uma vez que eles também encontram pacientes no período da peri e pós-menopausa, embora a eles – é importante lembrar – sejam encaminhados os casos mais graves de pacientes com múltiplas fraturas ou com elevado risco de fraturas. Nesses casos, devem ser consideradas outras alternativas terapêuticas", pontua o Dr. César.

Portanto, no que tange à prevenção de fraturas, entende-se que o climatério é semelhante a uma janela de oportunidade. "Não há alternativa melhor do que a terapêutica de reposição hormonal para reduzir o risco de perda de massa óssea, ressalvadas as mudanças de hábitos de vida, como fim do sedentarismo, da pouca ingestão de cálcio, dos baixos níveis de vitamina D etc.", afirma o presidente da CNE de Osteoporose.

INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

Vale ressaltar que a TH não é o único tratamento para mulheres climatéricas, mas, sim, uma opção com muitos benefícios, como aqueles já apontados pelos entrevistados.

A terapia de reposição hormonal é liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a prevenção da perda óssea e tratamento dos sintomas da peri e menopausa. No entanto, recentemente a Anvisa proibiu o uso de implantes hormonais sem embasamento científico, gerando preocupações em relação à segurança desses tratamentos.

Nesse cenário, o Dr. Ricardo ressalta a importância de os ginecologistas apresentarem opções seguras de TH para suas pacientes e conversarem com elas sobre os benefícios e riscos de cada tratamento, permitindo

“É racional e plausível biologicamente que a terapêutica hormonal possa atenuar a velocidade de perda óssea e impedir o estabelecimento do comprometimento da microarquitetura óssea”, destaca o Dr. César Eduardo Fernandes.

que elas façam uma escolha consciente sobre seu tratamento, afinal, o tipo de terapia é uma opção, e não uma obrigatoriedade. A TH é indicada para mulheres com sintomas vasomotores, síndrome geniturinária da menopausa, prevenção e tratamento de perda de massa óssea e hipoestrogenismo prematuro. “Além disso, a terapia hormonal retarda o uso de outras medicações, como os bisfosfonatos e o denosumabe, que poderão ser prescritos mais tardiamente”, expõe.

O Dr. César corrobora que a TH, quando iniciada no momento oportuno, deveria ser mais indicada do que os bisfosfonatos e o denosumabe, pois, “em geral essas drogas têm alguns efeitos colaterais sérios e, muitas vezes, não se faz uso delas por tanto tempo. Por isso, é importante que se inicie a terapêutica hormonal e que se acompanhem essas mulheres”.

Já as contraindicações são: câncer de mama, doença cardíaca coronariana, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, sangramento uterino de causa desconhecida, doença hepática grave, câncer de ovário (células da granulosa, adenocarcinoma seroso de baixo grau e adenocarcinoma endometrioide) e câncer endometrial (com exceção daqueles de baixo grau, estádio I e histerectomizada).

Outro ponto importante de se destacar é o tempo de duração da TH com foco na saúde dos ossos da mulher. A Dra. Maria Célia explica que as orientações clássicas de TH devem ser iniciadas antes da mulher completar 10 anos de pós-menopausa ou até antes dos 60 anos de idade.

Vale ressaltar que não existe período máximo para o uso da TH. “Isso tem que ser individualizado para cada paciente, sempre informando-as sobre os benefícios e riscos da continuidade, bem como da interrupção da terapia. Juntos, médico e paciente tomam a decisão de continuar ou interromper a TH”, pondera o Dr. César.

COMO DEVE SER A ABORDAGEM DA MULHER NO CLIMATÉRIO PARA O TRATAMENTO DA SAÚDE ÓSSEA

Mulheres no climatério devem ter uma abordagem específica para a saúde óssea, conforme explica a médica reumatologista **Dra. Vera L. Szejnfeld**, professora adjunta da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e membro da CNE de Osteoporose da Febrasgo. Além da perda de massa óssea nessa fase da vida, as dores articulares também são frequentes e podem ser resultado do hipoestrogenismo causado pela menopausa.

A Dra. Vera ressalta a importância de identificar essas dores, que podem ser confundidas com outras doenças reumatológicas, como fibromialgia ou artrite reumatoide, e a necessidade de fazer o diagnóstico diferencial. “Essas dores podem ser resultado da queda hormonal na menopausa, devido à presença de receptores de estrogênio na cartilagem, na articulação e no músculo”, expõe a médica, que também é membro da Diretoria Executiva da Sociedade Brasileira de Reumatologia (gestão 2024-2026).

A perda óssea acelerada é um problema comum entre as mulheres na faixa etária de 50 a 55 anos, colocando-as em alto risco de fraturas. Por isso, é essencial realizar exames como densitometria óssea e aplicar o FRAX. No caso de uma paciente com osteopenia e baixo risco de fraturas, a conduta será diferente daquela com uma paciente com alto risco de fraturas. A Dra. Vera destaca que “a TH pode ser indicada para alívio dos sintomas do climatério, como insônia, fogachos e incontinência urinária, além de ser benéfica para os ossos, prevenindo fraturas”.

Em casos de osteopenia com baixo risco no FRAX e ausência de sintomas climatéricos, a paciente pode ser orientada apenas a consumir cálcio e vitamina D e a praticar exercícios. Já em casos de osteopenia com alto risco de fraturas, mesmo sem sintomas, a terapia de reposição hormonal pode ser indicada como forma de prevenção e tratamento da perda óssea. “Nesses casos, é importante que o reumatologista encaminhe a paciente para o ginecologista, para iniciar o tratamento", diz.

Em pacientes com osteoporose densitométrica, mesmo sem sintomas, também pode ser considerada a terapia de reposição hormonal, desde que não haja contraindicações. Caso contrário, outras opções de tratamento devem ser avaliadas. A Dra. Vera enfatiza que a terapia de reposição hormonal não é apenas para a prevenção, mas também para o tratamento da osteoporose,

"A reposição hormonal pode ser uma opção eficaz na redução do risco de fraturas em pacientes com osteopenia, que não foram selecionadas especificamente por terem osteoporose", declara o Dr. Ben Hur Albergaria.

proporcionando ganho de densidade óssea e redução do risco de fraturas.

No entanto, a reumatologista alerta sobre as limitações no tratamento, especialmente em pacientes com alto risco de fraturas, como aquelas com osteoporose e fraturas recentes de punho, coluna ou fêmur. Nesses casos, ela sugere anabólicos seguidos de antirreabsortivos, em vez da reposição hormonal.

Em pacientes após a menopausa que, durante o tratamento com terapia de reposição hormonal, apresentem perda de massa óssea, pode ser indicado o uso de bisfosfonatos, que atuam diretamente no osso. Nesse caso, a terapia de reposição hormonal deve ser mantida devido aos seus outros benefícios. Fora essa situação, a combinação de terapia de reposição hormonal com bisfosfonatos não é recomendada, pois os estudos demonstraram que a associação não proporciona resultados superiores ao uso isolado de cada um.

Pode ser repetitivo, mas é imperativo apontar a importância de uma abordagem individualizada e baseada em evidências científicas para o tratamento da osteoporose, destacando a necessidade de um acompanhamento médico especializado para orientar as melhores opções terapêuticas para cada paciente.

"Acreditamos que os ginecologistas sejam plenamente capacitados para acompanhar suas pacientes em relação à terapia de reposição hormonal, bem como se necessitarem de outros medicamentos, como denosumabe ou bisfosfonatos. Contudo, sugerimos que, quando houver pacientes com risco muito alto de fraturas, elas possam ser encaminhadas para nós, reumatologistas, para que possamos gerenciar o uso de medicamentos anabólicos de forma adequada", sugere a Dra. Vera.

CAPACITAÇÃO MÉDICA

O terceiro avanço diz respeito à capacitação dos médicos para que possam ter segurança ao indicar e prescrever a TH. Nesse sentido, a Febrasgo, por meio de suas comissões especializadas, principalmente a de Osteoporose e a de Climatério, produz conteúdo voltado aos médicos, *lives* e painéis no Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia (CBGO). "Esse é um trabalho contínuo da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose. Muito já foi feito, mas certamente ainda existem diversas dúvidas que precisam ser sanadas, daí a importância dos programas de educação continuada serem incentivados", ressalta o Dr. César.

Ele finaliza com o seguinte ditado: as mulheres nascem através da bacia de outra mulher e, infelizmente, grande parte falece por conta de uma fratura da sua própria bacia. "Esse ditado resume a gravidade das fraturas osteoporóticas. É papel do ginecologista atuar na prevenção.

EM RESUMO

A avaliação da saúde óssea deve ser iniciada na consulta da mulher climatérica, a partir dos 40 anos. O ginecologista deve recomendar a mudança de estilo de vida, que irá melhorar a saúde óssea de sua paciente. Com esse objetivo, ele deve:

- Conscientizar a mulher sobre os fatores de risco para perda de massa óssea e incentivá-la a combatê-los se eles forem modificáveis;
- Sugerir que a mulher fumante abandone o tabagismo;
- Incentivar a mulher a realizar exercício físico, associando caminhada a exercícios físicos aeróbicos e de sustentação de peso para fortalecimento muscular e contra resistência, o que poderá evitar, também, a sarcopenia;
- Recomendar uma alimentação rica em cálcio e, se necessário, suplementação com cálcio;
- Orientar a exposição solar, três vezes por semana, no período entre 10 e 16 horas, e, se não for possível, especialmente em casos de baixos níveis plasmáticos de vitamina D, prescrevê-la;
- Informar a paciente de que os riscos de queda aumentam com o envelhecimento e conversar sobre os cuidados com a sua prevenção;
- Prescrever terapia hormonal, se houver indicação.

Diretoria da Anago aprova Estatuto Social

Documento foi deferido por unanimidade em assembleia geral e estabelece tanto as finalidades da Academia quanto as atividades dos membros titulares

Por Letícia Martins

Após meses de trabalho, a diretoria da Academia Nacional de Ginecologia e Obstetrícia (Anago) realizou, no dia 12 de novembro, a primeira assembleia geral para tratar exclusivamente da definição do Estatuto Social da instituição. O documento, construído com o auxílio de assessoria jurídica e com a participação ativa dos acadêmicos titulares, foi aprovado por unanimidade, marcando outro momento histórico da ainda jovem Anago.

Tendo como principal objetivo reger as atividades da Academia, o estatuto reflete as finalidades da Anago em promover estudos, divulgação e publicação da história da ginecologia e obstetrícia no Brasil. Ademais, ele visa mostrar a transparência de gestão em consonância com o ordenamento jurídico e com a legalidade de todas as ações dessa instituição.

Por isso, explicou o presidente da Anago, Dr. César Eduardo Fernandes, o processo de elaboração do Estatuto Social da Anago foi árduo e demandou longo tempo de trabalho e dedicação intensa da equipe responsável para que se obtivesse um documento respeitado e aprovado por todos os pares. "Estamos bastante satisfeitos com o resultado final do estatuto, que guarda absoluta sintonia com o propósito principal da Anago, que é promover o estudo, a divulgação e a publicação da história da ginecologia e obstetrícia no Brasil, uma das principais especialidades médicas do país, sempre envolvida na atenção à saúde da população, particularmente das gestantes", declarou.

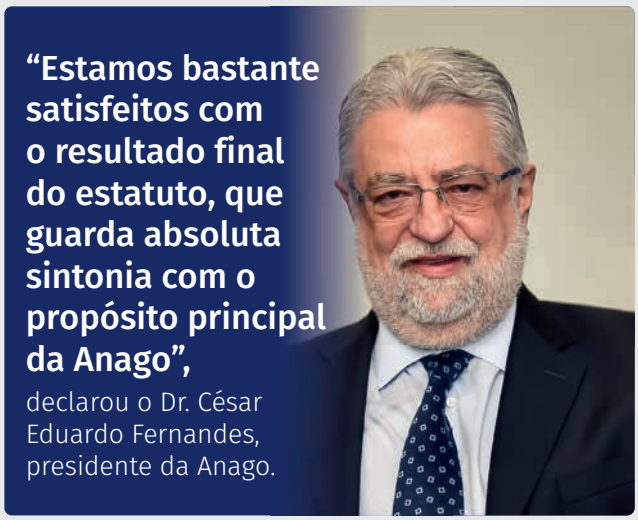
Além do assessoramento jurídico, a equipe buscou inspiração em modelos bem-sucedidos e cristalizados de academias de medicina existentes no Brasil e no mundo. "Tudo isso exigiu tempo e esforço de muitas pessoas. Por essa razão, quero agradecer a todos os acadêmicos que participaram dessa construção e elaboraram um estatuto muito apropriado para as finalidades da Anago", agradeceu o patrono e titular da cadeira nº 17.

RESPONSABILIDADES DOS ACADÊMICOS

A Anago é composta por 30 acadêmicos das cinco regiões brasileiras, que representam as diferentes áreas de atuação da ginecologia e obstetrícia. A partir de agora, eles serão regidos pelo estatuto, que determina as orientações sobre as atividades dos membros titulares, como, por exemplo, participar das promoções de eventos da Anago, colaborar com as iniciativas apoiadas pela Academia e prestigiar a diretoria nas suas ações.

"Os acadêmicos podem desempenhar cargos e funções para os quais foram designados e, dessa forma, fazer com que a Academia possa crescer e cumprir com a sua missão", sublinhou o presidente da Anago.

Na visão do Dr. César, além da finalidade básica da Anago, que é ser guardiã da história da ginecologia e obstetrícia no Brasil, a Academia pretende colaborar com a produção de conteúdo filosófico, de atitudes e de proposições que facilitem a continuidade de uma política em prol da ginecologia, da obstetrícia e da



saúde da mulher, sempre em apoio aos indivíduos e instituições que participem desses princípios comuns e em congruência com eles.

"Um dos pontos relevantes incluídos no estatuto são as homenagens e honrarias a pessoas, entidades e instituições que se destacam ou se destacaram na promoção da saúde da mulher, bem como incentivar o estudo da ética médica, os preceitos de bioética mormente na área de saúde da mulher, os direitos sexuais e reprodutivos, entre tantos outros pontos básicos", afirmou o Dr. César.

Dar suporte científico, técnico e filosófico, prestar consultoria, aconselhamento e assessoramento junto com órgãos governamentais, organizações não governamentais e outras entidades cujo propósito e missão estejam previstos no estatuto social da Anago também são pontos de destaque do documento.

anago
Academia Nacional de Ginecologia e Obstetrícia

Para consultar o estatuto social da Anago, acesse o *site* da academia:

www.anago.org.br

REGISTRANDO A HISTÓRIA DA GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Nesses primeiros 18 meses de existência, a Anago está se organizando, encontrando os seus caminhos e definindo as suas atividades. A que pese o pouco tempo de fundação, a Academia já avançou muito. Este espaço fixo na revista *Femina*, por exemplo, é exemplo do comprometimento da Anago em atualizar, inspirar e levar ao conhecimento os ginecologistas e obstetras tanto sobre a importância da especialidade quanto sobre os profissionais que fizeram e fazem parte dela.

Em junho, também ocorreu o lançamento do livro sobre a história da ginecologia e obstetrícia nacional, que foi destaque na edição de agosto de *Femina* e está disponível gratuitamente no *site* da Anago. "Foi um livro absolutamente trabalhoso, mas que nos orgulha muito, pois registra um conteúdo histórico, não encontrado em nenhuma outra publicação anterior, portanto, um marco na história da ginecologia e obstetrícia e o grande feito da Academia até o momento", avaliou o Dr. César.

O futuro da Anago está em pleno planejamento. O foco agora é a participação no 62º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia (CBGO), promovido pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e que ocorrerá de 14 a 17 de maio de 2025 no Rio de Janeiro.

No CBGO, a Anago terá duas mesas próprias para discutir temas como a história e a tradição da tocoginecologia no país, conteúdos éticos e aspectos políticos e filosóficos relacionados à saúde da mulher.

Além disso, a Anago planeja fazer reuniões bimestrais para os acadêmicos, abordando temas específicos sobre a história e as perspectivas da especialidade de ginecologia e obstetrícia. "A ideia é consolidar o modo de ser da associação, que em breve terá uma identidade bem definida. Nossa Academia está em constante evolução, buscando fortalecer a área da saúde da mulher e promover discussões relevantes para a sociedade. O compromisso da Anago é estar sempre atualizada e atuante no cenário da ginecologia nacional", finalizou o Dr. César Fernandes.

Novo livro “Ginecologia baseada em evidências” reforça práticas médicas comprovadas

Editado pelo Dr. Edmund Chada Baracat, a segunda edição da obra apresenta protocolos atualizados e práticos, contribuindo para a formação de médicos e aprimorando o cuidado com as pacientes

Por Letícia Martins

As *fake news* ganharam uma dimensão absurda com a internet e, mais do que nunca, é preciso acessar materiais que tenham a garantia de informações confiáveis e baseadas em evidências científicas. Essa premissa é importante principalmente para a área médica, que lida diariamente com milhões de vidas.

Nesse cenário, a editora Atheneu lançou a segunda edição do livro “Condutas em Ginecologia Baseadas em Evidências – Protocolos Assistenciais da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas – FMUSP”, integralmente revista, ampliada e atualizada com referências médicas robustas, voltada especialmente para ginecologistas, obstetras, residentes, médicos de família, clínicos e estudantes de Medicina, mas que pode ser lida por qualquer profissional interessado no tema.

O lançamento aconteceu de forma presencial em duas ocasiões: em agosto, durante o Congresso da Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo (Sogesp), e em outubro, em evento realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

O livro tem como editor o ginecologista e obstetra Dr. Edmund Chada Baracat, professor titular da disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP, após concurso realizado em 2005, que trilhou uma longa carreira acadêmica, teve cargos em instituições renomadas e conquistou diversas premiações no seu currículo. O Dr. Baracat ainda se destaca pela publicação de mais de 550 artigos em periódicos, além da colaboração em mais de 250 capítulos em livros, quase 900 trabalhos em anais de congressos e edição de 16 livros.

Com esse calibre, ele esteve à frente da edição desta obra, ao lado do coeditor Dr. José Maria Soares Júnior, 18 editores associados e 108 colaboradores. Foram cerca de seis meses para produzir o conteúdo. “Cada editor associado ficou responsável por uma seção junto com a sua equipe de colaboradores, com foco principalmente em diagnóstico e tratamentos, sempre procurando incluir algoritmos diagnósticos e terapêuticos”, explicou o Dr. Baracat.

Dr. Edmund Chada Baracat

O livro apresenta os protocolos assistenciais da atualidade praticados na Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da FMUSP e descreve generosamente as melhores tomadas de decisões centradas no diagnóstico e tratamento.

Dividido em 12 partes (1 – Ginecologia Geral, 2 – Ginecologia da Infância e Adolescência, 3 – Patologia do Trato Genital Inferior, 4 – Ginecologia Oncológica, 5 – Uroginecologia e Defeitos do Assoalho Pélvico, 6 – Ginecologia Endócrina, 7 – Climatério, 8 – Reprodução Humana, 9 – Endometriose, 10 – Urgências, 11 – Mastologia e 12 – Planejamento Familiar), o livro teve a primeira edição lançada em 2016 e, agora repaginado, “ficou prático e de fácil consulta às condutas terapêuticas, diagnósticos e tratamentos de maneira geral”, declarou o médico.

“Como professor universitário e pesquisador, é muito gratificante fazer parte deste livro de condutas em ginecologia, no qual divulgamos nossas experiências e nossas condutas. Estou há mais de 40 anos militando na ginecologia, e esse é o conhecimento de anos acumulados a que os colegas poderão ter acesso nessa leitura, além de todo o protocolo clínico que já é aprovado e aceito na prática”, declarou o Dr. Baracat.

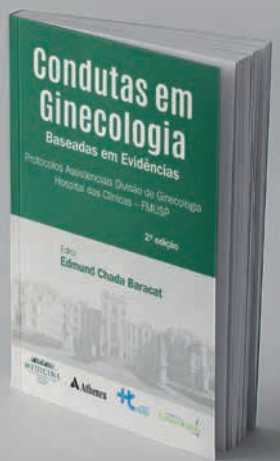
Ele ainda ressaltou que a obra é um trabalho de toda a equipe, que se empenhou para apresentar a melhor versão para cada capítulo. “Todos nós nos esmeramos na confecção deste livro, nas diferentes sessões, para que ele possa realmente ser adotado nas consultas e para trazer uma nova visão para os profissionais na nossa área”, finalizou.

“***Condutas em Ginecologia Baseadas em Evidências – Protocolos Assistenciais da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas – FMUSP***”

122 capítulos; 1.064 páginas

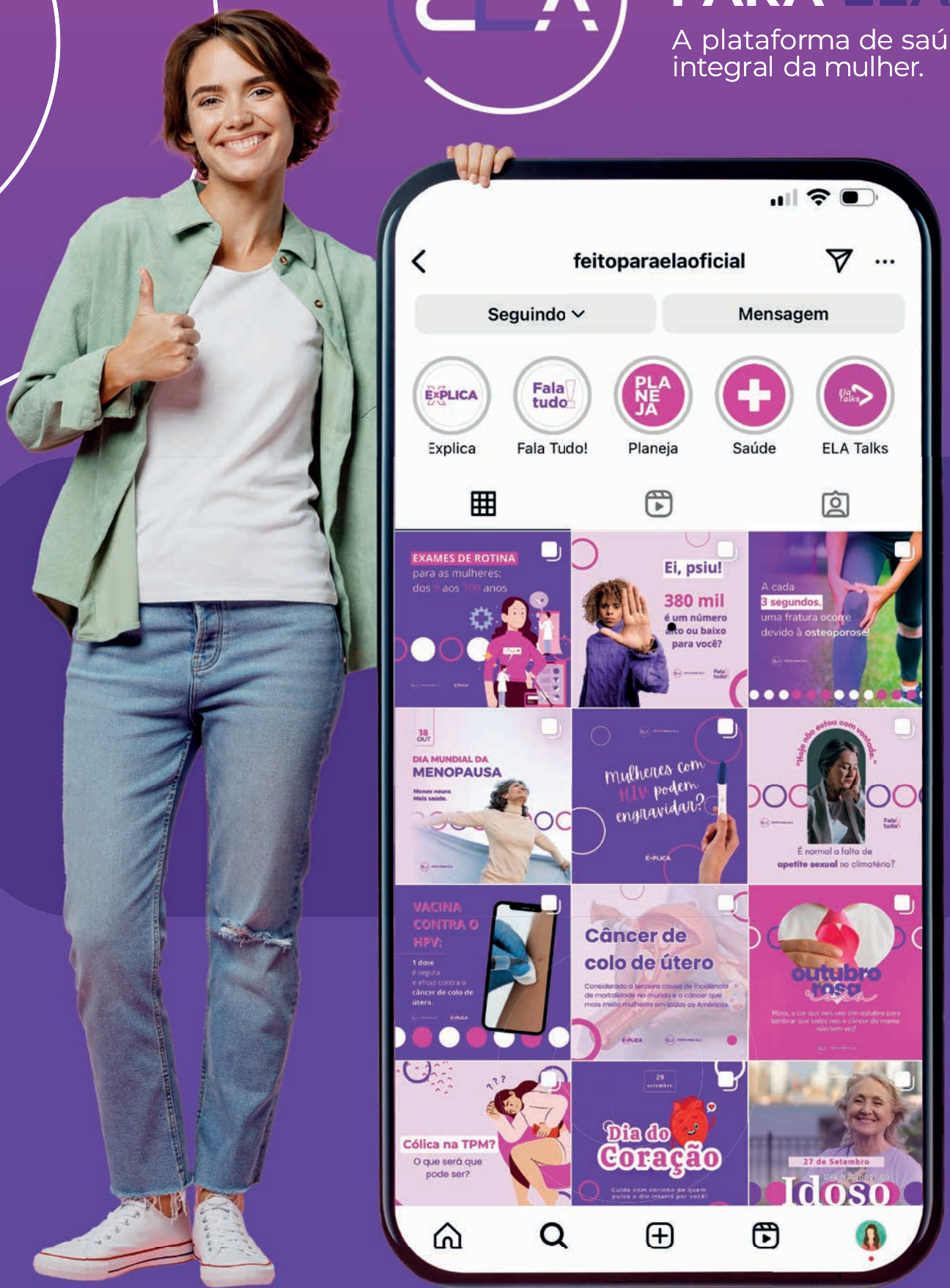
Editor: Edmund Chada Baracat
Editora: Atheneu

Onde adquirir:
https://www.atheneu.com.br/condutas-em-ginecologia-baseadas-em-evidencias-2-edicao



FEITO PARA ELA

A plataforma de saúde integral da mulher.



Sua paciente muito bem informada!

Criada pela Febrasgo, a plataforma digital FEITO PARA ELA publica informação confiável e segura sobre saúde feminina.

Se por um lado a internet tem papel importante como fonte de informação, por outro, ela facilita o compartilhamento de *fake news*. Com o objetivo de combater a desinformação e divulgar conteúdo confiável, a Febrasgo criou o **FEITO PARA ELA**, uma plataforma digital sobre saúde integral da mulher.

No *site* e nas redes sociais do **FEITO PARA ELA**, há muitas matérias e entrevistas sobre bem-estar e saúde, planejamento familiar, maternidade, prevenção de doenças, comportamento, carreira, entre outros temas fundamentais à vida da mulher brasileira.

Os textos são escritos com linguagem leve e acessível, afinal, o objetivo é dialogar com todas as mulheres, independentemente do perfil. Cada matéria publicada na plataforma é apurada com responsabilidade e aprovada pela diretoria e especialistas membros das Comissões Nacionais Especializadas da Febrasgo.

Os temas são pautados nas principais dúvidas das pacientes, como estas duas que destacamos abaixo.

Gestantes e puérperas devem redobrar os cuidados para prevenir trombose

Na gravidez, o risco de ter trombose aumenta de 5 a 10 vezes, enquanto no pós-parto, é 30 vezes maior.

É importante que as gestantes saibam disso e sejam avaliadas para o risco de trombose, bem como orientadas sobre como prevenir a doença, principalmente se estiverem hospitalizadas..

O *site* Feito Para Ela traz essas informações sobre trombose. Escaneie o *QR code* com o seu *smartphone* e indique essa matéria para as suas pacientes!

O que falar e o que não falar para uma mulher que está tentando engravidar?

Na intenção de ajudar, muitas pessoas fazem comentários ou perguntas que deixam a tentante e/ou o casal em situação desconfortável.

Nesta matéria, entrevistamos uma mulher que ouviu frases sem nenhum embasamento científico durante o período em que tentava engravidar até o diagnóstico da infertilidade.
A reportagem traz orientações de como as pessoas podem ajudar de verdade.

A plataforma **FEITO PARA ELA** precisa de você para crescer e se tornar mais conhecida. Então, acesse o *site*, siga as redes sociais do Feito para Ela e indique-os para suas pacientes.

Vamos levar informação segura e de qualidade às mulheres brasileiras!

FEITO PARA **ELA** – Recomendar a leitura é bom para a saúde!

Santa Catarina de olho nos jovens médicos

Federada investe em eventos e parcerias para manter relacionamento com os novos profissionais da área

Por Letícia Martins

As federadas possuem papel especial e muito importante dentro da comunidade médica: levar atualização os profissionais locais e contribuir regionalmente para o crescimento da especialidade. No Sul no Brasil, em Santa Catarina, essa ideia é realidade graças ao trabalho incansável da Associação de Obstetrícia e Ginecologia de Santa Catarina (Sogisc), filiada à Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

Fundada em 1999, na gestão 2024-2026, ela é presidida pelo ginecologista e obstetra Dr. Mário Júlio Franco. Com formação no Rio de Janeiro, ele migrou para a capital catarinense há mais de 20 anos e, desde então, atua em Santa Catarina e faz parte da Sogisc. A seguir, conheça a história e atuação desse profissional e os desafios da Federada.

Dr. Mário Júlio Franco

Femina: Como começou a sua história com a Sogisc?

Dr. Mário Júlio Franco: Eu me graduei pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro e fiz a residência médica e o mestrado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Há cerca de 20 anos, mudei-me para Florianópolis e trouxe o meu vínculo federal da maternidade-escola da UFRJ para o Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), trabalhando com gestação de alto risco, perinatologia e medicina fetal, na coordenação estrutural do serviço de medicina fetal do hospital universitário na preceptoria dos residentes da Ginecologia e Obstetrícia (GO) e também na Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Paralelamente, entrei concursado como professor assistente para o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFSC.

Femina: A diretoria da Sogisc foi renovada em janeiro para a gestão 2024-2026. O que o motivou a assumir esse desafio?

Dr. Mário Júlio Franco: Por conta do meu vínculo federal no Hospital Universitário, sempre tive contato com colegas e professores que participavam das diretorias anteriores. Atuo há 15 anos na diretoria da Sogisc, em cargos relacionados à área científica, porém esta é a primeira vez que assumo a presidência, acreditando ser evolução natural num grupo que está sempre presente e atuante na Sogisc. Santa Catarina é um estado com excelentes profissionais e professores distribuídos por todas as regiões, e temos muito carinho para com a nossa federada. Confesso que é um desafio para mim, na medida da extrema competência dos meus predecessores, em capitanear a Sogisc ao longo dos próximos anos.

Femina: Pelo visto, a Sogisc tem uma diretoria unida e forte. Qual o principal objetivo dela nesta gestão?

Dr. Mário Júlio Franco: Nossa meta é seguir os passos da Sogisc desde sua fundação, sempre muito atenta aos rumos da saúde da mulher catarinense, com a medicina em GO da melhor qualidade, promovendo a medicina baseada em evidências e a socialização e união entre os associados do nosso estado, sem esquecer da defesa profissional do médico em Santa Catarina. Estamos cientes de que há muito trabalho pela frente, mas, ao longo desses anos, temos observado que a nossa sociedade, com apenas 25 anos de fundação, não para de crescer. Trazer os mais jovens para a Sogisc é um objetivo importante, desde as ligas universitárias até o residente.

***Femina:* Quais são as iniciativas de destaque da Sogisc?**

Dr. Mário Júlio Franco: Destacamos três ações de cunho voltado ao ensino e à troca de experiências: a primeira delas é o Café com Especialista, encontro presencial com café da manhã seguido de debate informal. Temos o Conecta Residência, evento *online* periódico no qual o serviço de residência em GO prepara um caso clínico com discussão posterior. O terceiro evento trata-se de uma série de *podcasts*, o Talk Go, em que um *expert* fala sobre determinada questão científica e pontual. Essas ações têm causado impacto bastante positivo entre os nossos associados.

***Femina:* Quais outros projetos a Sogisc desenvolve atualmente?**

Dr. Mário Júlio Franco: Este ano participamos ativamente junto com o Ministério Público do Estado de Santa Catarina na elaboração de uma nova cartilha de orientação sobre violência obstétrica, algo de extrema importância para situar o entendimento de nossa sociedade nas melhores práticas obstétricas no estado. A Sogisc também se alinhou à Sociedade Brasileira de Mastologia em um *workshop* multidisciplinar sobre aleitamento materno. No âmbito da perinatologia, fizemos este ano uma parceria com o Hospital Universitário, promovendo um curso interdisciplinar de atualização sobre paliativismo perinatal, perdas perinatais e luto. Por fim, promovemos recentemente nosso curso teórico-prático de parto operatório e emergências obstétricas, que tem sido também um sucesso entre os colegas. Esse curso conta com o apoio do Conselho Regional de Medicina de Santa Catarina. Para o ano, estamos montando bases para mais dois *workshops*: um de ginecologia e outro de obstetrícia. Seremos anfitriões de nosso querido Congresso Sul-Brasileiro em 2026.

***Femina:* A Sogisc foi fundada há duas décadas e meia. Como o senhor avalia a quantidade de associados e o envolvimento deles nas atividades da Federada?**

Dr. Mário Júlio Franco: Nossa ideia é sempre trazer os mais jovens para a associação. É mais difícil para o médico recém-formado e residente entender a importância da Sogisc e da Febrasgo em sua carreira profissional. É trabalho constante, contínuo, e o resultado vem com o tempo. É nossa meta deixar esse legado aos mais novos. Não deixamos de lado a oportunidade de estreitar o convívio social entre nossos associados.

***Femina:* Quais desafios a Sogisc enfrenta na saúde da mulher em Santa Catarina?**

Dr. Mário Júlio Franco: Considero que Santa Catarina tem uma excelente cobertura do Sistema Único de Saúde (SUS) e entendo que, nesse contexto, a saúde da mulher catarinense vai bem, com uma ou outra questão pontual. Tivemos problemas com mortes maternas por H1N1, por exemplo, que é algo relacionado ao nosso clima na serra. Observamos eventuais problemas relacionados ao número de leitos em unidade de terapia intensiva neonatal em algumas regiões do nosso estado. No mais, temos verificado e ajudamos a monitorar toda a assistência à mulher catarinense nos órgãos competentes. A oncologia ginecológica está bem, porque percebemos que o fluxo de pacientes referenciadas tem funcionado. Estamos caminhando no melhor rumo possível dentro da realidade de um país de dimensões continentais onde ainda temos, infelizmente, muitas desigualdades.

***Femina*: O que é ser um ginecologista obstétrico hoje no Brasil e qual o seu papel no associativismo médico?**

Dr. Mário Júlio Franco: Entendo o associativismo como fundamental em nosso desenvolvimento profissional, ainda mais em uma especialidade médica tão plural como a GO. São diversas subespecialidades correlatas dentro do âmbito da saúde da mulher. Nesse sentido, a Febrasgo vem desenvolvendo trabalho de excelência, unindo a nossa classe, mantendo o nível elevado de conteúdo científico por meio das comissões nacionais especializadas, publicações oficiais, *guidelines* e congressos, além de proteger nossos interesses profissionais dentro de uma medicina ética, isenta, plural e de qualidade. Seguimos monitorando eventuais más práticas e a difusão de desinformação pelas redes sociais, valorizando, assim, o bom profissional. Somente com o esforço coletivo da Febrasgo e de suas federadas, manteremos a excelência no atendimento integral à saúde da mulher brasileira. Juntos somos mais fortes! Agradeço a oportunidade de falar aqui sobre nossa querida Sogisc, já convidando a todos para nosso Congresso Sul-Brasileiro no segundo semestre de 2026.

Nova área do portal da Febrasgo

FLUXOGRAMA INTERATIVO

1 O QUE É ?

O **FLUXOGRAMA INTERATIVO** é uma peça chave para determinar a sequência de atendimento, através de uma representação gráfica CLICÁVEL que demonstra a direção do fluxo das atividades relacionadas ao atendimento de uma paciente.

2 IMPORTÂNCIA

O **FLUXOGRAMA INTERATIVO** é útil para estabelecer um diagnóstico ou conduta de forma ágil, a partir dos sintomas relatados pela paciente.

3 PROBLEMAS QUE AJUDA A RESOLVER

- Falta de padrão no atendimento
- Falta de conhecimento a respeito dos papéis dos envolvidos na atividade
- Atrasos nos diagnósticos e retrabalhos

4 COMO VAI FUNCIONAR?

A partir do estado físico em que se encontra a paciente e a cada clique você será orientado a uma continuidade de ações. Você deverá clicar nos "botões" que irão te direcionar às informações sequenciais e a conduta ideal.

Clique nos botões "Sim" ou "Não", e serão sugeridas ou não próximas etapas da atividade. Além disso, serão demonstrados através de imagens ( ) ou vídeos ( ) exemplos relacionados a prática clínica ou cirúrgica do assunto em questão. Clique também para visualizar na tela do seu celular ou computador.

Confira as publicações em nosso portal!

www.febrasgo.org.br/febrasgo-online/fluxogramas

febrasgo
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Análise do cenário prático das residências de Ginecologia e Obstetrícia no estado de São Paulo em 2023

Alexandre Massao Nozaki[1*], Vitor Henrique de Oliveira[2*], Ana Beatriz Venci Gonzalez[2*], Gabriela Asenjo Seoanes Wright[3*], Cassiano de Sousa Coutinho[4*], Monique Minari[5*], Gabriela Haiashida Diogo[6*], Barbara Gomes Maya[7*], Maria Paula Ferreira[8*], Bruna Rodrigues Godoy[9*], Caio Gomes Reco[10*], Maria Luiza Braga Leal[1*], Luisa Gracio Ferreira Sartori[11*], Fernanda Arruda Mendonça[12*], Ana Carolina Paim Guimarães[13*], Caroline Gonçalves Teixeira Felix[14*]

Descritores

Residência médica; Ginecologia e obstetrícia; Carga horária

Keywords

Medical residency; Gynecology and obstetrics; Workload

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil.
2. Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil.
3. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
4. Hospital Municipal Dr. José de Carvalho Florence, São José dos Campos, SP, Brasil.
5. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
6. Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.
7. Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brasil.
8. Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil.
9. Hospital Electro Bonini, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
10. Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros, São Paulo, SP, Brasil.
11. Maternidade da Santa Casa, Hospital Bom Samaritano, São Paulo, SP, Brasil.
12. Faculdade de Medicina de Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.
13. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Sorocaba, SP, Brasil.
14. Hospital Santo Amaro, Guarujá, SP, Brasil.
*Comissão de Residência Médica da Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo.

Autor correspondente:
Alexandre Massao Nozaki
alexandrenozaki@gmail.com

Como citar:
Nozaki AM, Oliveira VH, Gonzalez AB, Wright GA, Coutinho CS, Minari M, *et al*. Análise do cenário prático das residências de Ginecologia e Obstetrícia no estado de São Paulo em 2023. Femina. 2024;52(11):697-700.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o cenário prático das residências médicas em Ginecologia e Obstetrícia no estado de São Paulo em 2023, identificando as qualidades e deficiências no treinamento e formação dos residentes, e oferecendo uma análise das condições de trabalho, carga horária e satisfação dos médicos em formação. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo transversal. Os dados foram coletados a partir do levantamento estatístico de pesquisa anônima realizada por médicos-residentes que participaram do Congresso da Sociedade de Ginecologia do Estado de São Paulo 2023. **Resultados:** Foram obtidas 458 respostas, das quais 89,5% foram de mulheres, com idade entre 25 e 29 anos. Entre os residentes, 66,6% atuam exclusivamente na rede pública de saúde (Sistema Único de Saúde – SUS). Grande parte das instituições oferece prática em centro obstétrico (98,5%), pronto-socorro (91,5%), cirurgia ginecológica (94,3%) e atenção primária em ginecologia (90,4%) e obstetrícia (91,7%). No entanto, foi observada menor prevalência de atividades ambulatoriais em ginecologia (84,7%) e obstetrícia (77,5%). Quanto à carga horária, 63,5% dos residentes trabalham mais de 60 horas semanais. A satisfação quanto à qualidade da formação foi considerada excelente por 38,4%, enquanto 14% consideraram regular. **Conclusão:** Os dados refletem um cenário prático robusto e diversificado, essencial para a formação completa dos residentes. No entanto, a carga horária excessiva e o elevado número de plantões indicam a necessidade de ajustes para garantir que os médicos em formação possam se beneficiar plenamente das oportunidades de aprendizado sem comprometer sua saúde e bem-estar. Recomenda-se a implementação de políticas que promovam melhor equilíbrio entre trabalho e vida pessoal, visando à formação de profissionais competentes e saudáveis.

INTRODUÇÃO

A residência médica é uma modalidade de ensino de pós-graduação destinada ao treinamento supervisionado por profissionais médicos de elevada qualificação ética e profissional em determinada área médica, em regime de dedicação exclusiva. Teve sua origem em 1889 com o médico-cirurgião William Halsted, no *Hospital John Hopkins University*, nos Estados Unidos.

No Brasil, iniciou-se de forma irregular, atendendo às necessidades institucionais de cada serviço, e só se regulamentou a partir da criação da Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM), em 1977. Foi a partir da Lei nº 6.932 que a residência médica foi definida como uma modalidade de ensino médico, conferindo título de especialista na área, reconhecida em todo o território nacional, aos concluintes do programa.[1]

Para que um programa se credencie na CNRM, ele deve atender a todos os pré-requisitos necessários, incluindo um supervisor responsável e um grupo de preceptores, como também uma carga horária mínima em cada setor de atuação. Na residência de ginecologia e obstetrícia, os locais de treinamento devem ser: unidade de internação, ambulatórios gerais e serviço de emergência, centro obstétrico e centro cirúrgico.[2]

Embora a residência médica ofereça inúmeros aspectos positivos, a realidade vivenciada pode, por vezes, ser insatisfatória em relação às expectativas e ansiedades quanto à aquisição de conhecimento e desenvolvimento de habilidades. Assim, este artigo visa avaliar o cenário prático das residências médicas em ginecologia e obstetrícia do estado de São Paulo, segundo a percepção dos residentes entrevistados, e identificar e analisar as qualidades e deficiências no treinamento e na formação dos residentes, de acordo com suas respostas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo transversal, realizado por membros da comissão de residência médica da Sociedade de Ginecologia do Estado de São Paulo (Sogesp), composta por pelo menos um representante médico-residente de cada regional do estado de São Paulo. Os dados foram coletados a partir do levantamento estatístico de pesquisa anônima realizado por médicos-residentes que participaram do Congresso da Sogesp 2023. Questionou-se sobre o cenário prático, a carga horária e a satisfação dos residentes com sua formação. Foram incluídos somente os programas de residência devidamente credenciados no Ministério da Saúde. Os dados obtidos foram organizados em planilhas eletrônicas do *software* Microsoft Excel 2018.

RESULTADOS

Foram registradas 458 respostas, sendo a maioria de participantes do sexo feminino (89,5%) com idade entre 25 e 29 anos e o ano de conclusão da graduação após 2020. Dos respondentes, 5,5% já completaram a residência médica, 39,5% estão no terceiro ano, 33,4%, no segundo ano e 21,6%, no primeiro ano da residência. Quanto aos estágios práticos, 66,6% dos residentes atuam totalmente na rede pública – Sistema Único de Saúde (SUS), 28,6%, predominantemente na rede pública e 4,8% têm estágios divididos entre a rede pública e privada ou totalmente privada (Gráfico 1).

A maioria das instituições oferece prática em centro obstétrico (98,5%), pronto-socorro (91,5%), cirurgia ginecológica (94,3%) e atenção primária em ginecologia (90,4%) e obstetrícia (91,7%). No entanto, os ambulatórios de especialidades em obstetrícia e ginecologia são menos prevalentes, presentes em 77,5% e 84,7% das instituições, respectivamente (Gráficos 2 e 3).

Sobre a carga horária de trabalho, 32,1% dos residentes realizam entre 50 e 75 plantões por ano, 26,6%, mais de 100 plantões anuais e 63,5% trabalham mais do que as 60 horas semanais estabelecidas pelo CNRM (Gráficos 4 e 5). Em relação à percepção dos residentes sobre a

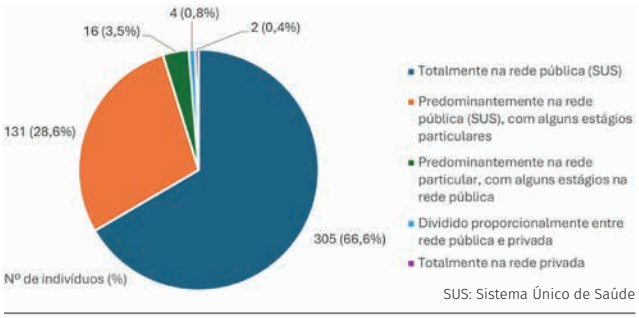


Gráfico 1. Cenário prático das residências médicas de ginecologia e obstetrícia do estado de São Paulo

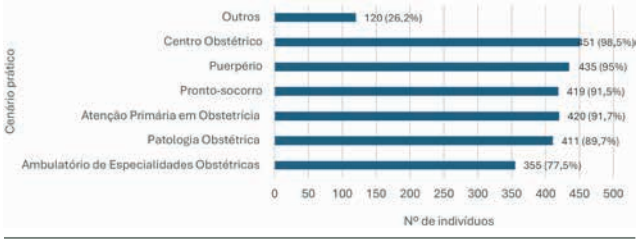


Gráfico 2. Estágios práticos oferecidos em obstetrícia em residências de ginecologia e obstetrícia do estado de São Paulo

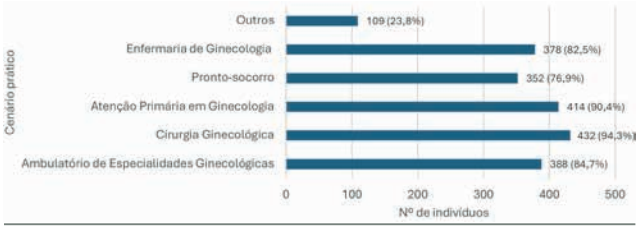


Gráfico 3. Estágios práticos oferecidos em ginecologia em residências de ginecologia e obstetrícia do estado de São Paulo

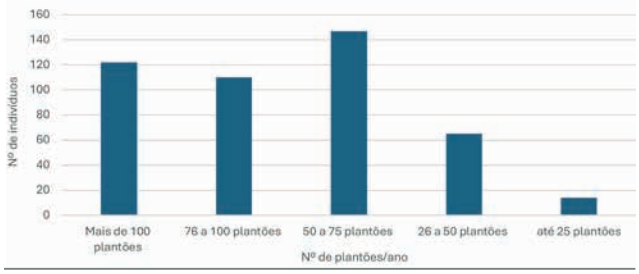


Gráfico 4. Número de plantões realizados anualmente em programas de residência de ginecologia e obstetrícia do estado de São Paulo

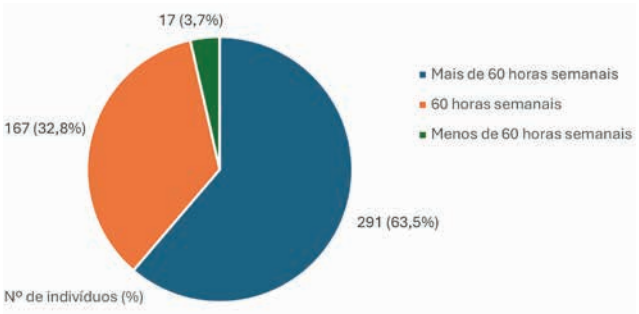


Gráfico 5. Carga horária semanal em programas de residência de ginecologia e obstetrícia do estado de São Paulo

qualidade da formação médica, cerca de 43,9% a consideram muito boa, 38,4% a avaliam como excelente, enquanto 16,4% a classificam como regular.

Todas essas análises foram baseadas nas respostas obtidas pela pesquisa realizada com os residentes.

DISCUSSÃO

Ao longo dos anos, é possível observar uma mudança significativa na distribuição de gênero entre os médicos no Brasil. Em 2020, de acordo com o levantamento demográfico realizado pelo Conselho Federal de Medicina, os homens representavam 53,4% da população médica, enquanto as mulheres eram 46,6%, uma diferença substancial em relação a 1990, quando as mulheres constituíam apenas 30,8% dos médicos. A presença do sexo feminino é ainda maior entre a população mais jovem. Até os 29 anos, a população médica feminina chegou a corresponder a 58,5% do total de médicos no Brasil. Em nossa pesquisa, esse número chegou a quase 90% dos residentes participantes, o que evidencia uma concentração do sexo feminino na especialidade de ginecologia e obstetrícia.[3]

Os resultados da pesquisa sobre o cenário prático da residência médica em ginecologia e obstetrícia no estado de São Paulo fornecem um panorama abrangente das condições de trabalho e da formação prática dos residentes. Esses dados são cruciais para entender o impacto das práticas atuais na qualidade da formação e na saúde mental e física dos médicos.

Entre os estágios práticos, é mais prevalente a atuação apenas em rede pública (66,6%) ou predominantemente na rede pública (28,6%), com uma menor proporção (4,8%) tendo experiências divididas entre a rede pública e a privada. A predominância do setor público na residência médica é descrita na literatura.[4] Sabe-se que atualmente 71,5% dos brasileiros são dependentes do SUS para acesso à saúde. Aprender em um cenário como esse permite compreender melhor as particularidades e desafios da saúde pública no Brasil, incluindo a limitação de recursos e a diversidade socioeconômica dos pacientes. Além disso, a variedade de casos, incluindo situações de alta complexidade e emergência, proporciona aos residentes uma experiência rica e diversificada, essencial para a desenvolvimento de competências abrangentes.[5]

Os estágios práticos abrangem uma ampla gama de áreas, com alta prevalência de prática em centro obstétrico, pronto-socorro, cirurgias ginecológicas e atenção primária. No entanto, a menor prevalência de ambulatórios de especialidades pode indicar uma área que necessita de mais atenção. Esse dado é corroborado em estudos que demonstram pouca prática em atividades ambulatoriais, com grande parte da carga horária destinada a plantões.[6] A formação em ambulatórios é crucial para o desenvolvimento de competências, já que permite o seguimento longitudinal de pacientes, avaliando a

evolução da doença e resposta ao tratamento e o manejo de condições crônicas.

A carga horária de trabalho dos residentes é um ponto de destaque e preocupação. Com 32,1% dos residentes realizando entre 50 e 75 plantões por ano e 26,6% realizando mais de 100 plantões anuais, fica evidente a alta demanda de trabalho. Adicionalmente, 63,5% dos residentes trabalham mais do que as 60 horas semanais estabelecidas pelo CNRM. Essa sobrecarga é corroborada por diversos estudos que utilizaram pesquisas com residentes.[1,6] Foram evidenciadas longas jornadas de trabalho e privação de sono, que levaram ao aumento do estresse, ao esgotamento e à redução da qualidade de vida dos profissionais em formação. Além disso, constata-se que as taxas de *burnout*, depressão, irritabilidade e ansiedade são maiores entre médicos no período da residência.[7,8]

A literatura também aponta que a carga horária excessiva pode comprometer a qualidade do aprendizado e do atendimento ao paciente. A exaustão física e mental resultante de longas jornadas pode levar a erros médicos e afetar negativamente a saúde dos residentes.[9] Desenvolver uma carga horária mais equilibrada, com melhor estrutura organizacional, promovendo ações em nível individual (suporte psicológico), pode melhorar o desempenho, o aprendizado e a satisfação com o programa de residência.[10,11]

CONCLUSÃO

Os dados da pesquisa refletem um cenário prático robusto e diversificado, essencial para a formação completa dos residentes em ginecologia e obstetrícia. Os estágios práticos abrangem várias áreas, com alta incidência de atividades em centro obstétrico, pronto-socorro, cirurgias ginecológicas e atenção primária. Entretanto, a menor frequência de ambulatórios de especialidades sugere uma área que poderia receber mais atenção. A carga horária excessiva e o elevado número de plantões destacam a necessidade de ajustes para garantir que os médicos em formação aproveitem plenamente as oportunidades de aprendizado sem comprometer sua saúde e bem-estar. Recomenda-se a implementação de políticas que promovam melhor equilíbrio entre trabalho e vida pessoal, visando à formação de profissionais competentes e saudáveis.

REFERÊNCIAS

1. Sanchez NR, Rodrigues CI. Evaluation of a medical residency program in gynecology and obstetrics. Rev Bras Educ Med. 2020;44(2):e057. doi: 10.1590/1981-5271v44.2-20190311
2. Ministério da Educação e Cultura. Secretaria de Educação Superior. Comissão Nacional de Residência Médica. Resolução nº 5, de 12 de novembro de 1979. Estabelece normas, duração e carga horária dos programas. 1979 [cited 2018 Sep 12]. Available from: http://portal.mec.gov.br/sesu/arquivos/pdf/CNRM0579.pdf
3. Scheffer M, coordenador. Demografia médica no Brasil 2020. São Paulo: FMUSP: CFM; 2020 [cited 2024 Jul 13]. Available from: https://www.flip3d.com.br/pub/cfm/index10/?numero=23&edicao=5058#page/3
4. Associação Brasileira de Educação Médica. Residência Médica. Cad ABEM. 2004 [cited 2022 Dec 12];7:1-60. Available from: https://website.abem-educmed.org.br/wp-content/uploads/2019/09/CadernosABEM__Vol07.pdf
5. Balejo RD, Mueller V, Alécio GS, Dias TT, Santos Junior JR, Soranz D, et al. Implantação dos programas de Residência de Medicina de Família e Comunidade e Multiprofissional em Saúde da Família de Campo Grande-MS, Brasil. Ciênc Saúde Coletiva. 2024;29(11):e04162024. doi: 10.1590/1413-812320242911.04162024
6. Levey RE. Sources of stress for residents and recommendations for programs to assist them. Acad Med. 2011;76(2):142-50. doi: 10.1097/00001888-200102000-00010
7. Coeck C, Jorens PG, Vandevivere J, Mahler C. ACTH and cortisol levels during residency training. N Engl J Med. 1991;325(10):738. doi: 10.1056/NEJM199109053251016
8. Abreu-Reis P, Oldoni C, de-Souza GA, Bettega AL, Góes MN, Sarquis LM, et al. Aspectos psicológicos e qualidade de vida na Residência Médica. Rev Col Bras Cir. 2019;46(1):e2050. doi: 10.1590/0100-6991e-20192050
9. Gates M, Wingert A, Featherstone R, Samuels C, Simon C, Dyson MP. Impact of fatigue and insufficient sleep on physician and patient outcomes: a systematic review. BMJ Open. 2018;8(9):e021967. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021967
10. Costa JA, Fasanella NA, Schmitz BM, Siqueira PC. Síndrome de Burnout: uma análise da saúde mental dos residentes médicos de um hospital escola. Rev Bras Educ Méd. 2022;46(1):e009. doi: 10.1590/1981-5271v46.1-20210179
11. Lee RT, Seo B, Hladkyj S, Lovell BL, Schwartzmann L. Correlates of physician burnout across regions and specialties: a meta-analysis. Hum Resour Health. 2013;11:48. doi: 10.1186/1478-4491-11-48

Proibição de drogas hormonais não registradas: marco regulatório publicado pela Anvisa

Lia Cruz Vaz da Costa Damásio[1], Maria Celeste Osório Wender[2]

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou recentemente a Resolução-RE nº 3.915, de 18 de outubro de 2024,[1]* que proibiu e determinou a imediata suspensão da Comercialização, Manipulação, Propaganda e Uso dos implantes hormonais manipulados, sendo a medida preventiva aplicada a todas as farmácias de manipulação.

Essa medida, que visa proteger a saúde pública, tem o apoio da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e das seguintes sociedades científicas: Associação Médica Brasileira (AMB), Sociedade

1. Diretora de Defesa e Valorização Profissional da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

2. Presidente da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

***NOTA:** A Resolução-RE nº 3.915, de 18 de outubro de 2024, da Anvisa foi modificada pela Resolução-RE nº 4.352, de 21 de novembro de 2024, após a finalização desta edição. Na próxima edição, traremos os detalhes sobre a norma publicada e suas repercussões práticas.

Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte (SBMEE), Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Climatério e Menopausa (Sobrac), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO), Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Associação Brasileira de Estudos em Medicina e Saúde Sexual (ABEMSS), Academia Brasileira de Neurologia (ABN), Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura (CMBA), Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM), Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG), Associação Brasileira de Medicina Preventiva e Administração em Saúde (Abrampas), Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva (CBCD), Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN), Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR), Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN), Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), Associação Brasileira de Medicina de Emergência (Abramede) e Sociedade Brasileira de Endometriose e Cirurgia Minimamente Invasiva (SBE).

De acordo com o alerta publicado no *site* da Anvisa,[2] a ação está baseada na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67/2007,[3] que trata das Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, e também na Lei nº 6.360/1976.[4] O item 2.3 da RDC nº 67/2007[3] prevê a necessidade de acompanhamento e controle, pelas farmácias de manipulação, de todo o processo de manipulação, de modo a garantir ao paciente um produto com qualidade, seguro e eficaz. Já o artigo 7º da Lei nº 6.360/1976[4] prevê, como medida de segurança sanitária, a suspensão da fabricação e da venda de qualquer dos produtos de que trata essa lei, ainda que aprovados, caso haja suspeita de efeitos nocivos à saúde humana. De acordo com a regulamentação, somente produtos que tenham sua avaliação de segurança e eficácia podem ser manipulados. Essa avaliação é feita quando alguma empresa solicita o registo de um medicamento e apresenta os dados clínicos. A área de monitoramento da Agência também publicou um alerta em que destaca que implantes hormonais para fins estéticos e de desempenho podem ser prejudiciais à saúde, além de não haver comprovação da sua segurança e eficácia para essas finalidades.

No alerta, a Anvisa[2] destaca que implantes hormonais têm sido manipulados por farmácias magistrais para fins estéticos, tratamento de fadiga ou cansaço e sintomas da menopausa. Entre os hormônios utilizados, estão principalmente a gestrinona, a testosterona e a oxandrolona, substâncias controladas que fazem parte da lista C5 (anabolizantes) da Portaria/SVS nº 344/1998.[5]

Além disso, no *site* da Anvisa[2] consta o seguinte aviso:

"Atenção! Implantes hormonais popularmente conhecidos como '*chips* da beleza' não foram submetidos à avaliação da Agência e não existem produtos semelhantes devidamente registrados para fins estéticos, tratamento de fadiga ou cansaço e sintomas da menopausa. A utilização de implantes hormonais sem registro na Anvisa pode trazer graves riscos à saúde."

Essa proibição não se aplica ao implante hormonal usado como método contraceptivo com etonogestrel, que possui registro e autorização da Anvisa, e nem ao uso de hormônios devidamente registrados. As drogas, medicamentos e doses registrados na Anvisa podem ser consultados em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/.

De fato, nos últimos anos, o Brasil enfrentou um aumento alarmante no uso de implantes hormonais manipulados, amplamente promovidos como soluções estéticas e de *performance*. Produtos como o "*chip* da beleza", mas também outras combinações, doses e drogas com ação hormonal, prometiam benefícios como controle do peso e aumento da libido, mas eram frequentemente prescritos sem respaldo científico ou aprovação regulatória e, manipulados livremente, sem qualquer limitação, regulamentação oficial ou garantias regulatórias das doses liberadas, esterilidade do material, biodisponibilidade e por vezes sequer esclarecimentos às pacientes ou demais médicos assistentes da real composição. O resultado foi uma série de complicações clínicas graves relatadas na vigência do uso desses implantes, nas diversas especialidades, como hepatotoxicidade, fenômenos tromboembólicos, disfunções cardiovasculares e alterações neuropsiquiátricas, como surtos psicóticos e agressividade.[2]

A ausência de estudos robustos que validassem a eficácia e a segurança dessas substâncias, somada à manipulação sem regulamentação, representava um grave risco à saúde pública. Além disso, farmácias magistrais começaram a operar como verdadeiras indústrias farmacêuticas, produzindo em larga escala sem cumprir as exigências regulatórias necessárias.

A nova regulamentação da Anvisa e o alerta publicado pela Agência estabelecem um marco no controle e eventual liberação de hormônios manipulados, priorizando a segurança e a saúde da população.[2] Entre os principais pontos, estão:

1. Proibição Abrangente: É vedada a fabricação, comercialização, distribuição e propaganda de drogas hormonais com ação hormonal sem registro e aprovação na Anvisa.

2. Controle de Eventos Adversos: Complicações relacionadas a esses produtos devem ser notificadas ao sistema VigiMed, plataforma oficial de monitoramento da Anvisa.
3. Restrições à Propaganda: Publicidade, especialmente nas redes sociais, de produtos não regulamentados é terminantemente proibida.
4. Foco em Pesquisa e Regulamentação: Apenas drogas hormonais com estudos clínicos completos e aprovados poderão ser comercializadas.

A plataforma VigiMed,[6] da Anvisa, é fundamental para monitorar e registrar eventos adversos relacionados a medicamentos e hormônios manipulados. Profissionais de saúde e cidadãos, inclusive pacientes, podem utilizar o sistema para relatar complicações ou efeitos adversos de forma simples e segura.

Passo a Passo para Relatar no VigiMed:

1. Acesse o Sistema: https://www.gov.br/anvisa/pt-br.
2. Selecione o Perfil: Escolha "Cidadão" ou "Profissional de Saúde".
3. Preencha o Formulário: Forneça informações detalhadas sobre o evento adverso, incluindo:
   - Dados do paciente: idade, sexo e histórico médico relevante;
   - Descrição do evento: sintomas, data de início e evolução;
   - Medicamento relacionado: nome, dose, via de administração e lote, se disponível. Coloque na descrição se se tratar de implante hormonal manipulado, pois não há campo específico.
4. Envie a Notificação: Revise os dados inseridos e conclua a notificação.

Essa resolução é um marco para o Brasil, alinhando o país às melhores práticas internacionais e encerrando práticas comerciais irresponsáveis. A medida busca proteger pacientes de complicações evitáveis, enquanto promove um ambiente regulatório mais seguro e ético para a introdução de novos tratamentos hormonais.

A proibição de drogas hormonais manipuladas sem registro é um passo decisivo na proteção da saúde pública. A Febrasgo[7] e as sociedades médicas signatárias reafirmam seu compromisso com a ética, ciência e bem-estar da população, defendendo a necessidade de inovação regulada e responsável no uso de medicamentos hormonais. É importante ressaltar que as sociedades científicas citadas são plenamente favoráveis e defensoras da terapia hormonal bem indicada e de todas as inovações em saúde, desde que com ética, ciência e segurança. Há apoio a estudos e novas modalidades de uso, inclusive de futuros implantes liberados, desde que devidamente aprovados por todos os protocolos nacionais, por todas as regras sanitárias, para aquele uso específico, aquela droga específica, aquele jeito específico de manipular, de produzir, para a efetiva segurança de médicos que prescrevem e de seus pacientes. A Comissão de Defesa Profissional da Febrasgo permanecerá atenta a esse importante tema e trará as novidades e atualizações relacionadas para o nosso associado, em prol da melhor prática e da segurança na sua atuação profissional.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 3.915, de 18 de outubro de 2024. Dispõe sobre a suspensão da comercialização, manipulação, propaganda e uso de implantes hormonais manipulados. Diário Oficial da União. 18 out 2024 [cited 2024 Nov 20];Seç. 1:1. Available from: https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-3.915-de-18-de-outubro-de-2024-591127718
2. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa faz proibição e publica alerta sobre hormônios implantáveis manipulados. 2024 [cited 2024 Nov 18]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-faz-proibicao-e-publica-alerta-sobre-hormonios-implantaveis-manipulados
3. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para Uso Humano em Farmácias. 2007 [cited 2024 Nov 18]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html
4. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. 1976 [cited 2024 Nov 20]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. 1998 [cited 2024 Nov 20]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html
6. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. VigiMed. 2024 [cited 2024 Nov 20]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed
7. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Nota Oficial: implantes hormonais manipulados. 2024 [2024 Nov 12]. Available from: https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1979-nota-oficial-implantes-hormonais-manipulados

febrasgo
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Incentivo para autores

Submeta seus artigos para *Femina* e RBGO

Levando em consideração a importância dos dois periódicos – RBGO e *Femina* – para o desenvolvimento da ciência e educação profissional em ginecologia e obstetrícia no Brasil, e tendo em vista a grande quantidade de teses de mestrado e doutorado e de trabalhos de conclusão de curso (TCCs) de Programas de Residência Médica já defendidos e que não foram publicados por razões diversas, a Diretoria Executiva da Febrasgo decidiu estabelecer premiações de incentivo aos autores que submeterem seus trabalhos para publicação na RBGO ou *Femina*.

- Os pós-graduandos e residentes e seus respectivos orientadores/preceptores, autores principais de artigos científicos oriundos de teses de mestrado ou doutorado e TCCs que submeterem tais manuscritos para publicação na RBGO ou *Femina* poderão receber como bonificação, caso o manuscrito seja aceito para publicação nas mencionadas revistas, a inscrição gratuita no Congresso ou Jornada de Ginecologia e Obstetrícia da Febrasgo, a serem realizados no ano de sua aceitação ou no ano subsequente, caso não haja tempo hábil para a primeira hipótese.
- A dissertação, a tese ou o TCC referidos acima deverão ter sido aprovados na instituição de origem após a defesa deles por seus autores.
- Para a submissão, os trabalhos devem estar redigidos de acordo com as normas previstas nas Instruções aos Autores específicas da RBGO ou *Femina*, e os manuscritos serão analisados por seus editores.
- Os manuscritos não poderão ter sido publicados anteriormente em qualquer outro periódico, nacional ou internacional, exceto na forma de Resumo ou em Anais de Congressos.
- Na submissão do texto para publicação, o autor deverá comunicar aos editores da RBGO ou *Femina*, na página de rosto do trabalho, que o manuscrito é a versão para publicação de sua tese de mestrado ou doutorado ou TCC, informando o programa do qual fez parte, o nome da instituição e o nome do aluno e do orientador.

CADERNO CIENTÍFICO Femina®

CORPO EDITORIAL

EDITORES: Marcos Felipe Silva de Sá e Sebastião Freitas de Medeiros

EDITOR CIENTÍFICO DE HONRA: Jean Claude Nahoum

CONSELHO EDITORIAL: Agnaldo Lopes da Silva Filho, Alberto Carlos Moreno Zaconeta, Alex Sandro Rolland de Souza, Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva, Antonio Rodrigues Braga Neto, Belmiro Gonçalves Pereira, Bruno Ramalho de Carvalho, Camil Castelo Branco, Carlos Augusto Faria, César Eduardo Fernandes, Claudia Navarro Carvalho Duarte Lemos, Cristiane Alves de Oliveira, Cristina Laguna Benetti Pinto, Corintio Mariani Neto, David Barreira Gomes Sobrinho, Denise Leite Maia Monteiro, Edmund Chada Baracat, Eduardo Cordioli, Eduardo de Souza, Fernanda Campos da Silva, Fernando Maia Peixoto Filho, Gabriel Ozanan, Garibalde Mortoza Junior, Geraldo Duarte, Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa, Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior, Ionara Barcelos, Jesus Paula Carvalho, José Eleutério Junior, José Geraldo Lopes Ramos, José Mauro Madi, Jose Mendes Aldrighi, Julio Cesar Rosa e Silva, Julio Cesar Teixeira, Lucia Alves da Silva Lara, Luciano Marcondes Machado Nardozza, Luiz Gustavo Oliveira Brito, Luiz Henrique Gebrim, Marcelo Zugaib, Marco Aurélio Albernaz, Marco Aurelio Pinho de Oliveira, Marcos Felipe Silva de Sá, Maria Celeste Osório Wender, Marilza Vieira Cunha Rudge, Mário Dias Corrêa Júnior, Mario Vicente Giordano, Marta Francis Benevides Rehme, Mauri José Piazza, Newton Eduardo Busso, Olímpio Barbosa de Moraes Filho, Paulo Roberto Dutra Leão, Paulo Roberto Nassar de Carvalho, Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, Renato de Souza Bravo, Renato Zocchio Torresan, Ricardo de Carvalho Cavalli, Rodolfo de Carvalho Pacagnella, Rodrigo de Aquino Castro, Rogério Bonassi Machado, Rosa Maria Neme, Roseli Mieko Yamamoto Nomura, Rosires Pereira de Andrade, Sabas Carlos Vieira, Samira El Maerrawi Tebecherane Haddad, Sergio Podgaec, Silvana Maria Quintana, Soubhi Kahhale, Vera Lúcia Mota da Fonseca, Walquíria Quida Salles Pereira Primo, Zuleide Aparecida Felix Cabral

SUMÁRIO

FEBRASGO *POSITION STATEMENT*

706 Hiperplasia adrenal congênita forma não clássica devido a deficiência de 21-hidroxilase em mulheres: diagnóstico e tratamento
Andrea Prestes Nácul, Ana Carolina Japur Sá Rosa e Silva, Daniela Angerame Yela , Sebastião Freitas de Medeiros, José Maria Soares Júnior, Gabriela Pravatta Rezende Antoniassi, Lia Cruz da Costa Damásio, Técia Maria de Oliveira Maranhão, Gustavo Arantes Rosa Maciel, Cristina Laguna Benetti-Pinto

APRENDENDO COM OS ESPECIALISTAS

713 Complexidade hormonal na perimenopausa: da fisiologia ao tratamento
Larissa Raso Hammes, Jaime Kulak Jr.

ARTIGO ORIGINAL

719 Diagnóstico da neoplasia intraepitelial cervical grau 2 por exame histopatológico em mulheres com menos de 25 anos
Brenda Nicoly Braine do Nascimento, Aline Vianna da Costa Katzer, Dulcimary Dias Bittencourt, Maria Isabel Lavoranti, Rita Maira Zanine

ARTIGO DE REVISÃO

726 Análise imunológica do endométrio: o que temos de novo?
Danilo Scheit Vieira Junior, Marise Samama, Ana Maria Larotonda Vieria Crosera, Ana Clara Rodrigues Pontes, Fábio Ikeda, Joji Ueno

RELATO DE CASO

733 Caso raro: mioma cervical prolapsado durante a gravidez
Carolina Lopes Vicente Bender, Graciete Helena Nascimento Santos, Geórgia Mouzinho Lima dos Santos Lopes

RESUMOS

738 Os quatro melhores trabalhos apresentados no 23º Congresso Gaúcho de Ginecologia e Obstetrícia

Hiperplasia adrenal congênita forma não clássica devido a deficiência de 21-hidroxilase em mulheres: diagnóstico e tratamento

Número 11 – 2024

A Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

PONTOS-CHAVE

- A hiperplasia adrenal congênita forma não clássica (HAC-NC), ou HAC de manifestação tardia, é uma doença genética com manifestações tardias na mulher, habitualmente na infância tardia, adolescência ou início da vida adulta.
- É um importante diagnóstico diferencial da síndrome dos ovários policísticos.
- Mais de 90% das vezes se deve à deficiência da enzima 21-hidroxilase. Outras causas, menos frequentes, são mutações em genes afetando a enzima 11-beta-hidroxilase ou a 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase.
- O seu diagnóstico é particularmente importante em mulheres que desejam gestação.
- O tratamento entre mulheres com hiperandrogenismo sem desejo reprodutivo pode ser direcionado para o controle das manifestações clínicas.

RECOMENDAÇÕES

- Recomendamos o rastreamento para HAC-NC devido a deficiência da 21-hidroxilase (*CYP21A2*) em adolescentes e mulheres adultas que apresentem sinais e sintomas de hiperandrogenismo. (Nível de Evidência A)
- O diagnóstico de HAC-NC é excluído pela medida da 17-OHP basal < 2 ng/mL (<200 ng/dL). Valores entre 2 e 10 ng/mL (200 ng/dL e 1.000 ng/dL) indicam a necessidade do teste de estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para confirmação diagnóstica. O teste, quando disponível, é realizado por meio da dosagem de 17-OHP basal e 60 minutos após a administração intravenosa ou intramuscular de 250 µg de ACTH sintético. Se a 17-OHP basal ou após estímulo for > 10 ng/mL (1.000 ng/dL) e, mais frequentemente, > 15 ng/mL (1.500 ng/dL), é estabelecido o diagnóstico de HAC-NC. (Nível de Evidência A)
- Recomendamos, quando possível, a genotipagem para *CYP21A2* em mulheres que apresentam valores de 17-OHP > 10 ng/mL (1.000 ng/dL), com o objetivo de confirmar o diagnóstico e para aconselhamento pré-concepcional. (Nível de Evidência B)
- Recomendamos o uso de anticoncepcional oral (ACO) associado ou não com antiandrogênios como primeira opção para o tratamento das manifestações androgênicas e regularização dos ciclos menstruais, nas mulheres que não desejam gestar. (Nível de Evidência A)
- Recomendamos o uso de glicocorticoide nos casos em que o tratamento convencional para o hirsutismo for pouco efetivo ou mal tolerado ou quando a resposta do cortisol pós-estímulo com ACTH for menor que 18 mcg/dL. (Nível de Evidência C)

- Recomendamos o uso de glicocorticoides que não atravessem a barreira placentária, como a hidrocortisona, a prednisolona ou a prednisona, para pacientes que não conseguem engravidar espontaneamente ou apresentam disfunção ovulatória e que não tenham risco de fetos afetados. (Nível de Evidência B)
- Nessa situação, o tratamento com glicocorticoide deve ser mantido durante a gestação para evitar abortamentos. (Nível de Evidência C)
- Recomendamos associar os indutores de ovulação como o citrato de clomifeno, letrozol (*off-label*) ou gonadotrofinas se os glicocorticoides não forem suficientes para restaurar a ovulação. (Nível de Evidência B)
- Está indicado aconselhamento genético do casal para avaliar genotipagem do parceiro de mulheres com a forma não clássica, para detecção de mutação grave. (Nível de Evidência C)
- Recomendamos o encaminhamento de gestantes com risco de nascimento de fetos femininos com defeitos na genitália para centros de atenção terciários e quaternários especializados. (Nível de Evidência D)

CONTEXTO CLÍNICO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) compreende um grupo de distúrbios autossômicos recessivos associados à biossíntese deficiente dos esteroides adrenais, cuja expressão clínico-laboratorial depende da enzima envolvida, sendo as mais comuns a 21-hidroxilase (CYP21A2), a 11β-hidroxilase (CYP11B1) e a 17α-hidroxilase (CYP17A1).[1,2] A primeira corresponde a mais de 90% dos casos, apresentando 20% a 50% de atividade enzimática residual na sua forma não clássica (HAC-NC).[1,3] Este *Position Statement* abordará preferencialmente a HAC-NC decorrente da deficiência da 21-hidroxilase, a mais frequente e importante no diagnóstico diferencial da síndrome dos ovários policísticos (SOP).

QUAL A PREVALÊNCIA DA HAC-NC?

Na população geral, a prevalência da HAC-NC devido a deficiência da 21-hidroxilase é estimada em 1/1.000--2.000, em anglo-saxões, e 1/100, em judeus Ashkenazi e algumas populações do Oriente Médio e do subcontinente indiano. Nas mulheres com hiperandrogenismo, a prevalência gira entre 1% e 10%, dependendo da etnia da população estudada (Nível de Evidência C).[4]

QUAIS SÃO AS MANIFESTAÇÕES DA HAC-NC?

As principais manifestações são pubarca prematura (60%-90%), acne (30%), hirsutismo (60%-80%), alopecia (2%-8%), clitoromegalia (6%-20%), irregularidade menstrual (56%), amenorreia primária (9%), anovulação crônica (30%-50%), infertilidade (10%-30%) e abortamento (25%).[4]

QUAL É A DEFICIÊNCIA NA HAC-NC? POR QUE AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS SÃO VARIÁVEIS?

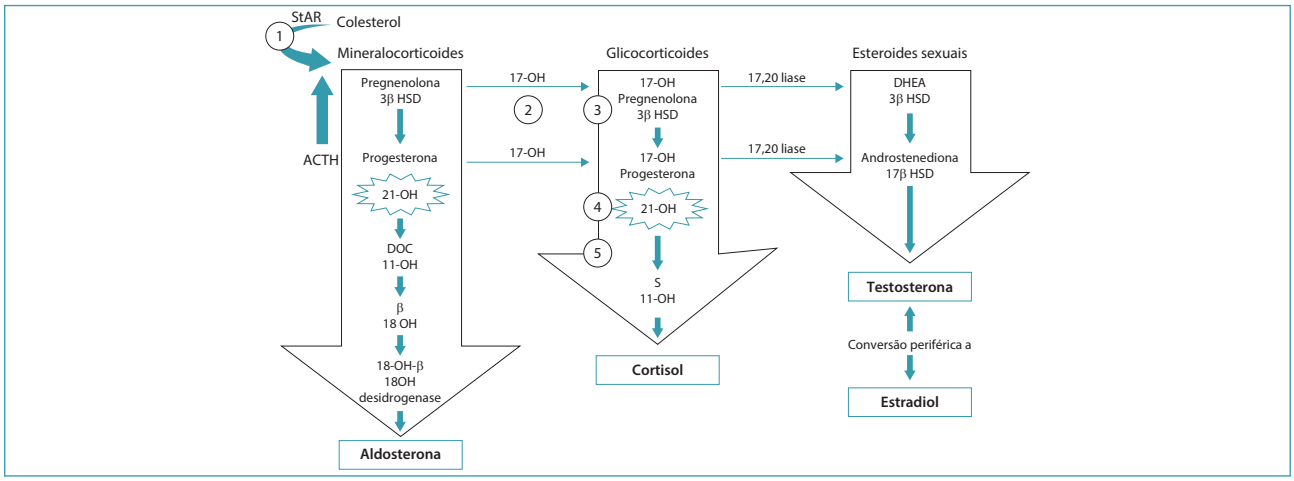
Os seres humanos apresentam dois genes CYP21A: um pseudogene não funcional (CYP21P ou CYP21A1) e um gene ativo (CYP21 ou CYP21A2), ambos localizados no braço curto do cromossoma 6. A mutação desse gene é que vai condicionar a percentagem de atividade enzimática da 21-hidroxilase, que, por sua vez, determina a gravidade da doença. Nas formas não clássicas, a 21-hidroxilase apresenta cerca de 20% a 50% da sua atividade. Assim, o fenótipo é variável dependendo do grau de déficit enzimático, existindo boa correlação entre o genótipo e o fenótipo, documentada em cerca de 98% dos casos. Existem muitos polimorfismos no gene CYP21A2 com função enzimática normal. A maioria dos doentes são heterozigotos compostos, ou seja, apresentam mutações diferentes em cada um dos alelos, sendo a forma clínica determinada pelo alelo com maior atividade enzimática. Os portadores apresentam um alelo normal e um alelo mutado e não têm doença clínica, ainda que possam apresentar alterações bioquímicas discretas.[5]

Mutações específicas no gene CYP21A2 se expressam por deficiência de 21-hidroxilase e conversão defeituosa de 17α-OH-progesterona (17-OHP) em 11-deoxicortisol, gerando redução da síntese do cortisol. O hipocortisolismo leva à elevação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), com consequente hiperplasia adrenal bilateral, acúmulo dos precursores do cortisol (progesterona e 17α-OHP) e desvio para a via de produção dos androgênios (DHEA, androstenediona e testosterona).[1,6,7]

Na deficiência da 11β-hidroxilase, uma forma menos frequente de HAC, porém geralmente mais grave, também ocorre produção excessiva de androgênios, mas com aumento dos precursores imediatos da CYP11B1, o 11-desoxicortisol (composto "S") e o 11-desoxicorticosterona (DOC).[8,9] Como a 17-OHP também pode estar elevada nesses casos, é importante confirmar o diagnóstico etiológico. A deficiência da 17α-hidroxilase impossibilita a formação de glicocorticoides e de hormônios sexuais e promove o acúmulo de precursores mineralocorticoides (DOC) e corticosterona (Figura 1).[10,11]

QUAL É A SUA FISIOPATOLOGIA?

Em contraste com a HAC clássica, a forma não clássica está associada com atividade parcial da enzima 21-hidroxilase: não há perda de sal, alterações anatômicas não são



Fonte: Adaptada de Yau *et al.* (2022).[12]

Figura 1. Esteroidogênese adrenal: os 5 passos necessários para a produção de cortisol são mostrados em números. 1 = 20,22-desmolase; 2 = 17-hidroxilase (17-OH); 3 = 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3β HSD); 4 = 21-hidroxilase (21OHD); 5 = 11β-hidroxilase (11-OH). No primeiro passo da esteroidogênese adrenal, o colesterol entra na mitocôndria via proteína carreadora dos hormônios esteroides (StAR). O ACTH estimula a clivagem do colesterol, passo limitante da taxa de esteroidogênese adrenal

evidentes ao nascimento e alterações bioquímicas são menos pronunciadas. Em geral, o início das manifestações clínicas é peripuberal, com pubarca precoce, acne e aceleração da idade óssea. Em mulheres adolescentes e adultas, a presença de hirsutismo ocorre em torno de 60%, oligomenorreia, em 54% e acne, em 33%.[3,4,13]

As deficiências enzimáticas da 11β-hidroxilase e da 17α-hidroxilase, raras na apresentação não clássica da HAC, podem ocorrer junto com hipertensão arterial, embora apenas a deficiência da 11β-hidroxilase esteja associada com hiperandrogenismo, pseudopuberdade precoce e avanço da idade óssea. A deficiência da 17α-hidroxilase se manifesta no período pós-puberal, com amenorreia primária, ausência de caracteres sexuais secundários e proporções eunucoides (hipogonadismo hipergonadotrófico).[10,11]

A morfologia policística do ovário é um achado frequente em mulheres com HAC-NC, e a disfunção ovariana pode contribuir com o excesso de androgênios nessas mulheres, e a supressão dos ovários melhora o hiperandrogenismo clínico e laboratorial.[14] (Nível de Evidência B) A secreção exagerada de progesterona e de androgênios poderia levar a uma disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano por meio do aumento da frequência de pulsos de GnRH com hipersecreção de LH, contribuindo para o excesso de androgênios ovarianos.[4]

COMO FAZER O DIAGNÓSTICO DA HAC-NC? QUEM DEVE SER INVESTIGADA?

A investigação da HAC-NC está indicada em crianças com pubarca prematura ou com aceleração da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea e em mulheres com ciclos menstruais infrequentes associados a manifestações de hiperandrogenismo. Nessas situações está indicada a dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) pela manhã. O exame deve ser preferencialmente realizado na fase folicular do ciclo menstrual em mulheres que menstruam. O diagnóstico é excluído pela medida da 17-OHP basal < 2 ng/mL (<200 ng/dL). Valores entre 2 e 10 ng/mL (200 ng/dL e 1.000 ng/dL) indicam a necessidade do teste de estímulo com ACTH para confirmação diagnóstica. O teste é realizado por meio da dosagem de 17-OHP e cortisol basal e 60 minutos após a administração intravenosa ou intramuscular de 250 µg de ACTH análogo sintético (cortrosina). Se a 17-OHP basal ou após estímulo for > 10 ng/mL (>1.000 ng/dL e, mais frequentemente > 15 ng/mL [>1.500 ng/dL]), é estabelecido o diagnóstico de HAC-NC.[4,15] (Nível de Evidência A)

Diante das dificuldades de realização do teste da cortrosina e da baixa disponibilidade, recentemente foi proposto um novo valor de corte da 17-OHP para diferenciação entre SOP e HAC, de 5,4 ng/mL, abaixo do qual a HAC seria afastada.[16]

A genotipagem da CYP21A2 não é considerada necessária para diagnóstico de rotina, sendo recomendada para pacientes com desejo reprodutivo e com concentrações circulantes da 17-OHP acima de 10 ng/mL (30 nmol/L) com o objetivo de confirmar o diagnóstico e identificar a presença de alelos severos da doença que poderia levar a um risco aumentado da forma clássica da doença na prole das pacientes com HAC-NC.[4] (Nível de Evidência B)

O principal diagnóstico diferencial da HAC-NC por deficiência em 21-hidroxilase é com a SOP. A prevalência de HAC-NC entre mulheres com hiperandrogenismo é de 1%-10%, bem menor do que a prevalência de SOP, de 50%-80%.[17]

COMO DEVE SER FEITO O TRATAMENTO?

O tratamento visa à regularização dos ciclos e à reversão das manifestações clínicas do hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, alopecia) e/ou à restauração da fertilidade. O uso de anticoncepcional oral combinado (ACO) associado ou não aos antiandrogênios é indicado para o tratamento das manifestações androgênicas e regularização dos ciclos menstruais. Os antiandrogênios são recomendados apenas para pacientes que não tenham risco de gestação, com garantia de método contraceptivo eficaz naquelas com vida sexual ativa, pelo risco de inibição da diferenciação sexual de fetos masculinos. O acetato de ciproterona é uma boa opção no tratamento da HAC-NC por deficiência em 21-hidroxilase, utilizado na dose de 25-50 mg/dia nos primeiros 10 dias do ciclo ou da cartela do anticoncepcional.[18] A espironolactona é outro antiandrogênico que pode ser utilizado na dosagem média de 100 mg ao dia; sua dose inicial deve ser de 25 mg, com aumento progressivo para minimizar seus efeitos colaterais, podendo chegar a 200 mg/dia. Embora haja um risco hipotético da perda de sal pelo efeito antimineralocorticoide da espironolactona em mulheres com HAC-NC, esse efeito adverso não tem sido descrito.[4,19] Comparado com glicocorticoides, embora não seja tão efetivo em reduzir os níveis de androgênios, o acetato de ciproterona é mais eficaz no tratamento do hirsutismo, por sua ação periférica no bloqueio dos androgênios.[20] (Nível de Recomendação A)

Nos casos em que o tratamento convencional para o hirsutismo é pouco efetivo ou mal tolerado ou quando a resposta do cortisol pós-estímulo com ACTH é menor que 18 mcg/dL, o uso de glicocorticoide pode ser indicado.[19] Em crianças com pubarca prematura, o tratamento geralmente é realizado utilizando hidrocortisona 10 a 15 mg/m^2, divididos em três doses diárias, podendo ser substituído pelo tratamento da mulher adulta algum tempo após a menarca.[1,2] (Nível de Evidência B) Na mulher adulta, podem-se empregar hidrocortisona (15-25 mg/dia, divididos em 2-3 doses diárias), prednisolona (4-6 mg, divididos em 2 doses diárias), prednisona (5-7,5 mg/dia, divididos em 2 doses diárias) ou dexametasona (0,25-0,5 mg/dia 1 vez ao dia), com eficácia semelhante.[1,3] (Nível de Evidência C)

O seguimento busca avaliar a melhora das manifestações androgênicas e a redução dos níveis séricos de androgênios com o tratamento. No entanto, os níveis circulantes de 17-OHP podem não se normalizar mesmo com doses adequadas de glicocorticoides e não devem ser considerados como parâmetros de bom controle no seguimento do tratamento.[4]

QUAIS AS REPERCUSSÕES DA HAC-NC NA FERTILIDADE?

A HAC-NC pode se manifestar em mulheres a partir da puberdade por meio de sinais de hiperandrogenismo com ciclos regulares e ovulatórios ou ainda com ciclos infrequentes e infertilidade. As portadoras de HAC-NC também podem ser assintomáticas.[21] Em 13% dos casos, a infertilidade é o sintoma que leva à investigação e ao diagnóstico.[22] Em oposição à forma clássica da doença, nessa forma mais leve, a taxa de fertilidade parece estar ligeiramente diminuída. Em estudo longitudinal com 95 mulheres com HAC-NC, 57,2% delas engravidaram sem nenhum tratamento hormonal específico.[23]

O mecanismo pelo qual o aumento da produção de androgênios na HAC-NC interfere na ovulação ainda não está bem elucidado. Uma das teorias foca no efeito direto da hiperandrogenemia no gerador de pulsos do GnRH. O excesso de androgênios afeta a sensibilidade hipotalâmica à progesterona, resultando em aumento da frequência de pulsos do GnRH, a qual favorece a hipersecreção do LH. A hipersecreção de LH pode iniciar e manter um círculo vicioso no qual o LH estimula as células da teca ovariana, exacerbando ainda mais as consequências da secreção de androgênios de origem adrenal. A normalização dos níveis de LH e da sua resposta aos pulsos de GnRH com o tratamento com corticosteroides corrobora esse mecanismo.[21] Além disso, estudos prévios demonstram que o risco de abortamento diminuiu em mais de 70% após o diagnóstico da doença e o início do tratamento com glicocorticoides, passando de 26% para 6%.[23,24] (Nível de Evidência C)

Em mulheres com HAC-NC que não conseguem engravidar espontaneamente ou que apresentam disfunção ovulatória, recomenda-se o tratamento com glicocorticoides que não atravessem a barreira placentária, como a hidrocortisona, a prednisolona ou a prednisona.[1] (Nível de Evidência B) As doses recomendadas de hidrocortisona variam de 20-25 mg/dia e de 2,5-5 mg/dia de prednisona, embora não haja estudos prospectivos que tenham avaliado os benefícios em relação à diminuição de perda gestacional precoce, bem como à melhora de desfechos gestacionais.[4] A dexametasona não deve ser utilizada para essas situações, pois ela atravessa a barreira fetoplacentária, podendo causar efeitos deletérios no desenvolvimento intelectual do feto em longo prazo.[25,26] (Nível de Evidência D) O tratamento com glicocorticoide deve ser mantido durante a gestação para evitar abortamentos.[1,4,23,27] (Nível de Evidência A) O critério clínico para avaliar a eficácia terapêutica antes da gestação é a regularização dos ciclos menstruais, enquanto os critérios biológicos são a normalização da testosterona e da androstenediona.[28]

Se o tratamento com glicocorticoide não for suficiente para normalizar a função gonadotrófica, podem-se associar os indutores de ovulação como o citrato de clomifeno ou o letrozol.[23] Para os casos mais refratários, podem-se usar gonadotrofinas injetáveis de forma cuidadosa para evitar uma resposta multifolicular e o risco de gestação gemelar.[21] (Nível de Evidência B)

COMO DEVEM SER O DIAGNÓSTICO E O TRATAMENTO PRÉ-NATAL DA DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE?

Em mulheres diagnosticadas com HAC-NC, quase 70% são heterozigotas compostas, carreando um alelo que causa a forma não clássica e um para a forma clássica da doença. A mutação mais leve leva à manifestação da forma não clássica. Entretanto, a prole dessas pacientes tem 50% de chance de herdar o alelo que leva à forma clássica da doença. Teoricamente, sem a genotipagem, se um dos pais tiver HAC-NC, há um risco em torno de 1:250 de nascer uma criança com a forma clássica da doença.[15,29] Estudos retrospectivos, no entanto, mostram prevalência em torno de 1,5% a 2,5%.[23,24] Assim, está indicado aconselhamento genético do casal para avaliar a genotipagem do parceiro de mulheres com a forma não clássica para detecção de uma mutação grave.[23] (Nível de Evidência C) Devido ao fato de a formação da genitália ocorrer em torno da nona da semana de gestação, a coleta do DNA fetal em amostra de sangue periférico materno pode ser realizada em torno da sexta semana de gestação para identificar a presença do cromossoma Y e excluir os fetos masculinos do tratamento pré-natal com dexametasona.[30]

Em casos de risco de nascimento de fetos femininos com defeitos na genitália, o protocolo de tratamento pré-natal com glicocorticoide é considerado experimental e só é autorizado em centros de atenção terciários e quaternários que tenham protocolos definidos e aprovados por comitês de ética. O objetivo do tratamento pré-natal é a prevenção da virilização genital do feto. Nessa situação, alguns autores indicam o uso da dexametasona devido a sua capacidade de atravessar a placenta e porque ela não é desativada pela 11β-OH esteroide desidrogenase placentária e se liga apenas minimamente à globulina de ligação ao cortisol do sangue da mãe. A dexametasona, ao suprimir a secreção fetal de ACTH, diminui a produção elevada de androgênio fetal. O tratamento pode ser interrompido caso o cariótipo revele um feto do sexo masculino ou a análise de DNA revele um feto do sexo feminino não afetado.[31] Existem poucos estudos avaliando os desfechos em longo prazo do uso pré-natal da dexametasona para evitar a virilização de fetos do sexo feminino. Uma revisão sistemática e metanálise de 2020 incluiu 18 estudos de coorte avaliando o uso de dexametasona em gestações entre 6 e 10 semanas. A metanálise desses estudos mostrou redução da virilização dos fetos femininos tratados com dexametasona no início da gestação. Não houve diferença significativa em relação a desfechos físicos dos recém-nascidos, como peso e altura, bem como a funções cognitivas e alterações comportamentais ou de temperamento. Porém, esses resultados devem ser avaliados com cautela devido à natureza observacional dos estudos, com amostras pequenas e qualidade moderada em mais de 50% deles.[30] Em relação à segurança materna, pode haver risco de aumento de peso, aparecimento de estrias, edema e distúrbios do sono e do humor. Por outro lado, não foi relatado aumento de risco de hipertensão, diabetes gestacional ou perda fetal.[31] Vale lembrar que existem estudos relatando defeitos orofaciais em crianças expostas a glicocorticoides durante a gestação.[32,33] O tratamento com dexametasona também tem sido sugerido nos casos de mulheres que já apresentaram uma criança afetada e estão grávidas do mesmo parceiro. Em centros de referência, a dexametasona seria iniciada para suprimir a produção fetal de androgênios antes do início da organogênese urogenital na nona semana de gestação.[1,3,30] (Nível de Evidência D) Outra alternativa seria a realização de fertilização *in vitro* com teste genético pré-implantacional para doenças monogênicas e a transferência apenas de embriões não afetados pela doença.[30]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este texto foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Febrasgo e visa atualizar e auxiliar ginecologistas, obstetras e médicos da atenção primária no diagnóstico e tratamento da HAC-NC em mulheres.

REFERÊNCIAS

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):4043-88. doi: 10.1210/jc.2018-01865
2. Vilar L. Endocrinologia clínica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
3. Witchel SF. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. Steroids. 2013;78(8):747-50. doi: 10.1016/j.steroids.2013.04.010
4. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. Hum Reprod Update. 2017;23(5):580-99. doi: 10.1093/humupd/dmx014
5. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4205-14. doi: 10.1210/jc.2006-1645
6. Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, da Silva CM, Beltrão LA, Spritzer PM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. BMC Pediatr. 2017;17(1):22. doi: 10.1186/s12887-016-0772-x
7. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics. 2006;118(2):e488-500. doi: 10.1542/peds.2006-0738
8. Mello MP, Bachega TA, Costa-Santos M, Mermejo LM, Castro M. Bases moleculares da hiperplasia adrenal congênita. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002;46(4):457-77. doi: 10.1590/S0004-27302002000400017

9. Soardi FC, Penachioni JY, Justo GZ, Bachega TA, Inácio M, Mendonça BB, et al. Novel mutations in CYP11B1 gene leading to 11 beta-hydroxylase deficiency in Brazilian patients. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(9):3481-5. doi: 10.1210/jc.2008-2521
10. Fontenele R, Costa-Santos M, Kater CE. 17alpha-hydroxylase deficiency is an underdiagnosed disease: high frequency of misdiagnoses in a large cohort of Brazilian patients. Endocr Pract. 2018;24(2):170-8. doi: 10.4158/EP171987.OR
11. Miller WL. Steroid 17alpha-hydroxylase deficiency--not rare everywhere. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(1):40-2.
12. Yau M, Khattab A, Yuen T, New M. Congenital adrenal hyperplasia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext. South Dartmouth: MDText.com; 2022 [cited 2023 Aug 12]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278953/
13. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibañez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(6):1468-74. doi: 10.1067/mob.2000.108020
14. Carmina E, Lobo RA. Ovarian suppression reduces clinical and endocrine expression of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Fertil Steril. 1994;62(4):738-43. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56998-2
15. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5):1570-8. doi: 10.1210/jc.2008-1582
16. Maffazioli GD, Bachega TA, Hayashida SA, Gomes LG, Valassi HP, Marcondes JA, et al. Steroid screening tools differentiating nonclassical congenital adrenal hyperplasia and polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8):dgaa369. doi: 10.1210/clinem/dgaa369
17. Papadakis G, Kandaraki EA, Tseniklidi E, Papalou O, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and NC-CAH: distinct characteristics and common findings. A systematic review. Front Endocrinol. 2019;10:388. doi: 10.3389/fendo.2019.00388
18. Sahin Y, Kelestimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. Reprod Biomed Online. 2004;8(5):538-46. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61100-5
19. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(4):1233-57. doi: 10.1210/jc.2018-00241
20. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70(3):642-6. doi: 10.1210/jcem-70-3-642
21. New MI, Ghizzoni L, Meyer-Bahlburg H, Khattab A, Reichman D, Rosenwaks Z. Fertility in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2019;111(1):13-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.023
22. Trakakis E, Loghis C, Kassanos D. Congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. A genetic disorder of interest to obstetricians and gynecologists. Obstet Gynecol Surv. 2009;64(3):177-89. doi: 10.1097/OGX.0b013e318193301b
23. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(3):1182-90. doi: 10.1210/jc.2009-1383
24. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(9):3451-6. doi: 10.1210/jc.2006-0062
25. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. Endocr Dev. 2011;20:96-105. doi: 10.1159/000321228
26. Wallensteen L, Zimmermann M, Thomsen Sandberg M, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, et al. Sex-dimorphic effects of prenatal treatment with dexamethasone. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(10):3838-46. doi: 10.1210/jc.2016-1543
27. Guo X, Zhang Y, Yu Y, Zhang L, Ullah K, Ji M, et al. Getting pregnant with congenital adrenal hyperplasia: assisted reproduction and pregnancy complications. A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol. 2022;13:982953. doi: 10.3389/fendo.2022.982953
28. Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kuttenn F, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74(3):635-9. doi: 10.1210/jcem.74.3.1310999
29. Finkielstain GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, Van Ryzin C, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):E161-72. doi: 10.1210/jc.2010-0319
30. Simpson JL, Rechitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril. 2019;111(1):21-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.041
31. Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(5):354-9. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.885
32. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(6):585.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.046
33. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. Eur J Endocrinol. 2004;151 Suppl 3:U49-62. doi: 10.1530/eje.0.151u049

Como citar:
Nácul AP, Rosa e Silva AC, Yela DA, Medeiros SF, Soares Júnior JM, Antoniassi GP, et al. Hiperplasia adrenal congênita forma não clássica devido a deficiência de 21-hidroxilase em mulheres: diagnóstico e tratamento. Femina. 2024;52(11):706-12.

*Este artigo é a versão em língua portuguesa do trabalho "Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in women: diagnosis and treatment", publicado na Rev Bras Ginecol Obstet. 2024;46:e-FPS11.

Andrea Prestes Nácul
Hospital Fêmina, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil.

Ana Carolina Japur Sá Rosa e Silva
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Daniela Angerame Yela
Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Sebastião Freitas de Medeiros
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.

José Maria Soares Júnior
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Gabriela Pravatta Rezende Antoniassi
Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Lia Cruz da Costa Damásio
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

Técia Maria de Oliveira Maranhão
Departamento de Tocoginecologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

Gustavo Arantes Rosa Maciel
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Cristina Laguna Benetti-Pinto
Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:
Cristina Laguna Benetti Pinto

Vice-presidente:
Ana Carolina Japur de Sa Rosa e Silva

Secretário:
José Maria Soares Júnior

Membros:
Andrea Prestes Nácul
Daniela Angerame Yela
Fernando Marcos dos Reis
Gabriela Pravatta Rezende
Gustavo Arantes Rosa Maciel
Gustavo Mafaldo Soares
Laura Olinda Rezende Bregieiro Costa
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio
Maria Candida Pinheiro Baracat Rezende
Sebastião Freitas de Medeiros
Tecia Maria de Oliveira Maranhão
Vinicius Medina Lopes

Femina
APRENDENDO COM OS ESPECIALISTAS

Complexidade hormonal na perimenopausa: da fisiologia ao tratamento

Larissa Raso Hammes[1], Jaime Kulak Jr.[1]

INTRODUÇÃO

A perimenopausa é definida como o "período que antecede a menopausa, podendo começar até alguns anos antes da última menstruação [com o início das alterações do ciclo menstrual] e se estende até um ano após o último período menstrual". De forma mais objetiva, a perimenopausa pode ser caracterizada por meio do sistema de estadiamento *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW),[1,2] desenvolvido com base em dados de diversos estudos de coorte e considerado o padrão-ouro para caracterizar o envelhecimento reprodutivo com base em padrões de sangramento, achados endócrinos e sintomas. Conforme o STRAW, a transição menopausal é dividida em duas fases: transição precoce e tardia. A fase precoce da transição é caracterizada pela variação na duração do ciclo menstrual e sintomas vasomotores (SVMs) ocasionais. Pode haver anovulação ocasional, com as mulheres tendo pelo menos um ciclo menstrual nos últimos três meses. Nesse período, diversos mecanismos endócrinos compensatórios atuam para manter a ciclicidade em um contexto de uma reserva ovariana cada vez menor. Na fase tardia, as mulheres apresentam maior irregularidade menstrual, com intervalos de amenorreia e aumento dos SVMs. Essa fase também marca o início da perda mineral óssea detectável. A perimenopausa se inicia em média aos 47 anos[3] e tem duração média de aproximadamente quatro anos, podendo durar mais de uma década.[4]

FISIOPATOLOGIA

Ao contrário de ser um período que pode ser explicado apenas pelo hipoestrogenismo, a perimenopausa é uma fase na qual estão presentes concentrações erráticas e muitas vezes elevadas de estradiol (especialmente na fase inicial) e níveis flutuantes de hormônio folículo-estimulante (FSH), e os ciclos anovulatórios se tornam cada vez mais frequentes.[5,6] As concentrações de inibina B, produzida por folículos antrais, começam a decair com a diminuição da reserva de folículos ovarianos, deixando de ser suficientes para manter o *feedback* negativo sobre o FSH. Como resultado, o aumento do FSH promove maior recrutamento de folículos, contribuindo para períodos com aumento das concentrações de estradiol. Esse fenômeno já foi descrito na literatura como "síndrome de hiperestimulação ovariana da perimenopausa".[5,7] Ao contrário das concentrações mais elevadas de estradiol, a transição menopausal é marcada por níveis mais baixas de progesterona. Essa redução ocorre por três principais mecanismos descritos: a menor produção de progesterona em ciclos ovulatórios de duração normal; uma fase lútea mais curta em ciclos ovulatórios; e a maior frequência de ciclos anovulatórios.[6]

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As alterações hormonais durante a perimenopausa são responsáveis por ampla gama de sintomas. A coorte de mulheres no estudo SWAN[8] relatou prevalência de 39% na transição precoce, progredindo para prevalência cumulativa

Descritores

Perimenopausa; Menopausa; Transição menopausal

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

Autor correspondente:
Jaime Kulak Jr.
E-mail: jaimekulak@gmail.com

Como citar:
HammesLR, Kulak Jr J. Complexidade hormonal na perimenopausa: da fisiologia ao tratamento. Femina. 2024;52(11):713-8.

de 67% de SVMs, conhecidos como ondas de calor, que podem prejudicar significativamente a qualidade de vida e podem persistir por vários anos. A prevalência de distúrbios do sono é estimada por 40% das mulheres, enquanto sintomas psicológicos, como ansiedade e depressão, são relatados por cerca de 20% delas.[4,9] Além disso, uma grande proporção de mulheres começa a apresentar sintomas geniturinários, como atrofia vulvovaginal e urgeincontinência.[9] Nesse período, as mulheres também podem experienciar alterações cognitivas, sangramento uterino anormal (SUA) e alterações da função sexual.

SINTOMAS VASOMOTORES

Embora a etiologia de uma das principais queixas da perimenopausa permaneça sem estar completamente esclarecida, foi proposto que as ondas de calor sejam causadas por uma disfunção da termorregulação hipotalâmica secundária ao estado de hipoestrogenismo.[10,11] No centro termorregulador do hipotálamo cerebral, encontram-se os neurônios denominados KNDy. Esses neurônios são estimulados pelo neuropeptídio neurocinina B (NKB) e inibidos pelo estrogênio. Com o declínio das concentrações de estrogênio durante a transição da menopausa, a ativação mediada pelo receptor da neurocinina 3 (NK3R) não tem oposição, levando ao aumento da atividade dos neurônios KNDy e à desregulação no centro termorregulador.[12] Pequenos aumentos na temperatura corporal central podem desencadear uma resposta de perda de calor na forma de vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo periférico e que se manifesta na forma de ondas de calor, *flushing*, sudorese e calafrios. Com base nessa fisiopatologia, os antagonistas do NK3R começaram a ser desenvolvidos. Essa substância não hormonal, em um ensaio clínico randomizado, demonstrou redução de 61% na frequência das ondas de calor após 12 semanas de tratamento,[12] e em maio de 2023 o fezolinetanto foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de SVMs moderados a severos relacionados ao hipoestrogenismo.[13]

No entanto, essa teoria isolada não é suficiente para explicar completamente a fisiopatologia dos SVMs. Já foi demonstrado não haver diferenças significativas nas concentrações de estrogênio entre mulheres que apresentam SVMs e aquelas que não apresentam,[14,15] sugerindo que outros fatores, além do hipoestrogenismo, devam estar envolvidos. As flutuações nos níveis de estradiol (E2) ao longo do tempo – mais do que o hipoestrogenismo isolado – e polimorfismos nos receptores de estrogênio, incluindo o receptor de estrogênio alfa (ERα), o receptor de estrogênio beta (ERβ) e o receptor acoplado à proteína G para estrogênio (GPER), também foram implicados como influenciadores críticos da severidade dos SVMs.[16] Esses receptores são essenciais para a regulação dos efeitos do estrogênio no corpo e são encontrados em diversos órgãos, além do trato genital feminino e mama, como ossos, fígado, sistema nervoso central, trato gastrointestinal e coração. Além disso, fatores como etnicidade (mulheres afro-americanas são as mais propensas a relatar SVMs, enquanto as mulheres chinesas e japonesas são as menos propensas), obesidade, sintomas depressivos e uso de nicotina também influenciam a ocorrência de fogachos.[17,18] Essas novas evidências apontam para um modelo multifatorial na etiologia dos SVMs, em que a variabilidade individual na resposta ao estrogênio e a presença de polimorfismos genéticos podem desempenhar um papel importante tanto na manifestação quanto no tratamento dos sintomas.

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

Outra queixa marcante e que caracteriza o período da perimenopausa são os SUAs, que têm como característica possuir padrão imprevisível, irregularidade de ritmo e quantidade variável de fluxo. Na fase inicial da transição para a menopausa, ciclos menstruais mais curtos são mais frequentes, enquanto ciclos mais longos tendem a ocorrer nas fases mais avançadas da transição.[19] Ciclos anormalmente curtos no período da transição menopausal foram tradicionalmente atribuídos à exposição prolongada do endométrio ao estrogênio, sem a oposição da progesterona, como resultado de ciclos anovulatórios. No entanto, eles também podem estar frequentemente associados a ciclos ovulatórios com concentrações séricas elevadas de estradiol, causados por ovulação precoce, e a uma diminuição no intervalo interovulatório. Esse fenômeno é conhecido como "*luteal out-of-phase*" (LOOP).[20,21] O LOOP foi descrito como uma onda de crescimento folicular iniciada na fase lútea anterior, desencadeada por concentrações elevadas e prolongadas de FSH, levando a ovulação muito precoce, concomitante ou imediatamente após a menstruação do ciclo anterior.

As concentrações elevadas de estrogênio, sem a oposição da progesterona, podem causar SUA por três principais mecanismos:

1. Espessamento endometrial e maior expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), contribuindo para uma angiogênese alterada e em um endométrio com veias tortuosas, dilatadas e de paredes mais finas. Essa condição aumenta a fragilidade vascular e a tendência à perda sanguínea.
2. Diminuição do tônus vascular uterino e um possível papel na inibição indireta da liberação de vasopressina, provocando vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo uterino.
3. Alteração na produção de prostaglandinas,[22] o que explica o emprego dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) no tratamento do SUA, pois esses medicamentos diminuem a síntese de prostaglandinas (PGE2 e PGF2α) no endométrio, levando à vasoconstrição e à redução do sangramento.

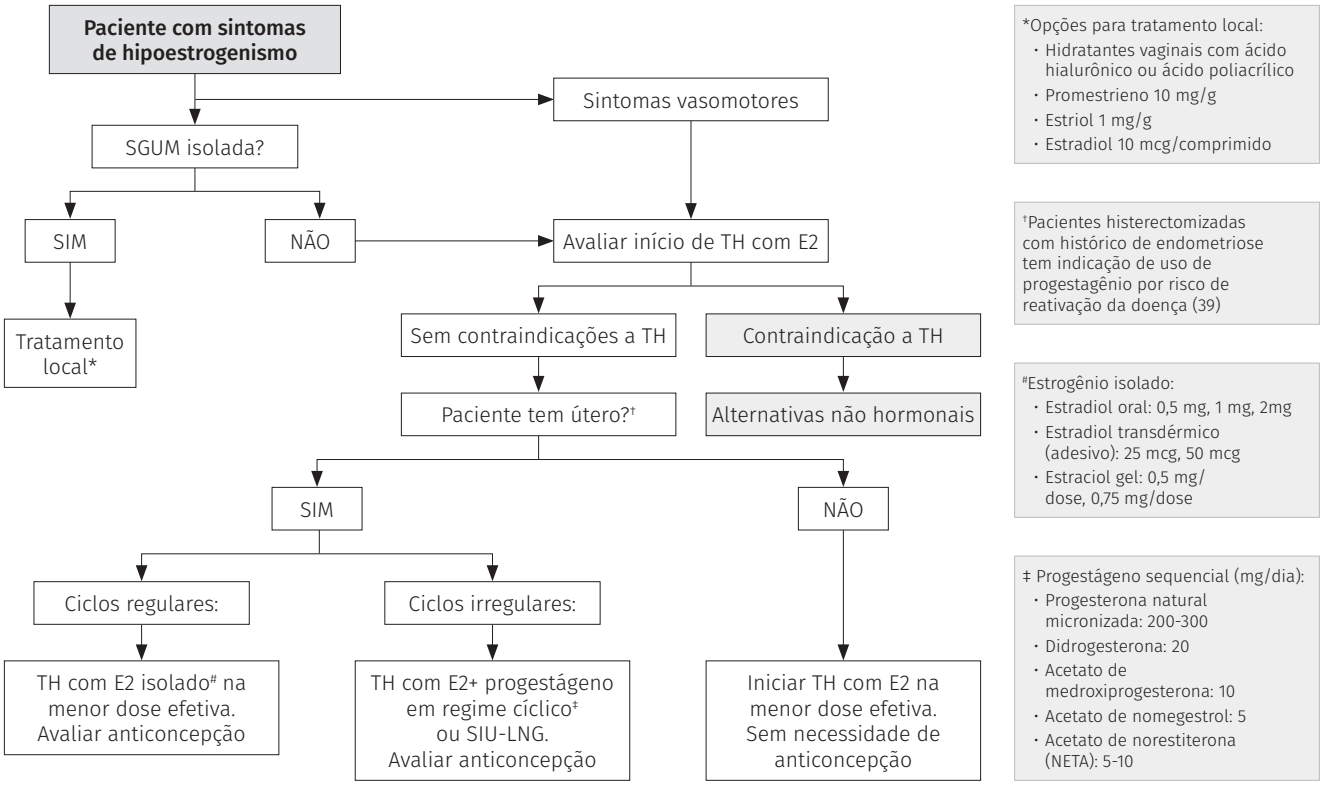
Embora os sangramentos disfuncionais de causa ovulatória sejam comuns na perimenopausa, é fundamental avaliar a paciente para identificar outras possíveis causas de SUA e garantir que outras condições, especialmente neoplasias, não sejam negligenciadas. Uma vez excluídas outras causas, tratar o SUA ovulatório pode ser desafiador, já que, em fases de elevação sérica de estradiol, a prescrição de terapia hormonal (TH) pode levar a hiperestrogenismo e agravar o padrão de sangramento. Nesses períodos, pode-se considerar a prescrição de progesterona isolada para antagonizar o efeito do estrogênio no endométrio.[6]

TERAPIA HORMONAL E NÃO HORMONAL

Enquanto os progestágenos desempenham importante papel no manejo dos sangramentos disfuncionais, a presença dos SVMs e seu impacto negativo na qualidade de vida da mulher constituem a principal indicação para o uso do estrogênio durante essa fase. A TH estrogênica é altamente eficaz na redução da frequência e intensidade das ondas de calor, sendo considerada o padrão de tratamento para as mulheres que não têm contraindicação,[10,23] conforme proposta de fluxo de tratamento (Figura 1). Nas pacientes com contraindicação à TH com estrogênio, como aquelas com histórico de câncer de mama, tromboembolismo venoso ou doença hepática grave, podem-se empregar medidas não farmacológicas e farmacológicas alternativas para o manejo dos SVMs. Medidas não farmacológicas como perda de peso,[18,24] terapia cognitivo-comportamental[25-27] e hipnose[28,29] mostram benefício em diminuir a frequência e a intensidade dos SVMs, e são indicadas como tratamentos adjuvantes.[30]

O uso de medicamentos antidepressivos – inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) (paroxetina, escitalopram, citalopram, venlafaxina e desvenlafaxina) – também demonstra alguma eficácia. Estudos demonstram que esses antidepressivos podem reduzir a frequência das ondas de calor em 25% a 69% e melhorar a gravidade e frequência em 27% a 61%.[30] Em comparação, a terapia com estradiol proporciona, em média, uma melhoria de 77% a 84%[31,32] nas ondas de calor. Portanto, o estradiol se mostra superior no tratamento de SVMs, e os tratamentos não hormonais oferecem uma alternativa viável para pacientes com contraindicação à TH, contribuindo significativamente para a melhoria da qualidade de vida.

Na década de 1990, a TH estava entre as medicações mais comumente prescritas nos Estados Unidos.[33] No entanto, os estudos *Women's Health Initiative* (WHI)[34] e *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS)[35] influenciaram significativamente a prescrição de reposição hormonal nos anos seguintes às suas publicações. O estudo WHI, iniciado em 1991, foi um dos maiores



SGUM: síndrome geniturinária da menopausa; TH: terapia hormonal; E2: estradiol; SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

Figura 1. Proposta de fluxograma de tratamento para pacientes na perimenopausa

estudos clínicos randomizados para avaliar os riscos e benefícios da TH em mulheres na pós-menopausa. Os resultados, publicados inicialmente em 2002, indicaram aumento do risco de câncer de mama, doença cardiovascular e eventos tromboembólicos em mulheres que usavam estrogênio combinado com progestógeno. O estudo HERS, publicado em 1998, também apontou que a TH não conferia proteção contra eventos cardíacos em mulheres com doença coronariana estabelecida e, inicialmente, sugeriu um aumento no risco de eventos coronarianos nos primeiros anos de uso.

No entanto, esses estudos apresentaram algumas limitações e vieses que devem ser considerados. Ambos os estudos incluíram predominantemente mulheres mais velhas, muitas assintomáticas em relação aos SVMs, com longo período decorrido desde a menopausa e com comorbidades, além de utilizarem formulações e doses diferentes das utilizadas atualmente. Isso limita a generalização dos resultados para mulheres mais jovens e saudáveis que iniciam a TH na transição menopausal. Após a publicação dos resultados desses estudos, a prescrição de TH passou a ser mais cautelosa, com maior ênfase na individualização do tratamento, na utilização da menor dose eficaz pelo menor tempo necessário e na consideração dos riscos e benefícios para cada paciente. A administração pela via transdérmica se tornou a primeira escolha na TH devido à sua eficácia comparável à da via oral na redução dos SVMs, enquanto apresenta menos efeitos colaterais. Essa via evita a primeira passagem hepática e o metabolismo intestinal do estrogênio, aumentando sua biodisponibilidade e resultando na necessidade de doses mais baixas para atingir concentrações plasmáticas semelhantes.[10] Por evitar o metabolismo hepático, a TH transdérmica também resulta em menor impacto sobre os marcadores inflamatórios e de coagulação, em comparação com a via oral, e estudos observacionais indicam que a via transdérmica está associada a menor risco de eventos tromboembólicos e acidente vascular encefálico, em comparação com a TH oral.[33]

O estradiol também exerce papel importante na manutenção da saúde óssea. Promove a apoptose dos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea, e prolonga a vida útil dos osteoblastos, que são responsáveis pela formação óssea. Durante a perimenopausa, a queda nas concentrações de estrogênio leva a um aumento na atividade dos osteoclastos, resultando em maior reabsorção óssea e, consequentemente, perda de massa óssea. Esse desequilíbrio pode culminar em osteopenia e osteoporose, aumentando significativamente o risco de fraturas ósseas em mulheres nesse período. Baseado no papel protetor do estrogênio na massa óssea e na grande morbimortalidade que fraturas osteoporóticas apresentam é que algumas sociedades, como a Sociedade Brasileira de Climatério (Sobrac), no manual de 2024[36] e a *North American Menopause Society* (NAMS), nas diretrizes de 2022,[23] também recomendam a TH para a prevenção da osteoporose em pacientes na perimenopausa e na menopausa, ampliando a indicação clássica de TH para além de somente tratar os SVMs.

ANTICONCEPÇÃO

Além de considerar a TH para tratar os sintomas da perimenopausa, é fundamental reconhecer que essas pacientes ainda possuem potencial de concepção, já que ainda ocorre recrutamento folicular e ovulação, por mais que ciclos anovulatórios sejam cada vez mais frequentes. Paralelamente aos desafios de tratar os diversos sintomas que podem impactar negativamente a qualidade de vida da paciente, surge a necessidade de contracepção eficaz. De acordo com os Critérios Médicos Internacionais de Elegibilidade da Organização Mundial de Saúde (OMS),[37] não há contraindicação para qualquer método contraceptivo com base apenas na idade, já que não há evidências que indiquem que a idade, por si só, seja um fator de risco para complicações associadas ao uso de contraceptivos. Entretanto, com o avançar da idade, muitas mulheres apresentam comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica ou *diabetes mellitus*, que podem contraindicar o uso de certos anticoncepcionais, especialmente aqueles que contêm estrogênio.

Assim como a escolha do método nessa fase, o diagnóstico de menopausa em usuárias de contraceptivos hormonais é mais complexo, pois, a depender do método, a amenorreia pode ser artificial. A FSRH (*Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare*), em seu guia para anticoncepção em mulheres acima de 40 anos,[38] sugere um roteiro diagnóstico de menopausa nas pacientes que usam métodos anticoncepcionais nessa fase de vida. Embora testes hormonais não sejam definitivos, sugere-se que a combinação das concentrações de FSH com a idade pode auxiliar na avaliação da menopausa entre 50 e 55 anos. As mulheres que utilizam pílulas de progestagênio, implante ou sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) não têm seus níveis de FSH suprimidos, podendo-se verificar as concentrações desse hormônio mesmo na vigência do uso do método. Sugere-se que se continue o método por mais um ano antes de interromper completamente o uso do anticoncepcional caso a paciente apresente concentrações de FSH superiores a 30 UI/L. Se as concentrações forem inferiores a 30 UI/L, o método deve ser continuado por mais um ano antes de se verificar novamente o FSH. Nas usuárias de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), os valores de FSH nem sempre são suprimidos. Em mulheres na perimenopausa, os níveis geralmente retornam aos valores basais normais antes da próxima injeção. Para mulheres com idade entre 50 e 55 anos, o FSH pode ser verificado no dia da injeção e repetido 13 semanas depois, antes da próxima injeção. Se ambas as concentrações forem superiores a 30 UI/L, o AMPD pode ser descontinuado. Em relação aos contraceptivos hormonais combinados (CHC), a FSRH

recomenda que sejam substituídos por métodos com somente progestágenos ou métodos não hormonais a partir dos 50 anos. Antes dos 50 anos ou no caso das de pacientes que permanecem usando CHC, para que seja realizado o diagnóstico de menopausa, o FSH deve ser dosado em duas oportunidades. Essa dosagem deve ocorrer após um período sem o uso da medicação de pelo menos sete dias, já que métodos combinados suprimem o FSH. Métodos não hormonais podem ser suspensos após dois anos de amenorreia quando a paciente tem entre 40 e 50 anos ou com um ano de amenorreia após os 50 anos. E todos os métodos podem ser interrompidos aos 55 anos sem avaliação hormonal adicional.[39]

Uma gravidez não planejada nesse período de vida da mulher traz consequências emocionais e financeiras, além de aumentar os riscos de complicações obstétricas devido à idade materna avançada. Portanto, quando necessário, a escolha do método contraceptivo deve ser individualizada, considerando a eficácia, contraindicações, efeitos colaterais e as necessidades individuais da paciente.

CONCLUSÃO

A perimenopausa é um período de transição na vida da mulher caracterizada por ampla gama de sinais e sintomas, incluindo sintomas vasomotores, distúrbios do sono, sintomas psicológicos e geniturinários, e sangramento uterino anormal. Ao contrário do senso comum, que associa esse período exclusivamente ao hipoestrogenismo, a perimenopausa é marcada por concentrações flutuantes e frequentemente altas de estrogênio, especialmente na fase inicial, o que contribui para a complexidade da sintomatologia e do tratamento. O manejo do sangramento uterino anormal pode incluir o uso de progestágenos para regularização do sangramento e antagonizar a ação do estrogênio no endométrio. A terapia com estradiol, por sua vez, é indicada para o tratamento dos sintomas vasomotores, melhorando significativamente a qualidade de vida das pacientes, e seu uso já é considerado para prevenção e tratamento de osteoporose.

REFERÊNCIAS

1. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). Fertil Steril. 2001;76(5):874-8. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02909-0
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1159-68. doi: 10.1210/jc.2011-3362
3. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Am J Hum Biol. 1992;4(1):37-46. doi: 10.1002/ajhb.1310040107
4. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):1-15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764
5. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. Endocr Rev. 1998;19(4):397-428. doi: 10.1210/edrv.19.4.0341
6. Prior JC, Hitchcock CL. The endocrinology of perimenopause: need for a paradigm shift. Front Biosci (Schol Ed). 2011;3(2):474-86. doi: 10.2741/s166
7. Prior JC. Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. Endocrine. 2005;26(3):297-300. doi: 10.1385/ENDO:26:3:297
8. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38(3):489-501. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.006
9. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. Am J Med. 2005;118 Suppl 12B:14-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.031
10. Castelo-Branco C, Soveral I. Clinical efficacy of estradiol transdermal system in the treatment of hot flashes in postmenopausal women. Res Rep Transderm Drug Deliv. 2014;4(3):1-8. doi: 10.2147/RRTD.S47532
11. Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. Am J Med. 2005;118 Suppl 12B:124-30. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.046
12. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 RCT. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(8):1981-97. doi: 10.1210/clinem/dgad058
13. FDA approves novel drug to treat moderate to severe hot flashes caused by menopause. 2023 [cited 2024 Jul 7]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause
14. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornélissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(8):2354-8. doi: 10.1210/jcem.80.8.7629229
15. Hutton JD, Jacobs HS, Murray MA, James VH. Relation between plasma œstrone and œstradiol and climacteric symptoms. Lancet. 1978;1(8066):678-81. doi: 10.1016/s0140-6736(78)90796-1
16. Grub J, Willi J, Süss H, Ehlert U. The role of estrogen receptor gene polymorphisms in menopausal symptoms and estradiol levels in perimenopausal women – findings from the Swiss Perimenopause Study. Maturitas. 2024;183:107942. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.107942
17. Gallicchio L, Miller SR, Kiefer J, Greene T, Zacur HA, Flaws JA. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. Menopause. 2015;22(10):1098-107. doi: 10.1097/GME.0000000000000434
18. Anderson DJ, Chung HF, Seib CA, Dobson AJ, Kuh D, Brunner EJ, et al. Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(5):478.e1-17. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.103
19. Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, Crawford SL, Randolph J. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. Obstet Gynecol. 2008;112(1):101-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817d452b
20. Allshouse A, Pavlovic J, Santoro N. Menstrual cycle hormone changes associated with reproductive aging and how they may relate to symptoms. Obstet Gynecol Clin North Am. 2018;45(4):613-28. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.004
21. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. Menopause. 2009;16(1):50-9. doi: 10.1097/GME.0b013e31817ee0c2
22. Livingstone M, Fraser IS. Mechanisms of abnormal uterine bleeding. Hum Reprod Update. 2002;8(1):60-7. doi: 10.1093/humupd/8.1.60

23. Faubion SS, Crandall CJ, Davis L, El Khoudary SR, Hodis HN, Lobo RA, et al. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29(7):767-94. doi: 10.1097/GME.0000000000002028
24. Thurston RC, Ewing LJ, Low CA, Christie AJ, Levine MD. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. Menopause. 2015;22(1):59-65. doi: 10.1097/GME.0000000000000274
25. Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, Hunter MS, Kieffer JM, Stuiver MM, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. J Clin Oncol. 2012;30(33):4124-33. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8525
26. Green SM, Donegan E, Frey BN, Fedorkow DM, Key BL, Streiner DL, et al. Cognitive behavior therapy for menopausal symptoms (CBT-Meno): a randomized controlled trial. Menopause. 2019;26(9):972-80. doi: 10.1097/GME.0000000000001363
27. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. Menopause. 2014;21(6):574-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000095
28. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. Menopause. 2013;20(3):291-8. doi: 10.1097/gme.0b013e31826ce3ed
29. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Perfect M, Rajab MH, Ruud C, et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. J Clin Oncol. 2008;26(31):5022-6. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6389
30. The 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2023;30(6):573-90. doi: 10.1097/GME.0000000000002200
31. Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. Obstet Gynecol. 1996;88(4 Pt 1):587-92. doi: 10.1016/0029-7844(96)00272-4
32. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(4):CD002978. doi: 10.1002/14651858.CD002978.pub2
33. Shufelt CL, Manson JAE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease: the role of formulation, dose, and route of delivery. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(5):1245-54. doi: 10.1210/clinem/dgab042
34. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. Control Clin Trials. 1998;19(1):61-109. doi: 10.1016/s0197-2456(97)00078-0
35. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. Control Clin Trials. 1998;19(4):314-35. doi: 10.1016/s0197-2456(98)00010-5
36. Machado RB, Pompei LM, Paiva LH, Melo NR, Wender MC, Fernandes CE. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério. 3a ed. Barueri: Alef Editora; 2024.
37. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use: a WHO family planning cornerstone. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
38. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH guideline contraception for women aged over 40 years. 2023 [cited 2024 Jul 7]. Available from: https://www.fsrh.org/Common/Uploaded%20files/documents/fsrh-guideline-contraception-for-women-aged-over-40-years-august-2017-amended-july-2023-.pdf
39. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy - current recommendations. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022;81:8-21. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.12.001

Femina
ARTIGO ORIGINAL

Diagnóstico da neoplasia intraepitelial cervical grau 2 por exame histopatológico em mulheres com menos de 25 anos

Diagnosis of grade 2 cervical intraepithelial neoplasia by histopathological examination in women under 25 years of age

Brenda Nicoly Braine do Nascimento[1], Aline Vianna da Costa Katzer[1], Dulcimary Dias Bittencourt[1], Maria Isabel Lavoranti[1], Rita Maira Zanine[1]

RESUMO

Objetivo: Determinar a sensibilidade da biópsia e da citologia no diagnóstico da neoplasia intraepitelial cervical grau 2, identificar os fatores de risco mais prevalentes na lesão intraepitelial de alto grau e verificar a epidemiologia de mulheres sobretratadas. **Métodos:** Estudo baseado na análise de prontuários de pacientes diagnosticadas com neoplasia intraepitelial cervical grau 2 por biópsia no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre 2011 e 2021. Para comparação entre os resultados e fatores de risco, as pacientes foram divididas em dois grupos: grupo A, de idade igual ou menor que 25 anos; e grupo B, de idade maior que 25 anos. **Resultados:** A sensibilidade da biópsia para diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 foi 78,9% no grupo A e 78,2% no B (p = 0,928). A citologia apresentou 79,1% de sensibilidade no grupo A e 79,6% no B (p = 0,944). O fator de risco mais prevalente nas pacientes com lesão intraepitelial de alto grau foi sexarca precoce (p = 0,004). No grupo A, 86,5% das mulheres com lesão intraepitelial de alto grau possuíam achados colposcópicos maiores; no B, 78,4% (p = 0,262). Houve maior prevalência de achados menores nas mulheres do grupo B com resultados falso-positivos para lesão intraepitelial de alto grau (41,7%) em comparação com as que obtiveram resultados concordantes ou mais graves entre biópsia e conização ou cirurgia de alta frequência (14,6%, p = 0,001). Enquanto 50% das pacientes não possuíam prole estabelecida no grupo A, 12% não tinham filhos no grupo B (p < 0,001). Observando a prevalência de falso-positivo para lesão intraepitelial de alto grau na biópsia, verificamos que a frequência relativa de mulheres sobretratadas sem prole formada no grupo A foi de 37,5%; no grupo B, 16,6% (p = 0,0031). **Conclusão:** Devido aos riscos obstétricos relacionados ao tratamento excisional, a biópsia por si só não é suficiente para definir o curso terapêutico de pacientes com suspeita de lesão intraepitelial de alto grau, principalmente se jovens e sem prole estabelecida. A citologia oncótica, por outro lado, demonstrou sensibilidade satisfatória para ser utilizada como exame de triagem de lesão intraepitelial de alto grau. Por fim, comportamentos considerados de risco e achados colposcópicos maiores devem ser investigados, aumentando a suspeição de doença pré-cancerosa verdadeira quando presentes.

Descritores

Biópsia; Teste de Papanicolau; Neoplasias cervicais uterinas; Displasia cervical uterina; Lesões intraepiteliais escamosas

Keywords

Biopsy; Papanicolaou test; Uterine cervical neoplasms; Uterine cervical dysplasia; Squamous intraepithelial lesions

Submetido:
20/05/2024

Aceito:
14/10/2024

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

Autor correspondente:
Rita Maira Zanine
rita.zanine@yahoo.com.br

Como citar:
Nascimento BN, Katzer AV, Bittencourt DD, Lavoranti MI, Zanine RM. Diagnóstico da neoplasia intraepitelial cervical grau 2 por exame histopatológico em mulheres com menos de 25 anos. Femina. 2024;52(11):719-25.

ABSTRACT

Objective: *To determine the sensitivity of biopsy and cytology in diagnosing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in young women, identify the most prevalent risk factors in high-grade schamous intraephitelial lesion and verify the epidemiology of overtreated patients.* **Methods:** *Study based on the analysis of medical records of patients diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 by biopsy at the Clinical Hospital of Universidade Federal do Paraná between 2011 and 2021. For comparison between results and risk factors, patients were divided into two groups: group A, age 25 years old or less; and group B, age over 25 years.* **Results:** *The sensitivity of the biopsy for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 was 78.9% in group A and 78.2% in group B (p = 0.928). Cytology showed 79.1% sensitivity in group A and 79.6% in group B (p = 0.944). The most prevalent risk factor in patients with high-grade schamous intraephitelial lesion was early sexarch (p = 0.004). In group A, 86.5% of the women with high-grade schamous intraephitelial lesion had major colposcopic findings; in group B, 78.4% (p = 0.262). There was a higher prevalence of minor findings in women in group B with false-positive results for high-grade schamous intraephitelial lesion (41.7%) compared to those who obtained concordant or more severe results between biopsy and conization and loop electrosurgical excision procedure (14.6%, p = 0.001). While 50% of the patients did not have established offspring in group A, 12% did not have children in group B (p < 0.001). Observing the prevalence of false-positive results for high-grade schamous intraephitelial lesion in biopsy, we found that the relative frequency of overtreated women without offspring in group A was 37.5%; in group B, 16.6% (p = 0.0031).* **Conclusion:** *Due to the obstetric risks related to the excisional treatment, just the biopsy is not enough to define the therapeutic course of patients with suspected high-grade schamous intraephitelial lesion, especially if they are young and without established offspring. Oncotic cytology, on the other hand, demonstrated satisfactory sensitivity to be used as a screening test for high-grade schamous intraephitelial lesion. Finally, behaviors considered at risk and major colposcopic findings should be investigated, increasing the suspicion of true precancerous disease when present.*

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino, causado pela infecção persistente de tipos oncogênicos de papilomavírus humano (HPV) é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil.[1] Com estimativa de 17.010 novos casos para 2023,[1] torna-se clara a relevância do avanço em métodos de prevenção e detecção precoce de lesões intraepiteliais com potencial de evolução para carcinoma escamoso do colo uterino.

A classificação dessas lesões atualmente se dá pelo sistema de Bethesda (TBS), que as divide em lesões intraepiteliais de baixo grau (LIEBGs) e lesões intraepiteliais de alto grau (LIEAGs).[2,3] Além disso, as neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) também podem ser estratificadas em três graus de gravidade, que estão associados a diferentes riscos de progressão para câncer de colo uterino.[4] Essa estratificação diagnóstica baseia-se no grau histológico de diferenciação, maturação e estratificação das células, coilocitose e anormalidades nucleares, como núcleo aumentado, hipercromasia e atipias mitóticas.[5] Na NIC 1, considerada uma LIEBG, as células indiferenciadas estão confinadas ao terço inferior do epitélio, com anormalidades nucleares mínimas e poucos eventos mitóticos. Na NIC 2, uma LIEAG, a displasia atinge os dois terços inferiores do epitélio, com aumento gradual dos achados histológicos anormais. Por fim, a NIC 3, uma LIEAG e carcinoma *in situ*, apresenta-se com ausência total ou presença de diferenciação e estratificação celular apenas no quarto superior, havendo perda total da polaridade do epitélio.[5]

A fase pré-invasiva do câncer cervical costuma ser longa e é caracterizada pela progressão de atipias celulares a displasia, incluindo a NIC, antes de se tornar carcinoma. Essa fase precursora costuma ser assintomática e pode durar até 30 anos,[6] o que esclarece a importância do rastreio e do diagnóstico precoce de lesões intraepiteliais pré-cancerosas. A patogênese dessas lesões baseia-se na infecção persistente de HPV de alto risco (HPVhr), relacionado principalmente com os tipos 16, 18, 31 e 45.[5] A infecção por HPV ocorre em até 80% das mulheres ao longo da vida, como fenômeno frequente e autolimitado que pode ter duração média de 6 a 14 meses.[5] LIEBGs estão associadas a cepas com replicação viral benigna e, em sua grande maioria, com regressão espontânea, sem necessidade de tratamento.[5] No entanto, em alguns casos, o HPV integra-se ao genoma das mulheres, causando infecção persistente que pode desencadear a evolução da displasia a malignidade.[5]

O diagnóstico histopatológico sofre interferência de variáveis como inflamação, gravidez e atrofia, que cursam com alterações celulares que mimetizam lesões cervicais pré-cancerosas, sendo muito subjetivo e de baixa reprodutibilidade interobservadores.[7] Nesse cenário, para que a conduta médica seja adequada, a acurácia diagnóstica para graduação de NICs deve ser melhorada, principalmente em pacientes com suspeita de NIC 2, uma estratificação intermediária que compartilha características com lesões de baixo e alto grau e possui maiores taxas de discordância diagnóstica interobservadores em métodos de exame histopatológico[3] e índices substanciais de regressão espontânea.[3,5,8]

Com taxa de 80% de regressão, a conduta indicada para lesões de baixo grau é expectante,[7] com repetição da citologia oncótica após 12 meses do diagnóstico até dois exames seguidos negativos.[3] No caso das lesões de alto grau, por outro lado, após a biópsia, o tratamento indicado é excisional, com exérese da zona de transformação (EZT) por conização (CONE) ou cirurgia de alta frequência (CAF).[2] No entanto, em relação à NIC 2, a literatura aponta que mais da metade das mulheres com menos de 25 anos apresentam regressão para

NIC 1 ou normal dentro de 24 meses sem tratamento destrutivo.[4,5] Por isso, a dificuldade de distinção entre LIEBG e LIEAG cursa com sobretratamento de lesões com potencial de regressão espontânea, sobrecarregando o sistema de saúde e causando complicações obstétricas desnecessárias às pacientes.[5] Além disso, maiores taxas de regressão foram observadas em mulheres mais jovens e com resultado negativo para HPVhr, sugerindo que o tratamento conservador sem intervenção cirúrgica imediata é preferível para mulheres em idade reprodutiva.[4] Outros estudos desenvolveram modelos de previsão da progressão e regressão de NIC 2, incluindo outras variáveis, além do laudo histopatológico, para definir o prognóstico de pacientes com diagnóstico de NIC 2, reforçando que as individualidades de cada paciente devem ser levadas em consideração na decisão do curso terapêutico adequado.[8,9]

Dessa forma, para aumentar a objetividade do diagnóstico de lesões intraepiteliais, diversas estratégias têm sido testadas e empregadas de forma adjunta à coloração hematoxilina/eosina (HE) no exame histopatológico. Com os avanços nos estudos do perfil genético e celular dessas lesões nos últimos anos, diversos biomarcadores moleculares para NIC e câncer cervical foram descritos, dos quais grande parte se relaciona às alterações moleculares induzidas pelo HPV.[5] Os mais utilizados são p16 e ki-67, além da testagem para infecção com tipos oncogênicos de HPV. Como a histologia é o método utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) para definir a conduta diante das NICs,[2] torna-se clara a importância de determinar se a sensibilidade do exame histopatológico é suficiente para definir o curso terapêutico adequado de pacientes diagnosticadas com NIC 2, principalmente se jovens e sem prole formada, sendo esse o objetivo principal deste estudo. Os objetivos secundários foram determinar a sensibilidade da citologia oncótica, identificar os fatores de risco mais prevalentes nas pacientes com LIEAG e verificar a epidemiologia das mulheres sobretratadas.

MÉTODOS

Estudo analítico, retrospectivo, transversal e observacional, baseado na análise de prontuários de pacientes que foram encaminhadas da rede básica de saúde ao Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR), por alteração no exame citopatológico convencional, entre fevereiro de 2011 e dezembro de 2021. As citologias oncóticas (COs) foram classificadas pelo Sistema Bethesda, 2001. Os laudos de CO, biópsia e CONE ou CAF foram analisados para determinar a sensibilidade dos exames citológico e anatomopatológico no diagnóstico da NIC 2. Dados dos prontuários foram coletados para identificar os fatores de risco mais prevalentes em pacientes diagnosticadas com NIC 1 ou menos graves e NIC 2 ou mais graves.

Foram incluídas 204 mulheres com biópsia colpodirigida com resultado histopatológico NIC 2 ou NIC 2/3. As pacientes, posteriormente, foram submetidas a tratamento excisional por CONE ou CAF, cujo laudo anatomopatológico foi considerado padrão-ouro. A amostra foi dividida em dois grupos etários, com idade menor ou igual a 25 anos (grupo A) e idade maior que 25 anos (grupo B), a fim de avaliar se há variação entre sensibilidade da citologia oncótica e biópsia no diagnóstico de NIC 2, prevalência dos fatores de risco associados a câncer de colo de útero e índices de sobretratamento. Foram excluídas as pacientes com condições clínicas que poderiam acarretar viés na interpretação dos achados colposcópicos ou mensuração imprecisa do tamanho da lesão no colo uterino, tais como: gestantes, mulheres com história prévia de cirurgia ou doença no colo uterino, colposcopia inadequada (cérvice obscurecida por inflamação, sangramento ou cicatrizes), com zona de transformação do tipo 3 (junção escamocolunar não é visível na ectocérvice), além das participantes cujos prontuários não possuíam os resultados dos laudos de biópsia e CONE ou CAF. A comparação entre proporções foi feita pelo teste Z, usando o *software* SPSS, versão 17. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

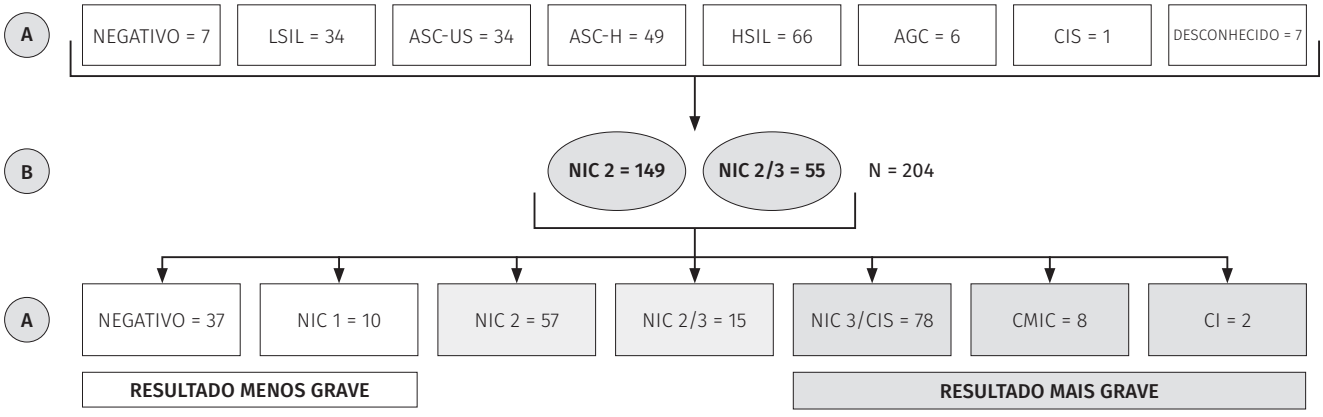
A idade média das pacientes incluídas no estudo foi de 34,2 anos (17-65), com 38 pertencentes ao grupo A, de idade menor ou igual a 25 anos, e 166, ao grupo B, de idade maior que 25 anos. Analisando o grupo A, verificou-se que a sensibilidade da biópsia para o diagnóstico de NIC 2 foi de 78,9% no grupo A e de 78,2% no grupo B ($p = 0,928$). Considerando todas as pacientes da amostra, obtivemos sensibilidade de 78,4% nos diagnósticos de NIC 2. Os achados de CO de toda a amostra variaram entre negativo, baixo grau (LIEBG e ASC-US [células escamosas atípicas de significado indeterminado]) e alto grau (ASC-H [células escamosas atípicas], LIEAG, AGC [células glandulares atípicas] e CIS [carcinoma *in situ*]) (Tabela 1). Entre as 204 pacientes, 7 possuíam o resultado de citologia oncótica desconhecido (Figura 1). Nesse cenário, obteve-se sensibilidade do exame citológico para o diagnóstico de LIEAG de 79,5% para todas as 197 pacientes analisadas, 79,1% para as pacientes pertencentes ao grupo A e 79,6% para o grupo B ($p = 0,944$).

Das 204 pacientes incluídas na amostra, 149 apresentaram biópsia com resultado NIC 2 e 55, NIC 2/3 (Tabelas 1 e 2). Considerando todas as pacientes, 26,9% obtiveram laudos negativos ou menos graves na análise histopatológica das peças de CAF ou CONE subsequentes, 25,4% dos resultados foram concordantes com as biópsias e os outros 46% apresentaram lesões mais graves (Figura 1). Os resultados NIC 1 ou menos graves foram interpretados como falso-positivos para LIEAG na biópsia, cursando com sobretratamento. Enquanto 50% das pacientes

Tabela 1. Frequência absoluta dos resultados de citologia oncótica em relação ao resultado da CAF ou CONE

	CAF ou CONE							
	Negativo	**NIC 1**	**NIC 2**	**NIC 2/3**	**NIC 3**	**CMIC***	**CI****	**Total**
CO	**Todas as pacientes**							**n = 197**
Negativo	1	1	1	0	4	0	0	7
Baixo grau	10	5	25	3	22	3	0	68
Alto grau	21	4	30	11	49	5	2	122
	Grupo A							**n = 38**
Negativo	0	0	0	0	0	0	0	0
Baixo grau	3	0	8	0	3	0	0	14
Alto grau	4	1	5	4	9	1	0	24
	Grupo B							**n = 159**
Negativo	1	1	1	0	4	0	0	7
Baixo grau	7	5	17	3	19	3	0	54
Alto grau	17	3	25	7	40	4	2	98

* Carcinoma cervical microinvasor. ** Carcinoma invasor.
CONE: conização; CAF: cirurgia de alta frequência; NIC: neoplasia intraepitelial cervical.



LSIL: lesões intraepiteliais de baixo grau; HSIL: lesões intraepiteliais de alto grau; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H: células escamosas atípicas; AGC: células glandulares atípicas; CIS: carcinoma *in situ*; CONE: conização; CAF: cirurgia de alta frequência; NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

Figura 1. Resumo dos resultados da citologia oncótica (**A**) e análise histopatológica de CONE ou CAF (**C**) nas pacientes cuja biópsia (**B**) apresentou resultado NIC 2 ou NIC 2/3

não possuíam prole estabelecida no grupo A, 12% não tinham filhos no grupo B (p < 0,001). Observando a prevalência de falso-positivos para LIEAG na biópsia, verificamos que a frequência relativa de mulheres sobretratadas sem prole formada no grupo A foi de 37,5% e no grupo B, de 16,6% (p = 0,0031) (Tabela 3). O número total de falso-positivos para LIEAG que cursaram com sobretratamento na amostra total foi 44 (21,5%). O fator de risco mais prevalente identificado nas pacientes em que o diagnóstico de NIC 2 ou mais grave foi confirmado pela CONE ou CAF foi sexarca precoce (<16 anos de idade; 76% no grupo A e 50,8% no grupo B; p = 0,004). Ainda, história de tabagismo passado ou atual estava presente em 40% das pacientes do grupo A e em 38,4% do grupo B, porém sem significância estatística (p = 0,857) (Tabela 4). Já nas pacientes com resultado falso-positivo para LIEAG, observamos menor prevalência de número de parceiros sexuais > 5, também sem significância estatística (25% no grupo A e 21,8% no grupo B; p = 0,667). Além disso, entre as mais jovens (A), não houve presença de condilomas.

A porcentagem de resultado negativo ou baixo grau na CO das pacientes com resultados falso-positivos para LIEAG foi semelhante à encontrada nas pacientes com laudos de NIC 2 ou mais grave, atingindo aproximadamente um terço dos grupos (Tabela 5).

Tabela 2. Frequência absoluta dos resultados da biópsia colpodirigida em relação ao resultado da CAF ou CONE

Biópsia colpodirigida	CAF ou CONE							
	Negativo	NIC 1	NIC 2	NIC 2/3	NIC 3	CMIC*	CI**	Total
	Todas as pacientes							**n = 204**
NIC 2	27	8	46	9	52	5	2	149
NIC 2/3	7	2	11	6	26	3	0	55
	Grupo A							**n = 38**
NIC 2	7	1	11	4	10	0	0	33
NIC 2/3	0	0	2	0	2	1	0	5
	Grupo B							**n = 165**
NIC 2	20	7	35	5	42	5	2	116
NIC 2/3	7	2	9	6	23	2	0	49

* Carcinoma cervical microinvasor. ** Carcinoma invasor. CONE: conização; CAF: cirurgia de alta frequência; NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

Tabela 3. Frequência absoluta de prole formada e falso-positivo para LIEAGs na biópsia nos grupos A e B

Prole formada	Falso-positivo para LIEAG na biópsia (sobretradas)			
	Grupo A		Grupo B	
	Sim	Não	Sim	Não
Sim	5	14	30	116
Não	3	16	6	14

LIEAGs**:** lesões intraepiteliais de alto grau.

Tabela 4. Frequência absoluta e relativa dos fatores de risco identificados nos grupos A e B em pacientes com diagnóstico de NIC 2 ou mais grave e NIC 1 ou menos grave na CAF ou CONE

	NIC 2 ou mais grave (n = 160)		NIC 1 ou menos grave (n= 44)	
Fatores de risco	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)
Sexarca precoce (p > 0,05)	19 (76)	58 (50,8)	6 (75)	15 (46,8)
>5 parceiros sexuais (p > 0,05)	11 (36,6)	37 (33,6)	2 (25)	7 (21,8)
Condiloma presente (p > 0,05)	2 (8,3)	14 (12,3)	0 (0)	4 (12,5)
Tabagismo passado ou atual (p > 0,05)	12 (40)	50 (38,4)	4 (50)	14 (38,8)

CONE: conização; CAF: cirurgia de alta frequência; NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

A distribuição dos resultados de alto grau também seguiu proporções semelhantes. Os achados colposcópicos foram classificados como negativos, menores [epitélio branco tênue (EABT), mosaico fino e pontilhado fino] e maiores [EABT/D, epitélio branco denso (EABD), mosaico grosseiro, pontilhado grosseiro, orifício glandular cornificado e vasos atípicos)]. No grupo A, 86,6% das mulheres com NIC 2 ou mais grave confirmado possuíam achados colposcópicos considerados maiores; no grupo B, 78,4% (p = 0,254). Além disso, houve maior prevalência de achados menores nas mulheres do grupo B com resultados falso-positivos para LIEAG (41,7%), em comparação com as que obtiveram resultados concordantes ou mais graves entre biópsia e CONE ou CAF (14,6%, p = 0,001) (Tabela 5).

Tabela 5. Frequência absoluta e relativa da citologia oncótica inicial e achados colposcópicos identificados nos grupos A e B em pacientes com diagnóstico de NIC 2 ou mais grave e NIC 1 ou menos grave na CAF ou CONE

	NIC 2 ou mais grave (n = 160)		NIC 1 ou menos grave (n = 44)	
Fatores de risco	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Citologia oncótica inicial (p > 0,05)				
Negativo	0	5 (4%)	0	2 (5,8%)
Baixo grau	11 (36,6)	42 (33,6%)	3 (37,5%)	12 (35,2%)
Alto grau	19 (63,3%)	78 (62,4%)	5 (62,5%)	20 (58,8%)
Achados colposcópicos (p = 0,002)				
Negativo	0	9 (6,9%)	0	4 (11,1%)
Menor	4 (13,3%)	19 (14,6%)	1 (12,5%)	15 (41,7%)
Maior	26 (86,6%)	102 (78,4%)	7 (87,5%)	17 (47,2%)

CONE: conização; CAF: cirurgia de alta frequência; NIC: neoplasia intraepitelial cervical.

DISCUSSÃO

A CO, conhecida como exame Papanicolau, é utilizada como método de triagem para carcinoma escamoso de

colo uterino no SUS.[2] Na presente amostra, a sensibilidade desse teste para diagnóstico de NIC 2 em relação ao resultado da CONE ou CAF, considerado padrão-ouro, foi de 79,5%, com pouca variação nos dois grupos etários analisados. Como exame de triagem, a CO possui acurácia satisfatória, principalmente considerando o esquema proposto pelo Ministério da Saúde, em que a mulher com mais de 25 anos só é dispensada do fluxograma anual após dois exames negativos consecutivos, passando a repetir o exame após três anos.[2] Além disso, é um exame de baixo custo e alta disponibilidade, considerado, nesta pesquisa, adequado para triagem de LIEAGs.

Por outro lado, levando em consideração as complicações pós-EZT e a distribuição epidemiológica das mulheres em nossa amostra, a sensibilidade da biópsia (78,4%), utilizada para confirmar a presença de NIC 2, demonstrou acurácia elevada, mas que não deve ser considerada suficiente para definir por si só o curso terapêutico expectante *versus* excisional. Nesse sentido, estratégias adjuntas ao exame histopatológico, como testagem de HPVhr e pesquisa de biomarcadores moleculares para NIC e câncer cervical, como as proteínas p16 e ki-67, podem aumentar a objetividade do diagnóstico de NIC 2 ou mais grave,[5] diminuindo a quantidade de resultados falso-positivos, que foi de 21,5% nesta pesquisa.

A proteína p16, fortemente associada com lesões histologicamente confirmadas com NIC 2,[7] atualmente, é o único marcador oficialmente validado pelo Consenso LAST para, entre outras funções, diferenciar uma amostra histopatológica em benigna ou maligna.[3] Em casos mais difíceis, como mulheres jovens e sem prole definida, a confirmação dessa diferenciação orientaria a decisão terapêutica, potencialmente reduzindo a frequência de procedimentos excisionais desnecessários em pacientes portadoras de lesões de menor risco biológico.[10] Sua expressão em esfregaços cervicais ou em tecidos obtidos por biópsias tem sido sugerida como um marcador alternativo e específico de progressão. Da mesma forma, a imunopositividade para a proteína Ki-67 parece refletir a relação entre a ação proliferativa, o grau da lesão e a expressão de proteínas do HPV, também podendo ser útil para diferenciar os graus das lesões, aumentando a precisão do diagnóstico e reduzindo significativamente a variabilidade interobservador no diagnóstico de LIEAG.[11]

Analisando os diferentes grupos do estudo, apesar de a sensibilidade da biópsia colpodirigida não ter variado significativamente, quando verificada a distribuição dos resultados falso-positivos, observou-se que a frequência relativa de mulheres sem prole definida sobretratadas foi maior entre as mais jovens, representando 37,5% no grupo A. Nas mulheres com mais de 25 anos (grupo B), entre os resultados falso-positivos, 16,6% das pacientes não possuíam filhos. Epidemiologicamente, esse resultado já era esperado, levando em consideração o aumento progressivo de idade das mães na ocasião do parto verificado no Brasil nos últimos anos.[12] No entanto, tendo em vista que a principal complicação do tratamento excisional em longo prazo é o risco aumentado de parto prematuro em gestações subsequentes, provavelmente como resultado de insuficiência istmocervical,[4,8] a taxa de sobretratamento verificada é preocupante. Além da prematuridade, a ruptura prematura das membranas, a corioamnionite, o baixo peso ao nascer, a internação neonatal e a morte perinatal também estão fortemente relacionados ao tratamento excisional, e o risco aumenta com a maior profundidade do cone e o retratamento.[10]

Todas as lesões que receberam diagnóstico menos grave na CONE ou CAF após a biópsia podem ser resultantes tanto de erros de interpretação ou amostra insuficiente quanto de regressão espontânea da doença. Um intervalo maior que 11 semanas entre a biópsia e a EZT mostrou grande associação com regressão de LIEAGs,[13] sugerindo que adotar esse intervalo e repetir a biópsia antes de seguir para a CONE pode ser uma opção viável, considerando que a progressão da NIC para carcinoma invasivo é lenta e pode levar anos.[6] Além disso, fatores como colposcopia normal ou com achados menores, CO de baixo grau e não ser tabagista foram identificados como preditores de regressão da NIC 2 em mulheres com menos de 25 anos.[9] Parte desses fatores pôde ser verificada nos resultados deste estudo: achados colposcópicos menores ou negativos estavam presentes em 45,4% das pacientes em que a biópsia obteve resultado falso-positivo, com NIC 1 ou menos grave na CONE ou CAF, podendo indicar que houve regressão das lesões nessas mulheres durante o intervalo biópsia-CONE (p = 0,002). Das pacientes em que os resultados foram concordantes ou indicaram lesões mais graves, 80% possuíam achados colposcópicos maiores. Tabagismo e resultado da citologia oncótica, por outro lado, não tiveram diferenças significativas entre os grupos com resultados NIC 1 ou menos grave e NIC 2 ou mais grave, nem apresentaram relevância estatística dentro da amostra examinada no presente estudo.

Entre os fatores de risco para câncer de colo uterino investigados, a prevalência de sexarca precoce no grupo A foi significativamente maior (76%), em relação ao grupo B (50,8%), tanto em mulheres com doença confirmada quanto nas que houve falso-positivo ou regressão (75% no grupo A e 46,8% no B). Em contraste, o número de parceiros sexuais > 5 foi menor nas pacientes com resultado NIC 1 ou menos grave (25% no grupo A e 21,8% no grupo B). Nas mulheres com NIC 2 ou mais grave, a prevalência desse fator de risco foi de 36,6% no grupo A e de 33,6% no B. Esses dados confirmam que comportamentos de risco, como iniciar a vida sexual antes dos 16 anos e possuir múltiplos parceiros, estão relacionados tanto com a infecção de HPVhr quanto com a progressão da doença para lesão cervical de alto grau.[14]

CONCLUSÃO

Diante dos resultados apresentados, conclui-se que, devido aos riscos obstétricos a longo termo relacionados ao tratamento excisional, a biópsia por si só não é suficiente para definir o curso terapêutico de pacientes com suspeita de lesão intraepitelial de alto grau, principalmente se jovens e sem prole estabelecida. A frequência relativa significativa de falso-positivos e a sensibilidade moderada do exame histopatológico de fragmentos colhidos durante o exame colposcópico tornam controversas as condutas terapêuticas tomadas unicamente a partir desse método diagnóstico. Por outro lado, por ser um exame de baixo custo e alta disponibilidade, a citologia oncótica demonstrou sensibilidade satisfatória para ser utilizada como exame de triagem de lesões intraepiteliais de alto grau, principalmente considerando o esquema proposto pelo Ministério da Saúde, em que a mulher só é dispensada do fluxograma anual após dois exames negativos consecutivos. Aproximadamente um quinto das mulheres com suspeita de lesão intraepitelial de alto grau foi sobretratado. Dessas, entre as mais jovens, 37,5% ainda não haviam estabelecido prole. Por fim, comportamentos considerados de risco e achados colposcópicos maiores devem ser investigados, aumentando a suspeição de doença pré-cancerosa verdadeira quando presentes.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022 [cited 2022 Nov 28]. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2ª ed. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
3. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(10):1266-97. doi: 10.1097/PGP.0b013e31826916c7
4. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RL, Bentley JR. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grade 1, 2 and 3: a systematic review and meta-analysis. J Low Gen Tract Dis. 2021;25(3):221-31. doi: 10.1097/LGT.0000000000000604
5. Martin CM, O'Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011;25(5):605-15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.04.005
6. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. J Natl Cancer Inst. 2010;102(5):315-24. doi: 10.1093/jnci/djq001
7. Miralpeix E, Genovés J, Solé-Sedeño JM, Mancebo G, Lloveras B, Bellosillo B, et al. Usefulness of $p16^{INK4a}$ staining for managing histological high-grade squamous intraepithelial cervical lesions. Mod Pathol. 2017;30(2):304-10. doi: 10.1038/modpathol.2016.168
8. Koeneman M, Lint FH, Kuijk SM, Smits LJ, Kooreman LF, Kruitwagen RF, et al. A prediction model for spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, based on simple clinical parameters. Hum Pathol. 2017;59:62-9. doi: 10.1016/j.humpath.2016.09.012
9. Sykes PH, Simcock BJ, Innes CR, Harker D, Williman JA, Whitehead M, et al. Predicting regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women under 25 years. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2):222.e1-13. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.009
10. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i3633. doi: 10.1136/bmj.i3633
11. Walts AE, Bose S. p16, Ki-67, and BD ProExC immunostaining: a practical approach for diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. Hum Pathol. 2009;40(7):957-64. doi: 10.1016/j.humpath.2008.12.005
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema de Estatísticas Vitais: percentual de nascidos vivos por idade da mãe no parto. 2021 [cited 2023 Aug 5]. Available from: https://www.ibge.gov.br/en/statistics/social/population/16835-vital-statistics.html
13. Bruno MT, Cassaro N, Mazza G, Guaita A, Boemi S. Spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia 3 in women with a biopsy-cone interval of greater than 11 weeks. BMC Cancer. 2022;22(1):1072. doi: 10.1186/s12885-022-10179-1
14. Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical cancer and its precursors: a preventative approach to screening, diagnosis, and management. Prim Care. 2019;46(1):117-34. doi: 10.1016/j.pop.2018.10.011

Femina
ARTIGO DE REVISÃO

Análise imunológica do endométrio: o que temos de novo?

Endometrial immunological analyses. What's new?

Danilo Scheit Vieira Junior[1], Marise Samama[1], Ana Maria Larotonda Vieria Crosera[1], Ana Clara Rodrigues Pontes[1], Fábio Ikeda[1], Joji Ueno[1]

RESUMO

Os tratamentos com técnicas de reprodução assistida evoluíram ao longo dos anos, conseguindo-se colecionar os melhores embriões com a realização do PGTa (teste genético pré-implantacional). Entretanto, mesmo transferindo um embrião de boa qualidade (blastocisto euploide) para a cavidade uterina, pode ocorrer falha na implantação por diversos fatores. Entre esses, tem-se debatido o papel do sistema imunológico. Assim, uma resposta imune desequilibrada na interface materno-fetal poderia estar relacionada ao insucesso da implantação embrionária. Como consequência, tem-se dado mais ênfase às causas imunológicas, sobretudo em pacientes com falhas recorrentes de implantação, abortamentos de repetição sem causa definida e infertilidade de causa desconhecida. No entanto, os distúrbios imunológicos não devem ser entendidos como causa única, mas, sim, dentro de um contexto multifatorial. A investigação de causas imunológicas ainda é controversa na literatura, não havendo consenso para indicar seu uso rotineiro, mas há subpopulações que podem se beneficiar com a investigação e imunoterapias personalizadas. Além da avaliação das células *natural killer* uterinas e periféricas, existem outros marcadores periféricos e deciduais (KIR-HLA, Th1, Th1/Th2, Th17/Treg, FoxP3, BLC6, LIF, VEF) que vêm ganhando relevância na investigação do perfil imunológico nos tratamentos de reprodução assistida. É esperado que isso possa colaborar para individualizar tratamentos de acordo com a resposta imune de cada caso.

ABSTRACT

Assisted Reproduction treatments have evolved a lot over the years, reaching a maximum degree of embryonic selection with the performance of PGTa. However, even a euploid blastocyst can fail to implant for several reasons. Among these, the role of the system has been debated. An unbalanced immuneresponse at the maternal-fetal interface may be related to the failure of embryo implantation. Due to this, more emphasis has been given to immunological causes, especially in patients with recurrent implantation failures, recurrent miscarriages without a defined cause and infertility of unknow cause. However, immunological disorders should not be understood as a single cause, but within a multifactorial context. The investigation of immunological causes is still controversial in the literature, there is no consensus to indicate routine use, but there are subpopulations that can benefit from investigation and personalized immunotherapies. Peripheral and decidual markers (KIR-HLA, Th1, Th1/Th2, Th17/Treg, FoxP3, BLC6, LIF, VEGF) have been gaining relevance in the investigation of the immunological profile and this can corroborate to individualize treatments according to the immune response of each case. In addition to the evaluation of uterine and peripheral NK cells, there are other markers such as cytokines and growth factors that appear to be important according individualization of care.

Descritores

Células *natural killer*; Célula Th1; Célula Th2; Endométrio; Abortamento de repetição; Infertilidade sem causa aparente; Falha recorrente de implantação; Receptividade endometrial

Keywords

Natural killer cells; Th1 cell; Th2 cell; Endometrium; Recurrent pregnancy loss; Unexplained infertility; Repeated implantation failures; Uterine receptivity

1. Instituto de Ensino e Pesquisa em Medicina Reprodutiva, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

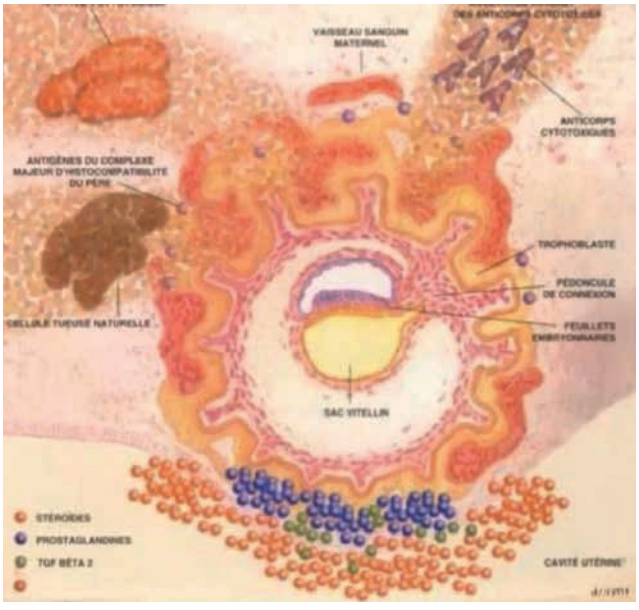
Autor correspondente:
Danilo Scheit Vieira Junior
daniloscheit@gmail.com

Como citar:
Vieira Junior DS, Samama M, Crosera AM, Pontes AC, Ikeda F, Ueno J. Análise imunológica do endométrio: o que temos de novo? Femina. 2024;52(11):726-32.

INTRODUÇÃO

Para que o embrião se implante e a gestação se desenvolva de maneira normal, é necessário o desencadeamento de uma série de fenômenos imunológicos, que começam pelo reconhecimento e ativação de células imunes, que vão exercer importante papel na implantação embrionária, atuando nos eventos de aposição, adesão e invasão do endométrio (Figura 1).[1] Na sequência, as células imunes atuarão na manutenção da gestação, fenômeno nominado de tolerância imunológica. A estabilidade da relação materno-fetal é complexa e envolve vários processos imunológicos, incluindo a atividade de células linfoides inatas e células *natural killer* (NK), macrófagos, células dendríticas deciduais e células T.[2] Acredita-se que uma resposta imune desequilibrada na interface materno-fetal pode estar relacionada ao insucesso da implantação embrionária.

Estudos mais recentes têm se aprofundado na avaliação do papel do sistema imunológico no processo de implantação embrionária. Algumas células vêm ganhando destaque nesses estudos. A hiperativação de algumas células, como CD56+, interleucina (IL) 2, fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e interferon gama (IFNγ), e a deficiência de outras células, como as chamadas *Treg cells* ou células T reguladoras, podem também estar relacionadas a falhas de implantação, abortamentos de repetição e infertilidade sem causa aparente.[3] No complexo processo de reconhecimento, ativação e tolerância imunológica, existem várias vias que atuam em sinergia para manter o equilíbrio da relação materno-fetal, sendo as células NK, via Th1, via Th2 e via Th17 as mais importantes e mais estudadas até o momento.[4]



Fonte: Chaouat G, *et al.* (2002).[1]

Figura 1. Adesão e invasão do endométrio.

CÉLULAS NK – IMPORTÂNCIA E APLICABILIDADE PRÁTICA NA REPRODUÇÃO HUMANA

As NK células são as células imunológicas inicialmente ativadas no processo de reconhecimento do embrião, sendo representadas pelas células CD56 e CD16. Essas células são dominantes na decídua endometrial e, em condições normais, não são citotóxicas, mas, sim, produtoras ativas de citocinas – IFNγ, TNFα, macrófagos e IL-10 –, que vão exercer papel fundamental no reconhecimento do HLA paterno, na regulação da produção de outras ILs, no processo de angiogênese inicial e também numa adequada invasão troflobástica.[5]

Muitos estudos têm examinado a correlação do número das células NK uterinas (uNK) com a implantação bem-sucedida do embrião. Há dificuldade na mensuração das uNK no endométrio devido à sua grande variabilidade ao longo do ciclo menstrual, ao seu rápido aumento na concentração após a ovulação e à rápida proliferação desencadeada pela IL-15 mediada pelo aumento da progesterona em células estromais,[6] sobretudo após o vigésimo segundo dia do ciclo, na fase lútea média.

Estudos mostram que a concentração das uNK CD56+ no endométrio de mulheres sem infertilidade é baixa (em torno de 5%) na fase proliferativa do ciclo e aumenta na fase secretora (alcançando 30% a 40%) nas mulheres sem infertilidade. Entretanto, nas mulheres com abortamento de repetição e falhas de implantação, a concentração de CD56+ na fase secretora tem aumento expressivo. Outra grande dificuldade na mensuração das uNK é a existência de vários métodos para análise dos resultados, tornando mais difícil uma padronização. Entre os métodos mais empregados na mensuração dessas células, está a imuno-histoquímica, que avalia o percentual da concentração das células NK (CD56/CD16) no estroma. No entanto, essa avaliação é difícil e imprecisa, tendo grande variação entre os observadores. Por outro lado, a citometria de fluxo fornece uma avaliação mais quantitativa, já que dosa a quantidade de células por mm^2. A desvantagem desse método é o alto custo, o que o torna menos acessível, ficando mais restrito para estudos científicos.[7]

O padrão considerado normal, encontrado em mais de 90% das mulheres normais, é o CD56brightCD16-, enquanto o padrão citotóxico mais encontrado em endométrio de mulheres com falhas de implantação e abortamentos recorrentes é o CD56dimCD16+.[4]

VIAS TH1/TH2 – IMPORTÂNCIA NA HOMEOSTASE DA IMUNIDADE DECIDUAL

Mais recentemente, as vias Th1 e Th2 têm importância na homeostase da imunidade celular para a manutenção do equilíbrio da interface materno-fetal no processo de implantação embrionária. A via Th1, constituída pelos linfócitos T *helper* 1, conhecida por via inflamatória, é representada pela liberação das citocinas IL-2, IFNγ,

TNFα, IL-12, IL-15, IL-18, com atividades pró-inflamatórias importantes para a adequada implantação do embrião. Essas citocinas promovem a ativação das células NK e macrófagos, importantes reguladores da invasão trofoblástica. Dessa forma, conclui-se que, para a implantação ser bem-sucedida, a ativação dessa via inflamatória é importante. No entanto, quando ocorre hiperativação dessa via Th1, podem ocorrer falhas de implantação e abortamentos recorrentes.[4-7] A via Th2, constituída pelos linfócitos T *helper* 2, via com ação anti-inflamatória, representada pelas citocinas IL-10, TGFβ, ILA-4, IL-5, IL-6, que têm ação antagônica à Th1, permite o reconhecimento do HLA paterno, inibindo a atividade citotóxica das células uNK e assegurando a tolerância imunológica e a manutenção da gestação.[4]

VIA TH1/TH2 OU *TREG CELLS* OU VIA T REGULADORA

Células T reguladoras, ou simplesmente *Treg cells*, ou via Th1/Th2, são as células responsáveis pelo equilíbrio entre as vias Th1 e Th2 e, consequentemente, a manutenção de uma gestação bem-sucedida. Quando existe imunodeficiência das *Treg cells*, esse desequilíbrio resultará em hiperativação da via inflamatória e, consequentemente, maior número de eventos não desejados, como falhas de implantação e abortamentos recorrentes.[8] Estudos recentes têm mostrado ser possível a avaliação do *status* das células Treg por meio das dosagens séricas das relações IFNy/ILA-10 e TNFα/IL-10. Essas informações poderão ajudar os casais que possuem históricos gestacionais negativos ou falhas de implantação nos tratamentos de reprodução assistida.[9]

NOVAS VIAS REGULADORAS DA IMUNIDADE CELULAR ENDOMETRIAL – TH17/TH22

Mais recentemente, têm-se avaliado as vias Th17 e Th22, que, à semelhança da via Th1, exercem atividade inflamatória. Por meio da liberação das citocinas, IL-17, IL-22, IL26, TNFα promovem a ativação das células uNK e interferem na produção de outras ILs. Por outro lado, quando hiperativadas, essas vias exercerão atividade citotóxica.[4-9]

IMPORTÂNCIA DOS RECEPTORES KIR-HLA (*KILLER IMMUNOGLOBULIN-LIKE PRECEPTORS*) NA RECEPTIVIDADE ENDOMETRIAL

O embrião é representado por genes paternos e maternos (antígeno de histocompatibilidade HLA-C). O reconhecimento do embrião é realizado pelas células NK, mais especificamente por receptores de superfície chamados KIR-HLA, que detectam o complexo de histocompatibilidade (MHC) classe I. Assim, os receptores KIR-HLA consistem em um dos principais mecanismos de vigilância imunológica das células NK, permitindo o reconhecimento das células estranhas ou danificadas pela ausência de MHC classe I.[10] Os receptores KIR são divididos em KIR-A e KIR-B. O KIR-A causa inibição das células NK, enquanto os receptores KIR-B causam ativação das células NK. As células uNK carregam um conjunto específico de genes KIR que a mãe herdou de seus pais, podendo ser homozigota para KIR-A (AA) ou KIR-B (BB) ou pode ser heterozigota KIR-AB (AB).[10]

Estudos têm avaliado a importância da investigação dos receptores KIR, pois a depender do antígeno HLA-C apresentado pelo HLA paterno, seus efeitos podem ser tanto inibitórios como de ativação das células NK. As principais interações descritas são KIR-A com HLA-C2 com ação inibitória e KIR-B com HLA-C1 com ação ativadora.[10-12] Nos tratamentos de RA assistida com óvulos doados, haverá maior expressão do HLA-C, com apresentação ao HLA paterno e HLA da doadora.[12] Essa expressão mais exacerbada do HLA-C também acontece nas transferências de mais de um embrião, pois haverá apresentação de dois ou mais HLA-C paternos.

OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é buscar na literatura marcadores imunológicos com papel relevante na regulação da receptividade endometrial e na tolerância imunológica. A revisão está fundamentada na pesquisa de 21 artigos na literatura médica publicados nos últimos cinco anos, na busca de artigos científicos com maior grau de evidência em relação ao tema imunologia do endométrio. Foram usadas como bases da pesquisa as bibliotecas *online* PubMed, Cochrane Library e Lilacs.

RESULTADOS

A avaliação apenas das células NK não é suficiente para melhor entendimento das falhas de implantação.[11] Esse artigo mencionado ressalta que a invasão insuficiente do trofoblasto é o defeito primário, favorecendo falhas de implantação e abortos recorrentes. De fato, esse processo é regulado pela interação entre receptores KIR expressos pelas células uNK e seu ligante antígeno leucocitário humano – HLA-C expresso pelo trofoblasto. A revisão citada salienta ainda o aumento nas taxas de implantação embrionária com a interação KIR-AA quando o embrião tem HLA-C2 paterno. A taxa de abortamentos precoces em transferência de embriões descongelados com óvulos próprios é significativamente maior (22,8%) na presença de receptores KIR-AA, em comparação com (16,7%) com receptores KIR-AB e (11,1%) com KIR-BB ($p < 0,03$). A revisão constatou também que populações com a maior frequência KIR-AA (japoneses e coreanos) apresentam as menores frequências de HLA-C2, enquanto as populações com a menor frequência KIR-AA (australianos aborígenes e indianos asiáticos) apresentam as maiores frequências de HLA-C2.

Outro ponto importante é que oócitos de doadoras são frequentemente usados em tratamentos de reprodução assistida, e nesse caso há maior expressão do

HLA-C não próprio (HLA-C paterno e da doadora de oócitos). A literatura descreve maior morbidade materna (hipertensão induzida pela gravidez) e parto prematuro em gestações de doação de oócitos, em comparação com gestações com os próprios oócitos, possivelmente relacionados a essa maior expressão do HLA-C. Também descreve menor taxa de nascidos vivos após transferências de embriões descongelados nos ciclos com ovodoação em mães com KIR-AA, pelo mesmo motivo. A taxa de nascidos vivos foi de 7,5% no grupo KIR-AA, significativamente menor ($p < 0,06$) que nos grupos KIR-BB (21,5%) e KIR-AB (26,4%).

Um estudo de coorte retrospectivo de 2017[12] avaliou 668 pacientes que fizeram transferências de embriões únicos e euploides. O objetivo do estudo era avaliar qual combinação HLA-C e se receptores KIR poderiam influenciar no risco de perdas gestacionais. O estudo concluiu que o haplótipo KIR materno influencia o risco de perda da gestação em transferências de embriões únicos. Constatou-se que as gestações com uma combinação KIR-A/HLA-C2 homozigoto (C2C2) e KIR-B/LA-C1 homozigoto (C1C1) tiveram maior risco de perda gestacional, sendo a combinação C2 homozigoto maior risco para abortamento clínico e a combinação C1 homozigoto maior risco para a gestação bioquímica, e essas combinações estavam presentes em 30% dos casais e aumentavam em 51% o risco de perda da gestação, em comparação a todas as outras combinações. O estudo sugere que a utilização da biópsia de trofectoderma para determinar a zigosidade HLA-C do embrião pode possibilitar uma avaliação mais abrangente de risco em casos individualizados.

Outra revisão de 2021[13] avaliou a relação da combinação dos receptores KIR das células NK com o HLA-C e o sucesso reprodutivo. Duas interações prejudiciais foram descritas: KIR-A com HLA-C2 com ação inibitória das células NK e KIR-B com HLA-C1 com ação ativadora. A revisão sugere que a utilização do teste genético para KIR/HLA-C pode colaborar para melhor definição das estratégias das terapias imunológicas para melhorar o prognóstico de casos de falhas reprodutivas repetidas. Por exemplo, no lugar de optar por uma terapia imunossupressora empírica, em casos de falhas reprodutivas prévias, o *status* KIR/HLA-C poderia orientar melhor na tomada de decisão. Se uma mulher é conhecida por ser KIR-A, ela possui receptores NK inibitórios, e a terapia imunossupressora seria prejudicial e contraindicada. Por outro lado, se ela fosse KIR-B, ela possuiria receptores NK ativadores, e a utilização de imunossupressores poderia ser uma estratégia terapêutica útil, como uso de fatores de crescimento de colônias (G-CSF) ou ainda o *scratching* endometrial. Mais estudos devem ser feitos para confirmar essa hipótese.[13]

Estudos avaliando o papel das células T *helper* Th1, Th2 e *Treg cells* no sucesso dos tratamentos reprodutivos, sobretudo em pacientes com histórico de falhas de fertilização *in vitro* (FIV) prévia, ou infertilidade sem causa definida ou ainda histórico de perdas gestacionais repetidas, são necessários. Um dos primeiros estudos prospectivos, que avaliou a razão Th1/Th2, ou *Treg cells*, foi um estudo chinês de 2014.[14] Esse estudo fez a dosagem sérica de IFNγ/ILA-10 e TNFα/IL-10 de 51 pacientes submetidas a estimulação ovariana e detectou que as razões aumentadas de Th1/Th2 estão ligadas a falhas de implantação após a transferência de embriões em ciclos de FIV.[15] Também evidenciou a mudança de *status* Th1 dominante para Th2 dominante antes da janela de implantação. A relação Th1/Th2 foi maior no grupo com falhas recorrentes de implantação no dia do HC ($p < 0,05$). O que o estudo não conseguiu estabelecer é se as dosagens séricas de IFNγ/ila-10 e TNFα/ILA-10 representam o microambiente recorrente e demonstraram ser um método eficaz. Marron e Harrity[16] demonstraram que, nos abortamentos de repetição (873,4) e nas falhas recorrentes de implantação (585,0), as concentrações de células Th1 estão elevadas no endométrio, em comparação com o grupo controle (487,5). Já as *Treg cells* estão diminuídas no endométrio de pacientes com abortamentos de repetição (78,0) e nas falhas recorrentes de implantação (54,5), em relação ao grupo controle (97,5). E, para as células Th2, as concentrações estavam diminuídas nos dois grupos de resultados adversos (83,5 e 65,0 *versus* 139,3).

Avanços recentes na imunologia revelaram a existência de subconjuntos adicionais de células T *helper* na interface materno-fetal. Cada um desses subconjuntos tem um significado distinto nos eventos de implantação e invasão do trofoblasto e na tolerância imunológica para manutenção da gestação. Uma revisão americana de 2020[4] avaliou a ação desses subconjuntos de células T *helper*: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 e Thf. Os subconjuntos Th1, Th17 e Th22 representam a via inflamatória, com ações para regular a invasão do trofoblasto, remodelação dos tecidos e angiogênese inicial. E os subconjuntos Th2, Th9 e Thf representariam a via anti-inflamatória atuando na proteção do trofoblasto de microrganismos patógenos e promovendo a tolerância do aloantígeno (HLA-C). Acima desses dois subconjuntos estariam as *Treg cells*, representadas pelas células Th1e Th17, que regulariam o balanço entre as vias inflamatórias e anti-inflamatórias. Essa revisão avaliou que, em mulheres com perdas gestacionais recorrentes, falhas de implantação recorrente e doenças autoimunes, as razões Th1/Th2 e Th17/*Treg* no sangue periférico estão significativamente aumentadas. Têm-se aventado tratamentos para balancear as razões Th1/Th2 e Th17/*Treg* com as drogas imunoglobulinas intravenosas, prednisona, bloqueadores TNFα (etanercepte e adalimumabe) e tacrolimo, e até vitamina D tem sido proposta. Novos estudos controlados devem ser estimulados para avaliar o benefício e a eficácia desses tratamentos.

Indubitavelmente, um dos estudos mais relevantes que avalia a eficácia dos marcadores imunológicos endometriais nos resultados reprodutivos é o estudo de

Lédée[17] publicado em 2020. Trata-se de um estudo francês, de coorte prospectiva, multicêntrico, que avaliou 1.738 pacientes. Segundo Lédée, falhas reprodutivas poderiam ser induzidas por uma desregulação imune uterina, que poderia ser identificada e corrigida com plano direcionado.

No estudo, foram diagnosticados quatro subtipos de perfis imunológicos endometriais baseados nas dosagens de biomarcadores imunológicos em pacientes com insucessos reprodutivos: 1) um perfil imune endometrial balanceado, caracterizado por razões de IL-18TWEAK e IL-15/Fn-14 e concentrações normais CD56+ no mesmo intervalo que o definido para a coorte fértil; 2) um perfil de ativação imune endometrial baixo, caracterizado por baixas razões IL-15/Fn-14, refletindo células uNK imaturas e/ou IL-18TWEAK ou ausência de recrutamento uNK; 3) uma ativação imune endometrial em excesso, caracterizada por altas razões IL-18TWEAK e/ou IL-15/Fn-14 e/ou alta concentração de células CD56+; 4) um perfil imunológico endometrial misto, caracterizado por alta razão IL-18TWEAK (excesso de citocinas Th-1) simultaneamente com baixa razão IL-15/Fn-14 (refletindo NK imaturo). Foram encontrados nas pacientes com falhas reprodutivas perfil de hiperativação em 45,1%, perfil de baixa ativação em 28%, perfil balanceado em 16,6% e perfil misto em 10,3% das pacientes. Conforme o perfil de ativação, foram sugeridos planos e condutas terapêuticas. Para as pacientes com baixa razão IL-15/Fn-14, foi recomendada injúria endometrial durante a fase lútea média, devido a possível imaturidade das NK, com o intuito de melhorar a maturação delas. Além da injúria, foram recomendadas suplementação de fase lútea média com HCG e maior exposição ao plasma seminal do relações sexuais após a transferência de embriões. Já para as pacientes com perfil de hiperativação, tratamentos com drogas imunossupressoras foram sugeridos, com o intuito de diminuição das citocinas Th1 e para regular o recrutamento e ativação das células NK. Como primeira linha de recomendação de imunoterapia, estão os corticosteroides. Como segunda linha de tratamento, o estudo recomenda a infusão de lipídeos intravenosa (Intralipid).

O estudo conclui que, para as pacientes com falhas recorrentes de implantação e abortamentos recorrentes, houve benefício no estudo do perfil imunológico, pois diagnosticou-se um desequilíbrio imunológico endometrial em mais de 83% das pacientes. Essas pacientes se beneficiaram com terapias direcionadas ao seu perfil imunológico e apresentaram taxas de gravidez mais altas. Alguns poucos estudos mais recentes têm avaliado a expressão FoxP3 no endométrio, principal fator de transcrição das *Treg cells*, que controla a liberação de mediadores anti-inflamatórios como a IL-10. Uma revisão de 2018[9] avaliou estudos que mostram associação entre as *Treg cells* (FoxP3) e infertilidade, porém não encontrou essa associação entre dois outros estudos. Outra revisão mais atual de 2020[18] demonstrou que a expressão de FoxP3 em sangue periférico e na decídua endometrial está diminuída em abortos recorrentes de causa inexplicável. Devido à escassez de estudos sobre a FoxP3, novos estudos são sugeridos para avaliar o papel desse biomarcador imunológico.

Mais recentemente, uma revisão de 2021[19] avaliou novos biomarcadores endometriais associados a falhas recorrentes de implantação. O estudo tem enfoque na análise de novos paradigmas e novas soluções diagnósticas para um capítulo tão complexo como a falha recorrente de implantação.

Um dos fatores mais importantes que modulam a receptividade do endométrio é o fator inibidor de leucemia (LIF), uma citocina da superfamília IL-6. Durante a janela de implantação, o LIF exerce importante ação, promovendo o desenvolvimento de pinópodes para suportar o blastocisto no processo de invasão e decidualização do endométrio. Vários estudos mostraram o nível decrescente de LIF em mulheres com falha recorrente de implantação. Alguns artigos sugerem que a injeção subcutânea de LIF pode aumentar a taxa de sucesso da implantação.

A glicodelina-A (GdA) é uma glicoproteína secretora que está abundante na decídua do primeiro trimestre da gestação, sendo uma das moléculas importantes que participam da tolerância materno-fetal, assim como da placenta. Durante a implantação embrionária, a GdA estimula a proliferação endometrial e regula a fixação do trofoblasto, sendo uma molécula vital durante o desenvolvimento do trofoblasto e da placenta. Ela reduz o efeito citotóxico das células NK e modula as células NK para a produção de citocinas, com uma mudança de equilíbrio para as citocinas Th2. O nível de GdA pode indicar a receptividade endometrial adequada e a chance de sucesso da implantação. O perfil de expressão alterado de GdA pode estar associado à receptividade endometrial deficitária e pode desempenhar papel importante na falha de implantação recorrente, no aborto precoce e no mecanismo patológico de aborto recorrente. A GdA pode ser, portanto, um bom potencial biomarcador da atividade endometrial.

O fator de crescimento endotelial vascular VGF-A desempenha papel crucial na implantação do embrião e no desenvolvimento da placenta durante o estágio inicial da gravidez. A expressão de VGF-A aumenta a receptividade endometrial e melhora positivamente as interações entre o embrião e o tecido endometrial. A expressão de VEGF endometrial é reduzida no período peri-implantação em mulheres inférteis, bem como em mulheres com abortos recorrentes. Em pacientes com falhas recorrentes de implantação, observam-se nível elevado de VGF no sangue e nível diminuído de expressão endometrial.

Vários fatores genéticos estão envolvidos no processo de implantação do embrião, e vários polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram relatados como associados com falhas de implantação. MicroRNAs, reconhecidos moduladores de função, podem controlar a expressão de muitos genes envolvidos no período

peri-implantação e, dessa forma, podem desempenhar papel vital no desenvolvimento do feto e placenta. Por outro lado, esses fatores podem estar intimamente envolvidos na patogênese da falha recorrente de implantação após a FIV e da perda recorrente de gravidez.

O antígeno leucocitário humano (HLA)-G é reconhecido como um importante fator do sistema imunomodulador, modulando o processo de fertilização, bem como influenciando a fase inicial da gravidez; assim, a sua expressão tem sido objeto de inúmeras análises em mulheres com falhas recorrentes de implantação. Vários estudos mostraram que polimorfismos do gene HLA-G podem estar envolvidos na implantação efetiva após a técnica de FIV-ETs.

Outro marcador endometrial que vem ganhando destaque nos últimos estudos é a hiperexpressão endometrial do BCL-6 em pacientes com endometriose. Já em 2016, um estudo[20] avaliou 49 pacientes com e sem endometriose e demonstrou fortes evidências de que o BCL-6 tem baixa expressão em mulheres sem endometriose e é superexpresso em mulheres com endometriose na fase secretora. Mais recentemente, em 2020, outro estudo[21] avaliou a hiperexpressão de BCL-6 como preditor de endometrioses em pacientes submetidas a FIV. O estudo de coorte retrospectiva avaliou 75 pacientes, sendo 72 com diagnóstico e 3 sem diagnóstico de endometriose. Os resultados confirmaram a superexpressão endometrial de BCL-6 em pacientes com endometriose com alto valor preditivo positivo, 96% para esse diagnóstico. Estudos com maior poder estatístico devem ser encorajados, pois esses achados podem ser úteis na programação dos tratamentos de reprodução assistida, sobretudo a indicação de bloqueio hormonal pré-transferência embrionária com o intuito de melhorar as taxas de implantação em pacientes com endometriose e hiperexpressão do BC-6.

DISCUSSÃO

Uma gravidez evolutiva é o resultado da implantação adequada do embrião de boa qualidade, seguida de adequada decidualização e placentação. Cada etapa requer muitas moléculas e processos fisiológicos para possibilitar o equilíbrio necessário para o desenvolvimento da gravidez. Para que a implantação embrionária tenha êxito, é necessária a interação equilibrada entre o endométrio e o blastocisto. A implantação embrionária requer estabilidade na adesão do blastocisto e invasão de células trofoblásticas. É nesse contexto que o sistema imune exerce papel fundamental na ativação e inativação de vias inflamatórias e anti-inflamatórias. O equilíbrio dessas vias promoverá implantação bem-sucedida e posterior tolerância imunológica para a manutenção devida da gestação.

O papel do sistema imune vem ganhando destaque nos últimos anos, com inúmeros estudos científicos mostrando resultados reprodutivos adversos como falhas de implantação, abortamentos de repetição ou mesmo infertilidade sem causa aparente. É fato que causas imunológicas são menos comuns nos casos de insucessos reprodutivos, considerando-se relevante investigar em primeira instância fatores mais prevalentes, como anormalidades anatômicas uterinas, causas infecciosas, fatores femininos como idade avançada e fatores relacionados ao estilo de vida como obesidade, tabagismo e estresse, além de fatores masculinos, relacionados também à idade e ao estilo de vida.

Sobre a investigação imunológica, apesar de não haver consenso na literatura, há muitos estudos que ressaltam o papel das células uNK no reconhecimento halotíngeno paterno na modulação de várias ILs importantes no processo de invasão do trofoblasto e da angiogênese inicial. Apesar de muito se indicar empiricamente a dosagem sérica das células NK, as células sanguíneas são diferentes no fenótipo e na função das células uNK. As células uNK mais comuns padrão CD56brightCD16- vão atuar na homeostase endometrial, ao contrário do padrão CD56dimCD16+, que possui ação citotóxica. Encontram-se dificuldades técnicas para o estudo das células NK, tanto na falta de padronização quanto na técnica para mensuração dessas células e na padronização do período do ciclo mais adequado para realizar o exame.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, vários estudos têm apontado que, além da avaliação do perfil de células NK, a avaliação dos seus receptores KIR e as suas interações com o antígeno HLA-C paterno são fundamentais para entender possíveis causas desconhecidas de falhas de implantação e prover terapias imunológicas personalizadas com o intuito de melhorar os desfechos reprodutivos. Além das células NK, a avaliação de outras células imunes (linfócitos T *helper*) Th1, Th2 e *Treg cells* também vem ganhando relevância nos últimos cinco anos, podendo abrir uma nova janela de investigação para casos selecionados de insucessos reprodutivos. Tais investigações podem diagnosticar desbalanços imunológicos capazes de afetar a implantação embrionária, podendo permitir também terapias imunológicas mais assertivas e menos empíricas.

Marcadores biomoleculares como LIF, GdA, VEGF, polimorfismos genéticos (SNPs, microRNAs) e BCL-6 têm sido relacionados a falhas de implantação, porém os estudos são iniciais e podem traçar novos paradigmas na investigação de falhas de implantações. Nesse tema, há necessidade de maiores estudos com maior significância estatística e maior nível de evidência para aumentar o grau de recomendação.

Além das células NK, a avaliação de outras células imunes (linfócitos T *helper* Th1, Th2 e *Treg cells*) também vem ganhando relevância nos últimos cinco anos, podendo abrir uma nova janela de investigação para casos selecionados de insucessos reprodutivos. Tais

investigações podem identificar desbalanços imunológicos capazes de afetar a implantação embrionária, podendo permitir também terapias imunológicas mais assertivas e menos empíricas. Marcadores biomoleculares como LIF, GdA, VEF, polimorfismos genéticos (SNPs, microRNAs) e BCL-6 têm sido relacionados a falhas de implantação. Porém, os estudos são iniciais e podem traçar novos paradigmas na investigação de falhas de implantação. Nesse tema, há necessidade de maiores estudos com maior significância estatística e maior nível de evidência para aumentar o grau de recomendação.

REFERÊNCIAS

1. Chaouat G, Zourbas S, Ostojic S, Lappree-Delage G, Dubanchet S, Ledee N, et al. A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. J Reprod Immunol. 2002;53(1-2):241-56. doi: 10.1016/s0165-0378(01)00119-x
2. Lédée N, Prat-Ellenberg L, Chevrier L, Balet R, Simon C, Lenoble C, et al. Uterine immune profiling for increasing live birth rate: a one-to-one matched cohort study. J Reprod Immunol. 2017;119:23-30. doi: 10.1016/j.jri.2016.11.007
3. Sharma S, Godbole G, Modi D. Decidual control of trophoblast invasion. Am J Reprod Immunol. 2016;75(3):341-50. doi: 10.1111/aji.12466
4. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. Front Immunol. 2020;11:2025. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025
5. Moffett A, Shreeve N. First do no harm: uterine natural killer (NK) cells in assisted reproduction. Hum Reprod. 2015;30(7):1519-25. doi: 10.1093/humrep/dev098
6. Wilkens J, Male V, Ghazal P, Forster T, Gibson DA, Williams AR, et al. Uterine NK cells regulate endometrial bleeding in women and are suppressed by the progesterone receptor modulator asoprisnil. J Immunol. 2013;191(5):2226-35. doi: 10.4049/jimmunol.1300958
7. Davies ML, Dambaeva SV, Katukurundage D, Repak M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J, et al. Predicting NK cell subsets using gene expression levels in peripheral blood and endometrial biopsy specimens. Am J Reprod Immunol. 2017;78(3):e12730. doi: 10.1111/aji.12730
8. Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. J Clin Invest. 2018;128(10):4224-35. doi: 10.1172/JCI122182
9. Kofod L, Lindhard A, Hviid TV. Implications of uterine NK cells and regulatory T cells in the endometrium of infertile women. Hum Immunol. 2018;79(9):693-701. doi: 10.1016/j.humimm.2018.07.003
10. Alecsandru D, Barrio A, Aparicio P, Aparicio M, Garcia-Velasco JA. Maternal killer-cell imunoglobulin-like receptor (KIR) and fetal HLC-C compatibility in ART - oocyte donor influences live rate. Abstracts of the 32th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embriology ESHRE; 2016 Jul 3-6; Helsinki, Finland, 2016. i-179, p-115.
11. Alecsandru D, García-Velasco JA. Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen. Fertil Steril. 2017;107(6):1273-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.018
12. Morin SJ, Treff NR, Tao X, Scott RT 3rd, Franasiak JM, Juneau CR, et al. Combination of uterine natural killer cell immunoglobulin receptor haplotype and trophoblastic HLA-C ligand influences the risk of pregnancy loss: a retrospective cohort analysis of direct embryo genotyping data from euploid transfers. Fertil Steril. 2017;107(3):677-83.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.004
13. Sacks G, Finkelstein E. Natural killer cells and reproductive success. Am J Reprod Immunol. 2021;85(4):e13291. doi: 10.1111/aji.13291
14. Liang PY, Yin B, Cai J, Hu XD, Song C, Wu TH, et al. Increased circulating Th1/Th2 ratios but not other lymphocyte subsets during controlled ovarian stimulation are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos. Am J Reprod Immunol. 2015;73(1):12-21. doi: 10.1111/aji.12320
15. Lédée N, Petitbarat M, Chevrier L, Vitoux D, Vezmar K, Rahmati M, et al. The uterine immune profile may help women with repeated unexplained embryo implantation failure after in vitro fertilization. Am J Reprod Immunol. 2016;75(3):388-401. doi: 10.1111/aji.12483
16. Marron K, Harrity C. Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome populations. J Assist Reprod Genet. 2019;36(5):837-46. doi: 10.1007/s10815-019-01427-8
17. Lédée N, Petitbarat M, Prat-Ellenberg L, Dray G, Cassuto GN, Chevrier L, et al. Endometrial immune profiling: a method to design personalized care in assisted reproductive medicine. Front Immunol. 2020;11:1032. doi: 10.3389/fimmu.2020.01032
18. Huang N, Chi H, Qiao J. Role of Regulatory T Cells in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Healthy Pregnancies and Reproductive Diseases. Front Immunol. 2020;11:1023. doi: 10.3389/fimmu.2020.01023
19. Mrozikiewicz AE, Ożarowski M, Jędrzejczak P. Biomolecular markers of recurrent implantation failure-A review. Int J Mol Sci. 2021;22(18):10082. doi: 10.3390/ijms221810082
20. Evans-Hoeker E, Lessey BA, Jeong JW, Savaris RF, Palomino WA, Yuan L, et al. Endometrial BCL6 overexpression in eutopic endometrium of women with endometriosis. Reprod Sci. 2016;23(9):1234-41. doi: 10.1177/1933719116649711
21. Nezhat C, Rambhatla A, Miranda-Silva C, Asiaii A, Nguyen K, Eyvazzadeh A, et al. BCL-6 Overexpression as a predictor for endometriosis in patients undergoing in vitro fertilization. JSLS. 2020;24(4):e2020.00064. doi: 10.4293/JSLS.2020.00064

Femina
RELATO DE CASO

Caso raro: mioma cervical prolapsado durante a gravidez

Rare case: prolapsed cervical fibroid during pregnancy

Carolina Lopes Vicente Bender[1], Graciete Helena Nascimento Santos[1], Geórgia Mouzinho Lima dos Santos Lopes[1]

RESUMO

A rara ocorrência de prolapso de miomas cervicais durante a gravidez é observada em menos de 0,1% das gestações. Segundo levantamento realizado em 2023, existem apenas 10 casos descritos na literatura mundial. Este artigo tem como objetivo apresentar o caso de uma gestante de 30 anos que foi atendida no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – Unidade Materno-Infantil, no primeiro trimestre de gestação, com nódulo de rápido crescimento e no qual não foi possível descartar malignidade. Foi realizada biópsia excisional do nódulo, com diagnóstico de leiomioma. A paciente apresentou bom prognóstico e sem complicações no pós-operatório, com evolução favorável.

ABSTRACT

The rare occurrence of prolapsed cervical fibroids during pregnancy is seen in less than 0.1% of pregnancies. According to a survey carried out in 2023, there are only 10 cases described in the world literature. This article aims to present the case of a 30-year-old pregnant woman who was seen at the Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) – Unidade Materno-Infantil*, in the first trimester of pregnancy, with a fast-growing nodule in which it was not possible to rule out malignancy. An excisional biopsy of the nodule was carried out, with a diagnosis of leiomyoma. The patient had a good prognosis and no complications in the post- operative period, with a favorable outcome.*

Descritores

Mioma; Prolapso pélvico; Colo uterino; Gravidez

Keywords

Fibroid; Pelvic prolapse; Uterine cervix; Pregnancy

Submetido:
11/06/2024

Aceito:
13/08/2024

1. Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

Autor correspondente:
Carolina Lopes Vicente Bender
clvbender@hotmail.com

Como citar:
Bender CL, Santos GH, Lopes GM. Caso raro: mioma cervical prolapsado durante a gravidez. Femina. 2024;52(11):731-7.

INTRODUÇÃO

O mioma uterino, uma condição benigna, é comum em mulheres em idade reprodutiva, especialmente após os 30 anos. Cerca de 2%-3% das gestações normais são afetadas, e 10% delas apresentam complicações.[1] A prevalência de miomas na gravidez está aumentando e pode chegar a 10,7%.[2]

Durante a gravidez, os miomas uterinos geralmente não causam sintomas, mas podem causar dor, pressão pélvica e/ou sangramento vaginal em alguns casos. A maioria das mulheres grávidas com miomas não apresenta complicações, mas, quando eles ocorrem, a degeneração dolorosa é a mais comum. Há também risco ligeiramente aumentado de complicações, como perda precoce da gravidez, parto prematuro e problemas relacionados ao posicionamento fetal e à placenta.[3]

O sistema de classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) para miomas uterinos os categoriza com base em sua localização no útero, incluindo miomas intramurais, submucosos, subserosos e cervicais. Os miomas cervicais são classificados como FIGO 8 nesse sistema.[4]

A prevalência de miomas cervicais clinicamente evidentes durante a gravidez é rara, ocorrendo em menos de uma gravidez em cada mil. A ocorrência de prolapso de mioma cervical durante a gravidez é ainda mais incomum,

com poucos casos relatados na literatura de pacientes submetidas a miomectomia vaginal.[5] Este artigo descreve um caso clínico de uma paciente grávida com prolapso de mioma cervical e discute seu tratamento e evolução até o parto.

RELATO DO CASO

Paciente de 30 anos, com história de cesariana ocorrida há oito anos, compareceu ao serviço privado de saúde com massa cervical de 1,3 cm previamente diagnosticada por ultrassonografia. Durante o exame físico, foi observada protrusão do lábio anterior do colo do útero para o introito vaginal, com aspecto endurecido e leve sangramento avermelhado pelo orifício cervical externo. Uma ultrassonografia revelou gravidez de seis semanas e três dias de idade gestacional, e foi observado, nesse mesmo exame, um nódulo cervical com ecotextura heterogênea e vascularização central, medindo aproximadamente 3,0 x 3,4 x 3,1 cm, de natureza a esclarecer. Devido ao rápido crescimento da lesão ao longo de quatro meses, não foi possível descartar a possibilidade de câncer de colo de útero, sendo sugerida biópsia para diagnóstico. Porém, a paciente recusou o procedimento na época e foi encaminhada para pré-natal de alto risco. Durante a gravidez, apresentou episódios intermitentes de dor pélvica e sangramento vaginal leve, monitorados durante as consultas de pré-natal. Com 15 semanas e seis dias de gestação, a paciente apresentou corrimento vaginal e sensação de bola na vagina. No exame físico, foi observado abaulamento no lábio anterior do colo uterino que se projetava para fora através do canal vaginal até a região da fúrcula (Figura 1). A paciente foi internada para avaliação especializada e tratada com metronidazol oral, o que resultou em melhora parcial dos sintomas.

Nova ultrassonografia mostrou feto único, vivo, pesando 177 g, líquido amniótico normal, idade gestacional de 16 semanas e um dia, e colo fechado com massa sólida com pedículo vascular que saía pela fúrcula vaginal. No exame físico, foi observada lesão nodular fibroelástica de 5 cm estendendo-se do lábio anterior do colo uterino até a fúrcula vaginal, sendo o orifício externo do colo uterino visível, fechado e posterior à lesão, com secreção amarelo-esverdeada, inodora. Uma biópsia excisional da lesão cervical foi indicada e realizada na paciente com 16 semanas e três dias de gestação sob anestesia local. Durante o procedimento, foram observadas duas úlceras na mucosa da lesão; o mioma foi pinçado e suturado na base com torniquete para controlar o sangramento, e a mucosa cervical foi suturada. O material foi enviado para análise histopatológica (Figura 2).

Após a cirurgia, a paciente teve recuperação sem intercorrências nem contrações uterinas, com alívio da dor pélvica. Ela recebeu alta no dia seguinte com progesterona oral. Durante uma consulta pré-natal subsequente, o colo do útero apresentou boa cicatrização. O laudo histopatológico sugeriu leiomioma ou angioleiomioma,

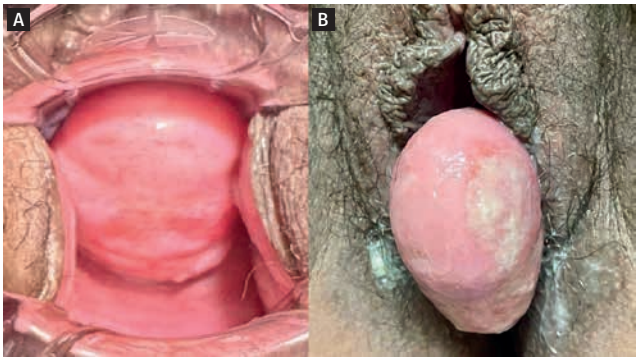


Figura 1. Mioma medindo em torno de 3 cm: **A**) no momento do diagnóstico, no início da gestação, e **B**) prolapsado, no momento da internação

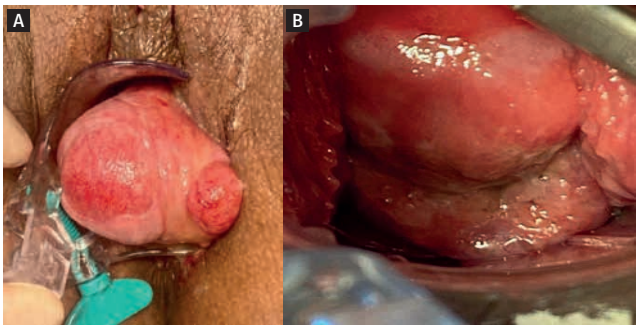


Figura 2. A) Exame físico evidenciando mioma com ulceração antes da miomectomia vaginal e **B**) colo uterino após retirada do mioma mostrando boa cicatrização

sendo necessário estudo imuno-histoquímico para melhor caracterização. O exame imuno-histoquímico confirmou a lesão como leiomioma, sem sinais de malignidade. Durante a gravidez, a paciente apresentou episódios leves de sangramento e dor pélvica com cólicas, tratados com medicação sintomática. No segundo trimestre, ela foi diagnosticada com diabetes gestacional, controlada por dieta. Seguidamente, a gravidez evoluiu bem até o termo. Com 37 semanas e dois dias de gestação, a paciente desenvolveu bartolinite esquerda de 3 cm, feto grande para a idade gestacional e líquido amniótico no limite superior da normalidade. Ela foi internada para tratamento com antibióticos e avaliação do bem-estar materno e fetal. Com 37 semanas e quatro dias de gestação, a ultrassonografia mostrou feto único vivo pesando 3.691 g, com índice de líquido amniótico de 19,8 mm e placenta anterior grau 2. Nessa ocasião, ela apresentou dinâmica uterina. Devido à desproporção cefalopélvica e à cicatriz uterina anterior, foi indicada cesariana. Nasceu um único feto vivo do sexo masculino pesando 3.630 g e com Índice de Apgar de 9/9, com 37 semanas e cinco dias de gestação. Durante a cesariana, não foram encontrados miomas na parede uterina. Porém, após o parto, foi identificado um mioma residual no lábio anterior do colo do útero medindo aproximadamente 3 cm. O mioma foi removido com eletrocautério (Figura 3), seguido de hemostasia e sutura, sendo o material enviado para anatomia patológica. A paciente

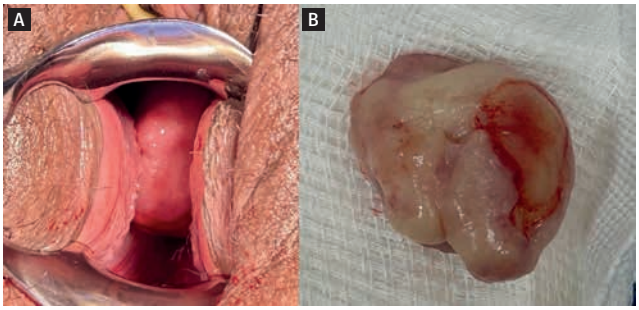


Figura 3. A) Revisão do colo do útero com presença de mioma residual e **B**) produto de segunda miomectomia

evoluiu sem intercorrências e recebeu alta 48 horas após o parto junto com o recém-nascido, retornando para avaliação 12 dias depois, sem queixas e com exame físico normal.

DISCUSSÃO

Apenas 10 relatos de casos de prolapso de mioma cervical durante a gravidez foram descritos na literatura científica mundial, sendo este o décimo primeiro (Quadros 1 e 2).

Os sintomas mais comuns descritos na literatura foram dor pélvica, sangramento e perda de líquido vaginal. O tamanho médio do mioma no diagnóstico foi de 6,9 cm, sendo a maioria (45,5%) originada no lábio posterior do colo do útero. O diagnóstico ocorreu em cinco casos no primeiro trimestre, três no segundo trimestre e três no terceiro trimestre de gestação. Em três casos houve óbito fetal: dois no diagnóstico e um após miomectomia vaginal, devido a complicações como ruptura prematura pré-termo das membranas ovulares (RPPMO) e corioamnionite. Neste último caso, o diagnóstico foi de mioma de 5 cm com 18 semanas, seguido de miomectomia vaginal devido a sangramento intenso. A paciente deu à luz prematuramente com 22 semanas devido a RPPMO após corioamnionite.[6]

No outro caso de óbito fetal, uma paciente com 18 semanas de gestação foi internada com sintomas de RPPMO. Durante o exame, foi identificado um mioma de 7 cm no lábio posterior do colo do útero. Inicialmente, tentou-se miomectomia vaginal, mas, devido ao tamanho do mioma, a abordagem foi convertida para miomectomia abdominal total, seguida de histerectomia.[7]

No terceiro caso, uma paciente de 35 anos, grávida de 34 semanas, queixou-se de massa vaginal, dor abdominal e sangramento. Durante o exame, foram identificados óbito fetal e grande massa prolapsada no canal vaginal, originada no lábio anterior do colo uterino. Foi realizada miomectomia vaginal, mas, durante o procedimento, houve ruptura das membranas ovulares, resultando no parto vaginal de um natimorto.[8]

Em oito casos, a gravidez teve desfecho favorável, com feto saudável nascido com pelo menos 35 semanas de gestação. Em 62,5% desses casos, a miomectomia foi realizada durante a gravidez (todos por via vaginal),[5,9-11] enquanto nos demais casos a cirurgia ocorreu após o parto (um abdominal e dois vaginais).[12-14] A miomectomia durante a gravidez foi realizada entre 13 e 26 semanas de gestação. Nos casos em que a gravidez foi a termo ou próxima, em três casos a miomectomia foi realizada até 15 semanas de gestação,[5,10,11] enquanto em um caso foi realizada após o parto, provavelmente pelo fato de o diagnóstico ter sido feito com 38 semanas.[13]

Exames de imagem são indispensáveis para o diagnóstico preciso da origem do pólipo, já que que mudarão a conduta a ser adotada a depender de sua localização, sendo a ressonância magnética superior à

Quadro 1. Compilação da literatura médica de casos relatados de prolapso de mioma cervical na gravidez

Artigo	IG no diagnóstico (semanas)	Trimestre do diagnóstico	Origem do mioma	Tamanho do mioma no diagnóstico (cm)	Comorbidades
González González *et al.* (2020)[5]	13	1	Lábio posterior	5	Oligoidrâmnio
Scott e Spence (1951)[6]	18	2	Lábio anterior	5	
Oruç *et al.* (2004)[7]	18	2	Lábio posterior	7	
Gupta *et al.* (2014)[8]	35	3	Lábio anterior	12	
Demirci *et al.* (2007)[9]	26	2	Endocervical	6	
Kilpatrick *et al.* (2010)[10]	9	1	Endocervical	5	
Obara *et al.* (2014)[11]	6	1	Lábio posterior	6	
Erian *et al.* (2004)[12]	7	1	Lábio anterior	4	Placenta prévia
Nichols e Hayes (1953)[13]	38	3	Lábio posterior	8	
Sengupta *et al.* (2006)[14]	36	3	Lábio anterior	12	
Bender *et al.* (2024)	7	1	Lábio anterior	6	DMG, DCP

IG: idade gestacional; DMG: diabetes melito gestacional; DCP: desproporção cefalopélvica.
Fonte: Adaptado de González González *et al.* (2020).[5]

Quadro 2. Compilação da literatura médica de casos relatados de mioma cervical prolapsados na gravidez

Artigo	Tipo de miomectomia	IG na miomectomia (semanas)	IG no parto (semanas)	Via de parto	Complicações pós-operatórias	Desfecho
González González *et al.* (2020)[5]	Vaginal durante a gravidez	14	35	Normal		Feto vivo saudável
Scott e Spence (1951)[6]	Vaginal durante a gravidez	18	22	Normal	RPPMO, corioamnionite	Óbito fetal
Oruç *et al.* (2004)[7]	Vaginal durante o parto	18	18	Cesariana	RPPMO, histerectomia	Óbito fetal
Gupta *et al.* (2014)[8]	Vaginal durante o parto	34	34	Normal	RPPMO	Óbito fetal
Demirci *et al.* (2007)[9]	Vaginal durante a gravidez	26	36	Normal		Feto vivo saudável
Kilpatrick *et al.* (2010)[10]	Vaginal durante a gravidez	15	38	Normal		Feto vivo saudável
Obara *et al.* (2014)[11]	Vaginal durante a gravidez	13	40	Normal		Feto vivo saudável
Erian *et al.* (2004)[12]	Abdominal durante o parto	35	35	Cesariana		Feto vivo saudável
Nichols e Hayes (1953)[13]	Vaginal durante o parto	39	39	Normal		Feto vivo saudável
Sengupta *et al.* (2006)[14]	Vaginal durante o parto	36	36	Cesariana		Feto vivo saudável
Bender *et al.* (2024)	Vaginal durante a gravidez	16	37	Cesariana		Feto vivo saudável

IG: idade gestacional; RPPMO: ruptura prematura pré-termo das membranas ovulares.

ultrassonografia para esse objetivo.[11] A miomectomia vaginal de um mioma cervical pediculado prolapsado durante a gravidez pode ser mais favorável quando a base do mioma está no colo do útero.[11] Isso permite que ele seja removido com menor impacto na gravidez.[10] Nesses casos, como neste relato, os autores observam que a anatomia facilitou o controle da hemostasia com suturas.

No presente caso, o mioma estava na ectocérvice, permitindo sua remoção sem riscos para as membranas ovarianas, resultando em gravidez favorável. Este relato, juntamente com a revisão apresentada, pode orientar a conduta do especialista em situações semelhantes.

CONCLUSÃO

O prolapso de miomas cervicais durante a gravidez é raro e, devido a essa característica, não existem protocolos estabelecidos para a condução de tal patologia. Como sempre, paira suspeita de malignidade sobre tumorações no colo uterino, sobretudo com a exuberante vascularização proporcionada pela gravidez. Se houver episódios de sangramento e rápido crescimento, justifica-se a abordagem cirúrgica para exame histopatológico. O tratamento conservador é preferido se o mioma não causar sintomas ou não estiver crescendo rapidamente. No entanto, se houver sintomas graves, crescimento rápido ou suspeita de malignidade, deve-se avaliar intervenção ativa. Quando o mioma está localizado no lábio anterior ou posterior do colo do útero, a cirurgia é menos complexa e relativamente segura, sendo recomendada especialmente se puder ser realizada antes das 26 semanas de gestação, pois, em todos os casos relatados na literatura desse tipo de procedimento, até essa idade gestacional, incluindo este, a gravidez foi a termo ou próxima do termo.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de expressar seus sinceros agradecimentos aos diversos colaboradores que tornaram este trabalho possível. Ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – Unidade Materno-Infantil, que forneceu apoio logístico para a pesquisa, e a todos os profissionais que ofereceram assistência técnica e pessoal, enriquecendo e tornando nosso estudo possível.

REFERÊNCIAS

1. Nunes JT, Retrão HS, Macedo LC. Mioma uterino e gravidez: relato de caso desfavorável. Rev Med Saúde Brasília. 2014;3(1):44-8.
2. Ng AX, Sulaiman S, Tagore S. Challenges of a large cervical fibroid in pregnancy. Obstet Gynecol Int J. 2016;5(3):345-6. doi: 10.15406/ogij.2016.05.00161

3. Ouyang DW, Norwitz ER. Uterine fibroids (leiomyomas): issues in pregnancy. 2022 [2024 Feb 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-issues-in-pregnancy
4. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynaecol Obstet. 2011;113(1):3-13. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011
5. González González V, Herráez Moreta A, Mayoral Triana A, Riolobos Sierra L, Cristóbal García I, Izquierdo Méndez N. Prolapsed cervical myoma during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;252:150-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.039
6. Scott RB, Spence JM Jr. Delivering submucous myoma complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1951;62(2):447-9. doi: 10.1016/0002-9378(51)90544-3
7. Oruç S, Karaer O, Kurtul O. Coexistence of a prolapsed, pedunculated cervical myoma and pregnancy complications: a case report. J Reprod Med. 2004;49(7):575-7.
8. Gupta V, Kumari N, Srivastava M, Nanda A. Intrapartum vaginal myomectomy of a prolapsed cervical fibroid. J South Asian Fed Menopause Soc. 2014;2(2):99-100.
9. Demirci F, Somunkiran A, Safak AA, Ozdemir I, Demirci E. Vaginal removal of prolapsed pedunculated submucosal myoma during pregnancy. Adv Ther. 2007;24(4):903-6.
10. Kilpatrick CC, Adler MT, Chohan L. Vaginal myomectomy in pregnancy: a report of two cases. South Med J. 2010;103(10):1058-60.
11. Obara M, Hatakeyama Y, Shimizu Y. Vaginal myomectomy for semipedunculated cervical myoma during pregnancy. AJP Rep. 2014;4(1):37-40. doi: 10.1055/s-0034-1370352
12. Erian J, El-Toukhy T, Chandakas S, Kazal O, Hill N. Rapidly enlarging cervical fibroids during pregnancy: a case report. J Obstet Gynaecol. 2004;24(5):578-9. doi: 10.1080/01443610410001722743
13. Nichols DH, Hayes LW Jr. Cervical fibroid in pregnancy and delivery. Obstet Gynecol. 1953;2(2):180-2.
14. Sengupta S, Reddy K, Pillai MP. Prolapsed cervical fibroid in pregnancy: a challenging obstetric dilemma. J Obstet Gynaecol. 2006;26(8):823-4. doi: 10.1080/01443610600994700

Os quatro melhores trabalhos apresentados no 23º Congresso Gaúcho de Ginecologia e Obstetrícia

Nos dias 3, 4 e 5 de outubro de 2024, ocorreu em Porto Alegre o 23º Congresso Gaúcho de Ginecologia e Obstetrícia. O evento contou com a submissão de 469 trabalhos científicos (252 de obstetrícia e 217 de ginecologia). O total de trabalhos aceitos para participar do evento foi de 367 (202 de ginecologia e 165 de obstetrícia). Os quatro melhores trabalhos participaram da grade do evento como apresentação oral, e seus resumos na íntegra estão nesta publicação. A disponibilidade da revista *Femina* em publicar os melhores trabalhos do congresso é uma medida muito importante para o estímulo da difusão do conhecimento nas mais diversas regiões do Brasil.

Dr. Lucas Schreiner
Presidente do 23º Congresso Gaúcho de Ginecologia e Obstetrícia

APLICAÇÃO DE RADIOFREQUÊNCIA NÃO ABLATIVA TRANSVAGINAL PARA TRATAMENTO DE SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA – AVALIAÇÃO DO QUOCIENTE SEXUAL FEMININO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO

Joana Polesello[1], Letícia Polesello Ribeiro[1], Thaís Gasperin[1], Gustavo Messinger Piva[1], Anna Paula Marques Martins Silva[1], Haley Calcagnotto[1]

1. Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil.

Descritores
Síndrome geniturinária; Menopausa; Atrofia vaginal; Radiofrequência; Quociente sexual

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

Autor correspondente:
Joana Polesello
jpolesello@ucs.br

RESUMO

Introdução: A síndrome geniturinária da menopausa é o conjunto de sinais e sintomas que afeta significativamente a qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa e se relaciona à deficiência estrogênica.[1] Caracteriza-se por sintomas como redução da lubrificação vaginal, prurido vulvovaginal, dispareunia, irritação e queimação genital, que afetam a atividade sexual.[2] A radiofrequência não ablativa transvaginal é uma modalidade terapêutica alternativa e complementar ao tratamento hormonal, visando à melhora dos sintomas por meio do uso de energia para estimular a regeneração tecidual pela neocolagênese e neoelastogênese.[3,4] **Objetivo:** Verificar a eficácia do uso

da radiofrequência não ablativa transvaginal no tratamento e no alívio dos sintomas da síndrome geniturinária da menopausa em mulheres pós-menopáusicas. Avaliar e comparar a qualidade de vida das pacientes e a satisfação sexual. **Material e métodos:** Estudo clínico cego, randomizado e controlado em grupo controle e intervenção, em que as mulheres selecionadas se encontravam na pós-menopausa, com diagnóstico clínico de síndrome geniturinária da menopausa. Para cada uma delas, foram realizadas quatro sessões de radiofrequência não ablativa transvaginal, a 45ºC, aplicada por quatro minutos em cada quadrante vaginal, com intervalos de três semanas entre elas, e uma reavaliação após um mês do fim do protocolo. O grupo controle realizou o mesmo protocolo, porém com o aparelho desligado. Todas as participantes que mantinham relação sexual durante o tratamento responderam ao questionário de Quociente Sexual – Versão Feminina. O questionário fornece o padrão de desempenho sexual em escala de pontos, incluindo: bom a excelente (82-100 pontos), regular a bom (62-80 pontos), desfavorável a regular (42-60 pontos), ruim a desfavorável (22-40 pontos) e nulo a ruim (0-20 pontos). **Resultados:** (Tabela 1) Foram avaliadas, até o momento, 49 participantes com síndrome geniturinária da menopausa. Dessas, apenas 32 responderam ao questionário Quociente Sexual – Versão Feminina, ao menos, na primeira e na última sessão, sendo esse o critério obrigatório para inclusão nesta análise. Das 32 participantes, 15 pertencem ao grupo intervenção e 17, ao grupo controle. Das 15 pacientes do grupo intervenção, nenhuma (0%) apresentou desempenho bom a excelente, enquanto quatro (26,6%) tiveram desempenho nulo a ruim na primeira sessão. Na quarta sessão, uma paciente (6,6%) apresentou desempenho bom a excelente, e apenas duas (13,3%) apresentaram desempenho nulo a ruim. Em relação ao grupo controle, das 17 pacientes, nenhuma (0%) apresentou desempenho bom a excelente, e três (17,6%) tiveram desempenho nulo a ruim na primeira sessão. Em contrapartida, na quarta sessão, três pacientes (17,6%) apresentaram desempenho bom a excelente, e três (17,6%) tiveram desempenho nulo a ruim, mantendo-se igual nestas últimas, em comparação com a primeira sessão. **Conclusão:** Conclui-se que o estudo evidencia um tratamento provavelmente eficaz na abordagem da síndrome geniturinária da menopausa, melhorando seus sintomas e, consequentemente, o desempenho sexual. Porém, são necessárias análises mais robustas para avaliar sua aplicabilidade clínica no tratamento da menopausa.

Tabela 1. Resultados

Quociente sexual – Versão feminina		
Grupo intervenção (15)		
Resultado	**1ª sessão**	**4ª sessão**
Bom a excelente	0	0
Regular a bom	6	5
Desfavorável a regular	3	6
Ruim a desfavorável	2	1
Nulo a ruim	4	3
Grupo controle (17)		
Resultado	**1ª sessão**	**4ª sessão**
Bom a excelente	1	3
Regular a bom	3	5
Desfavorável a regular	5	3
Ruim a desfavorável	6	3
Nulo a ruim	2	3

REFERÊNCIAS

1. Valadares AL, Kulak Junior J, Paiva LH, Nasser EJ, Silva CR, Nahas EA, et al. Síndrome geniturinária da menopausa. Femina. 2022;50(3):164-70.
2. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. Menopause. 2014;21(10):1063-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000329
3. Karcher C, Sadick N. Vaginal rejuvenation using energy-based devices. Int J Womens Dermatol. 2016;2(3):85-8. doi: 10.1016/j.ijwd.2016.05.003
4. Thiel RR, Dambros M, Palma PC, Thiel M, Riccetto CL, Ramos MF. Tradução para português, adaptação cultural e validação do Female Sexual Function Index. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008;30(10):504-10. doi: 10.1590/S0100-72032008001000005

RELAÇÃO ENTRE A POSITIVIDADE PARA *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* E O COMPRIMENTO RELATIVO DE TELÔMEROS EM CÉLULAS CERVICAIS

Greice Bozza[1], Patrícia Lavandoski[1], Gustavo Olszanski Acrani[1], Ivana Loraine Lindemann[1], Silvane Nenê Portela[1], Jossimara Polettini[1]

1. Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, RS, Brasil.

Descritores
Chlamydia trachomatis; Telômeros; Papanicolau; Reação em Cadeia da Polimerase

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

Autor correspondente:
Greice Bozza
greicebozza@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A relação da infecção por *Chlamydia trachomatis* como cofator para carcinogênese é sugerida na literatura, e um possível mecanismo proposto é por

meio do aumento da resistência à apoptose induzida por danos no DNA.[1] Nesse contexto, o comprimento relativo dos telômeros nas células cervicais pode contribuir para a transformação celular.[2] **Objetivos:** Avaliar a positividade de *C. trachomatis* e a sua relação com o comprimento relativo dos telômeros em células cervicais de mulheres atendidas em ambulatório de ginecologia. **Materiais e métodos:** Estudo transversal realizado no Ambulatório de Especialidades da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Passo Fundo – RS, entre dezembro/2021 e dezembro/2023. A amostra foi composta por conveniência de mulheres com idade entre 18 e 64 anos que estiveram em consulta via Sistema Único de Saúde e foram submetidas à coleta de exame citopatológico cervical coletado em meio líquido. Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados por questionário padronizado. Uma amostra do meio líquido foi submetida à extração de DNA para posterior detecção de DNA de *C. trachomatis* por meio da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase, utilizando-se *primers* específicos. O comprimento relativo dos telômeros (razão T/S) foi avaliado pela Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real.[3] O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFFS (3.736.932). A análise estatística consistiu na distribuição de frequências absolutas e relativas das variáveis descritivas, e a relação entre positividade de *C. trachomatis* e razão T/S foi realizada pelo teste *t* de Student, considerando o nível de significância estatística de 5%. *Outliers* foram definidos pelo método de Regressão Robusta e Remoção de *Outliers* (*Robust Regression and Outlier Removal* – ROUT), com coeficiente Q de 5%. **Resultados:** Foram estudadas 110 pacientes com média de idade de 41,7 (±10,8), a maioria de cor branca (68,2%) e que vivem com companheiro (59,1%). A positividade de *C. trachomatis* foi de 3,6%, e tais amostras apresentaram o comprimento relativo dos telômeros estatisticamente maior (média 10,9 ± 14,5) em relação às amostras negativas (média 3,5 ± 3,1), p = 0,0006. **Conclusões:** A positividade de *C. trachomatis* é semelhante à encontrada na literatura, e tal infecção se relaciona com maior comprimento relativo dos telômeros em células cervicais, o que pode contribuir para a fisiopatologia envolvida na transformação maligna celular.[4] Dessa forma, o rastreio e o tratamento adequados dessa infecção podem minimizar os cofatores da carcinogênese cervical.

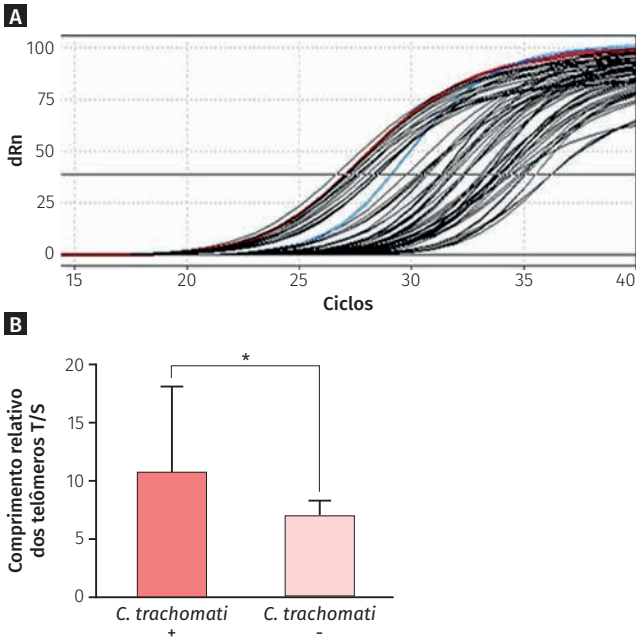


Figura 1. A. Curvas de amplificação de DNA extraído de amostras de conteúdo cervical, amplificadas com *primers* específicos para região telomérica. (As amostras de controles positivos encontram-se em destaque (telômeros: vermelho; gene de cópia simples (36B4): azul); a linha horizontal representa o *threshold*; dRn= fluorescência). **B.** Comprimento relativo dos telômeros em células de conteúdo cervical em relação à positividade de *C. trachomatis*. *(p = 0,0006).

REFERÊNCIAS

1. Arcia Franchini AP, Iskander B, Anwer F, Oliveri F, Fotios K, Panday P, et al. The role of Chlamydia trachomatis in the pathogenesis of cervical cancer. Cureus. 2022;14(1):e21331. doi: 10.7759/cureus.21331
2. Tsatsakis A, Oikonomopoulou T, Nikolouzakis TK, Vakonaki E, Tzatzarakis M, Flamourakis M, et al. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). Int J Oncol. 2023;63(1):78. doi: 10.3892/ijo.2023.5526
3. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. Nucleic Acids Res. 2002;30(10):e47. doi: 10.1093/nar/30.10.e47
4. Gargiulo Isacco C, Balzanelli MG, Garzone S, Lorusso M, Inchingolo F, Nguyen KC, et al. Alterations of vaginal microbiota and Chlamydia trachomatis as crucial co-causative factors in cervical cancer genesis procured by HPV. Microorganisms. 2023;11(3):662. doi: 10.3390/microorganisms11030662

DOSAGEM DE CREATININA NO FLUIDO VAGINAL PARA DIAGNÓSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS – ESTUDO-PILOTO

Antonio Lasalvia Côrtes[1,2], Pedro do Valle Teichmann[1,2], Júlia Kowacs Butzke[1,2], Maria Lúcia da Rocha Oppermann[1,2]

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Descritores
Ruptura Prematura de Membranas, Secreção Vaginal, Creatinina.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

Autor correspondente:
Antonio Lasalvia Côrtes
antoniolasalviacortes@gmail.com

RESUMO

Introdução: A ruptura prematura de membranas ovulares ocorre em cerca de 10% das gestações.[1] A falha na

identificação de casos de ruptura prematura de membranas pode atrasar a implementação de condutas obstétricas consolidadas para a prevenção de desfechos adversos perinatais.[2] Um método disponível para o diagnóstico de ruptura prematura de membranas em casos dúbios é a dosagem de creatinina no fluido vaginal.[3-5] **Objetivo:** Validar a dosagem de creatinina no fluido vaginal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Materiais e métodos:** Estudo-piloto transversal de gestantes, a partir de 20 semanas, que buscaram atendimento no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram coletados 3 mL de conteúdo do fundo vaginal em casos suspeitos de ruptura de membrana amniótica e em casos confirmados (após amniotomia em cesariana ou parto vaginal). **Resultados:** Foram incluídas 52 pacientes, sendo 25 delas com diagnóstico confirmado de ruptura de membranas, e em 27 havia suspeita diagnóstica. O valor de creatinina presente no conteúdo vaginal coletado (≥0,20 mg/dL) mostrou-se como o de maior acurácia para confirmação de presença de líquido amniótico, com sensibilidade de 93% e especificidade de 100% e área sob a curva de 0,991 ± 0,008 (p < 0,001). **Conclusões:** A dosagem de creatinina em fluido vaginal pode ser uma ferramenta útil na confirmação do diagnóstico de ruptura prematura de membranas com alta sensibilidade e especificidade, além de apresentar custo reduzido em relação a outros métodos disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Alexander JM, Cox SM. Clinical course of premature rupture of the membranes. Semin Perinatol. 1996;20(5):369-74. doi: 10.1016/s0146-0005(96)80003-6
2. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. N Engl J Med. 1996;334(16):1005-10. doi: 10.1056/NEJM199604183341601
3. Begum J, Samal SK, Ghose S, Niranjan G. Vaginal fluid urea and creatinine in the diagnosis of premature rupture of membranes in resource limited community settings. J Family Reprod Health. 2017;11(1):43-9.
4. Kafali H, Oksüzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. Arch Gynecol Obstet. 2007;275(3):157-60. doi: 10.1007/s00404-006-0240-1
5. Tigga M, Malik S. Various biomarkers in diagnosing premature rupture of membranes: a cost effective analysis. Internet J Gynecol Obstet. 2014;19(1):1-6. doi: 10.5580/IJGO.20709

DESFECHOS MATERNOS NA PRIMEIRA GESTAÇÃO APÓS QUIMIOTERAPIA PARA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Jefferson Torres Nunes[1], Matheus Machado Rech[1], Ana Carolina Sirtoli Lazaretti[1], Manoela Guerra Godoy[1], Antônio Braga[1], José Mauro Madi[1]

1. Curso de Medicina e Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil.

Descritores
Neoplasia trofoblástica gestacional, Quimioterapia, Abortamento.

Conflitos de interesse:
Nada a declarar.

Autor correspondente:
Manoela Guerra Godoy
manu.g.godoy@gmail.com

RESUMO

Introdução: Pacientes que completaram a quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional frequentemente expressam preocupações sobre futuras gestações. Embora os medicamentos quimioterápicos tenham importante potencial teratogênico, pesquisas sugerem desfechos reprodutivos favoráveis, ainda que sejam limitados os dados específicos sobre a primeira gestação. **Objetivo:** Determinar a prevalência dos desfechos maternos na primeira gestação após quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional. **Material e métodos:** A busca utilizou termos relacionados a desfechos maternos, quimioterapia e neoplasia trofoblástica gestacional, incluindo referências até 31/12/2023, nas bases de dados Embase, LILACS, MEDLINE, CENTRAL e Web of Science. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais de coorte em idioma inglês e que avaliaram os desfechos maternos das primeiras gestações após quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional, como gravidez ectópica, hipertensão, diabetes, acretismo placentário, placenta prévia, recidiva de gravidez molar, coriocarcinoma pós-gestacional e abortos espontâneos. Critérios de exclusão foram estudos com animais, estudos intervencionais, revisões narrativas, opiniões de especialistas, revisões sistemáticas e estudos envolvendo tratamentos prévios com potenciais riscos maternos que pudessem introduzir viés de confusão. Dois revisores independentes selecionaram referências e extraíram dados para metanálise. Utilizaram-se modelos bivariados de efeitos aleatórios. O viés de publicação foi avaliado por gráficos de funil ou teste de Egger. O nível de significância estatística foi definido como p < 0,05. **Resultados:** Foram identificados 4.238

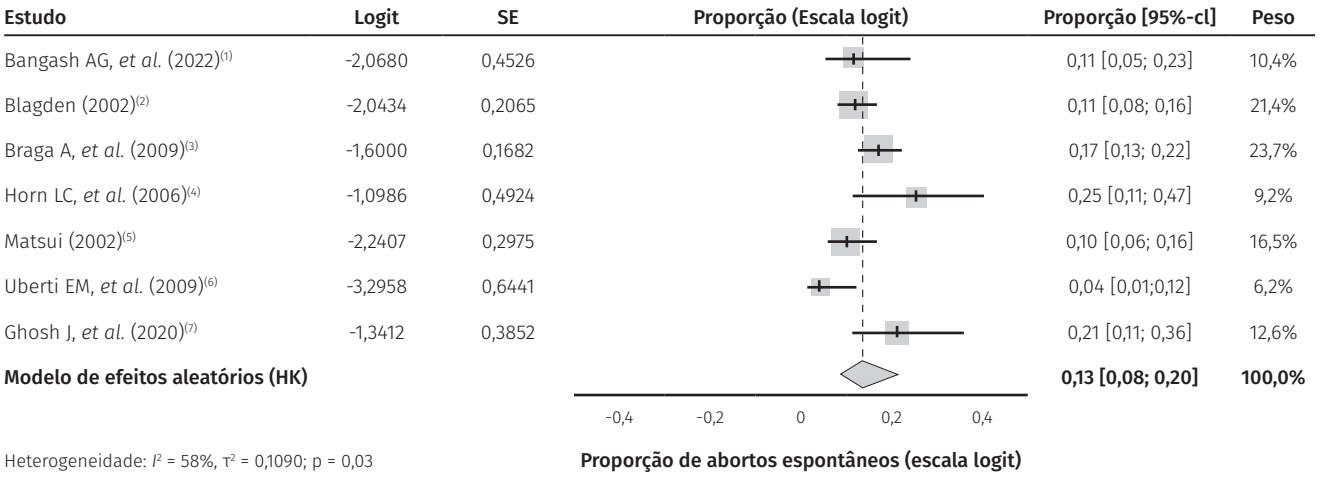


Figura 1. Seleção dos estudos

estudos e, desses, 77 foram submetidos à avaliação em texto completo. Sete estudos observacionais de coorte atenderam aos critérios e foram incluídos na revisão sistemática e metanálise. Dados de 7.726 participantes foram incluídos e evidenciavam 1.627 primeiras gestações após quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional. Aborto espontâneo foi o desfecho materno mais relatado. A metanálise revelou prevalência combinada de qualquer desfecho materno de 16% (intervalo de confiança de 95%: 10% a 26%) usando o modelo de efeitos aleatórios. Observou-se heterogeneidade significativa entre os estudos (I^2 = 80%, p < 0,01). As prevalências individuais dos estudos variaram de 3% a 43%, e o teste de Egger (p = 0,63) não sugeriu assimetria no gráfico de funil, indicando ausência de evidências de viés de publicação. **Conclusão:** A prevalência de desfechos maternos desfavoráveis na primeira gestação após a quimioterapia para neoplasia trofoblástica gestacional parece ser comparável à da população geral. Entretanto, essa conclusão é limitada pela falta de relatórios mais abrangentes sobre os desfechos maternos. Para minimizar as limitações identificadas nesta análise, enfatizamos a necessidade de melhoria da qualidade dos registros em pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS

1. Bangash AG, Tabassum S, Afridi F, Zahoor F. Pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblast neoplasia. J Med Sci. 2022;30(1):117-20.
2. Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. Br J Cancer. 2002;86(1):26-30. doi: 10.1038/sj.bjc.6600041.
3. Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. Gynecol Oncol. 2009;112(3):568-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.10.027
4. Horn LC, Kowalzik J, Bilek K, Richter CE, Einenkel J. Clinicopathologic characteristics and subsequent pregnancy outcome in 139 complete hydatidiform moles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;128(1-2):10-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.01.024
5. Matsui M, Imamura T, Sakamoto S, Ishii K, Kazui H, Mori E. Transient global amnesia: increased signal intensity in the right hippocampus on diffusion-weighted magnetic resonance imagin. Neuroradiology. 2002;44(3):235-8.
6. Uberti EM, Fajardo MC, Ferreira SV, Pereira MV, Seger RC, Moreira MA, et al. Reproductive outcome after discharge of patients with high-risk hydatidiform mole with or without use of one bolus dose of actinomycin D, as prophylactic chemotherapy, during the uterine evacuation of molar pregnancy. Gynecol Oncol. 2009;115(3):476-81. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.012
7. Ghosh J, Agarwal P, Kapoor A, Philip DS, Choudhary V, Bajpai J, et al. Clinical, socioeconomic characteristics, treatment and reproductive outcomes of patients with gestational trophoblastic neoplasia at a tertiary care hospital in India. Gynecol Oncol. 2020;159 Suppl 1:348-9.

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Nem sempre as condutas médicas são frutos de consensos. Frequentemente os ginecologistas e obstetras se deparam com situações clínicas em que se apresentam várias alternativas para uma abordagem das pacientes.

A Febrasgo publica regularmente o *Febrasgo Position Statement* (FPS), que é fruto de consensos obtidos entre os membros de suas Comissões Nacionais Especializadas (CNEs), para melhor orientar os seus associados diante de determinadas situações clínico-cirúrgicas.

- PONTOS-CHAVE
- RECOMENDAÇÕES
- CONTEXTO CLÍNICO
- CONSIDERAÇÕES FINAIS

febrasgo
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

FEITO PARA ELA

A plataforma de saúde integral da mulher.

Siga o nosso Instagram:
@feitoparaelaoficial

febrasgo
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

CONHEÇA NOSSOS CANAIS E INDIQUE PARA SUA PACIENTE!

Aqui **ELA** encontra informações seguras sobre saúde, bem-estar e qualidade de vida.

Acompanhe nossos conteúdos:

feitoparaela.com.br @feitoparaelaoficial