

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

OBJETIVO 1: DIFERENCIAR AS PRINCIPAIS CAUSAS DE AMENORRÉIA SECUNDÁRIA E APRESENTAR O FLUXOGRAMA INICIAL DE AVALIAÇÃO

Antes de tudo: **o que é amenorreia secundária?** É a ausência de menstruação por no mínimo 3 meses ou < 9 ciclos por ano em uma mulher que **JÁ MENSTRUOU ANTES!!!!** Ou seja, ela teve a menarca, mas depois entrou em amenorreia!!!

A **amenorreia primária**, por sua vez, é quando a mulher **NUNCA MENSTRUOU** ou seja, não teve a menarca esse tipo de amenorreia não é o foco desse caso.

Agora que entendemos o que é amenorreia secundária, vamos falar sobre o que pode causar...

PRINCIPAIS CAUSAS DE AMENORRÉIA SECUNDÁRIA:

- **GRAVIDEZ!!!!!!!!!!** Mulher na menacme sem menstruar

Sendo esse **SEMPRE** o primeiro pensamento, vamos dividir as demais causas em compartimentos:

- **Causas hipotalâmicas:** Lembram do ciclo menstrual? O eixo hormonal associado aos esteroides sexuais inicia pelo hipotálamo → ele libera GnRH em pulsos, estimulando a produção de FSH e LH. Amenorreias de causa secundária (quando hipotalâmicas) ocorrem por redução do GnRH se há redução do GnRH, há redução de FSH e LH e, por fim, de estrogênio e progesterona → logo, não há menstruação. Exemplos:

Estresse: cortisol inibe o GnRH;

Desnutrição/distúrbios alimentares: reduz leptina (e leptina estimula GnRH) logo, redução do estímulo;

→ **Exercício físico extenuante:** estresse metabólico + aumento de endorfinas e dopamina → reduzem a frequência de pulsos de GnRH.

- **Causas hipofisárias:** reparem que estamos seguindo uma ordem, depois da liberação de GnRH ele estimula as células gonadotróficas da adenohipófise produzindo FSH e LH. Amenorreias secundárias de causa hipofisárias inibem essa liberação de gonadotrofinas. Exemplos:

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

→ **Síndrome de Sheehan:** na gravidez, há um aumento fisiológico da hipófise (sem alterar vascularização), por conta disso, se houver uma hemorragia intensa no parto, esse fluxo sanguíneo reduzindo pode levar à isquemia e necrose hipofisária. Logo, sem hipófise funcionando, não tenho produção de FSH e LH, além das gonadotrofinas, outros hormônios hipofisários também deixam de ser produzidos e liberados, como prolactina. Por isso a clínica dessa síndrome é: mulher que relata sangramento intenso pós-parto, não conseguiu amamentar (sem leite) e entrou em amenorreia;

→ **Tumores hipofisários:** prolactinoma → prolactina aumentada inibe GnRH → amenorreia. Adenomas não secretores também, pelo efeito de massa;

Tireoideopatias: o TSH e o LH são quase primos, eles compartilham mimetismo molecular (subunidades alfa parecidas). Logo, quando há redução ou aumento do TSH, pode ocorrer alteração nas gonadotrofinas.

- **Causas ovarianas:** liberou GnRH, liberou FSH e LH, agora o problema está nos ovários → não há produção ideal de estrogênio e progesterona. Exemplos:

Insuficiência ovariana precoce (IOP): Há uma redução dos folículos ovarianos antes dos 40 anos. A mulher entra em menopausa precoce porque não tem mais folículo pra ovular (**Sem folículo:** sem estrogênio; **Sem ovulação:** sem progesterona) → diante dessa baixa de esteroides, a hipófise aumenta a liberação de FSH (mas como não tem mais folículo, não vai adiantar!!!) por isso, a clínica é: sintomas do climatério antes dos 40 anos, amenorreia e, no laboratório, FSH alto;

SOP: o caso foi sobre SOP, vamos falar melhor da fisiopatologia no objetivo 4, mas já saibam que é a alteração endocrinológica mais comum em mulheres em idade reprodutiva!!!! (depois falaremos mais sobre).

- **Causas útero-vaginais** (causas anatômicas): então, o problema não tá no hipotálamo, não tá na hipófise, não tá nos ovários (a parte anormal aparentemente tá ok), mas por que ela não tá menstruando? Obstrução do trato de saída!!!!

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

Ela pode até estar com o ciclo normal, mas se tem algo no útero/vagina impedindo a saída do sangue, ela não vai menstruar! Exemplo:

→ **Síndrome de Asherman:** após manipulação uterina (ex: curetagem), há lesão da camada basal do endométrio (responsável pela regeneração após a menstruação, sob efeito do estrogênio) no lugar da camada basal, forma-se tecido fibroso (sinéquias uterinas) se não tem camada basal, não prolifera e não descama. Além disso, as sinéquias podem obstruir o orifício cervical interno, impedindo a saída do sangue;

Estenose de colo uterino: estreitamento ou obstrução do canal cervical, devido a procedimentos cirúrgicos (conização, curetagem), infecções cervicais, atrofia pós-menopausa ou neoplasias cervicais obstrução do trato de saída sangue se acumula na cavidade uterina;

Hímen imperfurado e alterações nos ductos de muller: estão mais associados a amenorreia primária de causa anatômica, mas é bom saber que existem!!!

Saindo dos compartimentos, falamos brevemente, mas vale ressaltar sobre a **HIPERPROLACTINEMIA** (porque ela pode ser hipofisária, iatrogênica...)

Prolactina elevada inibe pulsos de GnRH → inibe produção de FSH e LH → inibe estrogênio e progesterona → inibe maturação folicular e ovulação. Por isso que aleitamento materno exclusivo é considerado um método contraceptivo. A mulher que amamenta, GERALMENTE, não ovula!

Outro ponto importante: a DOPAMINA inibe a prolactina, por isso, algumas medicações que agem inibindo a dopamina, aumentam os níveis de prolactina. Exemplos: antipsicóticos (haloperidol, clorpromazina) e antieméticos (domperidona).

A maioria dos casos de hiperprolactinemia é de causa medicamentosa e as principais medicações associadas são: antipsicóticos, antieméticos, antidepressivos tricíclicos, metildopa.

Resumindo...

Causas de amenorreia secundária podem ser:

GRAVIDEZ

HIPOTALÂMICAS

(estresse, distúrbios alimentares e exercícios extenuantes)

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

HIPOFISÁRIAS

(síndrome de Sheehan)

OVARIANAS (IOP e SOP)

ÚTERO-VAGINAIS

(Síndrome de Asherman, estenose cervical)

TIREOIDEOPATIAS

HIPERPROLACTINEMIA

Como deve ser feita a investigação dessas causas?

Primeiramente, solicitaremos exames para descartar as principais causas:
ANTES DE TUDO: **solicitar beta HCG** mulher na menacme sem menstruar. É gravidez até que se prove o contrário!!!!

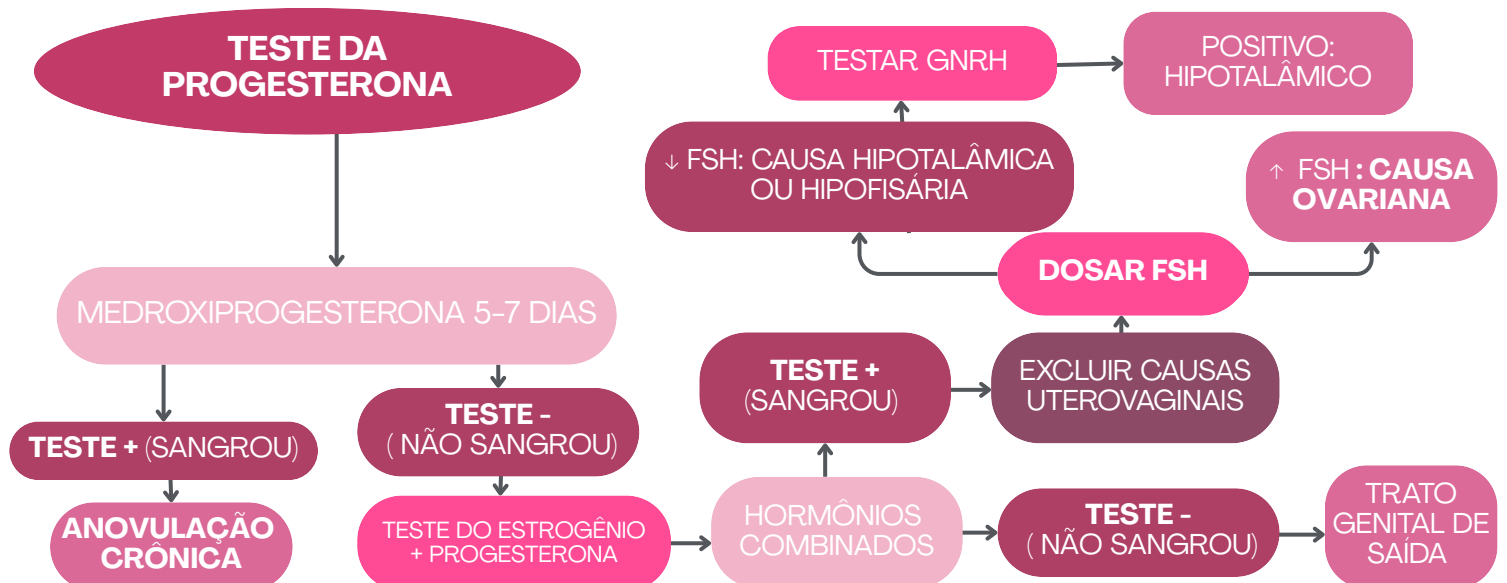
Após descartar gravidez: solicitar prolactina, FSH e TSH. Se todos normais, vamos para os testes provocativos (Fluxograma 1):

1º passo: teste da progesterona.

Progesterona é o hormônio da ovulação, só tem progesterona se ovular. Se dou progesterona exógena e ela sangra é porque o problema estava na OVULAÇÃO! logo, teste positivo (sangrou): anovulação crônica.

E se não sangrar (teste negativo)? O problema não estava apenas na ovulação.

FLUXOGRAMA 1:



CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

2º passo teste do estrogênio + progesterona. Se simular as duas fases do ciclo (com estrogênio e progesterona) é esperado que, se o problema for hormonal, a mulher sangre após o fim da cartela, resultado:

Teste negativo (não sangrou): então o problema não é hormonal tem alguma coisa obstruindo a saída desse sangue
→ APONTA PARA CAUSAS UTERO-VAGINAIS!!!!

Teste positivo (sangrou): A causa é hormonal (vamos prosseguir as investigações!), entendo que se sangrou, então o problema não é obstrução do trato de saída (exclui causas útero-vaginais).

3º passo: dosagem de FSH: Já entendi que é causa hormonal, mas será que tá em qual parte do eixo (hipotálamo, hipófise ou gônadas?).

FSH ALTO: A hipófise está funcionando bem. Mais do que isso, se tem FSH alto e ainda assim ela está em amenorreia, mostra que quem tá abaixo (ovários) não está respondendo ao estímulo indicando CAUSA OVARIANA (IOP).

FSH baixo: Será que o problema é a hipófise que não está produzindo ou o estímulo de cima (hipotálamo – GnRH) que não está sendo liberado?

4º passo teste do GnRH dou o hormônio produzido pelo hipotálamo
Se teste positivo (sangrou): CAUSA HIPOTALÂMICA.

Se teste negativo (não sangrou) mesmo dando GnRH, hipófise não responde o problema tá nela!!!! Causa hipofisária.

OBJETIVO 2: DEFINIR INFERTILIDADE E DISCUTIR SOBRE SUAS PRINCIPAIS ETIOLOGIAS E OS FATORES DE RISCO

Definição: infertilidade é a incapacidade de estabelecer uma gestação após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas (sem uso de métodos contraceptivos)
Esse corte de 12 meses (1 ano), pode ser alterado nas seguintes situações:

- Mulher < 35 anos: continua considerando 1 ano de tentativas para iniciar investigação;

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

- Mulher > 35 anos (menor reserva ovariana): considera-se 6 meses de tentativas para prosseguir investigação;
- Mulher > 40 anos ou com condições que sabidamente alteram a fertilidade (endometriose, SOP, adenomiose, doenças autoimunes) investigação precoce.

Principais etiologias:

A infertilidade pode ser por causas femininas e causas masculinas, vamos dividir dessa forma. Estimam-se que, das causas de infertilidade, 35% estejam ligadas ao fator feminino, 30% a fatores masculinos e 15% sem diagnóstico etiológico.

Causas femininas:

- **Ovulatórias:** (principal etiologia de infertilidade feminina) como SOP e IOP;
- **Tuboperitoniais:** (2º mais comum) sequelas de DIP (aderências), endometriose, aderências pós cirúrgicas. Essas patologias causam distorção da anatomia tubária, obstrução e limitação da motilidade tubária, assim prejudicam o trajeto do gameta;

- **Redução da reserva ovariana:** associado ao avanço da idade e a perda programada de folículos;
- **Uterinas:** miomas, pólipos e malformações dificultam a implantação.

Causas masculinas:

Pré-testiculares

Causas endócrinas e regulatórias. O problema está na secreção hormonal e não na gônada (testículo) manifestam-se como hipogonadismo hipogonadotrófico (FSH e LH baixos, testosterona baixa). Exemplos:

- **Síndrome de Kallman** falha no desenvolvimento embrionário não há produção de GnRH clínica: puberdade ausente ou incompleta, baixa libido, infertilidade e anosmia;
- **Tumores hipofisários;**
- **Uso de anabolizantes** reposição exógena suprime o eixo hormonal.

Testiculares

Fatores primários das gônadas masculinas (testículos). Exemplos:

- **Varicocele:** principal causa masculina. Há uma dilatação das veias do cordão espermático → aumento da temperatura testicular gera estresse oxidativo → prejuízo na espermatogênese →

Thicy Mesquita

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

gerando espermatozoides menos móveis e de menor qualidade;

- **Criptorquidia não corrigida** → exposição prolongada do testículo a temperatura abdominal dano aos espermatozoides;
- **Infecções testiculares** destruição direta do parênquima testicular (exemplo: orquite pós caxumba);
- **Doenças genéticas, como: Síndrome de Klinefelter (47, XXY)** testículos pequenos, azoospermia. **Microdeleções do cromossomo Y (região AZF)** falha de espermatogênese.

Pós-testiculares

Causas associadas a obstruções ou alterações de transporte (equivalentes às causas útero-vaginais, mas nos homens). Tem os hormônios e tem os espermatozoides, mas eles não conseguem sair!!!

- **Obstrução dos ductos deferentes/epidídimo:** seja por causa congênita, pós infecção ou cirúrgica (vasectomia);
- **Ausência dos ductos deferentes:** congênita, associada a fibrose cística.

Existem também outras etiologias masculinas, como alterações do líquido seminal (baixo volume, pH alterado) e disfunções da ejaculação (como ejaculação retrógrada, anejaculação, etc).

Fatores de risco:

Principal fator de risco para infertilidade feminina: **avanço da idade**. É importante lembrar que começamos a perder folículos já a partir da 20ª semana gestacional, e que após os 30 anos ocorre uma redução significativa e progressiva da fertilidade. A idade avançada também influencia na qualidade dos espermatozoides, claro, mas é muito mais relevante para a mulher!!!

Fatores de risco ginecológicos:

- → Histórico de DIP, manipulações uterinas cirúrgicas → risco de aderências;
- → Diagnóstico de endometriose e SOP;
- → Alterações estruturais (leiomiomas, adenomiose);
- → Alterações típicas do climatério → pensar em IOP → fogachos, ressecamento vaginal, alterações do ciclo.

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

gerando espermatozoides menos móveis e de menor qualidade;

- **Criptorquidia não corrigida** → exposição prolongada do testículo a temperatura abdominal dano aos espermatozoides;
- **Infecções testiculares** destruição direta do parênquima testicular (exemplo: orquite pós caxumba);
- **Doenças genéticas, como: Síndrome de Klinefelter (47, XXY)** testículos pequenos, azoospermia. **Microdeleções do cromossomo Y (região AZF)** falha de espermatogênese.

Pós-testiculares

Causas associadas a obstruções ou alterações de transporte (equivalentes às causas útero-vaginais, mas nos homens). Tem os hormônios e tem os espermatozoides, mas eles não conseguem sair!!!

- **Obstrução dos ductos deferentes/epidídimo:** seja por causa congênita, pós infecção ou cirúrgica (vasectomia);
- **Ausência dos ductos deferentes:** congênita, associada a fibrose cística.

Existem também outras etiologias masculinas, como alterações do líquido seminal (baixo volume, pH alterado) e disfunções da ejaculação (como ejaculação retrógrada, anejaculação, etc).

Fatores de risco:

Principal fator de risco para infertilidade feminina: **avanço da idade**. É importante lembrar que começamos a perder folículos já a partir da 20ª semana gestacional, e que após os 30 anos ocorre uma redução significativa e progressiva da fertilidade. A idade avançada também influencia na qualidade dos espermatozoides, claro, mas é muito mais relevante para a mulher!!!

Fatores de risco ginecológicos:

- → Histórico de DIP, manipulações uterinas cirúrgicas → risco de aderências;
- → Diagnóstico de endometriose e SOP;
- → Alterações estruturais (leiomiomas, adenomiose);
- → Alterações típicas do climatério → pensar em IOP → fogachos, ressecamento vaginal, alterações do ciclo.

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

Hábitos:

- → Sedentarismo;
- → Alimentação ruim;
- → Tabagismo e etilismo (tanto no homem, quanto na mulher!!!).

Obesidade:

- → No homem: ↑tecido adiposo aumenta a conversão periférica de testosterona em estrogênio;
- → Na mulher: tem tudo a ver com a fisiopatologia da SOP (objetivo 4).

Tireoideopatias

Tratamentos oncológicos prévios

Medicações (como as que aumentam a prolactina, lembram?)

Uso de anabolizantes

Fatores masculinos:

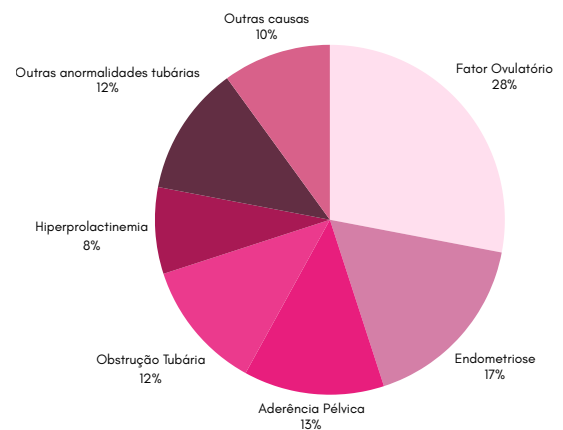
- → Disfunções ejaculatórias e eréteis,
- → Caxumba prévia;
- → Criptorquidia;
- → Varicocele.

As causas podem ser diversas e com uma boa anamnese essa investigação já consegue ser bem direcionada.

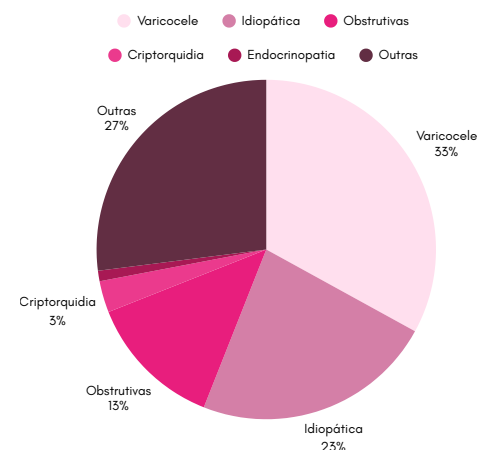
Lembrar das principais causas de infertilidade feminina: ovulatórias (SOP), endometriose, sequelas de DIP. E da principal causa masculina: varicocele!!!

Importante lembrar, também, fatores comportamentais, idade, síndrome metabólica, reposição hormonal exógena e o estilo de vida do casal.

CAUSAS FEMININAS:



CAUSAS MASCULINAS:



OBJETIVO 3: ELENCAR A PROPEDEÚTICA INVESTIGATIVA DO CASAL INFERTIL, EXPLICANDO O FATOR DE INFERTILIDADE AVALIADO EM CADA EXAME

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

1º AVALIAÇÃO INICIAL

Mapear possíveis fatores de risco e colher anamnese detalhada de AMBOS.

Na mulher, importante saber:

- Características do ciclo menstrual: fluxo, duração, intervalo;
- Sintomas menstruais como dismenorrea;
- Contraceptivos utilizados previamente (injetável trimestral de progesterona pode demorar até 18 meses para retorno da fertilidade);
- Histórico obstétrico: procedimentos prévios como curetagens, abortamentos;
- Vida sexual: avaliar risco de ISTs, sinusorragia, dispaurenia;
- História familiar de IOP (com quantos anos a mãe entrou na menopausa?);
- Sintomas de hipoestrogenismo: fogachos, ressecamento pensar em IOP;
- Hábitos de vida e perfil metabólico.

No homem, importante saber:

- Se já tem filhos;
- Desenvolvimento puberal;
- Doenças da infância (caxumba, criptorquidia);
- Traumas e cirurgias testiculares ou pélvicas;

- Uso de anabolizantes;
- Disfunções sexuais
- Etilismo, tabagismo, comorbidades.

Nessa avaliação inicial é possível direcionar os exames complementares!

2º EXAMES COMPLEMENTARES

Investigação complementar na mulher:

Fator ovulatório:

- História menstrual;
- Dosagem de progesterona sérica na fase lútea;
- Avaliação hormonal: FSH, TSH, PRL (lembrar do objetivo 1);
- Relação LH/FSH > 2: indicativo de SOP (LH duas vezes o valor do FSH, vamos entender melhor o motivo na fisiopatologia);
- Kits preditores de ovulação, análise do muco cervical.

Fator uterino: detectar miomas, pólipos, sinéquias, adenomiose, endometriose...

- USG transvaginal;
- USG transvaginal com preparo intestinal (se suspeita de endometriose);
- Histerossonografia (USG transvaginal, mas com solução salina para distender o útero)

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

permite melhor visualização da cavidade uterina detecta alterações estruturais

- Histeroscopia é padrão ouro: diagnóstico e tratamento

Fator tubário: histórico de DIP, endometriose, múltiplos parceiros...

- PCR para gonococo e chlamydia;
- Histerossalpingografia para avaliar anatomia uterina e permeabilidade tubária;
- Videolaparoscopia + cromotubagem avalia tubas, peritônio, aderências.

Investigação complementar no homem:
Inicialmente, realizar **espermograma** para avaliar:

- Volume;
- Concentração de espermatozoides;
- Motilidade dos espermatozoides;
- Vitalidade dos espermatozoides;
- Morfologia dos espermatozoides.

Se espermograma alterado:

- Solicitar dosagens hormonais: FSH, LH, testosterona, prolactina e TSH;
- Em caso de suspeita de azoospermia obstrutiva (níveis hormonais normais, porém espermatozoides nulos ou escassos no espermograma): US transretal;

- Em caso de suspeita de varicocele ou lesões traumáticas: US escrotal;
- Em alguns casos (suspeita de hipogonadismo hipergonadotrófico): solicitar cariótipo com exclusão de mosaicismo pensando em síndromes genéticas;
- Em caso de suspeita de causa pós-testicular: avaliar mutações do gene CFTR (fibrose cística agenesia de ductos deferentes).

OBJETIVO 4: EXPLICAR A FISIOPATOLOGIA DO FATOR DE INFERTILIDADE DO CASO, JUSTIFICANDO SUAS REPERCURSSÕES CLÍNICAS E CORRELACIONANDO COM AS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

CICLO MENSTRUAL FISIOLÓGICO:

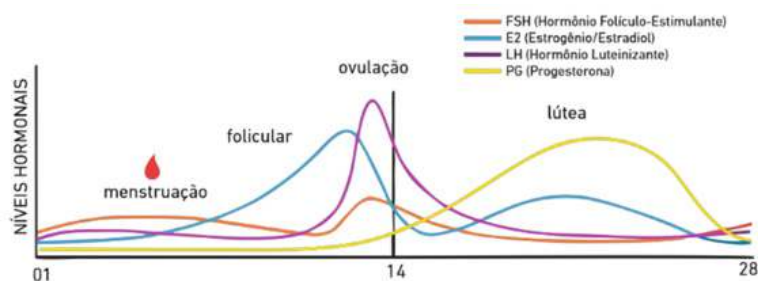
O ciclo menstrual corresponde a um conjunto de mudanças hormonais e fisiológicas que ocorrem de forma cíclica, nas mulheres na menacme.

Esse ciclo todo gira em torno de um evento principal: ovulação → gravidez. É basicamente, o corpo se preparando para uma gestação.

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

As alterações ocorrem em vários locais, mas iremos falar de 2 principais: ovários e endométrio.

Os eventos do ciclo são mediados por VARIAÇÕES HORMONAIS:



Lembram da endócrino? Eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Hipotálamo libera GnRH, esse hormônio estimula a produção de FSH e LH (as famosas gonadotrofinas), mas, se ele estimula a produção dos dois hormônios, como a hipófise entende qual é para produzir naquele momento? Eles terão um “código” que serão os pulsos de GnRH:

- **Pulsos rápidos de GnRH** favorecem a síntese e liberação de **LH**.
- **Pulsos lentos de GnRH** favorecem a síntese e liberação de **FSH**.

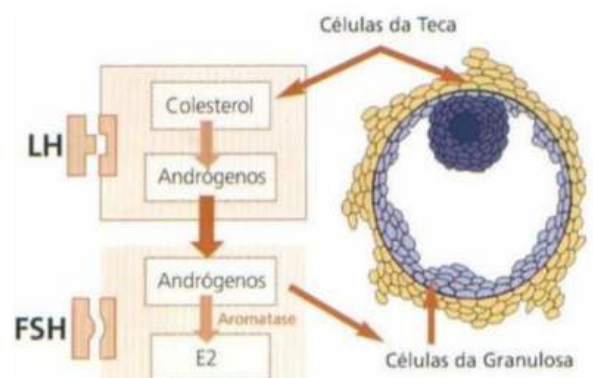
(isso é importante, porque na SOP esses pulsos podem ser alterados, favorecendo a maior liberação de LH).

No início do ciclo (mulher acabou de menstruar) o endométrio tá descamando (sinal de que a meta do ciclo – engravidar – deu errado), mas o corpo é guerreiro e já vai se preparar para a próxima tentativa... E como ele faz isso? Para uma gestação precisamos de um folículo dominante, então vamos estimular os folículos lá no ovário!!!

Quem estimula os folículos? O hormônio foliculo estimulante (FSH) nessa fase inicial do ciclo os pulsos de GnRH estão mais lentos, estimulando a liberação de FSH.

O FSH estimula o crescimento das células foliculares → FSH estimula a produção de estrogênio. Mas como o FSH estimula a produção de estrogênio?

Teoria das duas células, duas gonadotrofinas:



CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

No folículo, há dois tipos de células:

- Células da teca externa: ficam na região externa do folículo sofrem ação do LH;
- Células da granulosa: ficam na região interna do folículo sofrem ação do FSH e da enzima aromatase.

O FSH tem como principal objetivo estimular a produção de estrogênio, mas ele só consegue agir dentro das células da granulosa (que ficam na parte interna do folículo). Pensem nele como um hormônio “preguiçoso”: ele sabe converter, mas precisa que alguém traga o material de fora para começar o trabalho. Esse “alguém” é o LH. O LH atua na parte externa do folículo, na teca, onde capta o colesterol do corpo e o converte em andrógenos. Esses andrógenos são então enviados para dentro do folículo, chegando às células da granulosa. Lá, sob estímulo do FSH e com ajuda da enzima aromatase, esses andrógenos são transformados em estrogênio. E é por isso que dizemos que o FSH produz estrogênio, não deixa de ser verdade, mas ele precisa de uma “ajudinha” do LH para isso acontecer.

Com o aumento do FSH, no início do ciclo, há também o aumento de estrogênio. O estrogênio vai estimular receptores de FSH nas células da granulosa (sim, estrogênio aqui estimula ainda mais a produção de estrogênio). Essa expressão de receptores é importantíssimo, porque chega um momento do ciclo que o aumento do estrogênio vai fazer feedback negativo com o FSH, mas **o folículo que tiver expressado mais receptores vai continuar crescendo mesmo com redução do FSH → esse vai ser o folículo dominante!!!!**

É nesse momento do ciclo que ocorre a liberação de inibina B (decorem B de before ovulation) → produzida pelos folículos em crescimento → inibe FSH.

Isso ocorre pois não queremos vários folículos gigantes, apenas 1!!! Por isso chega uma hora que o FSH tem que diminuir.

Entendemos, então, que os níveis de estrogênio aumentam conforme ocorre o crescimento folicular, certo?

Chega uma fase do ciclo em que há níveis elevados de estrogênio e a mensagem que isso envia é: opa, já tem folículo grande, bora ovular?

E é assim que os níveis elevados de estrogênio disparam o pico de LH

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

O LH já tava ali, participando discretamente, convertendo colesterol em andrógenos, ajudando o FSH... Mas nesse momento ele tem um PICO. Na 2ª semana do ciclo, o LH promove a ruptura da camada externa do folículo. Aproximadamente 12 horas após o pico de LH, ocorre a liberação do ócito secundário (popularmente chamado de óvulo) → é o momento da OVULAÇÃO!

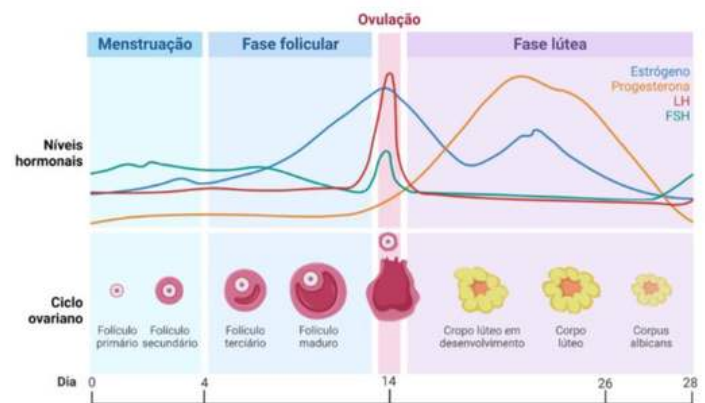
A partir daqui, as **células da granulosa + células da teca** formam o CORPO LÚTEO (o que sobrou do folículo depois que o óvulo saiu).

O corpo lúteo vai produzir a progesterona (pro-gestação) que vai criar o ambiente perfeito para a gestação (vamos já falar das alterações endometriais). Por isso, a progesterona é o hormônio que dá certeza de ovulação (só é produzida pelo corpo lúteo e só há corpo lúteo se houver ovulação).

Então, quando falamos de ciclo OVARIANO, temos duas fases:

Fase proliferativa: ação do FSH e estrogênio nos folículos (1º metade do ciclo).

Fase lútea: após o pico do LH, quando há formação do corpo lúteo e produção de progesterona.



Agora falando, brevemente sobre as alterações ENDOMETRIAIS (até porque o foco da SOP é ovulatório, mas vamos completar o raciocínio):

Enquanto rola todo aquele processo no ovário, os mesmos hormônios também vão atuar no endométrio (com o mesmo objetivo preparar o corpo para a gestação).

Durante a fase folicular (no ovário), acontece a fase proliferativa do endométrio. Nessa etapa, o estrogênio estimula a proliferação das células endometriais. Como no início do ciclo, após a menstruação, o endométrio foi descamado, ele precisa ser reconstruído, e é o estrogênio que promove essa regeneração.

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

Depois da ovulação, inicia-se a fase lútea (no ovário), correspondente à fase secretora do endométrio. Nesse momento, o endométrio torna-se mais espesso, com maior vascularização e glândulas modificadas, preparando-se para uma possível implantação do embrião.

No fim do ciclo, temos duas possibilidades:

- **Se não houver fecundação:** LH vai reduzir → corpo lúteo regride → progesterona e estrogênio caem → endométrio descama (sangra menstruação) ciclo recomeça.
- **Se houver fecundação:** beta HCG produzido pelo sincitiotrofoblasto mimetiza a função do LH e mantém o endométrio e a produção de progesterona depois a placenta assume essa função

CICLO MENSTRUAL PATOLÓGICO:

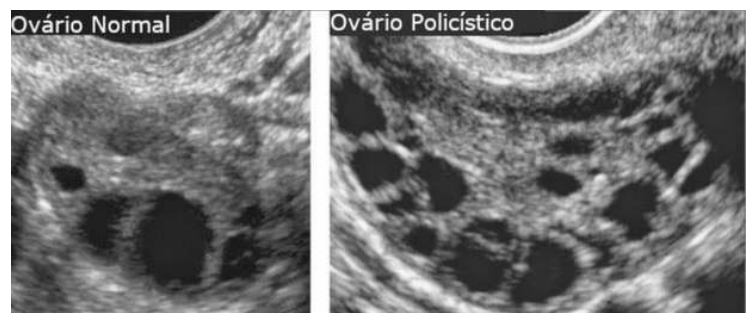
Síndrome dos ovários policísticos

A fisiopatologia da SOP é multifatorial e metabólica, apresenta muitas alterações concomitantes:

→ No ciclo menstrual

Ocorre uma alteração no eixo hipotálamo-hipófise-ovários, de modo que:

- Há aumento da frequência dos pulsos de GnRH, que passam a estimular mais a secreção de LH do que de FSH;
- Com o excesso de LH, lembrando da teoria das duas células (o LH estimula a conversão de colesterol em andrógenos), maiores níveis de LH levam à produção aumentada de andrógenos, o que clinicamente se manifesta como hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, oleosidade de pele e cabelo);
- Além disso, como o LH está elevado e o FSH reduzido, ocorre prejuízo no crescimento e na maturação dos folículos. Com pouco FSH, os folículos permanecem em estágios iniciais, sem atingir o desenvolvimento de um folículo dominante. → Essa condição resulta em um achado ultrassonográfico típico de múltiplos pequenos folículos (microcistos) nos ovários, e clinicamente leva a anovulação crônica ou a ciclos menstruais irregulares.



CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

A SOP funciona como um ciclo vicioso. Os folículos imaturos produzem inibina B, que inibe a secreção de FSH. Como na SOP há um acúmulo de folículos imaturos, a produção de inibina B aumenta ainda mais, reduzindo ainda mais o FSH.

No aspecto hormonal, não ocorre ovulação. lembrando das fases do endométrio:

- Proliferativa: sob ação do estrogênio antes da ovulação.
- Secretora: sob ação da progesterona após a ovulação.

Se não tem ovulação, o endométrio permanece por mais tempo na fase proliferativa. Esse crescimento desordenado de células **umenta o risco de câncer de endométrio.**

Além das alterações no ciclo, ocorrem alterações METABÓLICAS:

- Pacientes com SOP tendem a apresentar resistência insulínica nos tecidos periférico. Para compensar, o pâncreas aumenta a produção de insulina (hiperinsulinemia);

- Hiperinsulinemia estimula a produção de IGF-1. IGF-1 e insulina agem nas células da Teca estimulando a produção de andrógenos;
- Além disso, a hiperinsulinemia compensatória REDUZ a SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais) se há redução da proteína que carrega os andrógenos, eles estarão mais livres no sangue!!! favorece o **hiperandrogenismo**;
- Lembrando, também, que a insulina é um hormônio anabólico e estimula o acúmulo de gordura visceral estimulando a obesidade central aumentando o colesterol → resultado: dislipidemia e aumento do risco cardiovascular;
- E lembram que na teoria das 2 células o colesterol é convertido em andrógenos pelo LH (na teca)? Se tem mais colesterol, tem mais andrógenos.

Perceba que os eventos se interligam, mas não seguem uma sequência fixa, eles se retroalimentam, formando um verdadeiro ciclo vicioso.

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

Em síntese:

A SOP é uma doença multifatorial que envolve alterações hormonais: como alterações na pulsabilidade do GnRH, estimulando maior liberação de LH e menor liberação de FSH. Com isso, há redução da matração folicular, podendo causar anovulação crônica e infertilidade, além de folículos em estados iniciais na ultrassom. Também ocorre o hiperandrogenismo estimulado pelo aumento do LH, colesterol e hiperinsulinemia compensatória. É uma patologia hormonal e metabólica, com aumento da resistência insulínica e da gordura visceral, favorecendo outras desordens metabólicas e perpetuando as alterações hormonais.

OBJETIVO 5: PLANEJAR A AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E O TRATAMENTO DA PATOLOGIA DA PACIENTE EM QUESTÃO

Como diagnosticar SOP?

SOP é um diagnóstico de EXCLUSÃO ou seja, tem que descartar outras condições que:

Causam hiperandrogenismo e anovulação crônica:

- Hiperplasia adrenal congênita (HAC) dosar 17-OH-progesterona;
- Tumores adrenais → solicitar DHEA (DHEA sugere que a causa do hiperandrogênismo é adrenal, não ovariano).

Causam amenorreia/anovulação:

- Causas que falamos no objetivo 1: tem que descartar → Dosar TSH, FSH, prolactina...

Após descartar diagnósticos diferenciais, vamos para os **critérios de Rotterdam**:

- Precisa de pelo menos 2 dos 3 critérios:
 1. Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial: hirsutismo com índice de Ferriman-Gallwey maior ou igual a 8 (esse valor mudou nos critérios novos, já já falaremos);
 2. Oligomenorreia ou amenorreia;
 3. Critérios ultrassonográficos 12 ou mais folículos com diâmetro entre 2-9mm, em um mesmo ovário (esse valor também mudou no critério novo).

Pode dosar testosterona? Indica-se apenas se não conseguir fechar os 2 critérios pela clínica!!!!

Nos novos critérios, a base ficou a mesma, mas alguns valores sofreram alterações:

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

1. Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial: hirsutismo com índice de Ferriman-Gallwey maior ou igual a 6 em mulheres ocidentais ou maior igual a 4 em mulheres orientais;
 2. Oligomenorreia ou amenorreia: aqui eles apenas especificaram mais o critério → intervalo intermenstrual maior que 35 dias (oligoamenorreia) ou mais de 90 dias sem menstruar (amenorreia);
 3. Critérios ultrassonográficos → 20 ou mais folículos com diâmetro entre 2-9mm, em um mesmo ovário.
- Se tiver pelo menos 2 critérios e excluir outras causas → diagnóstico de SOP.



Ainda sobre os critérios, vamos falar dos fenótipos da SOP, fiquem com a dica para decorar:

- **Fenótipo A** → A de all → tem tudo: hiperandrogenismo (hirsutismo), oligo/amenorreia e alteração no ultrassom;
- **Fenótipo B** B de bolinha: não tem a bolinha no ultrassom mas tem hiperandrogenismo (hirsutismo) e oligo/amenorreia;
- **Fenótipo C** C de ciclo: tem ciclo menstrual normal (não tem oligo/amenorreia), mas tem hiperandrogenismo (hirsutismo) e alteração no ultrassom;
- **Fenótipo D** D de depilada: não tem hirsutismo (hiperandrogenismo), tem oligo/amenorreia e alteração no ultrassom.

Tratamento de SOP

Tratamento de 1º linha para SOP é mudança de estilo de vida!

- Atividade física de moderada intensidade por 150min semanais ou 75min semanais de elevada intensidade.
- Alimentação saudável
- Perda de peso (5-10% do peso inicial)

Objetivo: reduzir colesterol, glicemia, PA e IMC. As MEVs por si só já promovem melhora clínica e, inclusive, retorno da ovulação!!!!

CASO 2: SOP/ AMENORREIAS SECUNDÁRIA/ INFERTILIDADE

Mas, se a paciente quiser engravidar (como no caso da tutoria), também pode recorrer aos fármacos indutores da ovulação:

1. **Citrato de clomifeno**

mecanismo de ação: se liga aos receptores de estrogênio do hipotálamo, sem ativar o receptor, o hipotálamo interpreta que há baixo estrogênio e aumenta a liberação de GnRH. Age como um “antiestrogênico” por isso, tem como efeitos colaterais: perdas gestacionais (atrapalha a proliferação endometrial mediada por estrogênio, logo, endométrio mais fino) e está associado a maior risco de gemelaridade (maior estímulo folicular e menor feedback negativo do estrogênio mais chance de ovular mais de 1 folículo).

2. **Letrozol:** Inibidor da aromatase. Mecanismo de ação: lembram da aromatase, que age nas células da granulosa, junto com o FSH, para a produção de estrogênio? se há inibição da aromatase, há inibição da produção de estrogênio estimula aumento do FSH.

Os dois funcionam, mas o letrozol tende a ser preferido por ter menos efeitos adversos (riscos) que o citrato de clomifeno.

Podem ser utilizados, também, sensibilizadoras de insulina (metformina e mioinositol).

- Lembrando que a hiperinsulinemia também afeta o ciclo hormonal, logo, reduzir insulina pode auxiliar na ovulação (geralmente, junto com um indutor de ovulação).

SOP é uma doença metabólica, por isso a MEV é fundamental para a melhora clínica da paciente!!!!

Não foi muito abordado anticoncepcionais, pois o caso era voltado ao desejo de engravidar da paciente. Porém, em mulheres sem desejo reprodutivo, podem ser utilizados AC combinados para controle dos sintomas. Para quem quer engravidar:

- Reforçar a importância da MEV;
- Associar, se necessário, a indutores de ovulação (lembrando que muitas vezes a MEV já influencia no retorno da ovulação).