

**24 de Setembro de 2008.**  
**Professor Sobral.**

## **Ciclo Menstrual**

### **Fisiologia**

O ciclo menstrual para ocorrer depende de uma série de intercomunicações entre diversos compartimentos femininos.

Todo o ciclo menstrual é comandado pelo hipotálamo (que possui relação muito grande com o sistema límbico – dependência da parte emocional da paciente).

O hipotálamo manipula a hipófise (grande maestro do ciclo menstrual) que produz os hormônios gonadotróficos (glicoproteínas – FSH, LH e prolactina) em sua parte anterior (adenohipófise).

O hipotálamo produz os fatores liberadores das gonadotrofinas (GnRh).

Os ovários participam do ciclo menstrual liberando hormônios sexuais esteróides (possuem o ciclopentanoperhidrofenantreno como núcleo básico – são eles: estrogênios, progesteronas e androgênios).

O útero é quem sofre as principais influências dos compartimentos anteriores.

Ciclo menstrual possui:

Intervalo (I): é contado entre o primeiro dia da menstruação até o primeiro dia da próxima menstruação. O normal é de 21-37 dias.

Duração (D): 2-7 dias.

Quantidade (Q): 35-55 mL é normal. Um aspecto importante é se há formação de coágulos: se eles forem formados é porque deve ter uma quantidade de sangue maior. O tamanho do coágulo também tem relevância: quanto maior o coágulo, maior o sangramento.

É importante verificar o padrão atual x padrão costumeiro do ciclo menstrual.

### **Secreção hipotalâmica de GnRH**

Secreção é pulsátil (ora está alta e ora está baixo; não há valor clínico relevante e por isso não é dosado).

Atuam na adenohipófise estimulando a produção de FSH e LH.

O FSH atua nos folículos ovarianos.

### **Ovário**

Possui uma função endócrina (produção de hormônios esteróides) e uma função exócrina (produção de óvulos).

O ovário possui dentro dele as células germinativas (oócitos primários). Mulher nenhuma possui oogônia.

A mulher, ao contrário do homem, não possui todas as linhagens germinativas.

A partir da 20 semana intra-uterina a mulher tem a meiose bloqueada e nasce só com oócitos primários.

Há no ovário um fenômeno inexorável de atresia folicular (perda de oócitos).

Existem, então, 200-300 mil oócitos primários. Estes dão uma vida reprodutiva para mulher (menacme) de 20-30 anos. Depois de um tempo zeram-se esses oócitos primários e a mulher sai da fase reprodutiva (menopausa). 10 anos antes da menopausa só restam oócitos de menor qualidade.

Os oócitos estão revestidos por células foliculares formando os folículos. Estes folículos são estimulados pelo FSH. Não se saber por que, mas invariavelmente a menopausa tem ocorrido em torno dos 50 anos, já a menarca tem acontecido um pouco mais cedo (sofre influência de luminosidade, entre outros). Num determinado momento o ovário começa a ter maturidade para responder ao FSH. A partir daí os folículos começam a se desenvolver (antes eles só atresiam – de 5 milhões na 20 semana intra-uterina; para 300 mil ao nascimento; para 200 mil na primeira menstruação).

Este folículo estimulado começa a ter em volta dele além das células da granulosa um conjuntivo chamado de teça. Estas células da teca sofrem influência do LH. O LH estimula as células intersticiais da teca a produzir testosterona. As células da granulosa possuem um conjunto de enzimas chamadas de aromatase (pegam o núcleo do ciclopentanoperhidrofenantreno retiram um

carbono e aromatizam ele produzindo estrogênios; dando desenvolvimento da mama – telarca). Este estrogênio faz um feedback positivo para produção de LH e FSH, aumentando o desenvolvimento do folículo. Este folículo passa a ser um folículo com um antro. A seguir, transforma-se num folículo maduro que acaba liberando o óvulo. O desenvolvimento do folículo é estimulado pelo FSH (desenvolvimento do folículo) e LH (transformação do colesterol em testosterona → que aromatizada produz estrogênio que produz feedback positivo e no meio do ciclo produz a ovulação).

### **Teoria das duas células**

Célula da granulosa: receptor para FSH.

Célula da teca (como a células de Leydig): receptor para LH. Produz testosterona que na célula da granulosa sofre processo de aromatização (aromatases) transformando-se em estrogênio. Este estrogênio aumento favorece a produção hipofisária de LH e FSH.

No momento que antecede a ovulação existe necessidade do estrogênio manter-se num nível platô por pelo menos 24 horas. Associada a isso a produção de pequena quantidade de progesterona (produzida pelo folículo quase-roto) gera-se um fenômeno de feedback positivo com a hipófise dando um pico de FSH e LH promovendo a postura ovular (o LH quem estimula a ovulação).

A dosagem de LH pode fornecer uma prova laboratorial de certeza da ovulação: ele deve estar no pico.

O estrogênio continua alto até o corpo lúteo involuir: quando cai o estrogênio e progesterona.

O FSH possui uma pequena queda no meio do ciclo: o folículo que produz estrogênio também produz uma substância que inibe o FSH – a inibina. Esta possui um feedback negativo com o FSH a nível hipofisário e a nível local (no ovário). Isto diminui o ímpeto de desenvolvimento do folículo e a aromatização (produção de estrogênio). Esta inibe explica porque de vários folículos que iniciaram desenvolvimento no ciclo, só um vai ser responsável pelo platô de estrogênio e ser capaz de receber ação estimuladora; por que só um folículo vai ser capaz de resistir à ação da inibina sobre o FSH. É o folículo que por ação enzimática vai ter o melhor microambiente de estrogênio (o estrogênio quem aumenta o número de receptores para FSH).

Aquele folículo que possui o melhor microambiente estrogênico é o que vai se tornar dominante. Os demais folículos com menos receptores para FSH sofrem com a queda do FSH e param de se desenvolver (de se aromatizar); isto acumula testosterona no folículo (ambiente androgênico).

O que faz a produção da pequena quantidade de progesterona? O folículo maduro inicia o aparecimento de receptores para LH (por aumento da ação estrogênica) e esse folículo pré-luteinizado já estimula a produção de progesterona. O folículo já “ovulado” possui muito receptores para LH e produz progesterona. A progesterona possui importante feedback negativo com a hipófise promovendo a queda do FSH e do LH.

Do ponto de vista didático o ciclo menstrual é dividido em fases:

- A) Fase folicular ou estrogênica ou proliferativa: o hormônio que domina a situação é o estrogênio. O estrogênio geralmente possui efeito mitótico/proliferativo sobre as células.
- B) Fase lútea ou progesterônica ou secretora: o hormônio que domina a situação é a progesterona. A progesterona geralmente possui efeito diferenciador sobre as células, tornando-as secretoras.

No meio do ciclo existe o período ovulatório: quanto mais muco, mais estrogênio; quando o muco vai se afinando, quando ele torna sem afinância é porque está sobre a ação da progesterona. O sptz Y é mais rápido (e menos resistente) e por isso a relação logo após a ovulação tende a gerar fetos masculinos. Se a relação ocorreu antes de ovular, a chance é maior de nascer menina porque o sptz X é mais resistente.

A inibina inibe o FSH e permite a dominância do folículo com melhor microambiente estrogênico.

Intervalo normal do ciclo menstrual: 21 a 37 dias.

Fase folicular: pode variar em duração.

Fase lútea: ela é monótona; o corpo lúteo dura 10 dias se não houve fecundação, sem produção de gonadotrofina coriônica, o corpo lúteo deixa de existir, o estrogênio e progesterona cai e o endométrio desaba. Ela é fixa e dura 14 dias. Cálculo de ovulação: intervalo – 14 dias. Ciclo de 37

dias: ovulou no 23 dia do ciclo. Ciclo de 35 dias: ovulou no 21 dia do ciclo. Ciclo de 31 dias: ovulou no 17 dia.

### Útero

Gráfico da espessura do endométrio.

O endométrio torna-se proliferativo por ação estrogênica e aumenta a espessura. Alcança espessura máxima, torna-se secretor na ovulação (com modificação do aspecto das glândulas – que passam a apresentar vacúolos de secreção). A seguir ele desaba (a camada basal nunca descama) juntamente com oócito primário (que só sofre segunda divisão se for fecundado).

A biópsia do endométrio mostra endométrio secretor: a mulher ovulou.

A espessura endometrial é vista pelo US endovaginal:

< menor do 7 mm: não tem boa ação estrogênica; provavelmente não ovulou.

< 4 mm: endométrio atrofico; sem ação proliferativa do estrogênio.

No ciclo normal, quando o endométrio desaba o que faz parar o sangramento? A ação proliferativa com reepitelização do endométrio é promovida pelo estrogênio.

### Distúrbios menstruais

**Do intervalo:** a mulher pode menstruar menos vezes ao ano e ter uma oligomenorréia (I>35 dias); ou uma polimenorréia (I<21 dias).

**Da duração e/ou quantidade:** hipermenorréia ou hipomenorréia.

**Do meio do ciclo:** quanto a mulher ovula e vai haver a transformação de folículo roto para folículo lúteo onde haver desaranjo e desabar um pouquinho de sangue.

**Acíclico:** metrorragia.

**Síndrome de tensão pré-menstrual.**

**Dismenorréia:** dor intensa na menstruação (primária ou secundária).

**Amenorréia:** ausência da menstruação. Atraso com mais de 3 intervalos de ciclo. Se a paciente menstrua de 30 em 30 dias que fica 90 dias sem menstruar, por exemplo. Ou a ausência de menstruação por 6 meses, independente do intervalo.

### Pólipo

Percebido no exame físico.

Pode causar sangramento acíclico ou no sangramento menstrual.

Os pólipos endometriais aumentam a superfície de sangramento causando hipermenorréia (aumento da quantidade e duração da menstruação).

Assim, como os miomas submucosos aumentam a superfície de sangramento. O mioma (leiomioma) sempre começa intra-mural. Se crescer para fora (subseroso) também pode não dar nada: a não ser que cresce muito e obstrua intestino (constipação).

Os miomas menos freqüentes são os que crescem para dentro (submucoso) e podem causar hipermenorréia.

### Síndrome dos ovários policísticos

Vários folículos tentam se desenvolver, mas não completam a ovulação.

É uma doença muito prevalente dada ao aumento da síndrome metabólica com aumento da resistência à insulina.

Estão implicados nessa síndrome metabólica: acentuadores de sabor (glutamato de sódio), gordura trans.

A insulina aumentada atua nos receptores insulina-simile (IGF-1) e leva a androgenização do folículo. Isto torna o folículo resistente ao FSH e impede a ovulação.

A mulher tem um distúrbio menstrual e aumento do androgênio: hirsutismo, pele oleosa, etc.

### Diagnóstico dos distúrbios menstruais

História clínica e exame físico

Curva de temperatura basal: diz se a mulher está ovulando ou não. Elevação de meio grau no dia da ovulação.

Dosagens hormonais (caso a casos):

- Progesterona: saber se a paciente está ovulando ou não.

- Prolactina: papel pequeno no ciclo menstrual. É luteotrófica e favorece a formação do corpo lúteo (na segunda metade do ciclo). Pode fazer a fase lútea ser mais curta, inibir a ovulação (é androgênica no ovário): em altas doses.
- TSH, T3, T4: junto com a prolactina são pedidas em todas as pacientes com distúrbios menstrual. Normalmente dosa-se só o TSH: isso pode ser um sinal de hipotireoidismo. TSH elevado normalmente cursa com prolactina elevada: trata-se o hipotireoidismo. O fator liberador de TSH (TRH) é comum ao TSH e à prolactina.
- FSH/LH: pouquíssima importância. Na síndrome do ovário policístico vai haver predomínio do LH sobre o FSH. LH/FSH > 2, normalmente maior do que 2,5. Há predomínio da ação do LH produzindo testosterona nas células tecais.
- S-DHEA, 17-OH-progesterona; investiga a supra-renal. A grande maioria das pacientes com hirsutismo tem síndrome dos ovários policísticos. Estas pacientes tem tendência a tornar-se diabética no futuro.

Us endovaginal: mostra endométrio; sua proliferação; mostra ovários (cistos); presença de pólipos e miomas.

Histerosalpigografia: avalia cavidade endometrial em algumas situações; pouco pedido.

Vídeo-histeroscopia: é um exame padrão ouro para estudo da cavidade endometrial e sangramentos. Permite fazer biópsias dirigidas.

### **Alterações de intervalo do ciclo menstrual**

Normalmente não tem causa orgânica e sim hormonais.

#### **Oligomenorréia**

Causas: anovulação; fase folicular prolongada.

#### **Polimenorréia**

Causas: anovulação; fase folicular curta (comum no climatério inicial = FSH elevado; quando aqueles folículos remanescentes são ruins; 10 anos antes da menopausa, geralmente com 37 anos, quando a fecundidade cai); fase lútea curta (insuficiência lútea).

A polimenorréia é o primeiro sinal clínico do climatério inicial; o FSH dosado no segundo dia do ciclo menstrual (se estiver acima de 10 é porque a população folicular está capenga).

Os distúrbios de intervalo (oligo e polimenorréia) estão associados a disfunções hormonais em especial a anovulação crônica, hiperprolactinemia, alterações tireoidianas e alterações de supra-renal.

#### **Hipermenorréia e hipomenorréia**

Também tem como causa a anovulação, mas podem ter causas orgânicas (principalmente aquelas que aumentam ou diminuem as superfícies de descamação).

#### **Hipermenorréia**

Anovulação.

Leiomiomas.

Pólipos.

Endometriais:

Adenomiose

Insuficiência lútea (pinga antes da menstruação descer) e/ou folicular (folículo não produz boa quantidade de estrogênio, a mulher fica menstruada e fica pingando depois da menstruação porque não há reepitelização).

#### **Hipomenorréia**

Anovulação.

Sinéquias.

Tuberculose.

**Amenorréia**

## A) Primária

Menina que nunca menstruou.

Se há características secundárias desenvolvidas (teve telarca, pubarca, axilarca) e não teve menarca até os 16 anos, investiga.

Se aos 14 anos não houve desenvolvimento de características sexuais secundárias também investiga.

## B) Secundária

A mulher deve ter menstruado.

Corresponde ao intervalo de 3 ciclos, ou 6 meses (independente do intervalo do ciclo) sem menstruação.