



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2023/2

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Alice Gomes Silva
Alice Silveira Goularte
Amon-Rá Leite de Castro
Ana Paula Pedroso Junges
Andrei Meurer de Andrade
Arthur Becker Simões
Bianca Serena de Morais
Brenda M. Medeiros
Bruna Martins Rocha
Candice Cristine Moro
Carolina Luedke de O. Pinto
Carolina Pires Zingano
Cecília Luíza Vanceta
Daniela Hokari de Castro
Denise Lemes Alves
Eduarda Nardino Biolchi
Enrico Emerim Moretto
Eron Del Negri
Guilherme Cristianetti Frison
Isadora Valério Anastácio

João Pedro Ferrari Souza
João Pedro Souza Oliveira
Julia Andressa Tessari
Júlia Marrone Castanho
Júlia Stüker de Almeida
Juliana Moi
Laura Penso Farenzena
Laurem Oliveira e Silva
Lauro A. Dorneles Junior
Lucas Augusto Hauschild
Lucas Quadro Antoniazzi
Luís Guilherme Crippa
Matheus Becker Freitas
Mirela Tschiedel Pedrotti
Murilo Brandão
Pedro Foliatti de Azevedo
Rafaela Di Giorgio Leite
Rebeca G. Leite Plentz
Rodrigo Scholz
Sergio Angelo R. Espinoza
Tatiane Jozwiak

Verônica Almeida Oliveira
Victoria De Jorge
Vinícius Henrique Fritsch
Wagner Scheeren Brum
Yan Borges Etchebest

Monitores PPSM 2020/1

Bárbara Luíza Bernardi
Giovanna Sandi Maroso
João Cláudio Oliveira Santos
Laura Motta Bellan
Letícia Zanotelli Fernandes

Professores

Alberto Mantovani Abeche
Andréa Pires Souto Damin
Daniela Vanessa Vettori
Eduardo Pandolfi Passos
João Sabino L. Cunha Filho
José Geraldo Lopes Ramos
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2023/2

Porto Alegre 2021
UFRGS

U58p Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2023/2 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2021.

132p.

ISBN: 978-65-00-22776-5

E-Book: 978-65-00-22756-7

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Lubianca, Jaqueline Neves, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Biblioteca Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

FAMED – UFRGS

Rua Ramiro Barcellos, 2400/2º andar

CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS

E-mail: dgo@ufrgs.br

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Apoio: CESGO - Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia/HCPA

Imagens da capa: www.pexels.com por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyán Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

**Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
Organizadores**

Alberto Mantovani Abeche
Alice Gomes Silva
Alice Silveira Goularte
Amon-Rá Leite de Castro
Ana Paula Pedroso Junges
Andréa Pires Souto Damin
Andrei Meurer de Andrade
Arthur Becker Simões
Bárbara Luiza Bernardi
Bianca Serena de Moraes
Brenda Massochin Medeiros
Bruna Martins Rocha
Candice Cristine Moro
Carolina Luedke de Oliveira Pinto
Carolina Pires Zingano
Cecília Luíza Vanceta
Daniela Hokari de Castro
Daniela Vanessa Vettori
Denise Lemes Alves
Eduarda Nardino Biolchi
Eduardo Pandolfi Passos
Enrico Emerim Moretto
Eron Del Negri
Giovanna Sandi Maroso
Guilherme Cristianetti Frison
Isadora Valério Anastácio
João Cláudio Oliveira Santos
João Pedro Ferrari Souza
João Pedro Souza Oliveira
João Sabino L. da Cunha Filho

José Geraldo Lopes Ramos
Julia Andressa Tessari
Júlia Marrone Castanho
Júlia Stüker de Almeida
Juliana Moi Silva dos Santos
Laura Motta Bellan
Laura Penso Farenzena
Laurem Oliveira e Silva
Lauro Antônio Dorneles Júnior
Letícia Zanotelli Fernandes
Lucas Augusto Hauschild
Lucas Quadros Antoniazzi
Luís Guilherme Crippa
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann
Matheus Becker Freitas
Mirela Tschiedel Pedrotti
Murilo Gandon Brandão
Pedro Foliatti de Azevedo
Rafaela Di Giorgio Leite
Rebeca Guimarães Leite Plentz
Rodrigo Scholz
Sergio Angelo Rojas Espinoza
Tatiane Jozwiak
Verônica Almeida Oliveira
Victoria De Jorge
Vinícius Henrique Fritsch
Wagner Scheeren Brum
Yan Borges Etchebest

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Reitor: Prof. Carlos André Bulhões

Vice-Reitora: Profa. Patrícia Helena Lucas Pranke

Faculdade de Medicina

Diretora: Profa. Lúcia Maria Kliemann

Vice-Diretora: Profa. Andréia Biolo

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Chefe: Profa. Solange Garcia Accetta

Chefe Substituta: Profa. Suzana Arenhart Pessini

Regente MED 07707: Profa. Jaqueline Neves Lubianca

Regente MED 07708: Profa. Márcia Luiza Montalvão Appel Binda

Regente MED 07709, 07710, 07711: Profa. Edimárlei Gonsáles Valério

PPG em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Coordenador: Prof. Edison Capp

Coordenador substituto: Prof. Eduardo Pandolfi Passos

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Diretora Presidente: Profa. Nadine Clausell

Diretor Médico: Prof. Milton Berger

Coordenador GENS: Prof. José Geraldo Lopes Ramos

Coordenadora GPPG: Profa. Patrícia Ashton Prolla

Coordenadora do GENF: Profa. Ninon Girardon da Rosa

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - HCPA

Chefe: Profa. Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Mastologia - HCPA

Chefe: Profa. Andréa Pires Souto Damin

Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia

Presidente: Profa. Janete Vettorazzi

Fundação Médica do Rio Grande do Sul

Presidente: Profa. Ana Luiza Maia

Autores

**Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
FAMED, UFRGS**

Alberto Mantovani Abeche
Andréa Pires Souto Damin
Daniela Vanessa Vettori
Edison Capp
Eduardo Pandolfi Passos
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho
José Geraldo Lopes Ramos
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann

Monitores da disciplina PPSM 2020/1

Bárbara Luiza Bernardi	Laura Motta Bellan
Giovanna Sandi Maroso	Letícia Zanotelli Fernandes
João Cláudio Oliveira Santos	

Alunos da disciplina PPSM 2020/1

Alice Gomes Silva	Júlia Marrone Castanho
Alice Silveira Goularte	Julia Stüker de Almeida
Amon-Rá Leite de Castro	Juliana Moi Silva dos Santos
Ana Paula Pedroso Junges	Laura Penso Farenzena
Andrei Meurer de Andrade	Laurem Oliveira e Silva
Arthur Becker Simões	Lauro Antonio Dorneles Junior
Bianca Serena de Morais	Lucas Augusto Hauschild
Brenda Massochin Medeiros	Lucas Antoniazzi
Bruna Martins Rocha	Luís Guilherme Crippa
Candice Cristine Moro	Matheus Becker Freitas
Carolina Luedke de Oliveira Pinto	Mirela Tschiedel Pedrotti
Carolina Pires Zingano	Murilo Gandon Brandão
Cecília Luíza Vanceta	Pedro Foliatti de Azevedo
Daniela Hokari de Castro	Rafaela Di Giorgio Leite
Denise Lemes Alves	Rebeca Guimarães Leite Plentz
Eduarda Nardino Biolchi	Rodrigo Scholz
Enrico Emerim Moretto	Sérgio Ângelo Rojas Espinoza
Eron Del Negri	Tatiane Jozwiak
Guilherme Cristianetti Frison	Verônica Almeida Oliveira
Isadora Valério Anastácio	Victoria De Jorge
João Pedro Ferrari Souza	Vinícius Henrique Fritsch
João Pedro Souza Oliveira	Wagner Scheeren Brum
Julia Andressa Tessari	Yan Borges Etchebest

Sumário

Apresentação	9
Métodos contraceptivos reversíveis de longa ação	13
Pré-eclâmpsia e desfechos gestacionais: uma revisão sistemática sobre a eficácia do uso de baixa dose de aspirina	27
Diabete mellitus gestacional: rastreamento e diagnóstico	39
Endometriose	53
Infertilidade e hábitos de vida.....	65
O partograma como instrumento de análise da assistência ao parto: uma revisão bibliográfica e crítica ao seu uso contemporâneo	77
Pré-Natal: um panorama dos obstáculos encontrados no Brasil.....	87
Rastreamento do câncer de mama.....	103
Terapia de reposição hormonal e o risco de câncer de mama	119

Apresentação

A pandemia da COVID-19 tornou 2020 um ano atípico.

Por ser necessária a adoção de medidas de distanciamento social e por não haver vacinas inicialmente, a FAMED-UFRGS deu início ao ensino remoto emergencial. Já não era mais possível encontrar os alunos nem realizar atividades práticas no cenário hospitalar. As aulas foram transferidas para plataformas virtuais, mas isso não afastou os professores de seus alunos, tampouco reduziu suas atividades.

Da necessidade de manter esse contato, de seguir com o processo ensino-aprendizagem, de substituir de alguma maneira o que era visto nas aulas práticas, surgiu o projeto Monografias.

Foram escolhidos temas de interesse comum entre alunos, monitores e professor orientador, com foco em atenção primária e prevenção à saúde da mulher. Os grupos trabalharam por via remota, realizando encontros semanais, buscando literatura, empregando conhecimentos de disciplinas cursadas anteriormente, principalmente os de Epidemiologia. Consultaram bases de dados, revisaram artigos, discutiram temas específicos. Aprenderam.

Além disso, aprenderam como formatar uma monografia ou um artigo para publicação em periódicos. Não bastassem os excelentes textos produzidos, que aqui o leitor vai encontrar, os temas foram expostos ao grande grupo como forma de troca de conhecimento. Foram apresentações de alto teor científico e extremamente prazerosas de assistir.

Assim, apesar da dificuldade imposta para o enfrentamento da pandemia, todos os envolvidos no projeto chegaram ao término da disciplina satisfeitos com o que foi produzido, com o tempo não desperdiçado, com o reconhecimento do mérito de cada um para que o ano fosse produtivo.

Nós todos somos este livro!

Parabéns à ATM 2023/2, aos monitores e aos professores que permitiram que este livro fosse uma realidade num ano de tantas perdas.

Profa. Jaqueline Neves Lubianca
Regente PPSM MED 07707

Apresentação DGO

É com grande orgulho que apresentamos este livro. Sob a coordenação da Profa. Jaqueline Neves Lubianca, as monografias da disciplina MED 07707 – Promoção e Proteção da Saúde da Mulher do semestre 2020/1 foram agrupadas para formar esta publicação. A disciplina tem como objetivo a aplicação de conhecimentos prévios integrando de modo racional diversas disciplinas como anatomia, fisiologia, semiologia, patologia geral, introdução ao raciocínio clínico, epidemiologia para o atendimento integral das mulheres em suas diferentes fases da vida.

Procurou-se estimular o desenvolvimento pessoal do aluno ao focar assuntos, na área de ginecologia e obstetrícia, necessários à sua formação como pessoa e como profissional, além do treinamento de estratégias para a continuação do processo de aprender a aprender. O aprendizado da busca da melhor evidência científica, da escolha dos artigos que definem a tomada de decisão clínica são alguns dos exercícios que se buscou com esta disciplina. Assim, o resultado foram textos de excelente qualidade científica. Alguns foram publicados em revistas científicas e outros estão registrados aqui como revisões sistematizadas da literatura. Os temas foram escolhidos pelos alunos tendo sempre como foco a promoção e proteção da saúde da mulher.

Os docentes orientadores foram decisivos para o sucesso desta atividade. Suas revisões criteriosas, condução da busca e leitura da bibliografia culminaram com esta excelente coleção de textos sobre a saúde da mulher. Os discentes participaram com muito entusiasmo e esforço e o resultado pode ser percebido na qualidade do material apresentado.

A todos os autores, discentes e docentes, PARABÉNS!

Profa. Solange Garcia Accetta
Profa. Suzana Arenhard Pessini
Chefia DGO
FAMED/UFRGS

Métodos contraceptivos reversíveis de longa ação

*Ana Paula Pedroso Junges
Andrei Meurer de Andrade
Juliana Moi Silva dos Santos
Murilo Gandon Brandão
Victoria De Jorge
Giovanna Sandi Maroso
Jaqueline Neves Lubianca*

Estima-se que 40% das gestações no mundo ocorram sem o planejamento do casal, podendo chegar a 80% entre adolescentes (1). Na América Latina, as gestações não planejadas chegam a 60%. No Brasil, em 2006, apenas 54% das gestações foram planejadas e 18% eram indesejadas (2). Nas adolescentes entre 15 e 19 anos, ocorrem cerca de 16 milhões de gestações/ano (95% dessas em países em desenvolvimento), representando 11% de todas as gestações no mundo (3). Gestações na adolescência estão associadas a maior morbidade para a mãe e para o bebê. Em países da baixa renda, complicações no parto são a maior causa de morte entre mulheres de 15 a 19 anos e mortes perinatais são 50% mais frequentes em filhos de mães abaixo de 20 anos (3). Além disso, algumas dessas jovens buscam resolver a situação indesejada através de abortos clandestinos, com menor disponibilidade que mulheres adultas de conseguirem realizar procedimentos seguros. Estima-se que 3 milhões de abortos inseguros foram realizados em 2008 em países em desenvolvimento por mulheres de 15 a 19 anos (3).

Embora falte educação sobre planejamento familiar para toda a população, as mães adolescentes são as mais afetadas. Essa pouca orientação sobre planejamento sexual e reprodutivo resulta em maiores taxas de abandono escolar (4) e menor chance de ingresso no ensino superior (1). Nesse sentido, para reduzir os possíveis prejuízos biopsicossociais associados a gestações não planejadas, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza que sejam difundidas informações e recursos que possibilitem um melhor planejamento reprodutivo para os jovens.

Dentre as inúmeras opções de métodos contraceptivos atuais, os métodos contraceptivos reversíveis de ação prolongada (LARC - *long-acting reversible contraception*) são os mais eficientes. Esses métodos incluem o DIU de cobre, o DIU de levonorgestrel (também chamado de sistema intrauterino de levonorgestrel - SIU) e o implante subdérmico e diferem dos de curta ação por não necessitarem do uso diário, levando, conseqüentemente, a maior efetividade. Ademais, têm menores taxas de descontinuação do uso (11% no 1º ano vs. 22% em contraceptivos orais e 38% em preservativos), o que representa um benefício enorme para pacientes em que gestar é indesejado ou impeditivo.

Apesar de concepções errôneas sobre LARCs serem uma barreira para o seu uso (5) e o seu uso ser bastante raro no Brasil (6), estudos sobre planejamento familiar mostram que o uso desses métodos é a estratégia mais custo-efetiva para reduzir gravidez indesejada entre mulheres jovens (5). Considerando que os atributos-chaves apontados pelas mulheres para escolha de um método contraceptivo são baixo ou nenhum risco de trombose (em 94%), alta eficácia (em 93%) e proteção contra ISTs (6) (em 89%), o objetivo deste trabalho é apresentar os métodos contraceptivos de longa ação como uma opção segura e preferencial para adolescentes.

Pontos importantes na escolha do método

Os fatores de escolha para um método contraceptivo são múltiplos, devendo ser todos considerados e avaliados individualmente. Ademais, a escolha final sempre deve ser da paciente. Entretanto, muitas decisões acabam sendo feitas sem o adequado conhecimento sobre os métodos, havendo também um descompasso entre os desejos das pacientes e as concepções dos médicos. De acordo com um estudo francês (5), 60% das mulheres teriam LARCs como uma opção se tivessem mais informação acerca do método; entre os ginecologistas, esse número seria de aproximadamente 18%.

De acordo com uma pesquisa brasileira publicada em 2020 (6), os atributos-chaves para as mulheres para a escolha de um método contraceptivo são: (1) baixo ou nenhum risco de trombose - 94%; (2) alta eficácia - 93%; (3) proteção contra ISTs - 89%. Para os médicos consultados, por sua vez, os três atributos

chaves são: (1) baixo risco de trombose (100%); (2) alta eficácia (98%); (3) diminuição do sangramento menstrual e cólicas (98%). Essas proporções caem conforme o avanço da idade, mas não diferem com o estilo de vida, como status marital, paridade ou o método atual ser anticoncepção oral ou LARC.

Para facilitar a escolha, criamos um quadro sumarizando as principais características de cada método (Quadro 1). É um quadro comparativo diferentes métodos contraceptivos de curta e de longa ação para facilitar o entendimento e a escolha do método. Acredita-se que possa ser uma ferramenta adequada para discutir com as pacientes qual a melhor opção para o seu caso.

Conhecendo os LARCs

Apesar do maior receio quanto à inserção, alteração de ciclo, aumento de cólicas e outras informações antigas e enviesadas acerca do uso de LARCs, como a possibilidade de causar infertilidade, aumento do risco de doença inflamatória pélvica (DIP) ou até a impossibilidade de ser utilizado por nulíparas, na verdade os LARCs são a primeira escolha para diversas situações clínicas, principalmente para pacientes na qual uma gestação não é uma opção aceitável.

Dispositivo Intrauterino (DIU) de Cobre

O DIU de cobre é o método contraceptivo mais conhecido e utilizado dentre os LARCs, sendo os modelos TCU-380A IUD e Multiload R375 IUD os mais utilizados (2); entretanto, os estudos mais importantes sobre esse dispositivo usaram apenas o TCU-380 (7) , sendo este o único modelo disponibilizado via SUS. O DIU TCU 380A está aprovado para uso por até 10 anos, mas há evidências para uso por até 12 anos, quando a inserção ocorre em mulheres com menos de 25 anos (4, 7) . Ademais a taxa de falhas do método é de 0,4 em 12 meses e 2,1 em 10 anos (7).

Foi constatado que quanto maior a superfície de cobre presente, maior seria o número de íons de cobre liberados na cavidade uterina, resultando em maior eficácia, uma vez que os íons de cobre alteram a mobilidade e a viabilidade dos espermatozoides. A oxidação do DIU também leva a um aumento de citocinas, dentre elas a prostaglandina, e leucócitos na cavidade uterina, o que diminui a chance de fertilização (2,4,7). Índice de Pearl: 0,6 gravidez/100 mulheres/ano (8).

Quadro 1 - Principais características de cada método contraceptivo (13).

Métodos reversíveis de curta ação							
Classificação	Método	Minipílula	Pílula de progesterona isolada	Adesivo (Evra Patch)	Pílula combinada	Anel vaginal	Injetável mensal
Índice de Pearl* (1) (2)			0,3	0,3	0,3	0,3	0,2
Efetividade** (3)			9	9	9	9	6
Duração da ação		Dia	Dia	Semanal (4)	Dia	Mensal	Mensal
Contra-indicações (critérios 3 e 4 da OMS)		Uso de antimicrobianos (rifampicina ou rifabutina). Contra-indicações ao progestágeno: história de TVP e TEP agudos; IAM agudo e passado; AVC; anticorpos antifosfolípidos positivos, enxaqueca com aura (não continuar em caso de piora); história pessoal de câncer de mama; cirrose severa descompensada; adenoma hepatocelular, neoplasia maligna hepática	Mesmos de mini-pílula, vide ao lado	Puerpério (até 6 meses se amamentando, até 21 dias se não, até 42 dias se fatores de risco para TVP); fumantes com ≥35 anos; pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular; HAS independente do controle pressórico; história pessoal de TVP ou TEP (prévia ou aguda); cirurgias de grande porte com imobilização prolongada; trombofilias; história pessoal de IAM ou AVC; doença vascular complicada (hipertensão pulmonar, risco de fibrilação atrial, história de endocardite bacteriana); anticorpos antifosfolípidos positivos; enxaqueca com aura; enxaqueca sem aura se ≥35 anos; piora de enxaqueca sem aura em pacientes <35 anos; câncer de mama atual ou passado; DM se nefropatia, neuropatia ou retinopatia ou outras complicações vasculares ou tempo de doença maior que 20 anos; não iniciar método durante hepatite viral aguda, cirrose severa descompensada, adenoma hepatocelular; neoplasia maligna de fígado; algumas classes de anticonvulsivantes; uso de antimicrobianos (rifampicina ou rifabutina)	Mesmos do adesivo, vide ao lado	Mesmos do adesivo	Mesmos do adesivo, com exceção do uso de antimicrobianos

Quadro 1 – Principais características de cada método contraceptivo(13) (continuação).

Classificação	Métodos reversíveis de curta ação					
	Sangramentos de escape com amenorreia	Sangramentos de escape com amenorreia	Sangramentos de escape com amenorreia	Cíclico conforme pausa	Cíclico conforme pausa	Cíclico conforme pausa
Padrão de sangramento	Sangramentos de escape com amenorreia	Sangramentos de escape com amenorreia	Sangramentos de escape com amenorreia	Cíclico conforme pausa. Pode ocorrer sangramento/escape inesperado nos primeiros 3-6 meses, o que costuma reduzir com o uso. (5)	Cíclico conforme pausa	Cíclico conforme pausa
Benefícios não contraceptivos	Possível amenorreia ou redução do sangramento	Possível amenorreia ou redução do sangramento	Possível amenorreia ou redução do sangramento	Melhora de acne, sangramento cíclico previsível, redução de câncer de ovário, endométrio e cólon.	Melhora de acne, sangramento cíclico previsível, redução de câncer de ovário e endométrio.	Melhora de acne, sangramento cíclico previsível, redução de câncer de ovário e endométrio.
Retorno à fertilidade	Imediato após pausa.	Imediato após pausa.	Imediato após pausa.	Imediato após pausa.	Imediato após pausa.	Imediato após pausa.
Disponibilidade rede pública (6)	Sim	Sim	Não	Sim, mas modelos específicos	Não	Sim

Quadro 1 - Principais características de cada método contraceptivo(13) (continuação).

Métodos reversíveis de longa ação					
Classificação	Injetável trimestral	Implante de etonogestrel	Dispositivo intrauterino de cobre	Dispositivo intrauterino de levonogestrel	
Método					
Índice de Pearl* (1) (2)	1	0,05	0,6	0,2	
Efetividade** (3)	3	0,05	0,8	0,2	
Duração da ação	14 semanas (1)	Até 3 anos; alguns estudos mostram eficácia até 5 anos. (3)	Desde a inserção podendo durar até 10 anos	Desde a inserção, por até 5 anos. (3)	
Contraindicações (critérios 3 e 4 da OMS)	Mulheres que queiram engravidar no próximo ano (1). Contraindicações ao uso de progestágeno (vide minipílula) acrescido de: de: primeiras 6 semanas de puerpério; múltiplos fatores de risco cardiovasculares; HAS descompensada (PA>160/100); trombocitopenia severa (não iniciar); SUA antes de avaliação; DM se nefropatia, neuropatia ou retinopatia ou outras complicações vasculares ou tempo de doença maior que 20 anos;	Contraindicações ao uso de progestágeno (vide minipílula) acrescido de: SUA antes de avaliação.	Trombocitopenia severa (não iniciar) Contraindicações gerais ao uso e/ou inserção dos dispositivos intrauterinos: gestação, puerpério (entre 48h e 4 semanas pós parto ou sepsis puerpérea); imediatamente pós aborto séptico; SUA antes de avaliação (não iniciar); doença trofoblástica gestacional; câncer de colo, endométrio ou ovário (não iniciar); distorções da cavidade uterina; cervicite ou DIP ativas (não iniciar, não tirar); risco alto de ISTs (individualizar se iniciar), HIV avançado – estágios 3 e 4 OMS (não iniciar); tuberculose pélvica.	Contraindicações gerais ao uso e/ou inserção dos dispositivos intrauterinos (vide ao lado) acrescidos de: TEP ou TVP agudo; IAM (não continuar se em vigência); anticorpos antifosfolípido positivos; plora de enxaqueca com aura (não continuar); câncer de mama; cirrose severa descompensada; adenoma hepatocelular; neoplasia maligna de fígado.	

Quadro 1 - Principais características de cada método contraceptivo(13) (continuação).

Classificação	Métodos reversíveis de longa ação				
	Injetável trimestral	Implante de etonogestrel	Dispositivo intrauterino de Cobre	Dispositivo intrauterino de levonogestrel	
Padrão de sangramento	60% de amenorreia após segunda dose. Podem ocorrer alterações iniciais, como amenorreia, sangramento/escape inesperado ou sangramento mais intenso ou prolongado. Essas alterações tendem a diminuir com o uso. (5)	Nos primeiros meses a um ano: sangramento irregular, infrequente, prolongado ou mais leve. Após um ano: mais leve e por menos dias, irregular e infrequente. (3)	Cíclico. Pode haver aumento do fluxo e duração do sangramento. Sangramentos de escape nos primeiros 6 meses. (1)	Podem ocorrer sangramentos leves/escapes inesperados nos primeiros 3-6 meses, com tendência a diminuir o padrão de sangramento, podendo ocorrer amenorreia. (5)	
Benefícios não contraceptivos	Possível amenorreia ou redução do sangramento	Possível amenorreia ou redução do sangramento	Sem efeitos	Possível amenorreia ou redução do sangramento. Aumento do nível de hemoglobina. Redução de histerectomias por sangramento anormal. Redução da prevalência de doença inflamatória pélvica. <i>Off-label</i> : redução de adenomiosose e endometriose.	
Retorno à fertilidade	14 semanas a 9 meses (1)	3 a 6 semanas (1)	Imediato após retirada.	Após retirada.	
Disponibilidade rede pública (6)	Sim	Não	Sim	Não	

DIUs são preferencialmente inseridos durante o período menstrual, para garantir a ausência de gravidez, mas em pacientes sob uso regular de método contraceptivo pode ser inserido em qualquer período do ciclo (2). Seu uso está indicado na maioria das situações em que os métodos hormonais estão contraindicados e são raríssimas suas contraindicações: malformações uterinas, DIP aguda ou de repetição (mais de 3 episódios), sangramento genital de etiologia desconhecida, infecção pós-parto ou pós-aborto (categoria 4 dos critérios de elegibilidade da OMS) (7).

Além disso, não há correlação entre DIU e maior chance de desenvolver doença inflamatória pélvica ou infertilidade, uma vez que as infecções são causadas por doenças sexualmente transmissíveis e são tão frequentes nas usuárias de DIU quanto nas mulheres que não utilizam métodos de barreira (2,4). A possibilidade de causar infertilidade em nulíparas também foi refutada recentemente (4).

Há alguns paraefeitos que são associados à inserção e ao uso do DIU. Na inserção, pode ocorrer dor, reação vaso-vagal, perfuração uterina, sangramento e laceração da cérvix; entretanto, esses eventos têm sua probabilidade de ocorrência reduzida por meio da técnica correta de inserção. Os paraefeitos observados com o uso do DIU de cobre são: dismenorria, sangramento uterino anormal (aumento de volume, da duração em dias ou alteração de sua frequência). Essa maior ocorrência de sangramentos pode ocorrer por aumento da vascularização subendometrial. É importante lembrar que muitas vezes uma paciente que estava sob uso de anticoncepção hormonal, a qual sabidamente determina redução de volume menstrual e dismenorria, voltam a ter seu padrão normal de sangramento com o uso do DIU, e acabam por associá-lo ao aumento desses parâmetros sem perceber que estes estavam modificados pelo uso de hormônios. A expulsão espontânea (2-10% no primeiro ano) (9) e falha contraceptiva (1,4 mulheres em 100 a cada 7 anos de uso do DIU) (10) também podem ocorrer (2,7).

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e a American Academy of Pediatrics recomendam que os dispositivos intrauterinos façam parte da primeira linha de anticoncepção para adolescentes (4).

Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)

Trata-se de um polímero em forma de T com 32 mm de comprimento, cuja barra vertical contém um reservatório silástico (material usado em próteses e não imunogênico) que contém 52 mg de levonorgestrel, o qual é liberado em uma razão de 20 µg/24 horas por no mínimo 5 anos (11).

A efetividade do SIU é considerada elevada (índice de Pearl 0,2 gravidez/100 mulheres/ano), inclusive maior que a esterilização feminina (0,5 gravidez/100 mulheres/ano). O índice de falha também é um dos menores, com o uso ideal (Índice de Pearl 0,2 gravidez/100 mulheres/ano) (8).

Os SIUs são amplamente indicados para pacientes que buscam benefícios além da contracepção como, por exemplo, mulheres com sangramento uterino anormal, com desejo de amenorreia, puérperas até 48 horas e 4 semanas após parto, pacientes com endometriose, adenomiose e miomatose de pequeno volume (essas três últimas condições "off label") (12). Além disso, o método apresenta efeito protetor para DIP devido ao aumento da viscosidade do muco cervical, dificultando a ascensão de bactérias, e à redução da espessura do endométrio (13).

As contraindicações aos uso dos SIUs incluem: sangramento vaginal inexplicado, neoplasia trofoblástica gestacional - βHCG elevado/malignidade, imediatamente após aborto séptico, câncer do colo de útero, câncer de mama atual, câncer endometrial ou ovariano, mioma com distorção cavidade endometrial, anormalidades anatômicas do útero, doença inflamatória pélvica (DIP) atual, cervicite purulenta, síndrome de imunodeficiência adquirida grave ou avançada (categorias 3 e 4 dos critérios de elegibilidade da OMS) e tuberculose pélvica (12).

Importante salientar que há baixo risco relativo no desenvolvimento de DIP quando da inserção do DIU/SIU. Esse risco relaciona-se mais intimamente à contaminação bacteriana (especialmente *Chlamydia sp*) decorrente do processo de inserção e não propriamente pelo dispositivo. Nesse caso, a DIP se manifesta, em média, dentro dos primeiros 20 dias.

A queixa mais comum durante a inserção é a dor, e esta pode ser manejada com o uso de analgesia periprocedimento. Além disso, é importante informar que a retirada do método permite o retorno imediato à fertilidade (13).

É preciso esclarecer às pacientes que durante o uso dos SIUs podem ocorrer sangramentos leves/escapes inesperados nos primeiros 3-6 meses, com tendência a diminuir o padrão de sangramento, podendo ocorrer amenorréia. Aumento do sangramento é raro (14).

Atualmente, o SUS não oferece o SIU de levonorgestrel. O custo do dispositivo é por volta de R\$ 1.200,00. No âmbito de saúde suplementar, poderá haver cobertura ou reembolso à paciente.

Implante subdérmico de etonogestrel

Trata-se de um bastão de 40 x 2 mm para implantação subdérmica, contendo 68mg de etonogestrel (um progestágeno) coberto por uma membrana de etileno vinil acetato, que permite uma liberação controlada do fármaco. O etonogestrel é um metabólito ativo do desogestrel, progestágeno sintético de terceira geração, utilizado em outros métodos contraceptivos, como no anel vaginal e em alguns contraceptivos orais.

Está indicado para uso contínuo por 3 anos pelo FDA, entretanto pesquisas mais recentes indicam que pode manter uma alta eficácia por até 5 anos (15). É o método de menor índice de falhas existente, superando inclusive a ligadura tubária (índice de Pearl 0,2 versus 0,5 da ligadura tubária) (8). O método age inibindo a ovulação e aumentando a espessura do muco cervical. A reversão à fertilidade ocorre imediatamente após a sua retirada, logo no primeiro ciclo, entre 3 a 6 semanas após a remoção. Após a retirada, os níveis séricos ficam indetectáveis em uma semana. A inserção e remoção do método deve ser realizada exclusivamente por médicos treinados. A empresa oferece um programa continuado de treinamento para o produto, assim como diversos centros universitários e ambulatorios de referência em planejamento familiar (16).

Os efeitos adversos mais reportados com o uso do implante são: cefaleia (15%), ganho de peso (12%), acne (11%), mastalgia (10%), cistos ovarianos (25%) e mudanças nos padrões de menstruação (2).

As mudanças nos padrões de menstruação são as apresentadas no Quadro 2, sendo que a maioria vai apresentar um padrão de sangramento favorável (infrequente ou amenorreia) (2).

Quadro 2. Padrão de sangramento menstrual.

Padrão de sangramento	
Favorável	Amenorreia (22-40%) Sangramento infrequente (30-40%) Sangramento regular (20%)
Desfavorável	Sangramento frequente (6,7%) Sangramento prolongado (17,7%)

Conclusão

Nos países em desenvolvimento ainda é muito alta a taxa de gestações não planejadas, especialmente em mulheres jovens, o que traz implicações à saúde e à vida dessas gestantes, além de implicações à saúde dos bebês (3). Os métodos hormonais de curto prazo têm maior chance de falha, pois o esquecimento de uma ou algumas doses não são infrequentes, além do uso concomitante com fármacos que aceleram o seu metabolismo, presença de vômitos ou condições que interfiram na sua absorção (17). A pesquisa TANCO, realizada no Brasil, revelou que 90% dos médicos acreditavam que 41% das pacientes procuram aconselhamento quando esquecem de uma pílula e que 30% das pacientes mudam o método anticoncepcional após usar a contracepção de emergência; entretanto, apenas 8% das pacientes procuram aconselhamento, 6% buscam informação na internet e apenas 1% consultam com o farmacêutico (6).

Levando em consideração esses fatores, é importante que sejam avaliadas as estratégias que permitam um planejamento familiar adequado. Devido à sua alta eficácia contraceptiva (tanto em uso ideal quanto em uso típico) e a uma boa relação de custo-efetividade (1), os LARCs são uma opção interessante para a redução de gravidez tanto em adultos quanto em adolescentes. No entanto, há ainda alguns entraves à sua adesão mais ampla.

Um deles é o seu custo inicial. Em um estudo francês, a situação financeira se correlacionou de forma inversa ao uso de LARC: mulheres com renda mais baixa tinham tendência maior a usar estes métodos, mas havia subsídio governamental (5). O estudo CHOICE demonstrou que 70% das mulheres participantes entre 14 e 45 anos escolheram LARCs como métodos contraceptivos reversíveis quando a barreira do custo foi removida, sendo que 47% escolheram LNG-IUS, 11% DIU de cobre e 12% implante subdérmico (18). Concepções errôneas acerca da indicação e segurança dos métodos também é um fator muitas vezes impeditivo. Em um estudo francês com uma amostra de 4406 mulheres entre 15 e 29 anos, as percepções errôneas acerca de DIU (54% concordaram que eram indicados apenas após alguma gravidez; 57% acreditavam que DIUs poderiam causar infertilidade) se correlacionaram com menor chance de usar este método (OR=0,2 para as duas idades) (5).

O papel dos profissionais da saúde (médico ginecologista, médico de atenção primária à saúde, da enfermagem e dos alunos de graduação de medicina e enfermagem) é informar corretamente sobre as vantagens do uso de LARCs em pacientes para as quais a gravidez é impeditiva ou não desejada à curto prazo, reforçando que apesar de terem a mesma eficácia dos métodos definitivos, são totalmente reversíveis, possibilitando a paciente gestar no momento em casal tomar essa decisão.

Referências

1. Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Mullersman JL, Peipert JF. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):115.e1-115.e1157. doi:10.1016/j.ajog.2010.04.017.
2. Machado, R., Monteiro, I., Magalhães, J., Guazzelli, C., Brito, M., Finotti, M., Lubianca, J., Sakamoto, L. And Franceschini, S. Long-Acting Reversible Contraception. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017;39:294–308. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603647>.

3. Chandra-Mouli V, Camacho AV, Michaud PA. WHO guidelines on preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries. *J Adolesc Health*. 2013;52(5):517-522. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.03.002.
4. Cardoso, D. A. Uso de dispositivo intrauterino em adolescentes – grau de conhecimento e causas para não escolha do método. Porto Alegre, 2017. 5. Moreau C, Bohet A, Hassoun D, Teboul M, Bajos N; FECOND Working Group. Trends and determinants of use of long-acting reversible contraception use among young women in France: results from three national surveys conducted between 2000 and 2010. *Fertil Steril*. 2013;100(2):451-458. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.04.002.
6. Machado, Rogério Bonassi et al. Diferentes percepções entre mulheres e seus médicos sobre o aconselhamento contraceptivo: Resultados da pesquisa TANCO no Brasil. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. [online]. 2020, vol.42, n.5, pp.255-265. Epub June 22, 2020. ISSN 1806-9339. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712145>.
7. Poli, M. et al. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. 2009. FEMINA. Vol 37. N°9.
8. Trussell J. Contraceptive Efficacy. In Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M. *Contraceptive Technology: Twentieth Revised Edition*. New York NY: Ardent Media, 2011. 777-861.
9. Madden T, McNicholas C, Zhao Q, Secura GM, Eisenberg DL, Peipert JF. Association of age and parity with intrauterine device expulsion. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):718-26. doi: 10.1097/AOG.0000000000000475. PMID: 25198262; PMCID: PMC4172535.
10. Ekiz A, Ozkose B, Yucel B, Avci ME, Adanur A, Yildirim G. Contraceptive failure with Copper T380A intrauterine device (IUD): A single tertiary center experience. *Pak J Med Sci*. 2016 Sep-Oct;32(5):1087-1091. doi: 10.12669/pjms.325.10392. PMID: 27881999; PMCID: PMC5103111.

11. Escobar-Paredes, David; Peralta-Rivera, Rita. Análisis de la costo-efectividad del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, como alternativa a histerectomías, en dos países latinoamericanos. *Acta méd. costarric*, San José , v. 61, n. 3, p. 94-98, Sept. 2019.
12. *Contracepção reversível de longa ação*. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2016.
13. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices - Number 539*, October 2012
14. CDC Contraception app. 2016.
15. WHO. *Family Planning Handbook*. 2018.
16. Tolaymat, Lama L; Kaunitz, Andrew M Long-acting contraceptives in adolescents, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*: October 2007 - Volume 19 - Issue 5 - p 453-460 doi: 10.1097/GCO.0b013e3282ef1cd2.
17. Lubianca, J N, Wender M C O, Dall'Agno M L, *Anticoncepção* In: PASSOS, E P *Rotinas em Ginecologia* 7 ed. Artmed, 2017 Cap 36:621-53.
18. Mestad R, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Zhao Q, Peipert JF. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project. *Contraception*. 2011;84(5):493-498. doi:10.1016/j.contraception.2011.03.001.

Pré-eclâmpsia e desfechos gestacionais: uma revisão sistemática sobre a eficácia do uso de baixa dose de aspirina

*Laurem Oliveira e Silva
Lauro Antônio Dorneles Júnior
Tatiane Jozwiak
Verônica Almeida Oliveira
Yan Borges Etchebest
José Geraldo Lopes Ramos*

Introdução

A pré-eclâmpsia ainda é responsável por cerca de 2 a 8% das complicações gestacionais no mundo, sendo importante motivo de morbidade e mortalidade materna e fetal (1). Esta porcentagem é ainda maior entre mulheres de países subdesenvolvidos e emergentes. Conhecer a etiologia da pré-eclâmpsia é essencial para sua prevenção e tratamento, no entanto, a etiologia geral desta doença não está totalmente elucidada, sendo mais incompreensível em mulheres previamente hípidas. Dessa forma, faz-se necessário implementar estratégias de prevenção primária a fim de que esta comorbidade possa ser evitável.

Por definição, pré-eclâmpsia caracteriza uma disfunção na gravidez que ocorre em geral após a 20ª semana de gestação. Os critérios clássicos são definidos de acordo com o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) (1) que em seu boletim atualizado de junho de 2020 define como: pressão arterial sistólica de 140 mmHg ou mais ou pressão arterial diastólica de 90 mmHg ou mais, que devem ser mensuradas em pelo menos duas ocasiões com 4 horas de intervalo, após a 20ª semana da gestação, de uma paciente previamente hípida, bem como, a presença de proteinúria acima de 300 mg em uma coleta de urina de 24 horas ou uma relação proteinúria/creatininúria acima de 0,3 em amostra de urina. Na ausência deste último dado, podem ser utilizados outros critérios como cefaleia, função renal e hepática, trombocitopenia, entre outros.

Diversos desfechos danosos estão relacionados com o quadro patológico da pré-eclâmpsia, entre eles a prematuridade, natimortalidade, mortalidade neonatal, descolamento de placenta e sangramento uterino. A manifestação mais grave é a evolução para eclâmpsia, caracterizada por crises convulsivas, responsáveis pelo alto índice de morte materna e fetal.

Acompanhando os desfechos desfavoráveis, vale ressaltar os custos hospitalares relacionados à pré-eclâmpsia, ou seja, custos de internação e terapêutica para gestantes, puérperas, recém nascidos prematuros. Em um estudo de coorte publicado em 2019 por Mallampati *et al.*, em que se realizaram estratégias de triagem e prevenção, relatou-se mais de 4200 casos de pré-eclâmpsia no grupo sem a intervenção e foi observado que os custos associados aos desfechos deletérios da pré-eclâmpsia foram um total de mais de 38 milhões de dólares (2).

Como formas de prevenção, foi levantada a hipótese de que na pré-eclâmpsia ocorre um desequilíbrio nos moduladores inflamatórios especialmente o tromboxano A₂, que atua na vasoconstrição e estimulação da agregação plaquetária (3). Desde então, tem-se estudado os efeitos da aspirina (ácido acetilsalicílico) em baixas doses com fins de reduzir os níveis séricos de tromboxano A₂, e desta forma obter a prevenção da pré-eclâmpsia.

Estudos como de Mallampati *et al.*, relatam que administrar aspirina como prevenção reduz tanto os casos quanto os custos relacionados aos desfechos de pré-eclâmpsia (2).

O objetivo desta revisão é relatar a eficácia do uso precoce de AAS em gestantes com menos de 16 semanas de gestação para a prevenção de pré-eclâmpsia e seus desfechos.

Métodos

Estratégia de busca

Nós conduzimos uma revisão sistemática com base na literatura atual publicada a partir de janeiro de 2010 até agosto de 2020 nas bases de dado MEDLINE/PubMed e Embase e para procurar na literatura cinza usamos o OpenGrey. Procuramos por ensaios clínicos randomizados que utilizaram aspirina como prevenção para complicações na gravidez. Nosso mecanismo de busca foi construído utilizando a estratégia PICO (4), portanto com

base nos termos relacionadas à intervenção (“aspirin” OR “aspirin/therapeutic use” e os nossos desfechos de interesse (“pregnancy complications”). Como nosso desfecho era relacionado a gravidez e o público eram mulheres, de maneira generalizada, não utilizamos o termo “women” em nossos mecanismos. Limitamos nossa revisão para estudos de língua inglesa e portuguesa. Os mecanismos de busca principais estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégia de buscas

Base de dados	Mecanismo de Busca	Número de artigos encontrados
PubMed	(Pregnancy complications[MeSH Terms]) AND "Aspirin/therapeutic use"[MH] OR ('pre eclampsia' OR 'eph complex' OR 'eph gestosis' OR 'eph toxemias' OR 'edema-proteinuria-hypertension gestosis' OR 'gestosis, eph' OR 'hypertension-edema-proteinuria gestosis' OR 'preeclampsia' OR 'preeclampsia eclampsia 1' OR 'pregnancy toxemias' OR 'proteinuria-edema-hypertension gestosis' OR 'toxemia of pregnancy' OR 'toxemias, pregnancy':ti,ab) AND ('aspirin' OR '2-(acetyloxy)benzoic acid' OR 'acetylsalicylic acid' OR 'acetysal' OR 'aclypyrin' OR 'aloxiprimum' OR 'colfarit' OR 'dispril' OR 'easprin' OR 'ecotrin' OR 'endosprin' OR 'magnecycl' OR 'micristin' OR 'polopirin' OR 'polopiryna' OR 'solprin' OR 'solupsan' OR 'zorprin':ti,ab) AND ('placebo' OR 'placebo-controlled':ti,ab)	38
Embase	('pregnancy disorder'/exp OR 'pregnancy disorder' OR 'preterm' OR 'pregnancy complications'/exp OR 'pregnancy complications' OR 'obstetrics'/exp OR 'obstetrics' OR 'pre eclampsia'/exp OR 'pre eclampsia' OR 'eph complex' OR 'eph gestosis'/exp OR 'eph gestosis' OR 'eph toxemias' OR 'edema-proteinuria-hypertension gestosis' OR 'gestosis, eph'/exp OR 'gestosis, eph' OR 'hypertension-edema-proteinuria gestosis' OR 'preeclampsia'/exp OR 'preeclampsia' OR 'preeclampsia eclampsia 1' OR 'pregnancy toxemias'/exp OR 'pregnancy toxemias' OR 'proteinuria-edema-hypertension gestosis' OR 'toxemia of pregnancy' OR 'toxemias, pregnancy':ti,ab) AND ('aspirin'/exp OR 'aspirin' OR '2-(acetyloxy)benzoic acid' OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR 'acetylsalicylic acid' OR 'acetysal'/exp OR 'acetysal' OR 'aclypyrin'/exp OR 'aloxiprimum' OR 'colfarit'/exp OR 'colfarit' OR 'dispril'/exp OR 'dispril' OR 'easprin'/exp OR 'easprin' OR 'ecotrin'/exp OR 'ecotrin' OR 'endosprin'/exp OR 'endosprin' OR 'magnecycl'/exp OR 'magnecycl' OR 'micristin'/exp OR 'micristin' OR 'polopirin' OR 'polopiryna'/exp OR 'polopiryna' OR 'solprin'/exp OR 'solprin' OR 'solupsan'/exp OR 'solupsan' OR 'zorprin':ti,ab) AND ('prevention'/exp OR 'prevention' OR 'control'/exp OR 'control' OR 'prevention and control'/exp OR 'prevention and control' OR 'preventive measures' OR 'preventive therapy'/exp OR 'preventive therapy' OR 'prophylaxis':ti,ab) AND ('placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo-controlled':ti,ab) AND [controlled clinical trial]/lim AND [2010-2020]/py AND (english)/lim OR (portuguese)/lim	71

Seleção dos estudos

Dois autores de maneira independente revisaram o título e o resumo de cada referência para determinar se o estudo deveria ser incluído na revisão. O fluxograma de seleção dos artigos pode ser visto na Figura 1. A decisão foi baseada nos seguintes critérios de elegibilidade. Os estudos deveriam:

1. Ser ensaios clínicos randomizados na qual a intervenção fosse comparada com placebo de maneira paralela;
2. Ter como intervenção a aspirina como profilaxia para desfechos gestacionais;
3. Ter a intervenção iniciada antes da décima sexta semana de gestação;

4. Ter no grupo intervenção e no grupo controle mais que 499 participantes (n) em cada grupo.

Exluímos artigos que:

1. O número de participantes era menor que 1000;
2. Não tivessem a distribuição pós-randomização, portanto, não tinham o tamanho do grupo intervenção e do grupo controle.

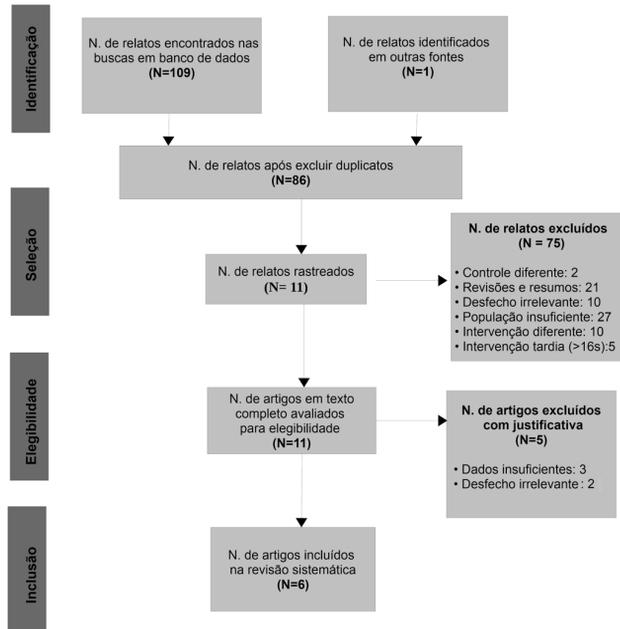


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos.

Resumos e protocolos foram excluídos. Em casos de discordância, resolvemos discutindo e foi solicitada a análise de um terceiro autor para resolução. Os estudos incluídos foram lidos de forma completa após uma análise inicial e os que não preenchiam os critérios foram excluídos.

Extração de dados

Extraímos dados usando um banco de dados estruturado, criado e adaptado posteriormente a busca de artigos. Extraímos dados detalhados como as características do estudo, título, autor, tempo de *follow-up*, características da população, intervenção

utilizada, desfechos primários e secundários, tipo de análise realizadas, medidas de associação dos desfechos de interesse.

Análise de qualidade do estudo

Dois avaliadores, de maneira independente, avaliaram o risco de viés para cada estudo. Para isso utilizamos como ferramenta a Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane (5) que classifica cada tipo (seleção, performance, detecção, atrito, relato e outros vieses) em baixo risco, alto risco e risco incerto.

Resultados

Seleção dos estudos

Ao todo selecionamos 110 estudos. Após exclusão de artigos com duplicidade foram eliminados 24 relatos. Após revisão de acordo com os critérios de elegibilidade foram excluídos 75 estudos, por fim, 11 relatos foram integralmente acessados e lidos e 6 foram incluídos na revisão.

Características dos estudos

Foram selecionados 6 ensaios clínicos randomizados (Tabela 2), entre eles três análises secundárias. A população total avaliada no somatório dos estudos foi de 14242 mulheres, sendo que os artigos têm tamanhos de amostra que vão de 1128 até 11544. Os desfechos primários foram: pré-eclâmpsia, prematuridade, número de nascidos vivos, sangramento e perda fetal prematura. Todos os artigos demonstraram eficácia da terapia com aspirina para a prevenção da pré-eclâmpsia e de desfechos gestacionais desfavoráveis, sendo apenas um deles, *Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* (6) estatisticamente significativo para a prevenção de pré-eclâmpsia e um, *Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses* (7), para a prevenção de sangramentos.

O estudo de Schisterman *et al.*, *Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial* (8), foi feito nos EUA. O objetivo foi investigar se a aspirina em baixas doses melhorou as taxas de nascidos vivos em mulheres com uma a duas perdas de gravidez anteriores. O

Tabela 2. Características dos estudos incluídos

Título	Autores	Local	Área de publicação	Ano de publicação	Objetivo da intervenção	Mulheres: N total	N no grupo placebo	Dose AAS	Controle	Comorbidades	Tempo de seguimento	Desfecho primário	Desfechos secundários	Tipo de Análise	Fonte de financiamento
Low-Dose Aspirin and Preterm Birth: A Controlled Trial (9)	Silver, et al.	EUA	2015	2007-2011	Avaliar a associação entre baixas doses de aspirina iniciada antes da concepção e o risco de prematuridade.	1078	613	81 mg de aspirina em dose baixa 400 µg de ácido fólico (por dia)	Placebo + 400 µg de ácido fólico (por dia)	Mulheres com gestações anteriores (até um ano)	6 ciclos menstruais completos ou até o final da gestação	Nascimento prematuro	Pre-ecclâmpsia ou hipertensão gestacional; morte fetal tardia; natimortalidade ou prematuridade	ITT	Intramural Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland);
Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preeclampsia (6)	Raino, Espanha, Bógica, Israel	Raio Unido, Espanha, Bógica, Israel	2017	2014-2016	Avaliar a incidência de parto com pre-ecclâmpsia antes das 37 semanas de gestação	1620	798	150 mg por dia	Placebo	Alto risco de pré-ecclâmpsia antes da 37ª semana de gestação	11 a 14 semanas antes do parto	Parto com pre-ecclâmpsia antes da 37ª semana de gestação	Desfechos adversos durante o parto (até 34 e 37ª semana. E durante, ou após, a 37ª semana de gestação); cesariana; parto prematuro; ecclâmpsia; hipertensão gestacional; RN pequeno para a idade gestacional em mulheres sem pre-ecclâmpsia; aborto espontâneo ou natimorto	ITT	European Union Seventh Framework Program and the Fetal Medicine Foundation.
Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (11)	Hoffman, et al.	Índia, Paquistão, Zâmbia	2020	2016-2018	Avaliar baixas doses de aspirina para a prevenção de parto prematuro em mulheres com gestação única.	11 544	5764	81 mg por dia	Placebo	Sem comorbidades	Iniciado entre 6 semanas e 13 dias de gravidez	Incidência do parto prematuro antes das 34 semanas de gestação.	Risco de mortalidade perinatal, perda fetal, parto prematuro precoce e a incidência de hipertensão gestacional a partir de 34 semanas com distúrbios hipertensivos da gravidez.	ITT	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development.
Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from a randomised controlled trial (6)	Schleierman, et al.	EUA	2014	2007-2011	Investigar se aspirina em baixas doses melhora a taxa de nascidos vivos em mulheres com pré-ecclâmpsia.	1078	613	81 mg de aspirina em dose baixa +400µg ácido fólico (por dia)	Placebo + 400µg ácido fólico (por dia)	Mulheres com 1 ou 2 perdas gestacionais anteriores (até um ano)	6 ciclos menstruais completos ou até o final da gestação	Taxa de nascidos vivos	Teste de gravidez de urina positivo / HCG gravidez confirmada pelo ultrassom, perdas gestacionais, hipertensão gestacional, diabetes gestacional, pré-ecclâmpsia, parto de baixo peso ao nascer.	ITT e ITT modificada	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (US National Institutes of Health).
Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Pregnant Women Using Pregnancy Losses (8)	Ahrens, et al.	EUA	2016	2007-2011	Avaliar a associação entre a administração de aspirina em baixas doses e o risco de complicações e segurança da gravidez.	1078	613	81 mg de aspirina em dose baixa +400µg ácido fólico (por dia)	Placebo + 400µg ácido fólico (por dia)	Mulheres com 1 ou 2 perdas gestacionais anteriores (até um ano)	6 ciclos menstruais completos ou até o final da gestação	Segurança do parto, incluindo AAS de baixa dose e complicações gestacionais	Não relacionados	ITT	Intramural Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland);
Expanded findings from a randomized controlled trial of low-dose aspirin and pregnancy loss (10)	Mumford, et al.	EUA	2015	2007-2011	Avaliar a associação entre o tratamento diário, pré-concepcional, em baixas doses com aspirina de baixa dose e o risco de perdas gestacionais ou perdas por alteração genômica.	1078	613	81 mg de aspirina em dose baixa +400µg ácido fólico (por dia)	Placebo + 400µg ácido fólico (por dia)	Mulheres com 1 ou 2 perdas gestacionais anteriores (até um ano)	6 ciclos menstruais completos ou até o final da gestação	Perda gestacional precoce, incluindo implantação, aborto espontâneo, parto prematuro, natimortalidade e diagnóstico de síndrome de Down.	Não relacionados	ITT	Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland)

Legenda: ITT: Intenção de tratar

tamanho da amostra foi de 1078 mulheres norte americanas entre 18 e 40 anos com uma ou duas perdas gestacionais prévias que foram randomizadas para receber tratamento com 81 mg por dia de aspirina (n=615) e o outro para receber placebo (n=613); sendo que ambos os grupos receberam suplementação de 400 µg de ácido fólico. Quanto ao desfecho primário, número de nascidos vivos, os grupos não diferiram significativamente, RR 1,10 (IC 95% 0,98 a 1,22), RAR 5,09 (IC 95% -0,84 a 11,02) valor $p = 0,0984$.

O estudo Silver *et al.* (9), análise secundária do estudo EAGeR, com as características descritas acima, teve a finalidade de avaliar a associação entre baixa dose de aspirina iniciada antes da concepção e o risco de prematuridade. O estudo demonstrou que a prematuridade foi 4,1% (22/535 no grupo em uso de aspirina e 5,7% (31/543 no grupo placebo) RR 0,72, (IC 95% 0,42–1,23).

O estudo publicado por Ahrens *et al.* (7), é uma análise secundária do estudo EAGeR – feito nos EUA com as características acima, e teve o objetivo de avaliar complicações e segurança da administração de aspirina em baixa dose na pré-concepção. Quanto aos desfechos, obteve que a dose de aspirina iniciada antes da concepção foi associada a uma baixa incidência de danos, RR 1,2 (IC 95% 23,7-6,2).

O estudo de Mumford *et al.* (10), análise secundária do EAGeR, avaliou qual é a associação entre o tratamento diário com aspirina em baixa dose (LDA) iniciado na pré-concepção e perdas de gravidez ou perdas euplóides (cromossomicamente normais) muito precoces entre mulheres com uma a duas perdas anteriores. Como resultados, perda clínica (pré-embriónica, embriónica, perda fetal, natimorto, gravidez ectópica, desconhecida) teve RR = 1,07 (IC 95% 0,78, 1,48) e falha na implantação RR = 1,06 (IC 95% 0,64-1,78).

A análise de Rolnik *et al.* (6), feita nos países Reino Unido, Espanha, Itália, Bélgica, Grécia e Israel teve amostra de 1620 mulheres com o objetivo de avaliar a incidência de parto prematuro com pré-eclâmpsia antes das 37 semanas de gestação, a dose de aspirina no grupo intervenção foi de 150 mg dia enquanto o grupo controle recebeu placebo. O resultado do estudo foi odds ratio no grupo aspirina de 0,38; (IC 95%, 0,20-0,74, $p = 0,004$).

O estudo de Hoffman *et al.* (11), teve N = 11544 e foi feito com dados da Índia, República Democrática do Congo, Guatemala,

Quênia, Paquistão e Zâmbia, o objetivo foi avaliar baixas doses de aspirina para a prevenção do parto prematuro em nulíparas com gravidez única. A dose no grupo intervenção foi de 81 mg (n=5780) o grupo controle recebeu placebo (n=5764). O estudo mostrou que nascimento prematuro antes 37 semanas ocorreu em 668 (11,6%) das mulheres que tomaram aspirina e 754 (13,1%) das que tomaram placebo RR 0,89 (IC 95% 0,81 a 98) e valor $p = 0,12$.

Eficácia da aspirina na prevenção de desfechos

De uma maneira geral esses estudos, quanto ao desfecho primário, demonstraram diminuição relativa da incidência de pré-eclâmpsia e prematuridade em gestantes dos grupos analisados; também foi evidenciada a segurança do uso de aspirina durante a gravidez. Com esses resultados, notamos que apenas um: *Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* (6) foi estatisticamente significativo para a prevenção de pré-eclâmpsia e *Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses* (7) para a prevenção de sangramentos. Medidas de sumarização foram descritas anteriormente e estão disponíveis na Tabela 3.

Tabela 3. Medidas de sumarização dos estudos incluídos.

Título	Autores	Ano de publicação	Desfechos de interesse	Medida de sumarização	IC 95%	Valor p
Low-Dose Aspirin and Preterm Birth A Randomized Controlled Trial (9)	Silver, et al.	2015	Prematuridade	RR = 0.72	0.42-1.23	
			Pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional	RR = 0.93	0.54-1.62	
			Morte fetal tardia, natimorto, prematuridade	RR = 0.73	0.44-1.19	
Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia (6)	Rolinik, et al.	2017	Pré-termo com pré-eclâmpsia < 37 semanas	OD = 0.38	0.20-0.74	p = 0.004
			Pré-eclâmpsia < 34 semanas	OD = 0.18	0.03-1.03	
			Pré-eclâmpsia < 37 semanas	OD = 0.38	0.16-0.91	
			Pré-eclâmpsia ≥ 37 semanas	OD = 0.95	0.57-1.57	
Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (11)	Hoffman, et al.	2020	Natimorto, morte neonatal com pré-eclâmpsia	OD = 0.65	0.15-2.90	
			Aborto espontâneo ou morte neonatal	OD = 0.76	0.35-1.68	
			Hemorragia pré-parto	RR = 1.06	0.66-1.70	p = 0,85
			Hemorragia pós-parto	RR = 1,16	0,77-1,73	p = 0,48
			Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia	RR = 1,06	0,85-1,33	p = 0,59
			Prematuridade	RR = 0,80	0,54-1,19	p = 0,27
			Perda fetal	RR = 0,88	0,70-1,09	p = 0,24
Mortalidade neonatal	RR = 0,86	0,70-1,05	p = 0,13			
Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial (8)	Schisterman, et al.	2014	Perda gestacional	RR = 1.06	0.77-1.46	p = 0,78
			Prematuridade	RR = 0.72	0.42-1.23	p = 0,26
			Hipertensão gestacional			p = 1,00
			Diabetes gestacional	RR = 1.01	0.44-2.32	p = 1,00
			Pré-eclâmpsia	RR = 1.08	0.67-1.76	p = 0,79
Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses (7)	Ahrens, et al.	2016	Contrações prematuras	DR = -1.20	-3.70-1.30	p = 0,38
			Sangramento vaginal ou hemorragia subcoriônica	DR = 6.20	1.40-11.0	p = 0,01
			Separação prematura da placenta	DR = 0.30	-0.80-1.40	p = 0,77
Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss (10)	Mumford, et al.	2015	Falha na implantação	RR = 1.06	0.64-1.78	
			Perda clínica (pré-embrionica, embrionical, perda fetal, natimorto, gravidez ectópica, desconhecida)	RR = 1.07	0.78-1.48	

Características da população em estudo

Nossa revisão sistemática incluiu 6 estudos totalizando uma população de 14242 mulheres, a maior parte delas na faixa etária de 20 a 29 anos. Dois estudos contaram com a participação significativa de mulheres com idades acima dos 30 anos e abaixo dos 20 anos (*Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* (6) e *Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, respectivamente (11). Uma das dificuldades encontradas na busca por artigos foi encontrar populações com baixo risco de pré-eclâmpsia (que definimos como < 6% de probabilidade de desenvolver nos grupos intervenção e controle), por conta disso, um dos ensaios adicionados (*Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia*) contava com mulheres de alto risco para pré-eclâmpsia, as quais foram selecionadas com base em algoritmo de riscos para os desfechos, e levaram em consideração dados obtidos de pressão arterial média, pulsatilidade da artéria uterina, proteína plasmática-A (PAP-A) associada à gravidez e fator de crescimento da placenta. As mulheres em média possuem sobrepeso (definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (12) como IMC entre 25 e 30), exceto no estudo *Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, no qual a média é de 21,0, considerada normal pela OMS.

Qualidade de dados dos estudos incluídos

De maneira geral os estudos demonstraram baixo risco de viés. Para a análise utilizamos a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados da ferramenta de colaboração Cochrane (5). Foi feita análise de maneira independente por duas pessoas para cada um dos artigos, eventuais discordâncias foram resolvidas por terceira opinião de um dos autores. O principal viés identificado foi o de detecção, no qual identificamos risco incerto no estudo EAGeR e suas análises secundárias, assim como no estudo de Rolnik, *et al.* No estudo de Hoffman, *et al.* foi identificado viés incerto no item "outros vieses". O resultado sumarizado das análises de viés está demonstrado na Figura 2.

Título	Autor	Viés de seleção		Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de relato	Outros vieses
		1. Geração da sequência aleatória	2. Ocultação de alocação	3. Cegamento de participantes e profissionais	4. Cegamento de avaliadores de desfecho	5. Desfechos incompletos	6. Relato de desfecho seletivo	7. Outras fontes de viés
Low-Dose Aspirin and Preterm Birth A Randomized Controlled Trial (9)	Silver, et al.							
Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia (6)	Roinik, et al.							
Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (11)	Hoffman, et al.							
Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGER randomised trial (8)	Schisterman, et al.							
Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses (7)	Ahrens, et al.							
Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss (10)	Mumford, et al.							

Legenda: 

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos.

Discussão

A presente revisão sistemática incluiu um total de seis artigos, sendo três deles análises secundárias, analisando os efeitos do uso da aspirina para a prevenção de desfechos gestacionais desfavoráveis. No geral, os dados encontrados indicam eficácia da terapia com baixa dose de aspirina para a prevenção da pré-eclâmpsia e de desfechos gestacionais desfavoráveis, entretanto, apenas um é estatisticamente significativo.

A dose semanal total de aspirina variou de 567 mg a 1057 mg, e para a maior dose, caso do estudo *Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia* (6), o resultado no grupo aspirina teve relevância estatística. Todavia, ele foi definido e interpretado de forma diferente entre os estudos, visto que, um dos nossos critérios de seleção foi populações com baixo risco de pré-eclâmpsia e esse estudo contava com mulheres alto risco, as quais foram selecionadas com base em algoritmo de riscos para desfecho.

Um ponto forte desta revisão sistemática é que ela reuniu estudos individuais que além de testarem o efeito profilático do uso da aspirina na prevenção da pré-eclâmpsia e desfechos gestacionais, relatando diminuição da incidência de pré-eclâmpsia

e prematuridade em gestantes dos grupos analisados, também demonstrou a segurança do uso durante a gestação.

Nosso estudo teve algumas limitações que devem ser consideradas. Encontramos muitos desfechos parecidos, os quais também tiveram diversos critérios semelhantes, como dose de aspirina, controle, comorbidades e tempo de seguimento. Entretanto, isso explica-se pelo fato de que três estudos são análises secundárias. No entanto, a dose de aspirina de um dos estudos é quase duas vezes superior à dose dos demais. Sendo também este o único estudo com significância estatística.

Conclusão

Em conclusão, a presente revisão sistemática apresentou as evidências disponíveis sobre o uso profilático da aspirina em relação à prevenção da pré-eclâmpsia e desfechos gestacionais desfavoráveis. Apesar de os estudos terem demonstrado validade interna quanto ao desfecho primário, só um deles teve valor estatístico significativo. Assim, mais estudos se fazem necessários, na intenção de elucidar se o diferencial para o resultado foi a dosagem, a população ou ambas.

Referências

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):1492-1495.
2. Mallampati D, Grobman W, Rouse DJ, Werner EF. Strategies for Prescribing Aspirin to Prevent Preeclampsia: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol.* 2019 Sep;134(3):537-544.
3. Schiff E, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med.* 1989;321(6):351-6.
4. Santos Cristina Mamédio da Costa, Pimenta Cibele Andrucio de Mattos, Nobre Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet].* 2007; 15(3): 508-511.
5. Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento.* 2013;18(1):38-44.

6. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-622.
7. Ahrens KA, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, Galai N, Townsend JM, Lynch AM, Leshner LL, Faraggi D, Zarek S, Schisterman EF. Complications and Safety of Preconception Low-Dose Aspirin Among Women With Prior Pregnancy Losses. *Obstet Gynecol*. 2016 Apr;127(4):689-98.
8. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, Perkins NJ, Mumford SL, Galai N. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet*. 2014 Jul 5;384(9937):29-36.
9. Silver RM, Ahrens K, Wong LF, Perkins NJ, Galai N, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, Mumford SL, Sjaarda L, Schisterman EF. Low-dose aspirin and preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2015 Apr;125(4):876-84.
10. Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, Galai N, Leshner LL, Faraggi D, Perkins NJ, Schliep KC, Zarek SM, Schisterman EF. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2016 Mar;31(3):657-65.
11. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, Lokangaka A, Tshetu A, Bose CL, Mwapule A, Mwenechanya M, Chomba E, Carlo WA, Chicuy J, Figueroa L, Garces A, Krebs NF, Jessani S, Zehra F, Saleem S, Goldenberg RL, Kurhe K, Das P, Patel A, Hibberd PL, Achieng E, Nyongesa P, Esamai F, Liechty EA, Goco N, Hemingway-Foday J, Moore J, Nolen TL, McClure EM, Koso-Thomas M, Miodovnik M, Silver R, Derman RJ; ASPIRIN Study Group. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020 Jan 25;395(10220):285-293. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):e53.
12. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Global> WHO; 2020 [acesso em 10 ago 2020]. Disponível em: https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/.

Diabete mellitus gestacional: rastreamento e diagnóstico

*Pedro Foliatti de Azevedo
Rafaela Di Giorgio Leite
Rodrigo Scholz
Sergio Angelo Rojas Espinoza
Wagner Scheeren Brum
Bárbara Luiza Bernardi
Maria Lúcia Oppermann*

As doenças crônicas não transmissíveis, como diabete mellitus tipo 2 e obesidade, vem crescendo em prevalência nos últimos anos por todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, contrariando a tendência anterior de maior prevalência nos países desenvolvidos e de hábito mais sedentário. O aumento do número de pessoas portadoras dessas condições acompanha outro marcador preocupante: a idade cada vez mais precoce de estabelecimento da doença. Nesse sentido, as mulheres em idade reprodutiva se enquadram em um grupo de risco, e a maior tendência a apresentar essas condições – antes tidas apenas como doenças de idades mais avançadas – traz uma preocupação ainda maior sobre a saúde dessas mulheres. A gestação é uma condição que está associada ao aumento da resistência insulínica do organismo.

A saúde das gestantes é alvo de estudo há décadas. A partir dos dados obtidos em diversas pesquisas, pode-se observar que houve um aumento progressivo nos números relacionados a doenças crônicas não transmissíveis em pacientes jovens e em idade reprodutiva. A relevância disso no contexto da formação fetal é muito grande; a gestante que demonstra sinais de sofrimento metabólico, como aumento da resistência insulínica a níveis além do esperado, expõe o feto a esse estresse, que traz consequências à saúde do bebê (1). O aumento, então, da incidência cada vez mais precoce de diabete mellitus tipo 2 e de obesidade é uma questão urgente tanto para as gestantes quanto para os médicos.

A hiperglicemia na gravidez traz risco à gestante e ao feto e está associada a duas condições: o diabetes mellitus pré-gestacional e suas complicações, retinopatia e nefropatia diabética, levando a maior risco de abortamentos espontâneos e anormalidades congênitas do feto; e o diabetes mellitus gestacional, doença cujo desenvolvimento primário se dá durante a gestação. Na gravidez, a resistência à insulina é um fator importante para a manutenção do balanço complexo da glicemia, juntamente com o aumento de secreção insulínica; esse equilíbrio é o que garante a nutrição do feto. O tripé de manutenção das necessidades da mãe, das necessidades do feto e da capacidade da mãe de prover o necessário é extremamente complexo e tênue, tendo em vista principalmente o balanço da glicose e da própria insulina. As liberações insulínicas, previamente normais, podem perder a capacidade de acompanhar a resistência imposta pelo organismo, dando início, principalmente a partir do 2º trimestre da gravidez, ao diabetes mellitus gestacional (2).

Doenças metabólicas, histórico familiar e outras doenças crônicas estão diretamente relacionadas com o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional. Um a cada seis nascidos vivos nasce de mulheres que tiveram ou têm algum tipo de hiperglicemia na gravidez, sendo que, desses, 16% apresentavam a diabetes mellitus previamente não diagnosticado e 84% apresentavam diabetes mellitus gestacional.

Rastreamento e diagnóstico precoce de hiperglicemia e DMG têm grande importância para reduzir danos e garantir a saúde, tanto do recém-nascido quanto da gestante. Os desfechos perinatais e neonatais são macrossomia fetal e morte fetal intrauterina. Também há maior risco de obesidade e diabetes na vida adulta do bebê. O tratamento tem como objetivo reduzir os efeitos adversos na mãe e no feto (3).

Em meio à pandemia do novo coronavírus, várias mudanças no esquema de rastreamento e diagnóstico de DMG se fazem necessárias. Até o momento não há evidência de transmissão vertical de SARS-CoV-2, embora haja uma suspeita de aumento de perda gestacional ou prematuridade, ainda que sem bases concretas na literatura. A associação de diabetes mellitus com

gravidez pode colocar as gestantes em risco aumentado para uma evolução desfavorável da COVID-19.

Revisão da literatura

Obesidade e hiperglicemia na gestação

A pandemia do novo coronavírus recebe todo o enfoque da mídia e da sociedade, pela catástrofe de proporções globais que está saturando os sistemas de saúde de várias nações e pondo à prova nossa capacidade de lidar com o descontrole de uma doença à qual somos todos vulneráveis. Há, no entanto, outra epidemia grave – por seus efeitos a curto e longo prazo – que precisa entrar em foco, até por ser, em parte, prevenível: a pandemia de obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em jovens. Além de ser um problema de saúde pública em países desenvolvidos – nos EUA, por exemplo, uma a cada três crianças é obesa ou está acima do peso (4) –, a obesidade está se tornando uma preocupação crescente até mesmo em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, pelo perfil de alimentação baseado em alimentos processados e ultraprocessados promovido pela cultura consumista.

A obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de DM2, uma doença crônica não transmissível que está se tornando cada vez mais prevalente na população jovem, faixa etária na qual se encontra grande parte das mulheres em idade fértil. A hiperglicemia na gestação traz riscos tanto para a mãe quanto para o feto e vêm se tornando um cenário cada vez mais comum no Brasil, tanto pela supracitada pandemia de obesidade como pelo aumento da idade média das gestantes, uma consequência da entrada das mulheres no mercado de trabalho. Assim, é vital que as mulheres com DM prévio sejam identificadas antes ou no início da gravidez, para que as complicações associadas à hiperglicemia possam ser evitadas na medida do possível. Desfechos adversos associados à hiperglicemia gestacional incluem macrosomia fetal, abortamento e morte intrauterina, malformações congênitas e prematuridade, além de risco 2,5 a 9 vezes maior de mortalidade perinatal (5).

A hemoglobina glicada é um exame importante para análise da glicemia da paciente que deseja engravidar, tendo sido adotado o valor de 6,1% como limite superior ideal de HbA1c para prevenir

desfechos adversos, embora ainda seja razoável um valor até 7%. O benefício do bom controle metabólico para prevenção de desfechos como abortamento, mortalidade perinatal e risco de malformações fetais já foi indicado por uma série de estudos, incluindo estudos de coorte e meta-análises (6), de modo que é inegável a importância que deve ser dada a esse fator pela comunidade médica.

Rastreamento e diagnóstico de DMG

Não há consenso sobre qual a melhor maneira de realizar o rastreamento para diabetes mellitus gestacional (DMG), de modo que diferentes instituições ao redor do mundo sugerem abordagens variadas. O Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), por exemplo, recomenda a realização de testes no início da gravidez somente naquelas gestantes com fatores de risco – o chamado rastreamento seletivo. Os critérios definidos por essa instituição como de risco são os seguintes:

- IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ mais um ou mais dos a seguir:
- DMG em gravidez prévia;
- Hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 5,7\%$;
- Parente de primeiro grau com DM;
- Etnia considerada de alto risco (afro-descendentes, latinos, nativos americanos, asiáticos);
- História de doença cardiovascular;
- Hipertensão ($\geq 140/90$ mmHg) ou terapia para hipertensão;
- Colesterol HDL $< 35\text{mg/dL}$ ou TAG > 250 mg/dL;
- Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP);
- Sedentarismo;
- Outras condições clínicas associadas com resistência insulínica (obesidade severa, *acantose nigricans*).

Como se pode ver pela extensa lista de fatores de risco, são várias as mulheres que se enquadram na categoria considerada de risco pelo RCOG (nos Estados Unidos, essa porcentagem chega a 90%). No que se refere ao rastreamento em si, apesar de não haver unanimidade entre as entidades mundiais sobre como e em quem deve ser realizado, a grande maioria das entidades normativas recomenda o rastreamento universal, como

é o caso da American Diabetes Association (ADA), da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e de muitas outras instituições – incluindo o Ministério da Saúde do Brasil. Um argumento que favorece o rastreamento universal é de que até 20% das pacientes com DMG não apresentam fatores de risco (7) e, portanto, não seriam contempladas em um rastreamento seletivo, como preconizado pelo RCOG, por exemplo.

Os critérios recomendados pela OMS (8), pela *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) (9) e seguidos pela FIGO, por outro lado, preconizam o rastreamento e diagnóstico de DMG a partir do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com sobrecarga de 75g de glicose e coletas de glicemia em jejum, 1h e 2h após a sobrecarga (TOTG 75g-2h). Essa metodologia foi baseada nos dados obtidos no estudo HAPO (10), estudo observacional que contemplou gestantes de vários países e cujo resultado embasou os limites para interpretação dos exames. A gestante que preencher qualquer um dos critérios abaixo é diagnosticada com DMG. Os critérios podem ser sumarizados da seguinte forma:

- Glicemia de jejum 92-125 mg/dL;
- Glicemia 1 hora após ingestão de 75 g de glicose \geq 180 mg/dL (10 mmol/L);
- Glicemia 2 horas após ingestão de 75g de glicose de 153–199 mg/dL (8,5–11,0 mmol/L).

No pré-natal, o diagnóstico da DMG propriamente dito se faz entre a 24^a e 28^a semana. Antes disso, no primeiro trimestre, o rastreamento se dá principalmente em vista da possibilidade de haver diabetes pré-gestacional não identificada anteriormente. Estima-se que aproximadamente 30% das mulheres entre 18 e 44 anos nos Estados Unidos apresentam metabolismo anormal de glicose diagnosticado ou não (11), dado que ilustra a necessidade de considerar essa possibilidade. O diagnóstico da diabetes pré-gestacional segue as diretrizes diagnósticas convencionais para diabetes em adultos. Os critérios da OMS para o diagnóstico de diabetes fora gestação são os seguintes:

- Glicemia de jejum \geq 126 mg/dL (7,0 mmol/L); e/ou

- Glicemia 2 horas após ingestão de 75g de glicose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L); ou
- Glicemia plasmática ao acaso ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) na presença de sintomas de diabetes.

Será diagnosticada com a diabetes gestacional quando a paciente preencher pelo menos um dos critérios.

A abordagem recomendada pela FIGO para rastreamento de DMG leva em consideração os recursos disponíveis e particularidades da prática médica local de cada país para como o rastreamento deve se suceder. Para países com altos recursos, como por exemplo Japão, recomenda-se a mensuração da glicemia de jejum, glicemia coletada ao acaso, ou HbA1c para detectar diabetes pré-gestacional no primeiro trimestre ou na primeira consulta pré-natal e recomenda-se, em caso de negativo, o TOTG de 2 horas com 75g de glicose. Em países de médios a baixos recursos, recomenda-se que seja realizado, no mínimo, o TOTG de 2 horas com 75g de glicose na 24^a até a 28^a semana.

Algumas instituições, como a American Diabetes Association (ADA) e o American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), preconizam a realização de rastreamento e diagnóstico em dois passos: primeiramente, uma medida de glicemia após a sobrecarga de 50 g de glicose (*glucose challenge test*) e, caso positivo (glicemia pós sobrecarga ≥ 140 mg/dL), indica o teste diagnóstico com sobrecarga de 100 g de glicose e medida das glicemias de jejum, 1 hora, 2 horas e 3 horas após a sobrecarga (*glucose tolerance test*). O diagnóstico de DMG é feito quando pelo menos 2 pontos alcançam ou ultrapassam os pontos de corte (glicemia de jejum 95 mg/dL; 1 hora 180 mg/dL; 2 horas 155 mg/dL; 3 horas 140 mg/dL). Mais uma vez, não há consenso entre as diversas instituições sobre qual dessas abordagens seria a mais adequada, embora uma metanálise realizada em 2018 (12) tenha apontado que a abordagem com um passo (*one-step approach*) oferece menor risco de admissão em unidade de terapia intensiva neonatal, de recém-nascido grande para a idade gestacional (GIG), de hipoglicemia neonatal e menor peso ao nascer.

Diagnóstico de DMG no Brasil

No contexto brasileiro, a reanálise do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional, considerando os critérios propostos pelo IADPSG (2010), pela OMS (2013) 8 e pela FIGO (2015) (13), estimou a prevalência de DMG em 18% na população brasileira na década de 1990. Essa prevalência elevada, aliada às complicações provocadas pela hiperglicemia gestacional, explica o rastreamento universal em nosso país, ou seja, toda mulher gestante será testada, não só aquelas com fatores de risco, de preferência na primeira consulta pré-natal.

Outro ponto importante das recomendações da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO) é a adaptabilidade do sistema de testagem segundo a viabilidade técnica e financeira de cada localidade, fazendo com que haja duas estratégias adequadas de diagnóstico, conforme evidenciam os fluxogramas abaixo (Figuras 1 e 2) (14):

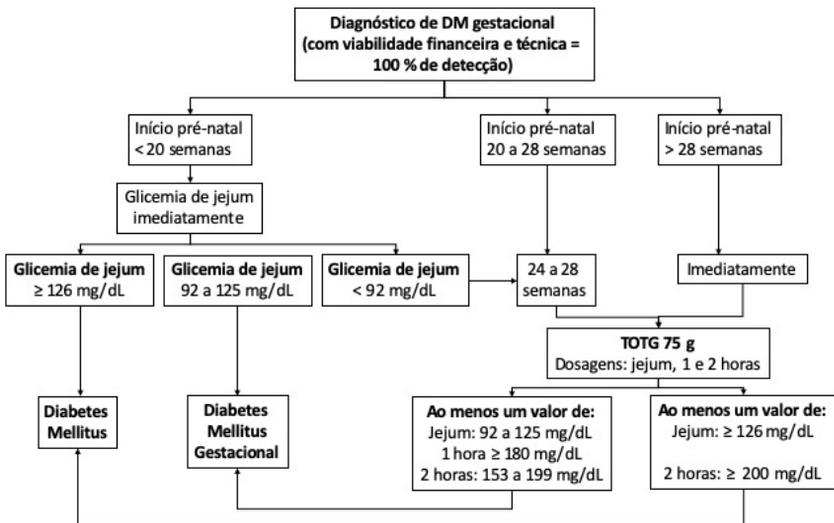


Figura 1. Diagnóstico de DMG em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total.

Considerações sobre a COVID-19

A pandemia da COVID-19 abalou o globo e alterou a maneira como os sistemas de saúde do mundo lidam com a demanda de

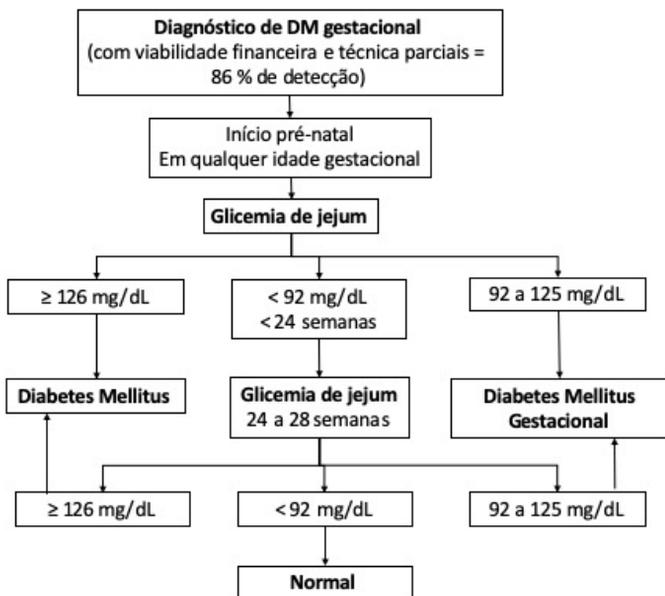


Figura 2. Diagnóstico de DMG em situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial.

pacientes, principalmente aqueles que fazem acompanhamento médico por outras razões, como é o caso das gestantes e do acompanhamento pré-natal. O risco de contaminação pelo coronavírus tem desincentivado tanto as pacientes quanto os profissionais da saúde a realizar consultas presenciais de pré-natal, considerando-se a possibilidade de que, na gestação e no puerpério, as mulheres sejam mais suscetíveis a complicações e doença severa pelo SARS-CoV-2, embora ainda não haja consenso em relação a isso. Dados oriundos de diversas pequenas séries e alguns relatos de casos sugerem que a gestação não aumenta o risco de contrair o SARS-CoV-2, nem aumenta o risco de piores cursos clínicos, quando comparado a não-gestantes (15-19). Diante da perspectiva de colapso dos sistemas de saúde em razão da pandemia, da necessidade de isolamento social e da importância da redução da exposição das gestantes, o rastreamento de DMG teve de ser revisto, propondo-se a utilização de testes alternativos. Nesse sentido, no contexto da pandemia, busca-se testes que sejam factíveis com a limitação dos recursos, que minimizem o contato das pacientes com os centros

de saúde e que possuam alta especificidade, mesmo que isto prejudique a sensibilidade e, portanto, haja uma maior frequência gestantes com DMG não diagnosticadas. Esse último ponto possui bastante relevância, já que os testes de rastreamento anteriormente empregados possuem alta sensibilidade, mas baixa especificidade, podendo saturar o sistema de saúde com falsos-positivos e aumentando o risco potencial de contágio entre as gestantes (20).

O TOTG, usado para o diagnóstico de DMG, pode apresentar um risco aumentado de contaminação pelo coronavírus nesse tempo de contingência. Isso pode ocorrer devido ao fato de que a gestante precisa aguardar 2 horas no local da realização do exame para que sejam coletadas todas as amostras necessárias, ficando exposta a um ambiente onde a circulação do vírus pode ser maior, pelo número de pacientes e profissionais de saúde circulando no local. Assim, é preciso adaptar o esquema de rastreamento para esse complicado período, visando minimizar a exposição, pois os riscos de desenvolvimento de doença grave pelo novo coronavírus excedem os de diagnóstico mais tardio de DMG.

Várias alternativas têm sido propostas para minimizar a exposição das gestantes (21) no rastreamento e diagnóstico de DMG durante a pandemia. Um exame que aumentou sua importância na comunidade médica foi a hemoglobina glicada (HbA1c), uma vez que o teste não requer jejum e tem a vantagem de representar a glicemia média da paciente ao longo dos três meses anteriores, além de não exigir permanência no serviço de saúde. No entanto, a associação entre aumento de hemoglobina glicada e desfechos adversos na gravidez é menor do que aquela dos testes de tolerância à glicose, ainda que essas associações sejam estatisticamente e clinicamente significativas (22, 23). Vale ressaltar que o ponto de corte da HbA1c de 5,7% equivale ao percentil 99 do estudo HAPO, ou seja, se usássemos esse valor para diagnóstico de DMG, a incidência cairia de 17,8% (valor da coorte HAPO com os critérios diagnósticos propostos pela IADPSG) para 1%, fazendo com que a maioria das mulheres com DMG ficassem sem diagnóstico e sem tratamento. Assim, o uso exclusivo de HbA1c para diagnóstico de DMG não é sensível suficiente para a detecção de todas as pacientes que merecem a atenção dos profissionais, sendo necessário o uso concomitante de mais um teste para tentar manter a sensibilidade

diagnóstica em patamares aceitáveis. Embora uma metanálise tenha apontado alta especificidade para o ponto de corte de 5,7%, a sensibilidade é baixa, representando um problema para um teste de rastreamento e diagnóstico numa só etapa em um cenário de diagnóstico universal como o do Brasil.

A instituição French-speaking Society of Diabetes (SFD) propôs alterações em seu esquema para diagnóstico de DMG na pandemia, fazendo uso da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada para substituir contingencialmente o TOTG, o que poderia detectar até 51% dos casos de hiperglicemia durante a gestação. No fluxograma divulgado no artigo *Three alternative ways to screen for hyperglycemia in pregnancy during the COVID-19 pandemic* (24), gestantes devem ser avaliadas conforme a presença de fatores de risco como idade igual ou maior a 35 anos, índice de massa corporal maior ou igual a 25 kg/m², história familiar de DM, história pessoal de DMG prévia e história de macrossomia fetal. Aquelas que tiverem pelo menos 1 desses fatores de risco devem realizar o teste de glicemia em jejum no início da gestação. Se positivo, será realizado exame de glicose de jejum e da HbA1c entre 24 e 28 semanas, em substituição ao TOTG, que até então era rotina no protocolo francês. Em casos de glicemia de jejum ≤ 92 mg/dL e HbA1c $\leq 5,7\%$, a gestante realizará apenas ultrassom após as 28 semanas para rastreamento de macrossomia e polidrâmnio, assim como gestantes que não se enquadraram nos critérios de risco; se pelo menos um dos achados estiver presente à ultrassonografia, realiza-se novamente a glicemia de jejum e a medição de HbA1c, além de monitoramento da glicemia pela própria paciente. Se for constatada hiperglicemia ou HbA1c igual ou maior a 5,7%, cuidado imediato se vê necessário. Demais considerações podem ser esclarecidas consultando o fluxograma abaixo (Figura 3) (24).

Já pesquisadores do GEDE (Grupo Español de Diabetes y Embarazo), são ainda mais conservadores no que se refere à redução da exposição das gestantes, caso não seja possível a realização do TOTG 100g-3h (teste de rastreio usado para a detecção da DMG na Espanha) para garantir a segurança das gestantes. Nesse sentido, propõe-se um rastreamento com a triagem da população de risco e a realização de exames substitutos: nesse caso, abre-se mão do TOTG e da obrigatoriedade do jejum no teste de glicemia,

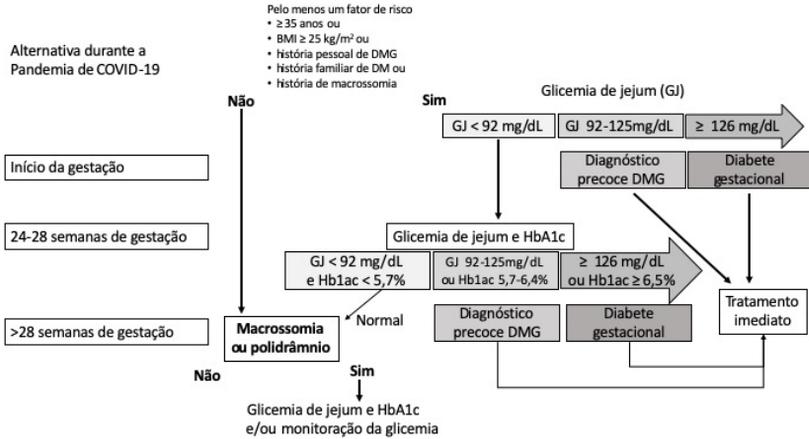


Figura 3. Alternativa para rastreamento da DMG durante a pandemia de COVID-19.

priorizando que a paciente se exponha o mínimo possível e que possa fazer os testes coincidindo com a visita obstétrica. Assim, são pedidos um exame de hemoglobina glicada e um exame de glicemia ao acaso ou em jejum no primeiro trimestre da gestação. Caso diabetes não seja diagnosticado nessa primeira etapa do rastreamento, os testes serão realizados novamente no segundo trimestre, por volta da semana 28 de gestação (20). Além disso, Codina *et al.* (2020) indicam que alguns grupos sugerem tratar pacientes que já tenham tido DMG em gestações anteriores, sem realizar testes, pois, uma DMG prévia torna muito provável outra hiperglicemia gestacional, evitando assim que essas pacientes se exponham a ambientes que às ponham em risco.

No Brasil, no contexto da pandemia, há preocupação acerca da saúde das gestantes em relação à infecção por SARS-CoV-2 e em relação à DMG, cujas diretrizes de rastreamento se mantém as mesmas de antes da pandemia. Nesse sentido, visando diminuir a exposição das gestantes a ambientes potencialmente contaminados, mas sem deixar de fazer os diagnósticos necessários, talvez seja prudente uma reavaliação de como o rastreamento deve ser feito, considerando as condições técnicas e a prevalência da COVID-19 na localidade/serviço.

Conclusão

O rastreamento e o diagnóstico de DMG são essenciais não só para prevenir complicações gestacionais, mas também para a manutenção da saúde da paciente mesmo décadas após o parto. O impacto do rastreamento dessa doença tem relação direta com a qualidade de vida e a sobrevivência das pacientes – ter um período de gestação conturbado pode repercutir e aumentar a chance de complicações no período pós-gestacional. A janela de oportunidade que temos durante a gestação para fazer diagnósticos e prevenir desfechos desfavoráveis é de vital importância e deve ser levada em conta. Da mesma maneira que a DMG pode ser uma repercussão de doenças metabólicas anteriores, pode refletir no futuro da paciente e ser fator de risco para desenvolvimento de doenças metabólicas, como DM2. Assim, o diagnóstico do DMG é fundamental na descontinuidade de uma reação em cadeia que leva a complicações de toda uma população.

O tratamento da hiperglicemia provou-se um fator fundamental na contenção dos danos causados pelo DMG, como ilustrado pela fisiopatologia da doença, sendo assim o principal foco da terapia. A manutenção do tripé das necessidades da mãe, do feto e da capacidade da mãe em prover e manter as necessidades do feto depende de uma fina regulação que, mesmo quando desbalanceada, pode ser reconduzida à normalidade por estratégias terapêuticas, devolvendo a paciente a um estado hígido. A prevenção de doenças crônicas não transmissíveis é um pilar que deve ser fortalecido na sociedade atual, por sua prevalência crescente, e a DMG, que é um prólogo de doenças que se manifestam na sequência, é uma patologia que não pode ser esquecida durante o acompanhamento pré-natal.

O rastreamento se mostra como uma medida necessária e de impacto positivo no sistema de saúde, melhorando a qualidade de vida das pacientes, reduzindo morbi-mortalidade e complicações decorrentes das doenças crônicas não transmissíveis. O diagnóstico, que se tornou complicado em meio a pandemia do novo coronavírus, é essencial. As experiências de países estrangeiros dão pistas de caminhos para o Brasil percorrer e manter o cuidado às gestantes, sem expô-las a riscos maiores, mas mantendo a prioridade à saúde mesmo nesses tempos difíceis.

Referências

1. Oppermann ML, Weinert LS, Reichelt, AJ, Diabete e Gestação. In: Freitas, F e cols., Rotinas em obstetrícia, 6 ed., p 567 -588, 2011.
2. Goldman's Cecil Medicine. Goldman's Cecil Medicine (2012). doi:10.1016/c2009-0-42832-0.
3. Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/diabetes-mellitus-in-pregnancy-screening-and-diagnosis>.
4. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, Perrin EM, Armstrong SC. Prevalence of obesity and severe obesity in US children, 1999-2016. *Pediatrics* (2018) doi:10.1542/peds.2017-3459.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy : management from preconception to the postnatal period. NICE (2015) doi:978-1-4731-0993-3.
6. Inkster ME et al. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2006) doi:10.1186/1471-2393-6-30.
7. Avalos GE, Owens LA, Dunne F. Applying current screening tools for gestational diabetes mellitus to a european population: Is it time for change? *Diabetes Care* (2013) doi:10.2337/dc12-2669.
8. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res. Clin. Pract.* (2014) doi:10.1016/j.diabres.2013.10.012.
9. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* (2010) doi:10.2337/dc09-1848.
10. Metzger BE et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: Associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* (2009) doi:10.2337/db08-1112.
11. McIntyre DH. Discovery, knowledge, and Action - Diabetes in pregnancy across the translational spectrum: The 2016 norbert freinkel award lecture. *Diabetes Care* (2018) doi:10.2337/dci17-0056.
12. Saccone G, Khalifeh A, Al-Kouatly HB, Sendek K, Berghella V. Screening for gestational diabetes mellitus: one step versus two step approach. A meta-analysis of randomized trials. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* (2020) doi:10.1080/14767058.2018.1519543.

13. Hod, M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. in *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2015). doi:10.1016/S0020-7292(15)30007-2.
14. OPAS. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. *Soc. Bras. Diabetes* (2017).
15. Ellington S et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* (2020) doi:10.15585/mmwr.mm6925a1.
16. Huntley BJF et al. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Obstet. Gynecol.* (2020) doi:10.1097/aog.0000000000004010.
17. Garg S et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* (2020) doi:10.15585/mmwr.mm6915e3.
18. Di Mascio D et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* (2020) doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
19. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: Maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* (2020) doi:10.5858/arpa.2020-0901-SA.
20. Codina M et al. Actualización del diagnóstico de hiperglucemia gestacional durante la pandemia COVID-19. *Endocrinol. Diabetes y Nutr.* (2020) doi:10.1016/j.endinu.2020.05.002.
21. Boelig RC, Saccone G, Bellussi F, Berghella V. MFM guidance for COVID-19. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* (2020) doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100106.
22. Sweeting AN et al. Baseline HbA1c to identify high-risk gestational diabetes: Utility in early vs standard gestational diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2017) doi:10.1210/jc.2016-2951.
23. Lowe LP et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* (2012) doi:10.2337/dc11-1687.
24. Vambergue A et al. Three alternative ways to screen for hyperglycaemia in pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Diabetes and Metabolism* (2020) doi:10.1016/j.diabet.2020.04.003.

Endometriose

*Enrico Emerim Moretto
João Pedro Ferrari Souza
Laura Penso Farenzena
Luís Guilherme Crippa
Mirela Tschiedel Pedrotti
Laura Motta Bellan
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho*

Endometriose é uma condição ginecológica inflamatória e crônica, caracterizada pela presença de tecido que se assemelha ao endométrio fora da cavidade uterina, sobretudo em órgãos pélvicos e abdominais. Estima-se que, no mundo, 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva sejam afetadas pela doença, que é dependente das variações cíclicas de estrogênio e está comumente associada a manifestações como dor pélvica crônica, dispareunia, dismenorrea e infertilidade, assim como pode, em alguns casos, ser assintomática. A presença do endométrio ectópico em diferentes padrões de extensão e localização determina a classificação da endometriose em três fenótipos reconhecidamente diversos da doença, quais sejam, lesões peritoneais superficiais (SUP), endometriomas ovarianos (OMA) e endometriose profunda infiltrativa (DIE) (1, 2, 3, 4).

A prevalência mais elevada em mulheres jovens tem provável relação com mecanismos fisiopatológicos da doença e com fatores de risco associados a essa faixa etária, ainda que, antes de receberem o diagnóstico definitivo, muitas mulheres apresentem sintomas e consequente diminuição da qualidade de vida por anos. Nesse contexto, o conhecimento acerca da doença por parte dos profissionais de saúde é essencial para diminuir o impacto negativo no cotidiano e nas relações interpessoais de mulheres com endometriose (2).

Etiologia

A etiologia da endometriose ainda não é compreendida em sua totalidade, principalmente considerando suas heterogêneas formas de apresentação, acometimento e evolução. Nesse sentido, as hipóteses consideradas para explicar a ocorrência da doença estão baseadas na teoria da menstruação retrógrada – que, por si só, não explica a ocorrência de todos os padrões de acometimento – com envolvimento de outros fatores, como ambiente metabólico favorável, transição epitélio-mesenquimal, desequilíbrios imunológicos e respostas inflamatórias exacerbadas, sobretudo em mulheres geneticamente suscetíveis que apresentem fatores de risco, como menarca precoce e ciclos menstruais curtos. Assim, trata-se de doença multifatorial com diversos fatores ambientais, genéticos, epigenéticos, hormonais, imunológicos e anatômicos predisponentes, sendo associados de forma complexa (1, 5, 6, 7).

Epidemiologia

A determinação precisa sobre a incidência e a prevalência de endometriose na população geral é dificultada pelo fato de o diagnóstico definitivo ainda requerer visualização cirúrgica para ser estabelecido, limitando a parcela de mulheres que realmente chega à confirmação da doença. Em decorrência desse aspecto, o conhecimento sobre manifestações, fatores de risco e sobre a própria distribuição populacional é restrito aos dados de endometriose em mulheres diagnosticadas, sendo as características dos casos não diagnosticados desconhecidas. Em vista disso, é importante ressaltar que a compreensão atual da endometriose é enviesada pelas condições de acesso à saúde e à possibilidade de realizar o diagnóstico (8).

Assim, embora a real prevalência seja indeterminada, estima-se que cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva sejam afetadas, o que representaria aproximadamente 190 milhões de mulheres no mundo em estimativa de 2017 (8). No entanto, as estimativas de prevalência divergem amplamente de acordo com diferentes abordagens diagnósticas e amostras populacionais: entre mulheres assintomáticas, permanece em torno de 2 a 10%, enquanto varia de 5 a 50% em mulheres inférteis e de 5 a 21% entre

mulheres hospitalizadas devido à dor pélvica. Ainda, em relação a adolescentes sintomáticas, a prevalência é de cerca de 49% quando há presença de dor pélvica e de 75% quando a dor é irresponsiva a tratamento farmacológico (8, 9, 10).

Apresentação e manifestações clínicas

A heterogeneidade de manifestações é característica intrínseca à apresentação da doença. Pode corresponder a três diferentes fenótipos: lesões peritoneais superficiais (SUP) e cistos ovarianos; massas de tecido endometrial ectópico com crescimento interno ao ovário (endometriomas - OMA); infiltrações, fenótipo mais severo (DIE), que usualmente causam lesões extrapélvicas que penetram profundamente ligamentos uterinos e órgãos no entorno do útero, bem como podem se estender até atingir bexiga, intestino e ureteres. Essas três variantes, que podem se desenvolver tanto por meio de um mesmo processo patológico quanto por mecanismos distintos, envolvem características histológicas comuns, como presença de células de origem endometrial, sinais de inflamação e sangramento crônico (2, 11).

A endometriose pode ser estadiada de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), que compreende a divisão da doença, a partir de um sistema de pontuação, em quatro possíveis estágios relacionados à localização, extensão e profundidade da doença nas estruturas pélvicas e adjacentes. Esta classificação não está relacionada à severidade da sintomatologia, ao prognóstico, à resposta ao tratamento ou à recorrência da doença. O estágio I (1-5 pontos) que indica doença mínima envolve pequenos pontos de adesões superficiais e isoladas. O estágio II (6-15 pontos) diz respeito à doença leve, com adesões superficiais e algumas profundas (até 5 mm). O estágio III (doença moderada, 16-40 pontos) inclui frequentemente a presença de endometrioma isolado ou com outras adesões, superficiais ou densas. O estágio IV indica doença severa (acima de 40 pontos), em que há, usualmente, a soma das manifestações anteriores com envolvimento de outras estruturas pélvicas e abdominais, causando dano tecidual significativo (5, 12).

A história natural da endometriose não é totalmente elucidada e pode, ainda, apresentar variação significativa no que tange ao fenótipo e ao acometimento dos implantes endometriais ectópicos, cuja evolução não se restringe a uma única via, podendo regredir, progredir ou estabilizar ao longo da vida (8). A sintomatologia associada à endometriose costuma se manifestar na adolescência e no início da vida adulta, mantendo um padrão cíclico de acordo com variações hormonais, uma vez que o crescimento do tecido endometrial é dependente de estrogênio. Assim, os implantes ectópicos cursam com maior injúria tecidual, reparação e inflamação durante cada início da fase folicular, contribuindo para angiogênese, neurogênese e progressão histológica para o desenvolvimento de fibrose e de adesões (2, 5).

Uma das manifestações mais comuns é a dor pélvica que, descrita como crônica, cíclica, progressiva e persistente, aumenta a probabilidade de ocorrer devido à endometriose. Há, possivelmente, correlação entre o tipo de dor e a localização das lesões endometriais, bem como entre a intensidade e a profundidade dessas lesões, sobretudo no fenótipo infiltrativo. O mecanismo possivelmente associado envolve características neuropáticas e inflamatórias, uma vez que a sensibilização nervosa central, que gera alteração no processamento da dor, é estimulada pela produção local de estradiol e de mediadores inflamatórios que induzem infiltração de células imunes, vascularização e nocicepção pronunciadas. A ocorrência de dismenorreia, dor cíclica muito prevalente entre as mulheres, advém da produção excessiva de prostaglandinas pelos implantes endometriais, gerando hipertonia e isquemia secundária (2, 9).

A infertilidade associada à endometriose tem diversos mecanismos envolvidos. A relação entre os diferentes fenótipos e a infertilidade ainda é incerta, mas a endometriose avançada relaciona-se a uma diminuição da reserva ovariana, redução da qualidade do embrião e de sua implantação. Ainda, sugere-se que um efeito tóxico sobre o espermatozóide e sobre a própria sobrevivência do embrião decorra da inflamação crônica do líquido peritoneal, com a presença de grande concentração de citocinas, fatores de crescimento, outros mediadores inflamatórios e células imunes ativadas. A disfunção imune, no entanto, não parece ser a única causa, permanecendo desconhecidas as interações com outros fatores, como restrição ao crescimento intrauterino, remodelamento vascular disfuncional (2, 3).

Outros mecanismos envolvem, ainda, alterações na expressão de genes, como BMP-6 e SMAD4 em pacientes com endometriose peritoneal, indicando possível disfunção das células da granulosa (*cumulus oophorus*), polimorfismos (23, 24, 25).

Diagnóstico

Existem muitas dificuldades que permeiam o diagnóstico de endometriose, dentre as quais podemos destacar os sintomas inespecíficos e a estigmatização que impede discussões abertas sobre o assunto, a ausência de biomarcadores definitivos e a falta de conhecimento tanto do público geral quanto dos profissionais de saúde. Esses fatores contribuem para o fato de que a média de tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico efetivo seja de sete anos (8).

Segundo consenso da European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) e da American Society for Reproductive Medicine (ASRM), o padrão-ouro para diagnóstico de endometriose é a laparoscopia com inspeção direta da cavidade e visualização dos implantes. A localização predominante das lesões é o espaço intra-abdominal, facilitando a identificação por meio desse procedimento e não necessitando de biópsia para confirmação histopatológica, pois há alta correlação entre achados laparoscópicos e histológicos (97%-99%) (12), sendo a comprovação histológica mediante biópsia desnecessária e custosa. Assim, de acordo com o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde para endometriose, pacientes com peritônio visualmente normal podem ter o diagnóstico descartado (13).

Ainda que não seja considerado padrão-ouro, o diagnóstico clínico, quando realizado, envolve quatro etapas. A primeira é avaliar a presença de sintomas consistentes com endometriose, como dor pélvica constante ou com piora relacionada ao ciclo menstrual, dismenorreia, dispareunia profunda, disúria e disquezia cíclicas. A segunda diz respeito à investigação da história médica pregressa da paciente, procurando por fatores que indicariam maior possibilidade de endometriose, como dismenorreia na adolescência, dismenorreia refratária ao uso de anti-inflamatórios não-esteroides, infertilidade, dor pélvica crônica, laparoscopia diagnóstica prévia e histórico familiar positivo.

A terceira parte envolve o exame físico, que identifica possíveis sinais como lesões azuladas no fórnice posterior da vagina, nódulos e massas palpáveis na região abdominal, espessamento de áreas pélvicas importantes (correspondentes aos ligamentos útero-sacrais, ao tórus uterino e ao terço superior da parede posterior da vagina e à escavação retouterina), útero retrovertido e dor à mobilização pélvica. Um exame físico normal não descarta endometriose e deve-se optar por realizá-lo durante a menstruação, o que pode aumentar e melhorar a detecção dos achados (2, 14, 15)

A quarta etapa requer a solicitação de exames de imagem já que a ecografia transvaginal e a ressonância magnética têm alta sensibilidade e especificidade e, portanto, são recomendadas para a investigação de endometriomas e da endometriose infiltrativa profunda (DIE), sobretudo como teste pré-operatório (26). Porém, a endometriose superficial é pouco acessível a esses métodos. O nível de marcadores biológicos como CA 125, quando utilizado em associação com os níveis de prolactina permite o diagnóstico de endometriose peritoneal com sensibilidade de 77% e especificidade de 88% com um valor preditivo negativo alto (97%) (9, 27).

Em suma, a dor pélvica crônica, quando associada a outros sintomas clássicos da doença abordados na anamnese e identificados no exame físico, sugere endometriose. Quando esses achados são insuficientes para o diagnóstico definitivo, o ultrassom transvaginal deve ser utilizado, já que se trata de um exame amplamente disponível e de baixo custo. O diagnóstico clínico precoce da doença poderia evitar procedimentos invasivos, além de diminuir a dor, prevenir a infertilidade e mudar a trajetória e qualidade de vida das pacientes com endometriose.

Tratamento

O tratamento deve ser multidisciplinar e a escolha do método deve levar em consideração a gravidade dos sintomas, a extensão e localização da doença, o desejo de gravidez, a idade da paciente, efeitos adversos dos medicamentos, taxas de complicações cirúrgicas, tratamentos prévios e custo. As principais linhas são a medicamentosa, a cirúrgica ou a combinação de ambas as intervenções (8).

O tratamento farmacológico pode ser não-hormonal, através de analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroides ou hormonal com terapias combinadas. O foco principal do tratamento medicamentoso é evitar que se crie um ambiente propício ao crescimento e à manutenção dos implantes da endometriose.2 Todos os tratamentos hormonais reduzem a dor atribuída à endometriose, quando comparados ao placebo, e são igualmente efetivos quando comparados entre eles (16).

Nos casos de mulheres com infertilidade secundária à endometriose em estágios I e II, o tratamento cirúrgico, com cauterização dos focos, parece ser o mais indicado, já que, após a cauterização dos focos, poderá ocorrer a continuidade do tratamento da infertilidade sem a utilização de tratamento hormonal que causa a supressão de ovulação (13).

Tratamento clínico

Anticoncepcionais combinados: retardam a progressão da doença. São utilizados como tratamento de primeira linha em mulheres que buscam medidas contraceptivas e que tenham sintomas leves e exame físico sugestivo de endometriose, pois têm poucos efeitos adversos e podem ser utilizado em longo prazo. Esse tratamento hormonal é efetivo para o alívio de sintomas, como a redução da dismenorreia e da dor pélvica crônica, além de demonstrar benefício na redução do volume dos endometriomas, mas não elimina as lesões endometrióticas (1, 3, 8).

Progestágenos: são a primeira escolha de tratamento para as mulheres que não desejam gestar e são eficazes no tratamento da dor relacionada à endometriose, com melhora de até 80% nos escores de dor. Os progestágenos de uso oral demonstraram benefício semelhante aos anticoncepcionais combinados nos desfechos dismenorreia, dor pélvica, dispareunia profunda e dor não menstrual. Em relação a efeitos adversos, houve mais sangramento de escape com progestágenos e mais ganho de peso com anticoncepcionais combinados. Os progestágenos podem ser usados como tratamento inicial da dor relacionada à endometriose, devido à efetividade e boa tolerância a longo prazo (17)

Análogos agonistas do GnRH: demonstraram resultados semelhantes aos anticoncepcionais em relação à melhora da dismenorrea, à diminuição da dispareunia e ao alívio de dor pélvica não específica. São a segunda linha de tratamento e diminuem substancialmente os níveis sistêmicos de estrogênio. Seu mecanismo de ação envolve feedback negativo na hipófise, gerando um hipogonadismo hipogonadotrófico; este leva à amenorrea e à anovulação, motivo pelo qual se tem o efeito terapêutico e inibitório, que é reversível. Tiveram eficácia semelhante ao danazol no alívio de dor, todavia com mais efeitos adversos. São exemplos de análogos do GnRH: Leuprorrelina, Gosserelelina, Triptorrelina, Nafarelina. Todos apresentam eficácia e efetividade similares e, apesar do alto custo, têm indicação de uso na endometriose com sintomas moderados a graves em mulheres que não obtiveram melhora da dor com outros tratamentos (progestágenos, anticoncepcionais combinados e danazol). O uso de análogos do GnRH associado ao tratamento hormonal (progestágenos, estrogênios ou ambos) é denominado *add-back therapy* e tem por objetivo minimizar os efeitos adversos dos análogos do GnRH, como hipoestrogenismo (fogachos, sintomas vasomotores, secura vaginal, alteração de libido) e perda de massa óssea. Tal combinação demonstra melhor tolerabilidade quando há necessidade de uso de análogos de GnRH por período maior que 6 meses e melhor qualidade de vida em relação à monoterapia (18, 19).

Danazol: demonstrou ser capaz de reduzir dor pélvica, dor para evacuar e dor lombar em pacientes com endometriose, de maneira semelhante à medroxiprogesterona, com benefício mantido mesmo após 6 meses da descontinuação do tratamento. A comparação entre danazol e agonistas do GnRH não demonstrou diferença significativa entre os grupos na efetividade para alívio de dor ou dismenorrea, dispareunia e dor pélvica. O uso do danazol deve ser considerado em pacientes com dor leve à moderada pela efetividade demonstrada em torno de 90% no alívio da dor relacionada à endometriose. Deve-se utilizar a menor dose possível devido à possibilidade de eventos adversos, como alterações lipídicas, dano hepático, diminuição de volume das mamas, câimbras, aumento do apetite, ganho de peso, rouquidão, acne e edema (20).

Tratamento cirúrgico

Indicado quando os sintomas são graves e recidivantes ao tratamento com contraceptivos orais combinados (primeira linha) ou progestágenos, em casos de endometriomas, de distorção da anatomia das estruturas pélvicas, de aderências, de obstrução do trato intestinal ou urinário e nas pacientes com infertilidade associada à endometriose. Os procedimentos são classificados em cirurgias conservadoras ou definitivas.

A cirurgia conservadora consiste na excisão dos focos de endometriose e remoção de aderências, com consequente restauração da anatomia pélvica. Ocorre significativa redução da dor em 6 meses nas pacientes submetidas à laparoscopia terapêutica (ablação dos implantes, lise de aderências e ablação do nervo uterossacro), que demonstra superioridade quando comparada à laparoscopia diagnóstica, pela importante diminuição da dor no período de 1 ano em até 90% das pacientes.

A cirurgia definitiva é histerectomia com ou sem ooforectomia, de acordo com a idade da paciente. A histerectomia com salpingooforectomia bilateral com excisão de todos os focos de endometriose mostrou taxas de cura de 90%, sendo indicada quando não há mais desejo de gestação e a doença é grave, com persistência de sintomas incapacitantes mesmo após terapia medicamentosa ou cirúrgica conservadora (17).

Tratamento clínico-cirúrgico

O tratamento clínico pode ser feito antes ou depois da cirurgia. O uso de supressão hormonal prévia à cirurgia pode diminuir o tamanho dos implantes de endometriose; no entanto, não há evidência que essa estratégia diminua a extensão da dissecação cirúrgica, prolongue tempo sem dor, aumente taxas de fertilidade ou reduza as taxas de recorrência. Apesar de as evidências serem insuficientes, o uso de anticoncepcionais após a cirurgia conservadora parece indicar uma redução significativa da taxa de recorrência e maior taxa de remissão em relação à cirurgia apenas, com menos efeitos adversos em relação aos outros tratamentos hormonais (21, 22).

Entretanto, como as evidências são limitadas em relação ao benefício e há potencial para efeitos adversos, aconselha-se que o tratamento medicamentoso pós-cirúrgico seja recomendado apenas para pacientes que permaneçam sintomáticas; e as opções são as mesmas usadas para o tratamento da dor (com anticoncepcionais combinados ou progestágenos). O tempo de tratamento preconizado é de 3 a 6 meses para a maioria dos tratamentos disponíveis, e os benefícios esperados são a diminuição da dor e a regressão de nódulos endometrióticos.

Considerações finais

A endometriose tem um grande impacto na qualidade de vida das pacientes, com implicações tanto nas atividades cotidianas, pela característica dos sintomas relacionados à dor, quanto no planejamento de vida futura, já que a doença está claramente associada à infertilidade, ainda que seu diagnóstico não seja necessariamente determinante para tal. Pela capacidade de interferir no bem-estar e nas relações pessoais da mulher, bem como de gerar custos ao sistema de saúde, essa condição deveria ser reconhecida como um problema de saúde pública.

As repercussões da endometriose podem, ainda, advir de um diagnóstico tardio, ocasionando a necessidade de intervenções mais invasivas e possivelmente evitáveis, ou até mesmo da ausência de um diagnóstico efetivo. Essa é, muitas vezes, a realidade devido à falta de conhecimento de profissionais de saúde, bem como da população geral, e à dificuldade de acesso a serviços de saúde especializados. Nesse sentido, é importante que as informações sobre endometriose sejam popularizadas entre comunidade e profissionais, e que se desenvolvam critérios clínicos e métodos diagnósticos não-invasivos mais acurados para possibilitar o diagnóstico definitivo da doença. Portanto, é necessária a ampliação do acesso ao diagnóstico para o melhor conhecimento dessa condição ginecológica, tanto em relação às suas características epidemiológicas, como a real prevalência, quanto às clínicas, o que se traduziria em uma melhor assistência médica às pacientes.

Referências

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422-469. doi:10.1016/s0002-9378(15)30003-x
2. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-682. doi:10.1038/s41574-019-0245-z
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-1799. doi:10.1016/S0140-6736(04)17403-5
4. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: Epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005;11(6):595-606. doi:10.1093/humupd/dmi029
5. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4(1).doi:10.1038/s41572-018-0008-5
6. Zhang T, De Carolis C, Man GCW, Wang CC. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):945-955. doi:10.1016/j.autrev.2018.03.017
7. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen B V., Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1555-1559. doi:10.1093/humrep/der105
8. Missmer SA, Sc D. Review Article. Published online 2020. doi:10.1056/NEJMra1810764
9. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):354.e1-354.e12. doi:10.1016/j.ajog.2018.12.039
10. Shafir AL, Farland L V., Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51(July):1-15.doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
11. Serdar E. Bulun MD. Mechanism of Disease Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;(360):268-279.
12. Nevalainen A. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Water Supply.* 1997;18(1-2):298-299. doi:10.5363/tits.21.6_102
13. Ignacio J, Orso D. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. 2016;(144).
14. Chapron C, Dubuisson J, Pansini V, Vieira M. Sufficient for Diagnosing and Locating Deeply Infiltrating Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2002;9(2):115-119.
15. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril.* 1996;65(2):280-287. doi:10.1016/S0015-0282(16)58086-8.

16. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: An overview of Cochrane Reviews. *CochraneDatabaseSystRev.* 2014;2014(3). doi:10.1002/14651858.CD009590.pub2
17. Schenken R. Overview of the treatment of endometriosis. UpToDate; 2014. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-endometriosis>.
18. Prentice A, Deary A, Farquhar C, Smith S. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis: Commentary. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):727-728. doi:10.1097/AOG.0b013e31820cb0fd
19. Brown J, Pan A, Rj H. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis: Commentary. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):727-728. doi:10.1097/AOG.0b013e31820cb0fd
20. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. 1987;1:13-23.
21. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2371-2374. doi:10.1093/humrep/14.9.237
22. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(10):883-890. doi:10.3109/09513590.2013.81908
23. De Conto, E., Matte, U., & Cunha-Filho, J. S. (2020). BMP-6 and SMAD4 gene expression are altered in the cumulus cells from women with endometriosis-associated infertility. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* doi:10.1111/aogs.13931
24. De Conto, E., Matte, Ú., Bilibio, J. P., Genro, V. K., Souza, C. A., Leão, D. P., & Cunha-Filho, J. S. (2017). Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34(12), 1667–1672. doi:10.1007/s10815-017-1026-z
25. Schmitz, C. R., de Souza, C. A. B., Genro, V. K., Matte, U., de Conto, E., & Cunha-Filho, J. S. (2015). LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women with endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32(6), 991–997. doi:10.1007/s10815-015-0477-3
26. Medeiros, L. R., Rosa, M. I., Silva, B. R., Reis, M. E., Simon, C. S., Dondossola, E. R., & da Cunha Filho, J. S. (2014). Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291(3), 611–621. doi:10.1007/s00404-014-3470-7
27. Bilibio, J. P., Souza, C. A. B., Rodini, G. P., Andreoli, C. G., Genro, V. K., de Conto, E., & Cunha-Filho, J. S. L. (2014). Serum Prolactin and CA-125 Levels as Biomarkers of Peritoneal Endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 78(1), 45–52. doi:10.1159/000362272

Infertilidade e hábitos de vida

*Amon-Rá Leite de Castro
Alice Silveira Goularte
Carolina Luedke de Oliveira Pinto
João Pedro Souza Oliveira
Vinícius Henrique Fritsch
João Cláudio Santos
Eduardo Pandolfi Passos*

Considerada em alguns países um grave problema de saúde pública, a infertilidade é definida como a incapacidade de um casal conseguir uma gravidez bem sucedida após um ano ou mais de relações sexuais regulares sem uso de qualquer método contraceptivo, sendo indicada, a partir disso, a avaliação do casal. Entretanto, a indicação difere nos seguintes casos: mulheres com mais de 35 anos de idade, nas quais, pela possibilidade de diminuição da fertilidade associada à idade, espera-se apenas seis meses para a investigação; casais que já apresentem uma suspeita associada à fertilidade ou mulheres com mais de 40 anos, quando a investigação deve ser iniciada logo no primeiro atendimento ao casal. Estima-se que afete entre 40 e 80 milhões de casais em idade reprodutiva no mundo todo e, mesmo com o avanço de tecnologias em medicina reprodutiva e aumento na procura por serviços especializados, não parece haver mudança desses valores. Os homens são responsáveis por 20 a 30% dos casos de infertilidade, mas contribuem para 50% dos casos em geral.

As causas de infertilidade são divididas em três grandes grupos: fatores anatômicos femininos, aspectos orgânicos, infecciosos ou funcionais que alteram o aparelho reprodutivo feminino; fatores hormonais femininos, que alteram a homeostase hormonal e levam a oligovulação ou anovulação; e fatores masculinos, com alterações no espermograma. Esses são os fatores associados diretamente a etiologia da infertilidade que devem ser abordados e investigados na avaliação do casal.

Contudo, existem diversos fatores de risco relacionados a essa condição, tanto fatores ambientais quanto hábitos de vida.

A infertilidade é um problema multifacetado que traz repercussões importantes no âmbito social e psíquico dos casais afetados, causando sofrimento físico e emocional. Dessa forma, é necessário que a abordagem não seja restrita a avaliação e tratamento, mas que os pacientes sejam orientados também quanto à prevenção. Aspectos ao longo de toda a vida atingem diretamente a fertilidade e podem ser usados para a preservação da fertilidade, entre eles idade materna, infecções sexualmente transmissíveis, exercício físico, distúrbios de peso, álcool e cigarro.

Revisão da literatura

Idade materna

Não há uma definição universal de idade reprodutiva avançada nas mulheres, porque a fertilidade diminui por um efeito contínuo do envelhecimento, não por um limiar. Contudo, está claro que a partir dos 35 anos há um declínio gradual na fertilidade da mulher. Certamente a idade feminina é um fator determinante no potencial fértil da mulher e vem ganhando cada vez mais foco já que, por fatores sociais, a idade média das mulheres nas gestações aumentou, assim como a idade média das mulheres buscando tecnologias de reprodução assistida.

Esse declínio na fertilidade é multifatorial, ocorre diminuição na quantidade e qualidade dos oócitos conforme o envelhecimento. A mulher nasce com um número fixo de oócitos que diminui durante a vida (influenciado pela taxa de depleção folicular e pela quantidade inicial de folículos), sendo que a taxa de perda folicular através do processo da ovulação acelera a partir dos 30 anos. A menopausa corresponde a um declínio no número de folículos primordiais abaixo do limiar crítico, sendo que a fertilidade tem o seu declínio mais acelerado nos 10 anos anteriores a isso. Além disso, no ciclo menstrual, o processo para selecionar um folículo dominante para a ovulação não exclui oócitos geneticamente anormais e ao longo da vida, o número de oócitos anômalos aumenta. Com isso, a perda de qualidade ocorre pelo aumento da não disjunção meiótica, podendo

estar relacionado a diferenças entre células germinativas formadas na vida fetal, a danos nas células germinativas durante a vida da mulher, a alterações na qualidade das células da granulosa e a erros meióticos, que ocorrem com maior frequência com o aumento da idade. A qualidade do oócito parece estar relacionada ao declínio na qualidade do citoplasma e aumento das anormalidades do genoma nuclear, com mudanças relacionadas à idade na formação do fuso meiótico, no alinhamento cromossômico, na instabilidade do DNA mitocondrial, encurtamento do telômero e disfunção de coesão. Todos esses fatores se manifestam no prolongamento no tempo médio para alcançar a concepção, a fecundabilidade começa a diminuir em torno dos 30 anos e a tendência é que esse declínio ocorra de forma mais rápida com o tempo.

A reserva ovariana descreve a capacidade funcional do ovário considerando os dois aspectos de qualidade e quantidade dos oócitos restantes. A definição de reserva ovariana diminuída geralmente se refere a uma mulher em idade reprodutiva avançada que tem menstruação regular, porém reduziu a fecundidade ou a resposta à estimulação ovariana em comparação a mulheres da mesma idade. Essa reserva é avaliada pela dosagem de hormônio antimülleriano e contagem de folículos antrais por ultrassonografia transvaginal.

A idade é um dos fatores prognósticos únicos mais confiáveis para concepção espontânea e tratamentos de fertilidade bem sucedidos, pois mesmo tendo a investigação normal, mulheres com mais de 40 anos podem ter dificuldade para engravidar. Um estudo demonstrou a probabilidade de gravidez após relação sexual no dia mais fértil do ciclo em mulheres com idade de 19 a 26, 27 a 34 e 35 a 39, respectivamente, 50, 40 e 30 por cento, com parceiros de mesma idade. Em outro estudo, com mulheres submetidas à inseminação por infertilidade por fator masculino (azoospermia), foi demonstrado que mulheres com mais de 35 anos tinham taxas de concepção mais baixas e precisaram de mais ciclos para sucesso na concepção. Não há dúvidas que as taxas de fertilidade na mulher sejam inversamente proporcionais à idade, assim, postergar a gestação pode estar ligado a maiores dificuldades para conseguir uma gravidez.

ISTs e infertilidade

A relação causal entre certas infecções sexualmente transmissíveis e a infertilidade é bem documentada na literatura médica. A infertilidade feminina pode ser dividida em diversas subcategorias em função de seu mecanismo fisiopatológico. Dentre elas, a infertilidade por fator de tubário (IFT) é uma das mais prevalentes, sendo responsável por 30% dos casos de infertilidade feminina nos Estados Unidos. A maior parte dos casos de IFT se deve à salpingite, que é uma inflamação das trompas de Falópio causando perda de ação ciliar, fibrose e oclusão da trompa, que são causadas por infecções prévias e/ou persistentes. Bactérias translocam-se do cérvix para o endométrio e posteriormente para as trompas. Esse caminho se apresenta clinicamente como um quadro de doença inflamatória pélvica. Cerca de 15% das mulheres com doença inflamatória pélvica DIP apresentarão IFT, e a quantidade de episódios agudos é proporcional ao risco de infertilidade, como mostra um estudo que achou que as taxas de gravidez após um, dois ou três episódios de DIP era, 89%, 77% e 46%, respectivamente.

A DIP é um dos processos infecciosos mais frequentes nas mulheres em idade reprodutiva, e sua incidência está aumentando. Estimativas apontam cerca de 750.000 casos anuais no EUA. No Brasil, no entanto, há um notório subdiagnóstico e subnotificação. Outro ponto importante é a correlação entre o número de parceiros sexuais e a taxa de incidência de DIP em mulheres. Mulheres com mais de 10 parceiros sexuais durante a vida apresentam chance de ter DIP quase quatro vezes maiores que mulheres com apenas 1 parceiro.

Diversos são os patógenos que podem causar doença inflamatória pélvica, e indícios apontam que a condição pode ser, muitas vezes, polimicrobiana. No entanto, infecções sexualmente transmissíveis por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* são responsáveis pela grande maioria dos casos (70-90%). Desse dois patógenos, a infecção por clamídia parece apresentar um maior risco para infertilidade tubária. Há uma correlação também entre a quantidade sérica de anticorpos para *C. trachomatis* e a infertilidade da mulher, apontando que, pelo menos em parte, a infertilidade se deve a resposta imune da paciente diante do patógeno invasor.

É importante ressaltar que quadros subclínicos de DIP também são um fator de risco para infertilidade, e a demora para buscar auxílio médico resulta em um pior prognóstico para infertilidade. Esse fato é importante devido ao fato da infecção por clamídia ser uma doença silenciosa, sendo que cerca de 50-70% dos casos são assintomáticos. Um estudo apontou que 17,8% das mulheres que demoraram para buscar auxílio médico apresentaram acometimento da fertilidade, enquanto no grupo que buscou auxílio prontamente essa taxa foi 0%.

A relação entre ISTs e infertilidade é um tema de suma importância na avaliação clínica de pacientes com problemas férteis tanto por ter uma alta incidência em nosso meio, quanto também por ser um fator de risco prevenível.

Exercício físico

Estudos epidemiológicos mostraram que certas mudanças no modo de vida de casais melhoram o seu potencial de fertilidade. Apesar de o exercício físico ser visto como benéfico para a saúde, seu excesso, tanto em duração, quanto em quantidade, afeta negativamente a fertilidade. Tem sido sugerido que mulheres com IMC abaixo de 25 kg/m² realizem menos de 5 horas de atividade física por semana. Um estudo dinamarquês (*A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy*) determinou uma associação de exercícios físicos vigorosos (corridas, aeróbicos, ciclismo, natação, ginástica) com redução de 3,6 vezes da fecundidade. No entanto, esse resultado abrangia apenas mulheres com IMC abaixo do supracitado, pois se sabe que há benefício de qualquer nível de atividade física para pacientes acima do peso ou obesas. Além disso, outro estudo (*Effects of lifetime exercise on the outcome of in vitro fertilization*) confirmou a associação de piores resultados na fertilização in vitro de mulheres que apresentavam hábitos de exercício físico vigoroso por mais de 4 horas por dia durante anos. O excesso de exercício pode estar relacionado com a redução da produção de progesterona durante a fase lútea do ciclo menstrual da mulher, alterações na produção de GnRH, alterações na secreção de LH e FSH e alterações na produção e no metabolismo do estradiol. Tais mudanças podem resultar em uma anovulação ou então variação nos níveis de leptina. Em contra partida, a fertilidade masculina não

parece ser afetada pelo exercício. Um estudo envolvendo 2261 parceiros masculinos não encontrou nenhuma relação de alteração nos parâmetros do sêmen com atividade física. No entanto, homens que andaram de bicicleta por mais de 5 horas por semana apresentaram baixa concentração de esperma e baixo número do total de espermatozoides com motilidade.

Por outro lado, mulheres acima do peso ou com obesidade estão mais propensas a apresentarem disfunções ovulatórias e subfertilidade. Mulheres que apresentem IMC acima de 27 kg/m² e anovulação são alertadas para a perda de peso com concomitante prática de exercícios físicos. Um estudo de grupo controle observou que em certo grupo de mulheres obesas que receberam intervenção para a perda de peso (dieta e exercício físico) não só aumentaram as chances de gravidez espontânea, como também reduziram os ciclos do tratamento da infertilidade, quando comparadas ao grupo que não recebeu intervenção (26 x 16%). Estudos ainda são conflitantes a respeito dos efeitos da obesidade na infertilidade masculina.

Alterações de peso

Um bom equilíbrio hormonal regula o ciclo menstrual. Mulheres com sobrepeso e obesas têm níveis mais altos de leptina, que é produzido no tecido adiposo. Isso pode atrapalhar o equilíbrio hormonal e reduzir a fertilidade.

A leptina tem ações importantes no sistema reprodutor, já que possui receptores no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG). No hipotálamo, a leptina acelera a pulsação de liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), mas não sua amplitude, age também na glândula pituitária, estimulando a produção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH), e nos ovários, regulando a produção de hormônios esteroides.

A partir da compreensão da atuação da leptina no eixo HPG, os pesquisadores procuram entender como ocorre a interação tecido adiposo/leptina durante a puberdade. Para isso, os primeiros estudos foram realizados em ratos e os resultados demonstraram que a diminuição de leptina sanguínea atrasava a

idade de menarca, assim como a leptina administrada em animais pré-púberes acelerava os sinais do processo pubertário.

A quantidade e distribuição de gordura corporal afetam o ciclo menstrual através de uma variedade de mecanismos hormonais. Quanto mais excesso de peso e mais gordura abdominal, maior o risco de dificuldades de fertilidade.

O excesso de peso, principalmente o excesso de gordura abdominal, está ligado à resistência à insulina (quando o corpo precisa produzir mais insulina para manter os níveis normais de açúcar no sangue) e à diminuição dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), proteína envolvida na regulação dos hormônios sexuais andrógeno e estrogênio. Isso aumenta o risco de ciclos menstruais irregulares, o que reduz a fertilidade.

Um estudo descobriu que as mulheres obesas tinham muito menos probabilidade de engravidar dentro de um ano após a interrupção da contracepção do que as mulheres na faixa de peso normal (66,4% das mulheres obesas concebem em 12 meses, em comparação com 81,4% das mulheres com peso normal).

Alterações no equilíbrio hormonal por excesso de peso e obesidade também aumentam o risco de anovulação (quando nenhum óvulo é liberado pelos ovários). Mulheres com um índice de massa corporal (IMC) acima de 27 têm três vezes mais chances de serem incapazes de engravidar do que as mulheres na faixa de peso normal, porque não ovulam.

Muitas mulheres que carregam excesso de peso ainda ovulam, mas a quantidade de óvulos que produzem é reduzida. A evidência para isso é que, entre as mulheres que ovulam, cada unidade de IMC acima de 29 reduz a chance de engravidar em 12 meses em cerca de 4%.

Isso significa que, para uma mulher com um IMC de 35, a probabilidade de engravidar dentro de um ano é 26% menor, e para uma mulher com um IMC de 40 é 43% menor em comparação com mulheres com um IMC entre 21 e 29.

É quando os casais usam a fertilização *in vitro* para conceber, a chance de um nascimento vivo é menor para mulheres com sobrepeso ou obesidade do que para mulheres com IMC normal. Em média, em comparação com as mulheres na faixa de peso saudável, a chance de um nascimento vivo com fertilização *in vitro* é reduzida em 9% nas mulheres com excesso de peso e 20% nas mulheres obesas.

Nos homens, a obesidade também está associada a menor fertilidade. Provavelmente, isso se deve a uma combinação de fatores: problemas hormonais, disfunção sexual e outras condições de saúde relacionadas à obesidade, como diabetes tipo 2 e apneia do sono (ambas associadas a níveis mais baixos de testosterona e problemas eréteis). Estima-se que um excesso de 10 quilos reduz a fertilidade masculina em 10%. Uma revisão de estudos sobre os efeitos da obesidade paterna nos resultados reprodutivos constatou que homens obesos eram mais propensos a ter infertilidade e menos propensos a ter um nascimento vivo se o casal usasse a tecnologia de reprodução assistida (TRA), como a fertilização *in vitro*. Pensa-se que isso ocorre porque a obesidade não apenas reduz a qualidade do esperma, mas também altera a estrutura física e molecular das células espermáticas.

Intervenções para perda de peso, particularmente aquelas que incluem dieta e exercício, podem promover a regularidade do ciclo menstrual e melhorar a chance de gravidez. Em mulheres obesas com infertilidade anovulatória, mesmo uma modesta perda de peso de 5 a 10% melhora a fertilidade e a chance de engravidar.

Recomenda-se uma perda de peso de 7% do peso corporal e aumento da atividade física para pelo menos 150 minutos por semana de atividade de intensidade moderada para melhorar a saúde e a fertilidade das pessoas que carregam excesso de peso.

Em contrapartida, ter um IMC abaixo de 18,5 também pode dificultar a gravidez. Mulheres com baixo peso corporal podem ter ciclos menstruais irregulares e distúrbios de ovulação. Acredita-se que o baixo consumo calórico, geralmente associado a um baixo IMC, pode afetar a produção de progesterona e estrogênio. Em algumas mulheres com peso corporal muito baixo, os ciclos menstruais param completamente - amenorreia.

O cigarro

O estudo dos efeitos negativos do tabagismo na fertilidade feminina ganharam muita relevância nos últimos anos, embora a maioria das evidências seja coletada em estudos retrospectivos. No entanto, uma metanálise de estudos apontou associação significativa entre tabagismo e infertilidade, relatando, em geral, um aumento de 60% no risco de infertilidade. A fumaça do cigarro contém cerca de 4000 substâncias pertencentes a uma variedade de classes químicas, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, metais pesados e alcaloides, todos compostos que apresentam toxicidade reprodutiva. As evidências disponíveis apontam uma associação significativa entre o tabagismo ativo e passivo na redução da fertilidade feminina, entre a exposição intra-uterina e vários desfechos adversos na gravidez e a fertilidade reduzida de descendentes na idade adulta. Esses danos decorrem de efeitos múltiplos em vários alvos, incluindo ovário, oviduto e útero. Além disso, o tabagismo demonstrou diminuir o resultado das tecnologias de reprodução assistida (TRA).

Estudos observacionais sugerem que o tabagismo pode afetar o envelhecimento ovariano e os seus marcadores de reserva, embora a relação entre tabagismo e falha ovariana prematura seja controversa; além disso, estudos experimentais em humanos sugerem que o comprometimento do desenvolvimento e crescimento do folículo antral decorrente da toxicidade dirigida às células da granulosa pode mediar esses efeitos. Em relação à esteroidogênese, o tabagismo está associado a alterações no perfil endócrino feminino, que determinam o surgimento de um meio hormonal caracterizado por níveis mais baixos de estrogênio, progesterona e andrógenos, afetando a reprodutividade. Alguns estudos sugerem chances significativamente maiores de gravidez ectópica em fumantes, o que provavelmente é mediado por ações prejudiciais na contração da musculatura lisa oviductal. Por último, foi demonstrado que o tabagismo afeta tanto a receptividade do endométrio quanto a proliferação, migração e invasão de citotrofoblasto.

Em conclusão, a maioria dos estudos sugere que a fertilidade natural diminui em fumantes regulares e mulheres com exposição pré-natal à fumaça, enquanto estudos relativamente escassos relatam uma relação entre tabagismo e resultados de reprodução assistida. Essas evidências implicam que mulheres com distúrbios de fertilidade e mulheres grávidas devem ser aconselhadas a parar de fumar ou encaminhadas para programas de cessação do tabagismo.

O álcool

O abuso de álcool, concebido como episódios agudos de consumo excessivo de álcool ou consumo constante, destinado ao alcoolismo crônico diário, representa uma ameaça à saúde humana, aumentando o risco de várias condições prejudiciais, como lesões, violência, envenenamento e doenças crônicas graves. Além disso, o uso e excesso de álcool durante a gravidez exerce efeitos prejudiciais bem conhecidos sobre o feto, incluindo aborto espontâneo, natimorto ou distúrbios do espectro alcoólico fetal. Na função reprodutiva feminina e na fertilidade os efeitos do consumo de álcool são pouco descritos e atualmente ainda representam mais perguntas do que respostas: as evidências são bastante inconsistentes e alguns estudos apresentam resultados conflitantes, embora a maioria dos estudos sugira que o consumo moderado de álcool possa não estar relacionado à fertilidade feminina, enquanto os estudos sobre reprodução assistida são mais consistentes e sugerem um efeito prejudicial do álcool nos seus resultados.

O consumo de álcool tem sido associado a desordens da função endócrina se apresentando por meio de níveis mais altos de estrogênios e mais baixos de progesterona. Essa associação é mediada por ações ovarianas e extra-ovarianas, embora os mecanismos subjacentes aos efeitos endócrinos ainda não estejam completamente elucidados, principalmente em consumidores moderados. Já um perfil mais complexo e oposto (níveis baixos de estrogênios e níveis altos de progesterona) ocorre em usuários abusivos de álcool, com um papel proeminente das repercussões inespecíficas do alcoolismo crônico, ou seja, da disfunção geral do fígado nesse quadro endócrino. Estudos sugerem que o

consumo moderado de álcool afete o início da puberdade e o ciclo menstrual regular e aumente a taxa de ciclos anovulatórios, embora os mecanismos exatos em humanos não tenham sido definitivamente esclarecidos.

Embora as evidências sobre o uso de álcool e suas repercussões na fertilidade feminina são escassas e inconsistentes, o consumo de álcool durante a gravidez tem sido associado a risco aumentado de condições prejudiciais e distúrbios do espectro alcoólico fetal; portanto, a ingestão excessiva de álcool deve ser desconsiderada por mulheres que tentam engravidar e mulheres grávidas, e devem ser evitados episódios de intoxicação alcoólica.

Conclusão

A infertilidade afeta diretamente a qualidade de vida dos casais, podendo trazer repercussões sociais, psíquicas e mentais que afetam cada indivíduo de uma forma e com intensidades diferentes, como tristeza, baixa autoestima e até depressão. Além do possível comprometimento social, afetivo e da saúde mental que tornam a infertilidade um grave problema de saúde pública, também é importante considerar o decréscimo significativo na taxa de natalidade no mundo inteiro pelas mudanças comportamentais da população.

Diante disso, faz-se necessário que hábitos de vida que possam levar a problemas futuros na vida fértil sejam entendidos e orientados à população como forma de prevenção. Equipes de saúde devem estar preparadas para abordar a importância da do cuidados com esses hábitos de vida e prevenção da infertilidade, tema que muitas vezes fica negligenciado quando comparado a outros tipos de prevenção importantes. Por fim, é importante que essas orientações não sejam feitas somente a casais apresentando dificuldades para engravidar, mas sim que o tema seja trabalhado desde cedo com os jovens, de fato como forma de preservação da fertilidade.

Referências

Passos, E. P. et al. Rotinas em Ginecologia. 7a ed. Porto Alegre: ARTMED, 2017.

Duncan, B. B. et al. Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidência. 4a ed. ARTMED.

Wendy Kuohung, MD. Mark D Hornstein, MD. Causes of female infertility. 2020. Disponível em 15/08/2020 em: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-female-infertility?search=infertility&topicRef=7396&source=see_link#H4

Wendy Kuohung, MD. Mark D Hornstein, MD. Overview of infertility. 2020. Disponível em 15/08/2020 em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infertility?search=infertility&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H6

Ruth C Fretts, MD, MPH. Effects of advanced maternal age on pregnancy. 2019. Disponível em 15/08/2020 em: https://www.uptodate.com/contents/effects-of-advanced-maternal-age-on-pregnancy?topicRef=5408&source=see_link#H1

Tatiana de Barros Meira, Relações entre leptina, puberdade e exercício no sexo feminino. Disponível em 01/08/2020 https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1517-86922009000500015&script=sci_arttext

Paulo Roberto Bezerra de Mello, The influence of smoking on fertility, pregnancy and lactation, Disponível em 17/07/2020 https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572001000400006

Mary E Sabatini, MD, PhD. Evaluation and management of infertility in women of advancing age. 2019. Disponível em 15/08/2020 em: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-infertility-in-women-of-advancing-age?search=infertility%20and%20woman%20aging&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H720943480

Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. Faculty Review, 2018. Disponível em 15/08/2020 em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6259486/>

Mark D Hornstein, MDWilliam E Gibbons, MDRobert S Schenken, MD. Optimizing natural fertility in couples planning pregnancy. 2020. Disponível em 16/08/2020 em: https://www.uptodate.com/contents/optimizing-natural-fertility-in-couples-planning-pregnancy?search=infertility%20and%20physical%20activity&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

Douglas M Peterson, MD, MBA, FACP, FACSM. The benefits and risks of aerobic exercise. 2020. Disponível em 16/08/2020 em: https://www.uptodate.com/contents/the-benefits-and-risks-of-aerobic-exercise?search=exercise%20in%20infertility&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

Wendy Kuohung, MDMark D Hornstein, MD. Treatments for female infertility. 2020. Disponível em 16/08/2020 em: https://www.uptodate.com/contents/treatments-for-female-infertility?search=exercise%20in%20infertility&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3

Tsevat, Danielle G et al. "Sexually transmitted diseases and infertility." American journal of obstetrics and gynecology vol. 216,1 (2017). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193130/>

O partograma como instrumento de análise da assistência ao parto: uma revisão bibliográfica e crítica ao seu uso contemporâneo

*Bianca Serena de Moraes
Cecília Luíza Vanceta
Daniela Hokari de Castro
Denise Lemes Alves
Eduarda Nardino Biolchi
Rebeca Guimarães Leite Plentz
Letícia Zanutelli Fernandes
Daniela Vanessa Vettori*

O partograma consiste na representação gráfica do trabalho de parto (TP), sendo utilizado para analisar a dilatação cervical e a descida da apresentação, em relação ao tempo. Essa ferramenta de registro surgiu com Emanuel Friedman, em 1954 (1), ao analisar a evolução do TP em primíparas, quando observou uma relação entre o tempo de TP e dilatação cervical (2). É considerado uma ferramenta na assistência clínica ao parto, permitindo acompanhar, registrar e diagnosticar desvios da normalidade. Além disso, pode auxiliar na tomada de decisão em relação a condutas para a correção desses desvios e evitar intervenções desnecessárias.

Partindo desse princípio, a Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 1994 (3), recomendou o uso do partograma em TP ativo, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade materna e fetal. Desde então, foram emitidas novas diretrizes e recomendações (4, 5, 6, 7, 8, 9) acerca dos nascimentos e partos. Sob o mesmo ponto de vista, o Ministério da Saúde (7) recomenda a adoção dos indicadores de qualidade no período gravídico-puerperal, em que se utiliza o partograma como uma maneira de acompanhar e analisar o processo de parturição.

Em contrapartida, estudos contemporâneos entram em oposição ao partograma clássico e, apesar de seu uso por mais de 40 anos, atualmente existe a preocupação de que o partograma não esteja atingindo seu potencial para permitir a detecção de desvio da norma e intervenção oportuna. O trabalho proposto por Zhang (8), por exemplo, constata que uma grande parcela das parturientes pode progredir mais lentamente, não acompanhando um padrão consistente na fase ativa do parto, sendo, portanto, necessário ajustar a abordagem utilizada. Além disso, algumas revisões sugerem que o uso geral do partograma não teve impacto significativo em uma série de resultados específicos (10).

Diante desse contexto em que a evidência da eficácia do partograma é inconclusiva, este estudo tem como objetivo, por intermédio da busca na literatura médica atual, recapitular a história do partograma, e evidenciar as principais críticas ao seu uso clínico como instrumento de avaliação na assistência ao parto e na comunicação da equipe de saúde. Dessa forma, buscamos incitar os leitores à reflexão sobre a sua utilidade e sua aplicação na prática obstétrica contemporânea.

Revisão de literatura

Dilatação cervical segundo Friedman

Em 1954, Friedman publicou o “The graphic analysis of labor”, um estudo marcante sobre uma análise gráfica do parto de mulheres primigestas, com base na observação de parturientes a termo. Esse artigo (1), serviu como base para a criação do partograma moderno. Nele, o autor descreveu a relação entre a duração do TP e a dilatação cervical como uma curva sigmoide dividida nas fases latente e ativa. A fase latente foi estabelecida como o período em que se iniciaria com as dores do TP até 3 cm de dilatação do colo do útero. Já a fase ativa, com duração de 4 a 6 horas, era caracterizada por uma dilatação cervical de 3 a 10 cm, com velocidades de dilatação de 1,3 cm/h para primigestas e de 1,5 cm/h nas múltiparas e dividida em três etapas: fase de aceleração, fase de inclinação máxima e fase de desaceleração.

Partograma de Philpott

O partograma foi desenhado por Philpott e Castle (11, 12), em 1972 no Zimbábue, estabelecendo o sistema de duas linhas, denominadas linha de alerta e linha de ação: “traçado da linha de alerta foi padronizado para ser estabelecido no início da fase ativa. Após um período de 4 horas, é traçada a linha de ação paralelamente à primeira linha” (11). Essas linhas permitem identificar a evolução do TP e distinguir o parto eutócico do distócico. Seu uso foi introduzido pelos autores para orientar as parteiras no atendimento dos partos domiciliares, no sentido de que reconhecessem possíveis complicações em tempo hábil para o encaminhamento da parturiente ao hospital, que corresponde às 4 horas de intervalo entre a linha de alerta e a de ação. Em seus estudos, eles observaram que as mulheres que se mantinham à esquerda da linha de alerta não apresentavam desproporção céfalo-pélvica (DCP), e as que cruzavam essa linha apresentavam atividade uterina ineficiente (primária ou por DCP). O padrão de progresso do TP descrito por Friedman não foi observado no trabalho de Philpott, pela dificuldade de definir o início do TP (o traçado do partograma começa na fase ativa do TP, pois Philpott baseou seus estudos em mulheres africanas que foram admitidas em fase ativa, dificultando assim a delimitação do início do TP em sua fase latente) e porque o progresso durante a fase de inclinação máxima das africanas foi metade da taxa das americanas, presume-se que devido à maior prevalência de desproporção céfalo-pélvica leve entre as africanas (11).

Modificações do partograma por Zhang

Em 2002, Zhang e cols. (8) demonstraram que, além de a transição da fase latente para a fase ativa ser mais gradual (curva média do TP tende a ser mais plana, diferindo da curva sigmoide com subida acentuada entre 4-5 cm e desaceleração final) que a observada na curva de Friedman, as mulheres podem entrar na fase ativa em diferentes estágios, (principalmente entre 3 e 5 cm de dilatação) sendo que a velocidade da progressão varia de pessoa para pessoa. Além disso, dos 4 aos 6 cm, a velocidade da dilatação cervical é mais lenta que a historicamente descrita, podendo durar até 10 horas. Ademais, somente após os 6 cm a dilatação cervical ocorre na velocidade relatada por Friedman. Por isso, as distocias

só poderiam ser diagnosticadas a partir dos 6 cm, quando então se iniciaria a fase ativa do TP.

Em 2010, Zhang e cols. (19) apresentaram um estudo retrospectivo multicêntrico, no qual sugeriram não só novos conceitos para progressão “normal” do TP e correção de distocias, mas também confirmaram, independente da paridade, uma evolução mais lenta da dilatação cervical dos 4 aos 6 cm, sendo que, após os 6 cm, a velocidade de dilatação cervical em múltiparas seria maior (1,5 cm/h) que em primigestas (1,3 cm/h). Além disso, estabeleceu novos limites (superiores aos de Friedman em 1 hora) de 3,6 e 2,8 horas, havendo ou não analgesia de parto, respectivamente, independentemente de qualquer progressão da descida fetal.

Modificações do partograma pela OMS

Como parte da “Safe Motherhood Initiative”, lançada em 1987 (13), a OMS, em 1994, produziu e promoveu um partograma com vista a melhorar o manejo do TP e reduzir a morbimortalidade materna e fetal (3). Desde então, a OMS adotou partogramas diferentes, entre eles: fase latente e início da fase ativa aos 3 cm de dilatação (1994) (3) e exclusão da fase latente e início da ativa aos 4 cm de dilatação (2000) (4). Ademais, em 2018, a OMS emitiu novas diretrizes como recomendação para os cuidados durante o TP, denominada “Intrapartum care for a positive childbirth experience” (5). Foi estabelecido que o partograma deve considerar a fase ativa do TP, que consiste em contrações uterinas regulares que causam esvaecimento e dilatação cervical maior que 5 cm; sendo assim, um colo com até 5 cm de dilatação é considerado como fase latente, o que difere do partograma clássico, que considera o início da fase ativa após 3 cm de dilatação. O documento reconhece que cada TP e nascimento são únicos e que as durações tanto do primeiro período (dilatação), quanto do segundo período (expulsão), variam de uma mulher para outra.

Desse modo, o índice de referência anterior para o ritmo de dilatação cervical de 1 cm/h durante a fase ativa do TP (conforme a linha de alerta do partograma) pode não ser realista para algumas mulheres e é impreciso na identificação de risco de resultados adversos de parto. Em outras palavras, um ritmo de dilatação cervical

mais lento, por si só, não deve ser uma indicação rotineira para uma intervenção com o objetivo de acelerar o parto ou o nascimento.

O uso rotineiro do partograma, desse modo, permanece amplamente promovido pela OMS, tendo em vista que, além de simples utilização, quando usado corretamente, facilita o registro (especialmente em equipes multiprofissionais e em turnos com trocas de plantão), diminui intervenções desnecessárias, reduz taxa de cesariana e fornece proteção legal ao profissional.

Em suma, a OMS estabelece que ferramentas padronizadas de monitoramento do TP, incluindo um partograma revisado, precisarão ser desenvolvidas para garantir que todos os profissionais de saúde (1) entendam os conceitos-chave em torno do que constitui progresso normal e anormal do TP e do parto; e (2) apliquem as ferramentas padronizadas.

Críticas ao uso clínico do partograma

Críticas por Zhang

Além de ter feito modificações, Zhang, em 20028, sugeriu que, desde o estudo de Friedman, ocorreram mudanças não só na conduta, desde a admissão da parturiente, como também no aumento ponderal da primigesta contemporânea. Em relação à conduta, por exemplo, o uso de ocitocina para indução e correção de TP nas análises de Friedman era de aproximadamente 9%, enquanto que nas análises de Zhang, de 50%. Analisando a analgesia de parto, tem-se a sedação epidural em aproximadamente 8% das parturientes em 1950, versus 50% delas entre 1992-1996. Quando se observa o uso de fórceps e episiotomia há mais de 50% em Friedman versus 13% em Zhang. Além do mais, Zhang observou que não somente a massa corporal e a idade média materna aumentaram nos últimos 50 anos, como também houve uma redução do tabagismo durante a gravidez (favorecendo aumento do tamanho médio fetal) o que contribuiu para maior tempo de TP (quanto maior o tamanho fetal, maior a fase ativa do TP). Isso também pode explicar, em parte, por que a posição da cabeça do feto parece mais alta na primeira etapa do TP nos dados de Zhang do que na série de Friedman.

Críticas gerais

Existem diversas opiniões a respeito da utilidade do partograma na obstetrícia moderna. As evidências apontam para subutilização do instrumento em países em desenvolvimento, a despeito do conhecimento relatado por profissionais sobre esta ferramenta. No entanto, muitos profissionais defendem que as limitações no uso do partograma existem em função das mudanças no instrumento e das alterações nas definições do TP, levando ao descrédito da ferramenta em questão como padrão (15). Muitos profissionais acreditam na necessidade de uma revisão do partograma e o consideram uma “medicalização” de um processo natural, defendendo o fato de que o TP não é um processo matematicamente calculável e possui variações individuais de normalidade (15).

Em suma, as principais críticas e opiniões conflitantes sobre a utilidade na obstetrícia moderna são que: (a) O partograma de Philpott começa na fase ativa do TP, portanto anormalidades na fase latente não são detectadas (15); (b) não há evidências suficientes para apoiar o uso da linha de alerta do partograma como classificador para detectar mulheres com risco de resultados adversos ao nascimento (5); (c) o partograma se torna irrelevante em meio a tantas variações de TP normal, podendo detectar anormalidades com muito mais frequência do que o real (15); (d) pode haver um progresso individual ainda normal do TP em cada mulher, o que é ignorado em um método que coloca todas as mulheres em um determinado conjunto de taxas de progressão do TP (15).

Críticas por revisões

Uma revisão da Cochrane (18) sugeriu que o uso geral do partograma não impactou significativamente em uma série de resultados especificados. No entanto, os ensaios incluídos foram metodologicamente limitados; conduzidos principalmente em ambientes de alta renda; e podem não ter incluído todos os resultados relevantes (10). Embora o próprio partograma possa ser visto como uma ferramenta simples, muitas vezes ele não é usado como pretendido ou mesmo concluído, o que pode sugerir que

há problemas com a própria ferramenta. A literatura sugere que existe um amplo apoio para o partograma, uma crença de que funciona e uma vontade profissional para que tenha sucesso. Essa contradição levou uma revisão sistemática (10) a tentar responder estas perguntas: (a) o que tem o partograma que funciona (ou não funciona); para quem funciona (por exemplo, parteiras, obstetras, mulheres); e em que circunstâncias (por exemplo, ambiente urbano/rural, país)? (b) Quais são os insumos essenciais necessários para o partograma funcionar?

Cinco teorias relacionadas foram, então, identificadas, consistindo em: aceitabilidade do trabalhador de saúde, suporte do sistema de saúde, sistemas de referência eficazes, recursos humanos e competência do provedor de saúde. As seguintes conclusões foram estabelecidas: o partograma modificado é preferível ao composto (com a fase latente e a fase ativa) em termos de “facilidade de uso”; o partograma e o equipamento necessário para completá-lo precisam estar disponíveis; o partograma deve ser o principal registro do parto, reduzindo a duplicação desnecessária de documentação; deve haver uma política/orientação clara disponível em nível de instalação para referência dos profissionais de saúde; supervisão eficaz por profissionais de saúde/gerentes com treinamento e experiência clínica no uso do partograma é necessária para manter o sucesso da implementação; treinamento regular e atualização devem ser fornecidos para todos os profissionais de saúde que usam o partograma, usando técnicas comprovadas de treinamento eficazes, por exemplo, aplicação multidisciplinar na prática clínica; o treinamento deve incluir compreensão de quando começar o partograma, com base na tomada de decisão nas descobertas e na compreensão do papel; monitoramento e auditoria do partograma na prática, incluindo conclusão, tomada de decisão e encaminhamento de resultados, são recomendados (10).

Outra revisão de estudos qualitativos que explorou as visões e experiências dos profissionais da saúde em relação ao cuidado intraparto, achados da subanálise de atitudes das equipes desses profissionais em relação ao uso do partograma evidenciam pobre disponibilidade de equipamentos, níveis de equipe inadequados, falta de políticas claras para o seu uso, conhecimento limitado e

treinamento inadequado (portanto falta de confiança para usar a ferramenta) como potenciais barreiras para o uso do partograma, particularmente em cenários com poucos recursos. Ainda, afirmam que pressões de carga de trabalho com frequência levavam à conclusão retrospectiva e/ou registros inconsistentes, especialmente quando as pacientes já chegavam em TP avançado. Em algumas instâncias, os profissionais se sentiam compelidos a completar o partograma por medo de reprimenda. Enfim, profissionais da saúde em geral concordam que o partograma é útil para monitorar a progressão do TP (especialmente como indicador de referência), mas aceitação de benefício não necessariamente se traduz em uso prático (20).

Conclusão

Por sua natureza, o partograma é uma intervenção complexa, que conta com uma série de fatores para o seu uso eficaz, incluindo a interação entre relações causais, comportamentos e resultados. Nesse contexto, pode-se inferir, após a leitura dos estudos mencionados anteriormente, que o desfecho, ou seja, o parto vaginal, é mais importante que o tempo total de TP em primigesta, pois se sabe que o risco para gestações subseqüentes aumenta quando há incisão uterina prévia. Devemos, pois, evitar a cesariana em uma nulípara (sem risco de intercorrência) que está evoluindo, mesmo que lentamente, para parto vaginal, cujo feto tem apresentação cefálica e BCFs normais.

Além do padrão de progressão do TP diferir da curva de Friedman na obstetrícia contemporânea, os critérios diagnósticos para distúrbios de prolongamento e parada podem estar sendo muito rigorosos em mulheres nulíparas, já que, assim como condutas admissionais, massa corporal e idade materna são diferentes das observadas há cinquenta anos. O tempo de TP também não é um processo matematicamente calculável e possui variações individuais de normalidade, não devendo ser visto apenas sob a ótica matemática.

Sendo assim, entende-se que, no contexto em que foi primeiramente aplicada, era de fato indicado seguir rigorosamente a cervicografia (menor tempo para um TP). Estes critérios, no

entanto, muitas vezes não se justificam atualmente, principalmente nos contextos em que dispomos de hospitais de alta complexidade (em que o intervalo de 4h de deslocamento não seria o mesmo necessário da aplicação inicial). Além disso, possuímos mais recursos para acompanhar tanto os BCFs, quanto a evolução e riscos da gestante, os quais são uma boa referência para decidir por uma intervenção, ou não.

Barreiras e facilitadores para o uso de partogramas foram considerados, fornecendo alguns insights sobre os problemas, que podem impactar a eficácia do partograma. No entanto, enquanto isso aumenta a compreensão dos problemas enfrentados pelo partograma, não explica adequadamente o que é necessário para que a ferramenta seja clinicamente eficaz. É necessário maior profundidade de compreensão do contexto e do mecanismo de uso do partograma para determinar se pode e como pode atingir seu potencial.

Referências

1. Friedman E. The graphic analysis of labor. Am J Obstet Gynecol 1954.
2. Vasconcelos, K.L. Partograma: aplicação de instrumento no processo parturitivo. [dissertação]. Goiânia: Faculdade de Enfermagem/ UFG. 2009.
3. World Health Organisation. World health organisation partograph in management of labour. World health organisation maternal health and safe motherhood programme. Lancet. 1994.
4. World Health Organisatio. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: WHO. 2000.
5. World Health Organisatio. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. 2018.
6. ACOG/SMFM, Aaeron B, Cahill, A. Obstetric Care Consensus. Safe prevention of the primary cesarean delivery. 2014.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal. Brasília, DF, mar 2016.
8. Zhang J, Troendle JF, Yancey MK. Reassessing the labor curve in nulliparous women. Am J Obstet Gynecol. 2002.

9. Bryant Allison. Committee Opinion Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas. 2017.
10. Bedwell C, Levin K, Pett C, Lavender DT. A realist review of the partograph: when and how does it work for labour monitoring?. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017.
11. Philpott RH, Castle WM. Cervicographs in the management of labor in primigavidae. I. The alert line for detecting abnormal labour. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1972.
12. Philpott RH, Castle WM. Cervicographs in the management of labor inprimigavidae. II. The action line and treatment abnormal labour. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1972.
13. Mahler H. The safe motherhood initiative: a call to action. *Lancet* 1987.
14. Rocha, Ivanilde Marques da Silva *et al*. O Partograma como instrumento de análise da assistência ao parto. 2009.
15. Choudhary A, Tanwar M. Partogram and its relevance in modern obstetrics. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2019.
16. Martins-Costa, Sérgio H *et al*. Rotinas em Obstetrícia. 7a Ed. - Porto Alegre: Artmed, 2017. e-PUB.
17. Leal, Maria do Carmo *et al*. Intervenções obstétricas durante o trabalho de parto e parto em mulheres brasileiras de risco habitual. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 30, supl. 1, p. S17-S32, 2014.
18. Lavender T, Hart A, Smyth RMD. Effect of partogram use on outcomes for women in spontaneous labour at term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013.
19. Zhang J, Landy HJ, Branch DW, Burkaman R, Haberman S, Gregory KD *et al*. Contemporary Patterns of Spontaneous Labor with Normal Neonatal Outcomes for the Consortium on Safe Labor. *Obstet Gynecol*. 2010.
20. Downe S, Finlayson K, Thomson G, Hall-Moran V, Feeley C, Oladapo OT. WHO recommendations for interventions during labour and birth: qualitative evidence synthesis of the views and experiences of service users and providers. 2018 (unpublished).

Pré-Natal: um panorama dos obstáculos encontrados no Brasil

*Guilherme Cristianetti Frison
Isadora Valério Anastácio
Julia Andressa Tessari
Júlia Marrone Castanho
Lucas Augusto Hauschild
Bárbara Luiza Bernardi
Alberto Mantovani Abeche*

A assistência pré-natal adequada é elemento fundamental para prevenção de eventos indesejáveis e para detecção precoce de patologias maternas e fetais, permitindo um desenvolvimento saudável do bebê e reduzindo os riscos da gestante. A identificação e o manejo de condições clínicas, de fatores sociodemográficos e de fatores comportamentais de risco são componentes essenciais de um pré-natal de sucesso. Muitos estudos confirmam a associação da assistência pré-natal com menor grau de morbimortalidade materna e infantil, e são notados avanços na cobertura pré-natal brasileira ao longo dos anos. No entanto, ainda é observada uma série de desafios no Brasil.

No presente texto, objetivamos sintetizar os principais problemas encontrados na assistência pré-natal brasileira, através de uma revisão narrativa, destacando-se dificuldades relacionadas às características das populações, falhas diretas na execução do pré-natal e impasses de gestão e administração da saúde pública. Para isso, primeiramente, abordaremos de forma breve as recomendações do Ministério da Saúde (1) para um pré-natal adequado, e, posteriormente, exploraremos cada uma das dificuldades mencionadas.

Métodos

Realizamos uma pesquisa no Portal de Periódicos CAPES e no portal Scielo, buscando por “pré-natal”, e selecionamos artigos

relacionados ao tópico de interesse da revisão. O portal PubMed também foi utilizado, com a busca por “prenatal” e “Brasil”. No total, foram selecionados 38 artigos. Após termos obtido a coletânea inicial, realizamos uma nova seleção, mais criteriosa, a partir da leitura de textos completos. Assim, foram excluídos aqueles que não apresentaram relação com o assunto de interesse ou que julgamos de menor relevância para a nossa revisão.

A partir da leitura dos artigos selecionados, de acordo com os dados obtidos, elencamos as principais falhas do pré-natal no Brasil. A análise de cada um dos problemas arrolados foi realizada com base nos artigos pré-selecionados e em novos artigos complementares. Nesta etapa, foram incluídos cinco novos artigos.

O pré-natal adequado no Brasil

Objetivamente, o Ministério da Saúde (1) preconiza que a assistência pré-natal compreenda uma primeira consulta realizada em até 120 dias de gestação e um número mínimo seis consultas, preferencialmente uma no primeiro, duas no segundo e três no terceiro trimestre de gestação.

Exames laboratoriais básicos e exame físico obstétrico também são obrigatoriedades. Os exames laboratoriais de rotina necessários incluem: tipagem sanguínea, hemoglobina e hematócrito, oferta de teste anti-HIV (vírus da imunodeficiência humana), sorologia para HBV (vírus da hepatite B), sorologia para toxoplasmose, glicemia de jejum, sorologia para sífilis e exame de urina tipo 1. O exame físico obstétrico compreende pesagem, medida de estatura, aferição da pressão arterial, medida da altura uterina, detecção de edema, identificação da situação e apresentação fetal e ausculta dos batimentos cardíofetais.

Também deve ser efetuado preenchimento de instrumentos de registro: prontuário e cartão da gestante. O calendário vacinal da gestante deve ser averiguado e atualizado se necessário, com reforço de vacina antitetânica para mulheres já imunizadas. Ademais, devem ser pesquisados fatores de risco durante as consultas, e, de acordo com eles, o pré-natal será individualizado.

É papel do médico ou enfermeiro nas consultas de pré-natal identificar gestações de risco e encaminhar essas pacientes para centros de referência. Além disso, na construção da qualidade da atenção pré-natal, está implícita a valorização do acolhimento da mulher e de seus sentimentos frente à gestação.

Dificuldades relacionadas às características da população

A significativa heterogeneidade observada na composição da população brasileira tem reflexos sobre a adequação do pré-natal. São encontradas disparidades socioeconômicas, raciais, regionais, associadas ao nível de escolaridade e relacionadas à participação em programas governamentais de complementação de renda.

A disparidade racial

O racismo impacta em todos os aspectos da vida daqueles que o sofrem, incluindo a saúde da gestante e do bebê. Foi realizado um estudo em 2005 no município do Rio de Janeiro (2) que trouxe dados alarmantes quanto ao pré-natal e às diferenças raciais entre as gestantes: uma situação persistentemente desfavorável das mulheres pretas e pardas em relação às brancas. Puérperas adolescentes estão mais concentradas entre negras (24,5%) e pardas (22,3%) em comparação com as brancas (16,3%). Quanto ao nível educacional, pardas e negras apresentaram menor tempo de estudo e menor percentual de ensino superior completo (1,3% das negras e 2,8% das pardas, em comparação com 13,1% das brancas). Quanto à ocupação das gestantes, 44,3% das brancas possuem trabalho remunerado, em contraste com 32,0% das negras e pardas. Mulheres negras vivem menos com os pais de seus bebês (75,6%) em comparação com pardas (83,1%) e brancas (86,6%). Gestantes negras se mostraram mais propensas a sofrerem agressão física durante a gravidez (5,1%) e a procurarem maneiras de interromper a gestação (9,1%) – mais que o dobro observado entre brancas. Quanto a fatores de risco na gravidez (tabagismo, hipertensão, sífilis), as negras foram mais expostas. Em relação ao pré-natal e assistência médica, os indicadores continuam desfavoráveis às puérperas negras: pior índice de adequação do pré-natal, maior peregrinação (31,8%), atendimento predominantemente público (58,9% SUS e 29,6% conveniados com SUS) e menor acesso à anestesia no parto vaginal (21,8%). Mesmo excluindo o fator escolaridade, as negras continuaram com indicadores piores do que as brancas.

Um estudo de abrangência nacional de 2017 (3) confirmou algumas características das gestantes brasileiras negras e pardas

em relação às brancas: aquelas predominam nas regiões Norte e Nordeste, entre adolescentes, entre mulheres com menos anos de estudo, entre pertencentes a classes econômicas menos favorecidas (D e E) e nas entre as puérperas com número elevado de partos anteriores (3 ou mais). As gestantes negras foram as mais atendidas em hospitais públicos, as com menor vínculo a maternidades, as com maior ausência de acompanhantes, as que possuíram maior risco de pré-natal inadequado e as com menos orientação sobre o parto e suas complicações. Assim como observado no estudo anterior, gestantes negras também receberam menos anestesia local quando realizada a episiotomia.

Outro estudo nacional de base hospitalar de 2015 (4) corrobora com a conclusão dos estudos citados anteriormente: a menor adequação ocorreu no grupo de mulheres de pele preta ou parda. Há maior ocorrência de desfechos negativos perinatais nesse grupo de gestantes, materializados em índices de mortalidade materna, mortalidade neonatal e de transmissão vertical do HIV. Mesmo com ajuste socioeconômico, há maior chance de inadequação do pré-natal em mulheres negras em comparação com as brancas, mostrando que a questão racial é um indicador independente da saúde dessas mulheres.

Outros dois estudos selecionados mostraram resultados condizentes com os anteriores – um realizado com base na pesquisa Nascer no Brasil (5) e outro, mais recente, publicado em 2019, de abrangência estadual, no Estado do Rio Grande do Sul (6) .

A disparidade socioeconômica

A desigualdade socioeconômica continua sendo um grande obstáculo na cobertura pré-natal brasileira. Considerando como critérios apenas o número de consultas e o início precoce do pré-natal, pode-se afirmar que houve redução na disparidade entre categorias extremas de renda no Brasil. No entanto, quando são levados em conta cuidados mais elaborados, como exames laboratoriais básicos, há alcance muito maior às puérperas mais ricas (6) .

De acordo com estudo realizado no Rio Grande do Sul em 2019 (6) , em relação ao critério proposto por Silveira et al. (7) , que considera o número de consultas pré-natais, a idade gestacional de início do acompanhamento e a realização de alguns exames (dois

exames qualitativos de urina, um hemograma e uma sorologia para sífilis), a disparidade entre categorias extremas de renda familiar aumentou em 164% (de 5,6 pontos percentuais para 14,8 pontos percentuais, $p < 0,001$) de 2007 a 2016. Nesse sentido, os autores sugerem que haja priorização de oferta de cuidado a gestantes de pior renda familiar.

A partir do estudo de uma coorte no nordeste brasileiro (8), cuja taxa de inadequação do pré-natal foi de 60,2%, é possível observar que as falhas se associam principalmente a fatores relacionados à renda. Nessa pesquisa, o conteúdo da assistência pré-natal foi classificado como inadequado quando não atendeu aos critérios do Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento, que inclui o início precoce, o número mínimo de consultas, os exames laboratoriais básicos, a vacinação antitetânica e os procedimentos obstétricos. O pré-natal inadequado foi associado à classe econômica C (RP = 1,39; IC 95% = 1,26-1,55; $p < 0,001$), às classes econômicas D e E (RP = 1,60; IC 95% = 1,43-1,79; $p < 0,001$), à ocupação da mãe não qualificada ou à mãe desempregada (RP = 1,24; IC 95% = 1,11-1,37; $p < 0,001$), à escolaridade de 5-8 anos (RP = 1,12; IC 95% = 1,06-1,19; $p < 0,001$) e de 0-4 anos (RP = 1,13; IC 95% = 1,01-1,26; $p < 0,001$), bem como ao atendimento no serviço público (RP = 1,75; IC 95% = 1,54-2,00; $p < 0,001$).

Em outro estudo (9), a participação no programa Bolsa Família associou-se a um menor índice de testagem para sífilis e HIV durante o atendimento pré-natal (RP = 1,21; IC 95% 1,07-1,36; $p < 0,001$ e RP = 1,43; IC 95% 1,19-1,72; $p < 0,001$, respectivamente). Por outro lado, receber tal auxílio se relacionou a um maior número de consultas (RP = 0,80; IC 95% 0,72-0,88; $p < 0,001$). Isso sugere que, apesar de o programa aumentar o acesso das gestantes ao pré-natal, existem disparidades entre as unidades básicas de saúde quanto ao acesso aos testes básicos.

Esses resultados demonstram iniquidade da assistência pré-natal, evidenciando que mulheres de pior condição socioeconômica foram as que mais buscaram assistência no sistema público de saúde, mas também foram as que receberam cuidados de menor qualidade. Por outro lado, mulheres de classes econômicas altas, que, em sua maioria, efetuaram pré-natal no sistema privado, obtiveram assessoramento mais adequado.

Falhas diretas na execução do pré-natal

Diagnóstico da gravidez

O atraso no diagnóstico da gravidez foi apontado por Viellas et al. (5) como a principal causa de atraso na primeira consulta pré-natal, correspondendo a 46,6% ($p < 0,001$) dos casos. Desconhecer que estava grávida foi o motivo relatado com mais frequência, inclusive em mulheres de maior risco reprodutivo, com desfechos negativos em gestações anteriores, nas quais é fundamental um diagnóstico e início de acompanhamento precoces, tornando esses dados ainda mais alarmantes. Portanto, dificuldades diagnósticas exercem um efeito direto sobre a execução adequada das etapas do pré-natal.

Domingues et al. (10) verificaram que o início tardio e, portanto, o diagnóstico tardio, afetaram a adequação do número de consultas. A proporção de gestantes com número adequado de consultas é muito menor entre aquelas com início do pré-natal depois da 16ª semana gestacional.

De acordo com Ruschi et al. (11), "a articulação da equipe de saúde por meio de treinamentos em serviço, intervenções conjuntas, discussões de casos, reuniões de equipe e elaboração de projetos terapêuticos singulares sensibiliza os profissionais das equipes de saúde da família para que ofereçam um olhar e uma escuta qualificados, favorecendo o diagnóstico da gravidez e o início mais precoce do pré-natal". A disponibilidade dos testes rápidos de gravidez na rede pública para toda usuária com história de atraso menstrual superior a 15 dias, conforme preconizado pelo Departamento de Atenção Básica do Ministério da Saúde (1), facilita a captação precoce das gestantes. Nesse sentido, em conformidade com Viellas et al. (5), a alta taxa de puérperas cujo pré-natal não foi iniciado precocemente pelo não conhecimento de que estavam grávidas aponta para dificuldades no diagnóstico da gravidez e a necessidade de tornar mais fácil o acesso das mulheres a métodos diagnósticos, especialmente os de resultado imediato.

Registro no cartão de pré-natal

Segundo o Ministério da Saúde (1), para uma assistência pré-natal efetiva, deve-se procurar garantir a realização do cadastro da gestante, após confirmada a gravidez, por intermédio do

preenchimento da ficha de cadastramento do SisPreNatal (sistema online de cadastramento e acompanhamento da gestante) ou diretamente no sistema para os serviços de saúde informatizados. Também deve ser fornecido e preenchido o Cartão da Gestante, que deve conter os principais dados de acompanhamento da gestação, sendo importante para a referência e contrarreferência. O cartão deve ser verificado e atualizado a cada consulta pelo médico, sendo fundamental que a gestante sempre o tenha em mãos. Durante a gravidez, as condutas e os achados diagnósticos sempre devem ser registrados no Cartão da Gestante.

O Ministério da Saúde (1) ainda deixa claro que devem constar explicitamente no Cartão da Gestante o nome do hospital de referência para o parto e informações relativas às intercorrências durante a gestação. Se, no decorrer da gestação, surgir alguma situação que caracterize risco gestacional, com potencial necessidade de mudança do hospital de referência, isso também deve ser registrado no cartão. Essa informação é considerada fundamental para que a mulher e seu companheiro ou familiares possam reivindicar o direito de atendimento na respectiva unidade de saúde.

Em suma, todos os procedimentos, testes, avaliações de risco ou qualquer intercorrência durante a gravidez devem constar no cartão, de modo que haja um registro completo que possa ser consultado em casos de emergência ou simplesmente durante o acompanhamento usual do pré-natal. O cartão é, portanto, a principal forma de comunicação entre as equipes de assistência com os profissionais que realizarão o parto. Apesar de sua importância, muitas vezes o preenchimento é inadequado ou as gestantes não o trazem no dia do parto.

De acordo com Viellas *et al.* (5), embora mais de 90% ($p=0,130$) das puérperas tenham informado que receberam o cartão de pré-natal durante seu acompanhamento, apenas 72,1% ($p<0,001$) o apresentaram na admissão hospitalar para o parto. Mais de 80% ($p<0,001$) dos cartões analisados continham registro da primeira rotina de exames (glicemia e exame de rotina de urina), mas o registro da segunda glicemia só foi observado em 39,2% ($p<0,001$) dos casos. As regiões Norte e Nordeste apresentaram a proporção mais baixa de registro de todos os exames. A taxa nacional de preenchimento do segundo exame foi menor que 40%.

Em um estudo desenvolvido no Sistema Único de Saúde do Rio de Janeiro, Vettore *et al.* (12) constataram que menos da metade dos cartões de pré-natal tinha registro do teste para HIV (46,8%) e ultrassonografia no primeiro trimestre (42,7%). Nenhum dos resultados teve valor “p” significativo.

Para ilustrar ainda mais as dificuldades e disparidades no registro do cartão de pré-natal, Neto *et al.* (13), estudo conduzido no SUS da Região Metropolitana da Grande Vitória, mostraram dados preocupantes. O primeiro registro de realização de exames laboratoriais diagnósticos nos cartões foi classificado como ruim e, observando-se a repetição desses exames, todos, sem exceção, apresentaram nível de registro classificado como muito ruim.

Orientações para o parto e para a amamentação

De acordo com o Ministério da Saúde (1), é importante que haja um intercâmbio de informações e vivências entre a gestante e o profissional de saúde, a fim de promover a compreensão do processo de gestação. Porém, em Viellas *et al.* (5), observou-se que muitas dessas orientações não são fornecidas às gestantes de diferentes regiões do país.

Com relação à orientação para início do trabalho de parto, quase metade das gestantes (49,5%; $p=0,002$) não receberam nenhuma informação, na média nacional. Nesse tópico, a região em que mais se cumpriu essas orientações foi a Sul, com 57,5% ($p=0,002$).

Na questão do aleitamento materno, na média nacional, 64% ($p<0,001$) das mulheres referiram ter recebido informações acerca do tema. Além disso, as apenas 41,1% ($p=0,02$) das mulheres relataram ter recebido orientações sobre práticas benéficas para o trabalho de parto. A baixa proporção de orientações recebidas na assistência pré-natal mostra a ineficiência do sistema de saúde, em alguns pontos, em preparar de forma adequada a gestante para o parto e para a amamentação. Destaca-se, então, a necessidade de melhorar a comunicação médico-paciente.

Início tardio e número de consultas inadequado

O início precoce do pré-natal é recomendado pela OMS (Organização Mundial da Saúde) e pelo Ministério da Saúde

(1), pelo fato de que muitos agravos e situações de risco devem ser identificados e tratados desde o começo da gravidez. São exemplos: potencial: transmissão da sífilis e HIV, diagnóstico de gravidez tubária, manejo da hipertensão arterial e do diabetes, além de controle da anemia (4). Os principais fatores de início tardio da assistência no Brasil são: a dificuldade diagnóstica da gravidez (46,6%), questões pessoais (30,1%) e barreiras de acesso (23,2%) (5).

Com base nos dados da pesquisa Nascer no Brasil, realizada entre 2011 e 2012, Viellas *et al.* (5) publicaram resultados sobre o panorama do pré-natal no país. Um dos fatores analisados foi a realização do pré-natal de forma precoce: 75,8% ($p < 0,001$) das gestantes iniciaram as consultas antes da 16ª semana. Um percentual ainda menor compareceu a todas as consultas mínimas preconizadas. Menores índices de início precoce de assistência médica foram observados nas regiões Norte e Nordeste, nas gestantes negras e pardas, com menos anos de estudo, desacompanhadas pelo parceiro, com maior número de gestações prévias, com gravidez indesejada, insatisfeitas com a gravidez atual e que tentaram interrompê-la.

Outros dois estudos nacionais (4,14) verificaram que apenas pouco mais da metade das gestantes começaram seu pré-natal ainda no primeiro trimestre de gravidez, resultando em menor número de consultas e grau de adequação da assistência (4). Gestantes com intercorrências procuraram antes uma assistência médica do que aquelas sem (14). Em ambos os estudos, as gestantes com pré-natal tardio pertenciam ao grupo com menor acesso à saúde.

Há também um estudo comparativo da assistência pré-natal em quatro países de baixa e média renda (15), sendo o Brasil um deles. Utilizando dados da coorte de Pelotas (RS) de 1982, mostrou-se que um pouco mais da metade das gestantes começaram o pré-natal no primeiro trimestre, havendo associação positiva entre a realização adequada do pré-natal (início precoce e maior número de consultas) e desfechos positivos na altura e no rendimento escolar da criança (15).

O cumprimento do número mínimo de 6 consultas de pré-natal preconizadas pelo Ministério da Saúde (1), não é a realidade de todas as gestantes brasileiras, embora a porcentagem de mulheres

que atingem essa meta seja bastante significativa. O estudo de Viellas *et al.* (5) mostrou que 73,1% ($p < 0,001$) das gestantes realizaram 6 consultas ou mais. Estudo de Goudard *et al.* (1), semelhante: a adequação do número de consultas por idade gestacional foi observada em 66% das gestantes. Em Viellas *et al.* (5), é observado o nível de disparidade entre as regiões do Brasil: enquanto na região Sudeste, 79,7% ($p < 0,001$) compareceram a no mínimo seis consultas, na região Norte essa taxa foi de apenas 57,3% ($p < 0,001$).

Quanto à faixa etária das gestantes, foi visto que há um aumento progressivo no número de consultas quanto maior for a idade da mãe: entre as com 35 anos ou mais, aquelas que tiveram pelo menos 6 consultas somaram 79,4%; já entre as mais jovens, esse número foi decaindo: entre 20-34 anos, a porcentagem foi de 75,2%; 15-19 anos, 62,4%; e, entre as adolescentes de 10 a 14 anos, foi de apenas 51,7% ($p < 0,001$).

Portanto, percebe-se que, apesar de a cobertura da assistência pré-natal no Brasil ser praticamente universal, a adequação dessa assistência é ainda bastante desigual entre as gestantes de acordo com a região no Brasil, a classe social, o nível educacional, a cor da pele e outras características.

Exames complementares

Como citado anteriormente, mesmo quando as consultas de pré-natal são iniciadas precocemente e em quantidade adequada, ainda assim há grande defasagem no que tange à realização de exames laboratoriais (6). Com base em estudo realizado no Rio Grande do Sul em 2019 (6), considerando-se apenas o início e o número de consultas, é verificado que em 81% ($p < 0,001$) das gestações obteve-se pré-natal adequado. No entanto, quando a análise é feita com base nos critérios de Silveira *et al.* (7), que englobam exames complementares, observa-se adequação do pré-natal em apenas 55% ($p < 0,001$) das participantes.

É importante observar que, nesse estudo, a adequação do pré-natal é medida por critérios que não abrangem todos os exames laboratoriais preconizados pelo Ministério da Saúde (1). Portanto, é possível inferir que, se o pré-natal fosse avaliado

como adequado apenas quando contivesse todos os elementos obrigatórios, a porcentagem de adequação seria ainda menor. Desse modo, é importante que estudos futuros abranjam com maior totalidade os parâmetros preconizados pelo Ministério da Saúde (1). Assim, será possível uma visão mais fidedigna da adequação do pré-natal.

Impasses de gestão e administração da saúde pública e as suas consequências

As desigualdades regionais

Nascer no Brasil foi uma pesquisa nacional de base hospitalar realizada entre 2011 e 2012, que incluiu 19.117 mulheres com pagamento público do parto (5). Leal et al., 2020 (14), com base nesta pesquisa, expõem a persistência de desigualdades regionais, barreiras no acesso e inadequação da atenção pré-natal, contribuindo para resultados adversos para os recém-nascidos.

A proporção de mulheres sem nenhuma assistência pré-natal foi 60% ($p < 0,001$) maior no Norte que a média nacional. As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste tiveram maior prevalência de mulheres com início precoce do pré-natal, e a Sudeste, a maior cobertura de mulheres com pelo menos seis consultas de pré-natal. Nas regiões Norte e Nordeste, a frequência de partos entre adolescentes, mulheres de baixa escolaridade e de menor nível econômico foi maior que na região Sudeste.

Assim, evidencia-se a importância de estratégias públicas para garantir o fornecimento de recursos suficientes e corretamente distribuídos, bem como fiscalização adequada acerca da sua utilização, objetivando proporcionar maior qualidade do serviço pré-natal às diversas regiões do país.

Peregrinação da gestante

Em se tratando do atendimento obstétrico, mesmo pequenas demoras podem gerar grandes danos. O modelo teórico de três demoras, conhecido como *three delays model*, as classifica em: fase I, a demora na decisão de procurar cuidados; fase II, a demora em chegar a uma unidade de cuidados adequados; e fase III, a demora

em receber os cuidados adequados na instituição de referência (17). Quando uma mulher peregrina por mais de um serviço de saúde, certamente estamos diante das fases II e III. A vinculação da gestante ao local do parto previne a peregrinação na busca de atenção hospitalar durante o trabalho de parto.

A peregrinação foi avaliada em um estudo sobre assistência pré-natal na rede pública de 2020 (14). Mostrou-se que aproximadamente metade das mulheres foram vinculadas à maternidade durante o pré-natal. Mais de 90% das mulheres na região Sul tiveram parto na maternidade indicada (91,0%; valor $p < 0,001$); por outro lado, o Nordeste foi a região com menor número de partos nas maternidades vinculadas (76,3%; valor $p < 0,001$). Em torno de 23,5% das mulheres no Brasil sofreram a peregrinação, sendo ainda maior no Nordeste (33,1%; valor $p < 0,001$). Assustadoramente, 3,8% (valor $p < 0,001$) das gestantes do estudo peregrinaram por dois hospitais antes de efetivamente obterem atendimento. Além disso, mostrou-se relação da peregrinação com quase todos os desfechos neonatais negativos avaliados, incluindo Apgar com escore inferior a 8 avaliado cinco minutos após o nascimento, com razão de chances de 1,56 (IC 95% 1,19–2,03; $p < 0,001$).

A elevada incidência de peregrinação pode ser mitigada através de coordenação e integralidade do cuidado à gestante. Nesse sentido, o aprimoramento do sistema eletrônico do SUS e sua adequada utilização pelas diferentes instituições têm papéis fundamentais. Ressalta-se, também, a importância da comunicação médico-paciente efetiva, pois esse fator primordial pode garantir um direcionamento mais eficaz, em momento de necessidade.

Ausência de estrutura física

Uma das grandes barreiras na execução da assistência pré-natal igualitária e de qualidade no Brasil é a precariedade de estrutura física nas unidades de atendimento. No estudo de Da Luz *et al.* (18), observou-se que alguns critérios estruturais se mostraram bastante deficientes. Os critérios mais satisfatórios foram aqueles relacionados às equipes para assistência ao pré-natal: mais de 75% delas foram classificadas como adequadas por contarem com equipe mínima de atenção básica. Resultado positivo também foi observado quanto à disponibilidade de instrumentos em condições

de uso, de exames laboratoriais essenciais, de insumos direcionados à saúde da mulher e de material impresso.

Por outro lado, observou-se que menos da metade das unidades tinham disponíveis vacinas como influenza sazonal, hepatite B e tipo adulto dT) (43,5%); outros insumos como agulhas, ataduras, EPI, etc) (28,1%) e medicamentos essenciais (28,3%) em quantidade suficiente. Os piores resultados foram os observados para o ambiente clínico e presença de testes rápidos. Apenas 8,8% das unidades contavam com estrutura física apropriada ao número de equipes (farmácia, consultório de enfermagem ou médico, salas de procedimento, etc. Além disso, somente 1,6% tinham disponíveis todos os testes rápidos (sífilis, HIV, gravidez). Também foi avaliada a infraestrutura das unidades básicas quanto a barreiras arquitetônicas e de estrutura e processo para pessoas portadoras de alguma deficiência física. Viu-se que acessibilidade visual/auditiva está presente em apenas 4,8% e acessibilidade para cadeirante é quase inexistente: apenas 1,4% das unidades.

Esses dados demonstram a precariedade estrutural em diversos aspectos importantes para a realização do atendimento à gestante, além de evidenciarem a inexistência de adaptações para acessibilidade de pacientes com alguma necessidade especial. São necessárias iniciativas governamentais para melhorar esse quadro, de forma a possibilitar atenção integral e satisfatória na assistência pré-natal.

Incongruência no local de manejo de gestações de alto e de baixo risco

É fundamental que o parto de gestantes de alto risco seja feito em hospitais com estrutura adequada, de forma que complicações possam ser manejadas adequadamente e de modo que seja garantida a segurança da mãe e do bebê. A classificação de risco deve ser realizada durante o acompanhamento pré-natal, com alocação da gestante para um local de parto pré-determinado que seja no mínimo adequado ao seu risco gestacional. Idealmente, todos os partos deveriam ser realizados em hospitais dotados de recursos mais avançados – como UTI –, pois nenhum parto é livre de consequências graves, apesar de sua classificação de risco. Contudo, devido às limitações do sistema de saúde, não são todos os hospitais

que possuem esse tipo de infraestrutura, sendo necessário, portanto, haver uma distribuição coerente do local de parto entre as gestantes. Nesse sentido, gestantes de alto risco devem ser encaminhadas para hospitais com estruturas mais avançadas, e gestantes de baixo risco podem ter o seu parto realizado em hospitais que dispõem de menos recursos de atendimento.

Infelizmente, muitas vezes essa distribuição não ocorre corretamente. Bittencourt *et al.* (19) realizaram uma análise da distribuição de mulheres classificadas com risco obstétrico pelo escore de adequação do hospital em que foram atendidas. Esse escore leva em conta disponibilidade de UTI, medicações disponíveis, equipamentos de emergência obstétrica e serviços de suporte. O estudo incluiu apenas hospitais públicos e mistos. Constatou-se que apenas 34,8% ($p < 0,001$) dos hospitais foram classificados como adequados para atendimento de gestantes de alto risco, e menos da metade das mulheres consideradas como tendo risco obstétrico tiveram seu atendimento realizado nesses hospitais com UTI e estrutura adequada.

Por outro lado, esse mesmo estudo mostrou que nos hospitais públicos das regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste houve um valor reverso de 52,1% ($p < 0,001$) de mulheres de baixo risco gestacional sendo admitidas em hospitais com estruturas mais avançadas, como UTI. A nível nacional, 55% ($p < 0,001$) das mulheres brasileiras de baixo risco gestacional tiveram seu parto realizado em hospitais com UTI. Essa incongruência entre risco gestacional e adequação do hospital de atendimento representa um perigo para muitas gestantes de alto risco e uma incoerência nos gastos com recursos de saúde.

Conclusão

O Brasil é um país de dimensões continentais. Dessa forma, a avaliação da atenção pré-natal não pode ser realizada de maneira única. Cada região representa uma realidade ímpar, contando com atributos específicos, sejam eles positivos ou negativos. Assim, a melhor maneira de mitigar as dificuldades relacionadas ao atendimento à gestante é, primeiramente, analisar criteriosamente os principais problemas observados em cada região, ou mesmo microrregião. Somente após a determinação das prioridades específicas tornar-se-á possível uma intervenção eficaz e custo-

efetiva, de modo a maximizar os benefícios à população e o aproveitamento dos recursos públicos. Houve grandes avanços nos últimos anos, mas ainda existe uma série de elementos a serem otimizados, e isso exige uma avaliação cuidadosa e um esforço direcionado por parte das autoridades competentes.

Referências

1. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada. Manual técnico/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
2. Leal, Maria do Carmo; Gama, Silvana Granado Nogueira da; Cunha, Cynthia Braga da. Racial, sociodemographic, and prenatal and childbirth care inequalities in Brazil, 1999-2001. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 39, n. 1, p. 100-107, Jan. 2005.
3. Leal, Maria do Carmo et al . A cor da dor: iniquidades raciais na atenção pré-natal e ao parto no Brasil. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, v. 33, supl. 1, e00078816, 2017.
4. Domingues RMS, Viellas EF, Dias MAB, Torres JA, Theme-Filha MM, Gama SGN, et al. Adequação da assistência pré-natal segundo as características maternas no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37(3):140-7.
5. Viellas, Elaine Fernandes et al. Assistência pré-natal no Brasil. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, v. 30, supl. 1, p. S85-S100, 2014.
6. Saavedra JS, Cesar JA, Linhares AO. Assistência pré-natal no Sul do Brasil: cobertura, tendência e disparidades. *Rev. Saúde Pública*. 2019; 53:40.
7. Silveira DS, Santos IS, Costa JSD. Atenção pré-natal na rede básica: uma avaliação da estrutura e do processo. *Cad Saúde Pública*. 2001;17(1):131-9.
8. Goudard MJF, Simões VMF, Batista RFL. Inadequação do conteúdo da assistência pré-natal e fatores associados em uma coorte no nordeste brasileiro. 2015.
9. Freitas CHSM, Forte FDS, Roncalli AG, Galvão MHR, Coelho AA, Dias SMF. Factors associated with prenatal care and HIV and syphilis testing during pregnancy in primary health care. *Rev Saúde Pública*. 2019;53:76
10. Domingues, Rosa Maria Soares Madeira et al . Avaliação da adequação da assistência pré-natal na rede SUS do Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro* , v. 28, n. 3, p. 425-437, Mar. 2012 .
11. Ruschi, Gustavo Enrico Cabral et al . Determinantes da qualidade do pré-natal na Atenção Básica: o papel do Apoio Matricial em Saúde da Mulher. *Cad. saúde colet., Rio de Janeiro* , v. 26, n. 2, p. 131-139, jun. 2018 .

12. Vettore, Marcelo Vianna et al . Avaliação da qualidade da atenção pré-natal dentre gestantes com e sem história de prematuridade no Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro, Brasil. Rev. Bras. Saude Mater. Infant., Recife , v. 13, n. 2, p. 89-100, June 2013 .
13. Santos Neto, Edson Theodoro dos et al . O que os cartões de pré-natal das gestantes revelam sobre a assistência nos serviços do SUS da Região Metropolitana da Grande Vitória, Espírito Santo, Brasil?. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 28, n. 9, p. 1650-1662, Sept. 2012 .
14. Leal MC, Esteves-Pereira AP, Viellas EF, Domingues RMSM, Gama, SGN. Assistência pré-natal na rede pública do Brasil. Rev Saúde Pública. 2020; 54:8.
15. Liu, Xiaoying et al. Prenatal care and child growth and schooling in four low- and medium-income countries. PLoS One. 2017, 12(2): e0171299.
16. Goudard, Marivanda Julia Furtado et al . Inadequação do conteúdo da assistência pré-natal e fatores associados em uma coorte no nordeste brasileiro. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro , 21(4):1227-1238, 2016.
17. Thaddeus S, Maine D. Too far to walk: maternal mortality in context. Soc Sci Med. 1994;38(8):1091-1110.
18. Luz, Leandro Alves da; Aquino, Rosana; Medina, Maria Guadalupe. Avaliação da qualidade da Atenção Pré-Natal no Brasil. Saúde debate, Rio de Janeiro, v. 42, n. spe2, p. 111-126, Oct. 2018.
19. Bittencourt, Sonia Duarte de A. et al. Adequacy of public maternal care services in Brazil. Reproductive Health, 13(120), supl. 1, p. 257-265, 2016.

Rastreamento do câncer de mama

*Alice Gomes Silva
Brenda Massochin Medeiros
Bruna Martins Rocha
Candice Cristine Moro
Carolina Pires Zingano
Laura Motta Bellan
Andréa Pires Souto Damin*

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais incidente no mundo - com mais de 2 milhões de novos casos diagnosticados por ano - e também a quarta causa global de morte por malignidade, sendo responsável por mais de 600.000 óbitos anualmente (1). O rastreamento é uma estratégia de prevenção que consiste na execução de testes em mulheres assintomáticas, para que seja possível a detecção da neoplasia precocemente, visando melhores desfechos clínicos (2). Existem, entretanto, divergências nas diretrizes sobre como esse rastreamento deve ser realizado e qual deve ser sua população-alvo. Nesse sentido, considerando a relevância do tema, abordaremos neste artigo o rastreamento do câncer de mama, discutindo a avaliação do risco individual das pacientes, as modalidades de rastreio disponíveis e seus respectivos benefícios e riscos, assim como a realidade do rastreamento no Brasil.

Avaliação de risco da paciente

A avaliação do risco individual de desenvolver câncer de mama é relevante para identificação de pacientes que possam se beneficiar de vigilância mais intensiva. Nesse tópico, serão abordados fatores de risco a serem reconhecidos pelos profissionais de saúde e também o modelo de Gail para avaliação de risco.

Fatores de risco gineco-obstétricos - tais como nuliparidade, idade tardia do nascimento do primeiro filho, idade precoce na menarca e idade tardia na menopausa - estão associados com aumento do risco de câncer de mama. Essa relação se mostra mais evidente para os cânceres positivos para receptores hormonais (3).

Em relação a fatores familiares, é importante considerar que histórico familiar de câncer de mama, de ovário e outros cânceres associados a mutações da linha germinativa (por exemplo, de próstata) têm associação com risco aumentado para câncer de mama. O risco da presença de uma mutação de linhagem germinativa aumenta quando o câncer do familiar ocorre em idade jovem (4). Variações patogênicas nos genes de supressão tumoral BRCA1 e BRCA2 aumentam significativamente a predisposição de um indivíduo portador ter câncer de mama, sendo responsáveis pela maior parte dos cânceres de mama hereditários e por até 10% dos cânceres de mama e ovário no total (5-7). Estima-se que o risco cumulativo de desenvolver câncer de mama até a idade de 80 anos seja cerca de 72% para portadores de mutação em BRCA1 e 69% para portadores de mutação em BRCA2 (8).

Outras mutações epidemiologicamente relevantes, porém não tão prevalentes quanto as de BRCA1/2, são variantes em PTEN e TP53 (7). Mutações no gene supressor tumoral PTEN (homólogo da fosfatase e tensina) são associadas com risco de desenvolver câncer de mama ao longo da vida de até 85% (9). Em TP53, mutações germinativas estão associadas à síndrome de Li-Fraumeni, predispondo indivíduos a múltiplos tipos de câncer. Em especial, a mutação TP53 p.R337H está presente em 0,3% da população geral do sul do Brasil e possui relação com câncer de mama, o que pode contribuir de forma significativa para sua alta incidência no Brasil (10).

Ademais, fatores hormonais, como uso de anticoncepcional oral e terapia de reposição hormonal durante a menopausa, também podem configurar fatores de risco. Há evidências de que usuárias de anticoncepcional oral tem maior incidência de câncer de mama comparadas a mulheres que nunca utilizaram (11). Contudo, há estudos que não encontraram diferença de risco, não havendo consenso em relação a contracepção oral como fator de risco (12). Quanto à terapia de reposição hormonal durante a menopausa, há evidências de que a terapia combinada de estrógeno e progestágeno resulta em maior risco de câncer de mama durante e a longo-prazo após a intervenção, entretanto, não foi detectada diferença de risco com terapia de estrógeno apenas (13,14).

Quanto a fatores comportamentais que podem configurar risco, nota-se relação positiva entre aumento de massa corporal em adultos e incidência de câncer de mama pós-menopausa, particularmente do tipo receptor hormonal positivo (15,16). Em mulheres pré-menopausa (particularmente na faixa etária dos 18 aos 24 anos), no entanto, nota-se relação inversa entre índice de massa corporal e risco de câncer de mama (17). Outro fator comportamental notável é o consumo de álcool, que possui relação dose-resposta significativa para risco de câncer de mama e tem impacto também na recorrência e na mortalidade da doença, mesmo para níveis baixos de consumo (18,19).

Modelo de Gail

Como ferramenta de avaliação de risco na prática clínica, o modelo de Gail permite que profissionais da saúde estimem a chance que uma mulher, com determinada idade e fatores de risco, tem de desenvolver câncer de mama em um intervalo específico de tempo. Os fatores de risco utilizados constituem idade da menarca, idade ao nascimento do primeiro filho vivo, número de biópsias prévias e número de parentes de primeiro grau com câncer de mama. Os dados a partir dos quais foi criado o modelo original foram obtidos de mulheres que participaram de acompanhamento mamográfico anual, o que torna as projeções de risco mais fidedignas para pacientes que realizam o exame periodicamente (20).

Uma notável limitação do modelo de Gail é a abordagem do histórico familiar da paciente. A inclusão apenas de parentes de primeiro grau no histórico pode resultar em subestimação do risco, além de não considerar no histórico a idade do familiar ao receber o diagnóstico do câncer (21).

Apesar das limitações, um estudo realizado na Universidade do Texas em 2002 demonstrou que o modelo de Gail, em comparação com outros modelos de avaliação de risco, foi o mais preciso, correspondendo ao risco final avaliado em 87% das pacientes. Essa superioridade demonstrou-se mesmo com a presença de fatores de risco considerados problemáticos ao modelo – tais como histórico familiar em parentes de segundo

grau e acometimento de familiares em idade precoce – estando presentes em 74% das pacientes avaliadas (22). A ferramenta de avaliação de risco pelo modelo de Gail está disponível online no site do National Cancer Institute (<https://bcrisktool.cancer.gov/>).

Modalidades de rastreio

Mamografia

Indicação e guidelines

É importante frisar que não há consenso de indicação entre as guidelines atuais brasileiras: enquanto a Sociedade Brasileira de Mastologia indica exames anuais dos 40 - 69 anos a mulheres sem alto risco, o INCA e o Ministério da Saúde diferem fortemente, indicando exames bienais apenas dos 50 - 69 anos. Em parte, esta dissonância ocorre por grandes estudos de ensaios clínicos randomizados que foram feitos entre 1963 a 1991 em países norte-americanos e europeus. Segundo a metanálise da Cochrane (23) de tais estudos, o rastreamento pela mamografia não traria diminuição de mortalidade por câncer de mama para as mulheres menos de 50 anos em 7 anos de acompanhamento (RR: 0,77 - 1,04), enquanto no grupo de mulheres entre 50-69 anos houve uma diminuição da mortalidade por câncer de mama (RR: 0,56 - 0,81). Todavia, ao analisarmos um período maior, de 13 anos, a diferença entre os grupos já muda de padrão, havendo diminuição da mortalidade por câncer de mama, com 13 anos de acompanhamento: para mulheres entre 50-69 anos (RR: 0,62 - 0,85) e para mulheres 40-49 anos (RR: 0,73 - 0,96). Foi ponderado nesse artigo que o screening precoce teria levado ao superdiagnóstico e à consequente exposição danosa à radioterapias quando foi feito rastreio em mulheres mais jovens, resultando em resultados negativos com 7 anos de acompanhamento e resultados menos expressivos com 13, sendo uma possível explicação para a divergência de guidelines.

Contudo, deve-se ter cautela quanto à validade externa dos resultados fornecidos por tais ensaios clínicos por haver importantes diferenças entre aquelas populações estudadas e a brasileira. Nos Estados Unidos, a proporção de diagnósticos de câncer de mama que ocorrem na faixa de 40-49 é de 17% (24), enquanto no Brasil esta proporção sobe para a casa dos 42% (25). Ademais, estes

estudos são antigos e não levam em conta avanços da mamografia e o desenvolvimento de melhores tratamentos. Outro ponto importante a se destacar é que tal metanálise não leva em conta os ganhos secundários de uma detecção precoce (e.g.: tratamento menos invasivo, maior qualidade de vida), levando apenas em conta a mortalidade. Por isso, parece temerário descartar a mamografia como um método de rastreamento importante nas faixas etárias de 40-49 anos na população brasileira.

Quanto às diretrizes existentes, a Sociedade Brasileira de Mastologia recomenda a mamografia anual em mulheres com menos de 40 anos (em todos os casos, considerar idade mínima de 25 anos) apenas para mulheres de grupo de risco – em que o risco calculado é superior à 22%. Já na faixa de 40-69 anos, todas as mulheres teriam indicação para mamografia anual (orientação também válida às mulheres de grupo de risco). Acima dos 70 anos, a avaliação passa a ser individualizada, sendo preconizado a manutenção de mamografias anuais para mulheres que tenham expectativa de vida superior a sete anos, levando em conta suas comorbidades e as condições de submeterem-se ao tratamento, caso fosse feito o diagnóstico.

Por outro lado, os guidelines do Ministério da Saúde e do INCA recomendam exames bienais dos 50 - 69 anos para todas as mulheres, independentemente do seu fator de risco - fazendo ainda a ressalva de que mulheres entre 60 - 69 possivelmente teriam mais danos que benefícios ao realizar o exame.

Todavia, a verdadeira faceta da qual não podemos ignorar é que a realidade global brasileira ainda é distante da idealizada pelo Ministério da Saúde, em que se observa que a região sul – com o melhor índice nacional – somente conseguiu examinar pouco mais de 15% das mulheres entre 50 - 69 anos em 2017. Quando depara-se com a realidade de regiões mais desiguais, este número chega a baixar para a casa dos 5% (26).

Sensibilidade e especificidade

A sensibilidade da mamografia de acordo com a literatura varia entre 88 e 93,1%, enquanto a especificidade está entre 84 e 94,2% (27). Isso demonstra que a mamografia tem tanto uma boa capacidade de detectar tumores quanto uma boa capacidade para

descartar a presença deles. A sensibilidade deste exame varia entre as faixas etárias (e.g.: 33% em mulheres <40 anos), ainda que não haja prejuízo da especificidade do exame (98%), o que justifica a realização de mamografia nesta faixa etária apenas entre as mulheres com alto risco de desenvolverem câncer de mama (28).

Custo versus benefício

Há bastante clareza sobre o custo-benefício de realizar exames bienais na faixa de 50-69 (29), havendo chegado a um QALY na faixa de U\$ 86,000 - 106,000. Segundo esses artigos, há concordância que realizar exames com maior frequência e mais precocemente seria uma decisão que traria maiores benefícios à população, devendo ser escolhida se houver essa prioridade por parte do gestor de saúde. O tamanho desse benefício pode ser visto pelo NNT de aproximadamente 2000 da mamografia, o que significa que a cada 2000 mulheres que fazem o exame de rastreamento, uma deixa de perder a vida por fazê-lo (30).

Outras modalidades de imagem

Existem poucos estudos que avaliam o emprego de outros exames de imagem para o rastreamento do câncer de mama. Dessa forma, diretrizes nacionais e internacionais não os indicam para essa finalidade, uma vez que eles não parecem ter um impacto significativo na redução da mortalidade em mulheres com risco padrão. No entanto, esses exames são utilizados como testes complementares no rastreamento de mulheres com alto risco para câncer de mama, assim como na fase diagnóstica para uma avaliação mais aprofundada dos achados da mamografia (2).

A ressonância nuclear magnética (RNM), apesar de sua alta sensibilidade, apresenta uma baixa especificidade para o câncer de mama, gerando resultados falso-positivos que podem impactar na saúde física e mental de mulheres híidas. Além disso, esse é um exame caro, com baixa disponibilidade e que requer a injeção de contraste intravenoso, o que vai de encontro ao seu emprego como método de rastreamento. Entretanto, RNM pode ter um papel importante no rastreamento em mulheres com alto risco para câncer de mama. Por exemplo, a American Cancer Society recomenda o uso de RNM, em conjunto com a mamografia, para o

rastreamento em mulheres com: mutação do gene BRCA1 e BRCA2 ou familiar de primeiro grau com essa mutação; risco cumulativo para câncer de mama maior que 20%; história de radioterapia no tórax; e síndromes genéticas com predisposição ao câncer (31).

A ultrassonografia é um exame relativamente barato e bem tolerado pelos pacientes que possui grande disponibilidade e que não requer contraste intravenoso, como também não utiliza radiação ionizante. Frequentemente, esse exame costuma ser utilizado como um exame complementar à mamografia, devido a sua capacidade de evidenciar cânceres não detectados por essa última, principalmente em mulheres jovens com alta densidade mamária. Contudo, a ultrassonografia também pode gerar muitos falso-positivos, uma vez que apresenta uma baixa especificidade para o câncer de mama e que requer um profissional bem treinado para realização do exame e interpretação dos resultados. Apesar de ser um exame bastante utilizado na prática e de apresentar algumas vantagens em relação a mamografia, não há estudos suficientes que comprovem sua eficácia e redução da mortalidade quando utilizado como método de rastreamento (32).

Exame clínico

Na literatura, existe bastante controvérsia acerca do exame clínico de mamas. Como método diagnóstico, apresenta um papel complementar significativo para o diagnóstico diferencial de lesões palpáveis na mama, consistindo no primeiro método para avaliação na atenção primária (2). Já como método de rastreamento – em que é entendido como um exame de rotina realizado por um profissional da saúde treinado em mulheres saudáveis, sem sintomas suspeitos –, apresenta ausência de recomendação favorável ou contrária.

Embora seja – em países como o Japão, a China, o Uruguai (National Cancer Institute, 2012) e a Argentina (Organización Panamericana De La Salud, 2010) – recomendado como método de rastreamento, não há evidências sobre a eficácia deste na redução da mortalidade por câncer de mama (33). Cinco revisões sistemáticas (33) foram selecionadas sobre o rastreamento com o ECM, todas essas concluindo a ausência de evidências que corroborassem com o uso desse método de rastreamento.

Um ensaio clínico randomizado realizado em Kerala, Índia, reportou que a realização do rastreamento resultou no diagnóstico de doenças com estágio clínico de melhor prognóstico, o que pode ser atribuído a viés de duração, ao sobrediagnóstico – sendo que falsos-positivos corresponderam, neste estudo, a 99% de todos os casos positivos – ou a possíveis efeitos da concomitante aplicação de estratégias de conscientização ao grupo de intervenção. Esse mesmo estudo obteve uma sensibilidade de 51.7% do rastreamento, apresentando uma alta proporção de falsos negativos. Há, porém, evidências de que a sensibilidade, na prática clínica, do exame como método de rastreamento seja ainda menor do que a reportada no ensaio clínico, estimando-a entre 28 e 36% (33).

Autoexame

O autoexame de mamas – definido como um procedimento repetido mensalmente em que a mulher observa e apalpa metodicamente as próprias mamas e as estruturas acessórias, visando detectar alterações ou anormalidades – é também alvo de certa controvérsia, tendo seu ensino contraindicado pelo Ministério da Saúde (2). Mesmo após ter sido promovido na década de 1950 pela American Cancer Society e pelo National Cancer Institute, era debatível o benefício da promoção do autoexame mensal, por conta de uma possível exacerbação do pavor do câncer (34).

Atualmente preferido no Reino Unido, o termo “breast awareness” estabelece a necessidade de familiaridade por parte da mulher quanto ao próprio corpo, a fim de promover à mulher a confiança de notar quaisquer mudanças que possam determinar uma detecção precoce do câncer de mama. Isso é embasado na evidência de que um autoexame ritual, como o autoexame de mamas, realizado mensalmente não apresenta reais benefícios (34), mas, em verdade, uma fraca recomendação contrária ao ensino do autoexame das mamas para rastreamento (33), pois mesmo que alguns estudos observacionais sugerissem a existência de um aumento de sobrevida, os resultados poderiam ser atribuídos apenas a um viés de tempo de antecipação pela prática de rastreamento. Ademais, a acuidade do autoexame é de difícil determinação,

mas estimada entre 12 e 41% (2), a baixa sensibilidade do exame acarreta um alto percentual de falso-negativos; e o baixíssimo valor preditivo positivo acarreta um alto número de falso-positivos.

O método de rastreamento pelo autoexame foi avaliado por seis revisões sistemáticas selecionadas pelo INCA, e não houve evidências de redução na mortalidade por câncer de mama no grupo de intervenção, resultando somente em um excesso de intervenções desnecessárias por conta dos resultados falso-positivos obtidos pelo rastreamento. Outros dois grandes ensaios clínicos, realizados na China e na Rússia, não demonstraram eficácia no rastreamento pelo AEM no que tange a redução da mortalidade por câncer de mama e mulheres entre 31 e 64 anos, mas levaram ao diagnóstico do dobro de lesões benignas, bem como um número significativamente maior de biópsias, evidenciando a existência de riscos à saúde associados ao rastreio (2).

Riscos e benefícios do rastreamento com mamografia em mulheres com risco usual

O benefício mais notável é a redução da mortalidade por câncer de mama. Para mulheres com risco usual, o rastreamento utilizando a mamografia está associado a uma redução de aproximadamente 20% na mortalidade do câncer de mama, conforme resultados de três meta-análises de ensaios clínicos - a UK Independent Panel, que demonstrou um $RR= 0,80$ (95%CI, 0,73-0,89); a Canadian Task Force, com um $RR=0,82$ (95%CI, 0,74-0,94); e a Cochrane, cujo $RR= 0.81$ (95%CI, 0,74-0,87) (35). Ademais, a redução na mortalidade é ainda mais significativa para mulheres entre 60 e 69 anos (4). A The US Preventive Task Forces estima que o rastreamento em 10.000 mulheres na faixa etária de 60-69 anos, durante um período de 10 anos, possibilitará que 21 mortes por câncer de mama sejam evitadas (36). No Brasil, a queda na mortalidade por câncer de mama decorrente do rastreamento pode gerar um impacto positivo na expectativa de vida feminina (37), visto que o câncer de mama é a principal causa de morte por neoplasias nas mulheres brasileiras (38).

E também, por possibilitar a detecção de neoplasias de maneira precoce, o rastreamento pode reduzir a incidência de

câncer de mama estágio IIA ou superior (39). Dessa forma, mais mulheres poderiam se beneficiar de cirurgias conservadoras, evitando a incidência de desfechos clínicos mais severos, como a mastectomia, que fornecem maior impacto psicológico às mulheres (40).

Todavia, o rastreamento do câncer de mama não é isento de riscos. A incidência de resultados falso-positivos, o sobrediagnóstico e a exposição à radiação são alguns desses riscos.

Resultados falso-positivos são comuns no rastreamento do câncer de mama (4,35-37). A maior parte desses casos acarreta apenas exames de imagem adicionais (37). Entretanto, entre 1% e 2,5% das mulheres com testes falso-positivos são encaminhadas para a realização de uma biópsia desnecessária. Um estudo de coorte americano demonstrou que a probabilidade de um achado falso-positivo na primeira mamografia era de 16,3%, com redução para 9,6% nas demais mamografias. Além disso, essa coorte estima que o rastreamento anual, com início aos 40 anos, resulta em uma probabilidade cumulativa de 61,3% (59,4%-63,1%) de uma mulher receber pelo menos um teste falso-positivo em uma década, e uma probabilidade cumulativa de aproximadamente 7% de encaminhamento para biópsia (41). Também há relatos de que resultados falso-positivos ocasionam um aumento desnecessário de ansiedade mediante a um possível diagnóstico de câncer (4,35).

Já a consequência mais nociva associada ao rastreamento do câncer de mama é o sobrediagnóstico, visto que ele resulta na submissão de mulheres a tratamentos desnecessários. O sobrediagnóstico é a detecção de uma lesão biologicamente indolente que não apresentaria evolução para um câncer de mama sintomático (37). Entretanto, não há definição sobre quais lesões consistem em sobrediagnóstico (42). O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é uma lesão potencialmente associada ao sobrediagnóstico; contudo, a história natural do CDIS ainda não está bem estabelecida, impossibilitando prever se a lesão detectada pela mamografia apresenta potencial para se desenvolver em um carcinoma invasivo (4, 35, 36). Além disso, as conjecturas da prevalência de sobrediagnóstico no rastreamento do câncer de mama apresentam grande discrepância entre estudos - variando de estimativas inferiores a 5% a superiores a

50% (37). Portanto, é difícil avaliar a magnitude verdadeira do dano relacionado ao sobrediagnóstico.

Outro risco associado ao rastreamento com mamografia é a exposição à radiação. A evidência disponível sobre esse assunto é baseada em “modeling studies”, que estimam a ocorrência de 2 a 11 mortes por exposição à radiação a cada 100.000 mulheres submetidas ao rastreamento, dependendo da idade de início e do intervalo de rastreio adotado (4, 42). Também por meio de um “modeling study”, estimou-se que o benefício de redução da mortalidade proveniente do rastreamento era significativamente superior ao risco fornecido pela exposição à radiação (4).

Realidade do rastreamento no Brasil

Dados epidemiológicos demonstram que em países em desenvolvimento, como o Brasil, o diagnóstico de câncer de mama costuma ser realizado predominantemente em estágios avançados, o que acarreta pior prognóstico, tratamentos com maior morbidade e aumento da mortalidade. Apenas países desenvolvidos, nas últimas duas décadas, apresentaram redução da mortalidade por câncer de mama, associada à adoção de um programa de rastreamento (2). Já o Brasil vem apresentando nas últimas três décadas aumento da mortalidade por câncer em mama (43).

No ano de 2020, estima-se que 66.280 novos casos de câncer de mama sejam diagnosticados no Brasil, o que corresponde a uma incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres (44). No Brasil, o risco cumulativo de uma mulher apresentar câncer de mama ao longo da vida é 6,3%, já o risco cumulativo de morte por câncer de mama é 1,6% (45).

O câncer de mama é a principal causa de morte por câncer na população feminina brasileira, com uma taxa de mortalidade de 13,84 óbitos a cada 100.000 mulheres em 2018 (38). Além disso, no Brasil, há uma acentuada heterogeneidade referente à incidência, à mortalidade e às condições de rastreamento entre as regiões (44). Analisando dados de 2018, em relação à mortalidade, as regiões Sudeste e Sul apresentam as maiores taxas - 14,76 e 14,64 óbitos a cada 100 mil mulheres, respectivamente-, enquanto nas regiões

Norte e Nordeste são encontradas as menores taxas de mortalidade - 12,03 e 12,17 a cada 100 mil mulheres, respectivamente (38).

Outro ponto a ser ressaltado é que, embora o Ministério da Saúde tenha recomendado em 2004 o rastreamento do câncer de mama (48), com a publicação do Consenso sobre o Controle do Câncer de Mama (43) não existe uma política de rastreamento populacional no Brasil. Há, contudo, um rastreamento oportunístico (46). Esse tipo de rastreamento ocorre de forma não sistemática, sem uma convocação ativa da população-alvo para a realização dos testes de rastreio; no lugar disso, o rastreamento oportunístico se baseia em solicitar os testes de rastreamento quando a mulher procura o serviço de saúde, por esse ou outro motivo (2).

Além disso, o rastreamento somente é eficaz se houver qualidade nos testes, no acesso, na confirmação diagnóstica e no tratamento do casos confirmados (2). No Brasil, há desigualdades tanto no acesso a testes de rastreamento quanto na distribuição de profissionais da saúde entre as regiões, além de carências no fornecimento de confirmação diagnóstica e de tratamento. Em 2012, a proporção de equipamentos de mamografia para cada 100.000 mulheres era de 1,5 no Brasil, com a região Sul apresentando a maior proporção (2,0); e a região Norte, a menor (1,0). A região Norte também apresenta a menor proporção de profissionais treinados para realizar mamografia (25,6 profissionais para cada 100.000 mulheres), enquanto que o Sudeste apresenta a maior proporção (41,2 profissionais para cada 100 mil mulheres). Além disso, o número de 3.995.627 mamografias realizadas no Brasil em 2012 é contrastantemente inferior à capacidade produtiva de 7.735.294 mamografias do país neste ano (48). Considerando a recomendação da OMS de realizar o rastreamento em 70% da população alvo (49), a cobertura do rastreamento no Brasil (27%) é substancialmente inferior à recomendada (48). Também há uma grande disparidade entre os índices de rastreamento e os de procedimentos diagnósticos, indicando a presença de uma deficiência na capacidade diagnóstica do câncer de mama no sistema de saúde brasileiro (48).

Contudo, os impasses do rastreamento no Brasil não estão exclusivamente ligados à disponibilidade de recursos. Há fatores que diminuem a adesão das brasileiras ao rastreamento, como:

baixa renda domiciliar, baixa escolaridade, falta de recomendação médica, comorbidades debilitantes e área de domicílio rural (43).

Para que o programa de rastreamento do câncer de mama no Brasil atinja a efetividade recomendada, é necessário que - além do fornecimento abrangente de equipamentos e profissionais capacitados - haja adoção de medidas que diminuam as barreiras que limitam a aderência das mulheres ao programa de prevenção (43). Dessa forma, será possível garantir os benefícios do rastreamento à população brasileira.

Considerações finais

É inegável a correlação positiva do rastreamento com a redução da morbimortalidade por câncer de mama, em mulheres com risco usual. Contudo, é importante balancear esse benefício com os possíveis riscos - falsos-positivo, sobrediagnóstico, exposição à radiação. Além de considerar as evidências sobre potenciais danos e suas magnitudes, sobre qual idade iniciar o rastreio e com qual intervalo, também é importante valorizar as preferências individuais das mulheres quanto à adesão ao rastreamento (4,37,42).

É importante comentar novamente a divergência na recomendação de rastreamento no Brasil. O Ministério da Saúde e o INCA preconizam o rastreamento bienal com a mamografia em mulheres entre 50 a 69 anos (2). Já o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam o rastreamento anual em mulheres a partir dos 40 anos (46). É importante ressaltar que a recomendação do Ministério da Saúde é baseada na avaliação de evidências de pesquisas realizadas predominantemente em países desenvolvidos; todavia, a incidência de câncer de mama em mulheres abaixo dos 50 anos (entre 15 e 49 anos) é duas vezes maior em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos (47). Ou seja, a incidência do câncer de mama no Brasil é diferente em relação aos países onde as pesquisas foram realizadas, o que questiona a validade externa de seus resultados. Assim, o rastreamento apenas em mulheres entre 50-69 anos excluiria um importante grupo da população feminina brasileira que

seria beneficiado com o rastreamento. Portanto, a recomendação de início do rastreamento aos 40 anos, preconizada pelas sociedades médicas, parece mais adequada ao cenário da população brasileira, visto que, como mencionado anteriormente, 40% das pacientes são diagnosticadas com câncer de mama antes dos 50 anos.

Referências

- 1 World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2018 Statistics. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Acesso em: 19/06/2020.
- 2 INCA. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. 2015. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2015.
- 3 Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(1):1-10.
- 4 The American College of Obstetricians and Gynecologists. Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e1-16.
- 5 Engel, C., & Fischer, C. (2015). Breast Cancer Risks and Risk Prediction Models. *Breast Care*, 10(1), 7–12.
- 6 Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(11):812-822.
- 7 Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (review). *Oncol Rep.* 2013;30(3):1019-1029.
- 8 Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-2416.
- 9 Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(1):1-8.
- 10 Giacomazzi J, Graudenz MS, Osorio CA, et al. Prevalence of the TP53 p.R337H mutation in breast cancer patients in Brazil. *PLoS One.* 2014;9(6):e99893. Published 2014 Jun 17.
- 11 Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931-1943.
- 12 Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-2032.
- 13 Chlebowski RT, Rolan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2015;1:296-305.
- 14 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159-1168.
- 15 Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2):djv088. Published 2015 Mar 10.
- 16 Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. *New*

England Journal of Medicine, 375(8), 794–798.

17 Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group, Schoemaker MJ, Nichols HB, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):e181771.

18 Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1166-1181.

19 Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA.* 2011;306(17):1884-1890.

20 Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879-1886.

21 Euhus, D.M. (2001), Understanding Mathematical Models for Breast Cancer Risk Assessment and Counseling. *The Breast Journal*, 7: 224-232.

22 Euhus, D. M., Leitch, A. M., Huth, J. F., & Peters, G. N. (2002). Limitations of the Gail Model in the Specialized Breast Cancer Risk Assessment Clinic. *The Breast Journal*, 8(1), 23–27.

23 Cochrane RA, Singhal H, Monypenny IJ, Webster DJ, Lyons K, Mansel RE. Evaluation of general practitioner referrals to a specialist breast clinic according to the UK national guidelines. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 198-201.

24 American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019.

25 Freitas-Junior R, Gonzaga CMR, Freitas NMA, et al. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics (São Paulo)*: 2012;67:731-7.

26 INCA. *A Situação do Câncer de Mama no Brasil: Síntese de Dados dos Sistemas de Informação*. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2019.

27 INCA. *Mamografia: da prática ao controle*. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2007.

28 Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1450-7.

29 Mittmann N, Yaffe M J, et al. Total cost-effectiveness of mammography screening strategies: *Health Hep.* 2015, 26(12):16-25.; Pataký R, Coldman A J, et al. Cost-effectiveness of population based mammography screening strategies by age range and frequency. *J of Cancer Policy.* 2014; 2(4):97-102.

30 Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD001877. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.

31 Salem DS, Kamal RM, Mansour SM, Salah LA, Wessam R. Breast imaging in the young: the role of magnetic resonance imaging in breast cancer screening, diagnosis and follow-up. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):S9-S18. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.02.

32 Geisel J, Raghu M, Hooley R. The Role of Ultrasound in Breast Cancer Screening: The Case for and Against Ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR.* 2018;39(1):25-34. doi:10.1053/j.sult.2017. 09.006.

33 CSP, diretrizes para a detecção precoce do câncer no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Arn Migowski, Gulnar Azevedo e Silva, Maria Beatriz Kneipp Dias, Maria Del Pilar Estevez Diz, Denise Rangel Sant’Ana, Paulo Nadanovsky.

34 ELSEVIER, *European Journal of Cancer*, 2008. “‘Breast awareness’ and ‘breast self-examination’ are not the same. What do these terms mean? Why are they confused?

- What can we do?". Hazel Thornton; Raghu Ram Pillarisetti.
- 35 Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(15):1615-1634
- 36 The U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2016 164:4, 279-296
- 37 Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 2015;314(15):1599-1614
- 38 INCA. Atlas da Mortalidade. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 01/06/2020.
- 39 Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020;172:46-56.
- 40 Maguire P. Breast conservation versus mastectomy: Psychological considerations. *Semin. Surg. Oncol.*, 5: 137-144
- 41 Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti, DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 30 Sep 2011, 155(8):481-492
- 42 Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16;164(4):256-67
- 43 Migowski A, Silva GA, Dias MBK, Diz MDPE, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. *Cad. Saúde Pública* 2018; 34(6):e00074817
- 44 INCA. Estimativa 2020: Incidência do Câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2019.
- 45 Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012: Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase International Agency for Research on Cancer, 2013
- 46 Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, Santos RP, Maranhão NMA, Kefalas AL, et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia para rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. *Rev Bras Mastologia*. 2013;23(1):5-11
- 47 Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010 a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378: 1461–84
- 48 Tomazelli JG, Silva GA. Breast cancer screening in Brazil: an assessment of supply and use of Brazilian National Health System health care network for the period 2010-2012. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília*, 26(4), Oct-Dec 2017
- 49 Cancer Control: Knowledge into Action. WHO Guide for Effective Programmes. Disponível em: <https://www.who.int/cancer/modules/en/>. Acesso em: 01/06/2020.

Terapia de reposição hormonal e o risco de câncer de mama

*Arthur Becker Simões
Eron Del Negri
Júlia Stüker de Almeida
Lucas Quadros Antoniazzi
Matheus Becker Freitas
João Cláudio Oliveira Santos
Maria Celeste Osório Wender*

No ciclo de vida reprodutivo de uma mulher, o climatério é a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo e inclui a menopausa, marcada pela última menstruação espontânea. Esse período de transição costuma acontecer, em 95% das mulheres, entre 45 e 55 anos (1). Durante o climatério, as mulheres apresentam diversos sintomas, como sensação de calor, ruborização da face, transpiração, sintomas vulvovaginais, dentre outros. Esses sintomas podem ser bastante desconfortáveis, de modo que algumas mulheres podem buscar tratamento para esses problemas.

A terapia de reposição hormonal, iniciada na década de 60 e muito popularizada na década de 90 é uma alternativa muito usada para combater os sintomas da menopausa (2). Partindo disso, iniciaram-se pesquisas de como aplicar esses conhecimentos em humanos, com aprofundamento de pesquisas e conhecimentos relacionados ao mecanismo de ação e metabolismo dos esteróides ovarianos (3). A terapia é baseada na administração de estrogênios e progestagênios, separadamente ou em combinação, objetivando controlar as manifestações vasomotoras e urogenitais decorrentes do decréscimo natural da produção de esteróides (3). Depois da popularização da terapia de reposição hormonal, na década de 90, uma grande ensaio clínico randomizado sobre o assunto observou alguns riscos com o tratamento, como aumento do risco de desfechos

cardiovasculares e câncer de mama, de modo que chegou-se a conclusão de que os riscos suplantavam os benefícios, gerando um pânico em pacientes que faziam reposição hormonal e a criação de novas diretrizes pela comunidade médica (2).

Todavia, apesar de pesquisas terem evidenciado os riscos da terapia da reposição hormonal, há estudos que refutam essas evidências (3). Nesse sentido, urge a necessidade de avaliação das evidências, com análise dos benefícios e malefícios de tal terapia. O enfoque dessa avaliação é nos efeitos da reposição hormonal no câncer de mama.

Fisiopatologia dos principais sintomas do climatério

Vasomotor - gera a sudorese e as ondas de calor, chamados de fogachos. São advindos da instabilidade vasomotora, afetam mais de 2/3 das mulheres e seu mecanismo não é bem conhecido. Acredita-se que ocorra alteração no centro termorregulador no hipotálamo.

Urogenital - o revestimento epitelial da vagina e da uretra são tecidos dependentes de estrógenos, e a deficiência de estrógenos leva ao afinamento do epitélio vaginal. Logo, conforme a produção de estrogênios vai diminuindo, os epitélios da vagina e da vulva se tornam mais secos, finos e friáveis, menos elásticos e as rugosidades vaginais costumam se perder. Isso pode gerar dispareunia, irritação, prurido, disúria, urgência urinária e infecções mais frequentes.

Cardiovascular - a diminuição dos níveis de estrogênio está associada a um maior nível de colesterol e LDL. Após a menopausa a chance de IAM praticamente se iguala a dos homens.

Ósseo - sabemos que os ossos apresentam um contínuo processo de remodelamento. A deficiência estrogênica causa uma aceleração na reabsorção óssea. Ainda se discute qual a fase está mais alterada, a inicial de formação do calo ósseo, a de mineralização ou a fase tardia da reparação, a remodelação óssea. O estrogênio atua como um osteoprotetor importante por inibir a secreção de RANK-L e estimular a de osteoprotegerina pelos osteoblastos, assim diminuindo a ativação dos osteoclastos, célula responsável pela reabsorção óssea.

Definições e Objetivos da terapia

A terapia de reposição hormonal na menopausa é um termo utilizado para descrever a utilização de estrogênio em mulheres submetidas a histerectomia e a terapia combinada de estrogênio e progestagênio em mulheres que possuem útero – progestagênio é necessário para prevenir a hiperplasia endometrial associada ao estrogênio. O objetivo principal da terapia é o alívio das ondas de calor. Sintomas secundários que também são beneficiados pela terapia com estrogênio são os distúrbios do sono, depressão e dores em articulações.

Tratamento

Estrogênio

Todos os tipos de estrogênios são eficazes para aliviar as ondas de calor. Reduções de 75% do número de ondas de calor por semana e desaparecimento completo em 80% das mulheres tratadas foram os resultados das metanálises mais recentes (4).

Tipos e vias de administração

Estrogênio está disponível em formas orais (comprimidos), adesivos transdérmicos, gel percutâneo (sachê) e cremes (uso intravaginal) pela pesquisa no mercado brasileiro (5,6). A forma de utilização é prescrita baseada na preferência da paciente e custo, visto que não há significativas diferenças em relação a eficácia do medicamento.

Há preferência pela utilização de 17-beta-estradiol e valerato de estradiol a outras formulações químicas – como estrógenos equinos conjugados (CEE) -, pois é bioidêntico ao estrógeno secretado pelo ser humano.

Deve ser evitada a utilização da via oral para TH em mulheres com hipertrigliceridemia, risco cardiovascular, doença atual de vesícula biliar ou trombofilias como Fator V de Leiden uma vez que pode ocasionar maior risco de coledolitíase e eventos tromboembólicos.

Dosagem

A dose padrão administrada diariamente com o 17-beta-estradiol é de 1 mg/dia por via oral ou 0,05 mg/dia transdérmico. É indicado iniciar com a dose mínima disponível como 0,5 mg/dia oral e 0,025mg/dia transdérmico e aumentar até o alívio dos sintomas. Isso é devido ao menor risco de sangramento vaginal, sensibilidade mamária, menor efeito de coagulação e marcadores inflamatórios e menor risco de acidente vascular cerebral e TEV com doses mais baixas (4).

Progestagênio

As mulheres que possuem útero intacto necessitam da adição de um progestagênio no tratamento de reposição hormonal para evitar a hiperplasia endometrial. Já mulheres hysterectomizadas não devem receber este hormônio, pois excluindo-se a prevenção a hiperplasia, há muito mais riscos em sua utilização do que benefícios.

Dose

A indicação para primeira escolha é a progesterona na forma micronizada natural por via oral/vaginal. Sendo 200 mg/dia durante 12 dias do mês (regime cíclico para imitar fase lútea normal) ou ainda 100 mg/dia em regime contínuo. Quanto menor a dose de estrogênio, menor a dose necessária de progesterona. A utilização de progestagênio (acetato de medroxiprogesterona MPA; 2,5 mg por dia) foi muito estudada no WHI e foi associada a um aumento na incidência de doenças cardíacas e câncer de mama (1). Há outras opções de progestagênios, como dihidrogesterona, noretisterona e nomegestrol, em geral usados por via oral; e o levonogestrel por via intra-uterina (SIU-levonorgestrel).

Câncer de mama

Possível patofisiologia envolvida no desenvolvimento de câncer de mama na terapia de reposição hormonal

Os mecanismos de ação natural dos hormônios ovarianos (e os hormônios usados na terapia de reposição de estrogênio e contraceptivos hormonais) na mama parecem não possuir atividade genotóxica; tais hormônios, no entanto, afetam as taxas de divisão celular e seus efeitos no desenvolvimento do câncer de mama são

explicáveis quando se observam seus mecanismos de ação. Na visão simplificada da carcinogênese, que consiste em iniciação e promoção, há muito tempo se aceita que os hormônios podem ser promotores (via aumento da proliferação celular). Como os efeitos carcinogênicos da divisão celular são dependentes da taxa e da duração, os efeitos dos hormônios endógenos e exógenos precisam ser discutidos apenas dentro do contexto da dose e duração. Dessa forma, por estimular a divisão celular e, conseqüentemente, a proliferação celular com possíveis danos no DNA poderiam se replicar e, então, com o passar do tempo, gerar um processo neoplásico na mama (9). Também cabe ressaltar que, conforme a idade avança, os mecanismos de imunovigilância e de reparo do DNA sofrem alterações, perdendo eficácia e, com isso, um ambiente pró-tumoral poderia se estabelecer.

Resumidamente: Quando o câncer de mama se desenvolve, as células tumorais se tornam excessivamente sensíveis ao estrogênio. Quando o estrogênio ativa o receptor de estrogênio, ele ativa um painel de genes que informam as células para se dividirem, impulsionando o crescimento do tumor. Ainda, os receptores de progesterona geram uma ação um pouco diferente quando ambos os hormônios estavam presentes em comparação apenas com o estrogênio - o receptor de progesterona estaria "reprogramando" o receptor de estrogênio, alterando os genes que ele influencia. O efeito geral disso sobre as próprias células cancerígenas seria de que a progesterona parece fazer com que as células parem de crescer tão rapidamente (11).

Women Health Initiative (1998)

A Women's Health Initiative (WHI) é um estudo americano de saúde de longo prazo focado em estratégias para prevenção de doenças cardíacas, câncer de mama e colorretal e fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa. Lançado em 1993, o WHI registrou 161.808 mulheres com idade entre 50 e 79 anos em um ou mais ensaios clínicos randomizados, testando os efeitos na saúde da terapia hormonal, modificação da dieta e/ou suplementação de cálcio e vitamina D ou para um estudo observacional. No final do período inicial do estudo em 2005, os estudos de extensão do

WHI (2005-2010, 2010-2020) continuaram o acompanhamento de todas as mulheres que consentiram (7). Foi dividido em dois ensaios randomizados, um com mulheres com útero intacto e outro com mulheres hysterectomizadas.

Riscos e benefícios do estrogênio mais progestágeno em mulheres saudáveis pós-menopausa - resultados principais do Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

É um ensaio clínico randomizado, duplo cego, utilizando grupo controle com placebo. Foi conduzido em 40 centros clínicos nos EUA de 1993 a 2002. Os participantes do estudo receberam estrogênios equinos conjugados, 0,625 mg/dia, mais acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg/dia, em 1 comprimido (n = 8506) ou placebo (n = 8102). Utilizou mais de 16 mil participantes (n=16,608), apresentando os primeiros resultados em 2002.

Como desfecho primário foi utilizado doença coronariana e câncer de mama. AVC, câncer colorretal, TEP, mortalidade e fraturas de quadril foram utilizados como desfechos secundários. Na época, a literatura apontava que era benefício do estrogênio a redução de doença cardiovascular (12,13). Em 2002, após uma média de 5,2 anos de follow-up, foi interrompido o ensaio clínico, pois foi identificado um aumento excessivo no risco para câncer de mama invasivo. O risco relativo para câncer de mama ficou em 1,26 (IC 95% 1,00-1,59), com 290 casos. Além disso, também houve aumento da incidência de doenças coronarianas de RR = 1,29 (IC 95% 1.02-1.63) com 286 casos. Esse fato gerou pânico às usuárias de Terapia de Reposição Hormonal, levando à interrupção do tratamento em massa pela população em geral. Isso causou um grande aumento de sintomáticos de onda de calor e dispareunia, principalmente devido a parada abrupta do tratamento (8).

Entretanto, o WHI não classificou pacientes em idades e teve seus resultados baseados em pacientes com média acima de 60 anos, ou seja, idade bastante superior ao início dos sintomas de ondas de calor, que acontecem logo na menopausa - em torno de 50 anos. Além disso, o estudo utilizou estrogênio equino, que não é mais recomendado e também utilizou acetato de medroxiprogesterona, o que também não é a terapia padrão ouro atual.

Efeitos de estrogênios equinos conjugados em mulheres pós-menopausa com histerectomia: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial

É um ensaio clínico randomizado, duplo cego, utilizando grupo controle com placebo. Foi conduzido em 40 centros clínicos nos EUA de 1993 a 2004. O total de 10739 mulheres na pós menopausa com idade entre 50-79 anos e previamente histerectomizadas foi utilizado no estudo. Estrogênio equino conjugado foi utilizado como intervenção na dosagem de 0,625 mg/dia ou placebo.

Câncer de mama foi utilizado como desfecho primário de segurança. AVC, câncer colorretal, TEP, mortalidade e fraturas de quadril foram utilizados como desfechos secundários.

Em 2004, o estudo foi encerrado precocemente pela revisão dos seus resultados. Após uma média de 6,8 anos de follow-up, foi registrado um aumento de desfecho secundário AVC com RR= 1,39 (1,10-1,77) com 276 casos, TEP RR 1,34 (0,87-2,06) com 85 casos. Apesar de também registrar uma diminuição da incidência de câncer de mama RR = 0,77 (0,59 - 1,01) e doenças coronarianas RR = 0,91 (0,75-1,12), na época, os pesquisadores decidiram que os riscos suplantavam os benefícios e os estudos foram finalizados.

Embora os resultados primários para AVC e TEP fossem negativos, o estudo não classificou os participantes por idade no início do tratamento e também não utilizou estrogênio bioidêntico, como recomendado atualmente. O estrogênio equino, é associado a aumento de risco de eventos tromboembólicos e por isso o padrão ouro usado é o estrogênio natural (4).

Baseado no fato que os principais sintomas da pós-menopausa são sentidos em mulheres com idade ao redor dos 50 anos, foram realizadas novas leituras do banco de dados do WHI (*Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*). Dessa vez, classificaram pacientes em idades, para assim verificar o efeito da TH na faixa etária que mais possivelmente apresentaria benefícios clínicos em curto prazo pelo tratamento.

No estudo, o risco de câncer de mama aumentou significativamente (taxa de risco 1,24 [IC 95% 1,01-1,54]) com a

terapia combinada com progesterona para mulheres (7). Já com a terapia isolada de estrogênio foi obtido uma tendência de diminuição do risco para câncer de mama (taxa de risco 0,77 [IC 95% 0,59-1,01]). Contudo, não houve diferença no risco de câncer de mama com o uso de estrogênio isolado ($p=0,06$).

Tipo e momento da terapia de reposição hormonal e risco de câncer de mama: evidência epidemiológica mundial (2019)

A evidência mais atual, publicada em setembro de 2019, é uma metanálise de todos estudos observacionais disponíveis de 1992 a 2018 sobre a terapia hormonal e risco de câncer de mama.

Nessa análise, foram incluídas quase 145.000 mulheres com câncer de mama e quase 425.000 mulheres sem câncer de mama. Teve como idade média de início da TRH, 50 anos, idade média de 65 anos e tempo de terapia médio de 10 anos em usuários atuais e 6 anos em usuários que já tinham parado com a TRH. Mais da metade (51%) das mulheres com câncer de mama utilizaram terapia de reposição hormonal. Foi confirmado os resultados do WHI sobre a terapia combinada no que tange ao aumento do risco ao CA de mama e houve uma discrepância em relação a terapia isolada de estrogênio, a qual resultou, também, em um aumento de risco. Todas as formas de estrógeno foram associadas ao aumento do risco, exceto as formulações vaginais. O aumento do risco foi associado proporcionalmente ao aumento do tempo de utilização.

Entre 1-4 anos:

- Terapia combinada: RR = 1,6 [1,52-1,69] IC 95%
- Estrogênio isolado: RR = 1,17 [1,10 – 1,26] IC 95%

Entre 5-14 anos:

- Terapia combinada: RR = 2,08 [2,02-2,15] IC 95%
- Estrogênio isolado: RR = 1,33 [1,28 – 1,37] IC 95%.

Contudo, há a necessidade de se avaliar o grau de poder de evidência desta metanálise, pois ela não utiliza ensaios clínicos randomizados, apenas estudos observacionais. Ademais, a maioria das intervenções utilizadas foi baseada no estrogênio com acetato de medroxiprogesterona, o que não é mais recomendado como padrão ouro. Como terapia de estrogênio isolado, na maioria das

intervenções é utilizado estrogênio equino, que não se configura como indicação. Também, em nenhum estudo foi utilizado progesterona micronizada natural, que é a indicada atualmente. Alguns progestagênios sintéticos estão relacionadas com aumento de risco de doenças cardiovasculares / tromboembólicas.

Apesar disto, atualmente é a melhor evidência no assunto é o WHI e é nele que o UpToDate se baseia para o aconselhamento de não indicação de TH para todos os casos. É indicado uma análise dos riscos e benefícios individuais e, assim personalizar a prescrição caso a caso.

Terapia de reposição hormonal e desfechos durante a intervenção e a fase pós-interrupção estendida do Women's Health Initiative Randomized Trials (2013)

O objetivo deste estudo foi fornecer uma visão abrangente e integrada dos resultados dos 2 ensaios de terapia hormonal do WHI com acompanhamento pós-intervenção prolongado (mediana de 13 anos de acompanhamento cumulativo) e estratificação por idade e outras variáveis importantes. Já não era mais um ensaio clínico,, mas teve resultados interessantes Os principais achados incluem diferenças no perfil de benefício-risco para o estrogênio equino conjugado (CEE) e o acetato de medroxiprogesterona (MPA) em comparação apenas com o estrogênio equino conjugado, e o papel da idade, tempo desde o início da menopausa e outros fatores na modificação dos efeitos da terapia hormonal em alguns resultados.

No geral, os riscos da terapia CEE e MPA durante a fase de intervenção superaram os benefícios. Uma redução significativa no câncer de mama surgiu após a intervenção entre as mulheres designadas com CEE (HR de 0,79 [IC 95%, 0,61-1,02]) em comparação com o placebo, sendo esse achado inesperado e divergindo de outros resultados de muitos estudos observacionais. Os achados do câncer de mama foram divergentes entre os dois estudos e, para os resultados de câncer e doenças cardiovasculares, os resultados tendem a ser mais adversos para CEE e MPA (HR de 1,24 [IC 95%, 1,01-1,53]), em comparação com o placebo, do que apenas para CEE. A HR para câncer de mama invasivo com CEE e MPA permaneceu estatisticamente significativa durante o período pós-intervenção e acompanhamento cumulativo em comparação com o grupo placebo

(HR para acompanhamento cumulativo 1,28 [95% CI, 1,11-1,480]). Para mulheres designadas apenas para a CEE, a HR durante o acompanhamento cumulativo foi de 0,79 [95% CI, 0,65- 0,97]). Com relação ao câncer de mama, não houve diferenças consideráveis por idade ou tempo desde o surgimento da menopausa.

Recomendações de órgãos pertinentes

Brasil

O Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa chegou às conclusões de que o risco de câncer de mama associado ao uso de TH é pequeno, com incidência anual de menos de 1 caso por 1.000 mulheres (nível de evidência A) (10). Há a possibilidade de que diferentes progestagênios presentes nos diferentes esquemas de reposição hormonal influenciem de formas diferentes no risco de desenvolver câncer de mama, embora não se possa afirmar essas diferenças conforme tipo, dose e vias de administração. O único grande ensaio randomizado (WHI), já citado, não revelou aumento de risco com estrogênio isolado, mas mostrou incremento com regime terapêutico estroprogestativo após cinco anos de uso. Estudos de observação mostram aumento de risco pequeno com os estrogênios isolados e maior quando o regime é combinado (nível de evidência A). O hormônio sintético tibolona teve seu efeito inconclusivo, ela está contraindicada a mulheres com antecedentes pessoais de câncer de mama (nível de evidência A). A terapia hormonal estrogênica isolada ou combinada não deve ser recomendada a mulheres com antecedentes pessoais de câncer de mama, contudo essa contra indicação se dá mais pela falta de evidência de segurança do que por clara evidência de risco (nível de evidência B).

O consenso não contraindica a TH por causa de risco de câncer de mama, apenas em caso de câncer ativo. Ressalta que é difícil considerar contra indicações absolutas e o juízo clínico é muito importante para respaldar o emprego de tais terapias. O paciente deve ser tratado de acordo com a singularidade de seu caso. Ainda, orienta-se a esclarecer o paciente quanto às limitações de conhecimento existentes e às razões que fundamentam o emprego da TH no seu caso em especial. Além disso, é necessário obter um consentimento para o tratamento (10).

Alternativas à reposição hormonal para os sintomas do climatério/menopausa seriam os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores seletivos da recaptação da serotonina e norepinefrina (nível de evidência A). Métodos fitoterápicos, acupuntura e mudança de estilo de vida não se mostraram efetivos (10).

O INCA trás em algumas de suas publicações, como o abc do câncer - abordagens básicas- a terapia de reposição hormonal como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, contudo também não contraindica, fala apenas em avaliar caso a caso.

Estados Unidos

O *Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS) 2017* - afirma que a TH ainda é o método mais efetivo no tratamento dos sintomas vasomotores e genitourinários, devendo ser instituído de acordo com a peculiaridade de cada caso, com a combinação de hormônios que aumentem a eficácia e diminuam os riscos. Basicamente são citados os mesmos estudos, como o WHI e chega-se a conclusões semelhantes sobre o uso da TH e sua associação com risco de câncer de mama.

Conclusão

A TH objetiva aliviar os sintomas vasomotores (fogachos ou ondas de calor). Ainda, outros sintomas associados ao climatério que respondem ao estrogênio incluem distúrbios do sono, depressão e ansiedade e dores nas articulações. O estrogênio também é indicado para o tratamento da síndrome genito-urinária da menopausa, sendo o estrogênio vaginal em baixa dose o recomendado em vez de estrogênio sistêmico. Para mulheres saudáveis, no climatério, com sintomas vasomotores moderados a graves que afetam o seu sono e a sua qualidade de vida e com menos de 10 anos de menopausa (ou <60 anos de idade), sugere-se a TH. Para a maioria das mulheres sintomáticas do climatério, os benefícios da TH superam os riscos. As exceções incluem mulheres com histórico de câncer de mama, doença coronariana,

evento ou acidente vascular cerebral. As recomendações padrão para a duração do uso são de três a cinco anos. Contudo, o uso prolongado pode ser necessário para mulheres com ondas de calor que perdurarem após o tratamento inicial, sendo cada caso avaliado individualmente.

Não se utiliza mais a TH para a prevenção de doenças crônicas (osteoporose, DAC ou demência). No entanto, existem alguns dados que sugerem que o uso de estrogênio nos primeiros 10 anos após a menopausa clínica pode reduzir os riscos de doença coronariana e mortalidade.

Todos os tipos de estrogênio são igualmente eficazes para o fogachos, contudo é preferível 17-beta estradiol em relação a outros estrogênios (como estrogênios equinos conjugados [CEE]) porque é estruturalmente idêntico (bioidentético) ao estrogênio secretado pelo ovário. As preocupações incluem a falta de dados de eficácia e segurança, e o conteúdo, dose, qualidade e esterilidade desses produtos não estão sujeitos à supervisão regulatória. A via transdérmica é particularmente importante em mulheres com hipertrigliceridemia, doença ativa da vesícula biliar ou trombofilias conhecidas como o fator V Leiden (sem histórico pessoal de TEV). O risco inicial de TEV e acidente vascular cerebral é muito baixo em mulheres jovens saudáveis após a menopausa. O estradiol oral é considerado uma opção segura e razoável para pacientes que preferem uma preparação oral a uma transdérmica (custo ou preferência pessoal). Para as mulheres com útero que irão iniciar a TH (necessitam de um progestagênio), é sugerida a progesterona micronizada natural como primeira linha, pois ela é eficaz para evitar a hiperplasia endometrial, é metabolicamente neutra e parece não elevar o risco de câncer de mama ou doença coronariana, apesar das informações limitadas. Para as mulheres que sofrem as ondas de calor recorrentes e incômodas depois de interromper o estrogênio, tentamos inicialmente opções não hormonais já descritas. No entanto, caso essa abordagem não funcione e os sintomas continuem, retomamos a TH na dose mais baixa possível em mulheres cuidadosamente selecionadas.

Referências

1. Kathryn A Martin, MD Robert L Barbieri, MD, Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (acessado em julho de 2020)
2. Cagnacci, Angelo, and Martina Venier. "The Controversial History of Hormone Replacement Therapy." *Medicina*, vol. 55, no. 9, 2019, p. 602., doi:10.3390/medicina55090602. (Evidências contemporâneas sobre o uso da terapia de reposição hormonal)
3. Kathryn A Martin, MD Robert L Barbieri, MD, Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-menopausal-symptoms-with-hormone-therapy?search=hormonal%20replacement%20therapy&topicRef=7427&source=see_link#H3430297306 (acessado em julho de 2020).
4. Site www.panvel.com.br, acessado em julho de 2020.
5. Site www.agafarma.com.br, acessado em julho de 2020.
6. site Womens Health Initiative (whi.org, 2020), acessado em julho de 2020.
7. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Womens Health Initiative Randomized Controlled Trial." *Obstetrical & Gynecological Survey*, vol. 57, no. 11, 2002, pp. 750–752., doi:10.1097/00006254-200211000-00019.
8. "Type and Timing of Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Risk: Individual Participant Meta-Analysis of the Worldwide Epidemiological Evidence." *The Lancet*, vol. 394, no. 10204, 2019, pp. 1159–1168., doi:10.1016/s0140-6736(19)31709-x.
9. Wender, Maria Celeste Osório; Pompei, Luciano de Melo; Fernandes, César Eduardo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2014., disponível em <https://www.febrasgo.org.br/images/>

arquivos/manuais/Manuais_Novos/consenso_brasileiro_de_terapia_hormonal_da_menopausa_SOBRAC.pdf (acessado em julho de 2020)

10. The E3N Study Group; Clavel-Chapelon F. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2015;44:801–09.

11. Mohammed, H., Russell, I., Stark, R. et al. Progesterone receptor modulates ER: action in breast cancer. *Nature* 523, 313–317 (2015).

12. Stampfer, Meir J., et al. "Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease." *New England Journal of Medicine*, vol. 325, no. 11, 1991, pp. 756–762., doi:10.1056/nejm199109123251102.

13. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke*. 2009;40(4):1044-1049. doi:10.1161/STROKEAHA.108.542993

ISBN: 978-65-00-22776-5

CRL



9 786500 227765



Faculdade de
Medicina
Universidade Federal
do Rio Grande do Sul
120 anos

HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



fundmed
Pesquisa, Ensino e Inovação



Centro de Estudos do Serviço
de Ginecologia e Obstetrícia