



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Affoue Prisca M. Stanislas Yao
Alexsandro M. da Silva e Silva
Angelo Croda Chies
Arthur Bogorny Fiegenbaum
Artur Fogliato Santana
Bárbara Ribeiro
Bruna de Queiroz Correia
Bruna Mielczarski
Bruna Rambo
Bruno Rabolini
Clara Krummenauer Maraschin
Débora Marques de Araújo
Douglas R. da Rosa Pinheiro
Eduarda Goldani R. Peixoto
Eduardo Artico
Eduardo Castelli Kroth
Eduardo Priesnitz Friedrich
Eric Marques Januário
Gabriel Alves Marconi
Gabriel da Silva
Gabriel Petrolli
Gabriela Figueiredo Güntzel
Gabriela Viana
Giovanna Sandi
Giulia Menegon Moura Loureiro
Graziella Nunes Peixoto
Guilherme Garcia
Guilherme Strieder de Oliveira

Marcelo do Prado Malagutti
Henrique Paz
Igor Luiz dos Santos Kessler
Jerry Eduardo de A. de Bairos
João Pedro Lubianca
Juliana da Silva Uhlmann
Juliane Leticia Miranda Cruz
Kelly Ane Pinto dos Santos
Laura Lacroix
Leonardo da Costa Meireles
Lethicia Campos Ferraro
Maikson Ferreira Mendes
Manoella Borges S. Gonçalves
Manoella Guatimuzim T. da Silva
Marcelo Bender Angst
Maria Elisa Soares Machado
Mariana de Cássia P. Monteiro
Mariana Marchezan Menezes
Marilza Vallejo Belchior
Marina Abs da Cruz Rodrigues
Matheus Tomazzoni
Mauro Henrique Lehugeur Gross
Morgana L. de Souza Carvalho
Yasmine M. Carneiro Monteiro
Natália Mainardi
Nícolas Borba de Lourenço
Paula Machado Aguiar
Pedro Carlos Fritscher Júnior
Roberto Biselo

Rochanne Figini Maciel
Ronaldo Legati Júnior
Sarah Maria dos Santos Ahne
Shanna Luiza de Castro
Sofia Pacheco
Stéfani Küster
Thalia Michele Vier Schmitz
Victoria Etchart dos Santos
Vitória Sonda Gazzi
Yasmim Santana de Almeida
Monitores PPSM 2020/1
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Bárbara Luiza Bernardi
Giovanna Sandi Maroso
Laura Motta Belan
Leticia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Edimárlei Gonsales Valério
Jaqueline Neves Lubianca
Jorge Villanova Biazús
Márcia Luiza M. Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. A. Martins Costa
Solange Garcia Accetta
Suzana Arehart Pessini

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

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

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 2024/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2021.

218p.

ISBN: 978-65-00-23400-8

E-Book: 978-65-00-23394-0

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)
(Bibliotecária 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

Adriani Oliveira Galão
Affoue Prisca Michelle Stanislas Yao
Alberto Mantovani Abeche
Alexsandro M. da Silva e Silva
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Angelo Croda Chies
Arthur Bogorny Fiegenbaum
Artur Fogliato Santana
Bárbara Luiza Bernardi
Bárbara Ribeiro
Bruna de Queiroz Correia
Bruna Mielczarski
Bruna Rambo Gabriel da Silva
Bruno Rabolini
Clara Krummenauer Maraschin
Daniela Vanessa Vettori
Débora Marques de Araújo
Douglas Rafael da Rosa Pinheiro
Edimárlei Gonsales Valério
Eduarda Goldani Rodrigues Peixoto
Eduardo Artico
Eduardo Castelli Kroth
Eduardo Priesnitz Friedrich
Eric Marques Januário
Gabriel Alves Marconi
Gabriel Petrolli
Gabriela Figueiredo Güntzel
Gabriela Viana
Giovanna Sandi Maroso
Giulia Menegon Moura Loureiro
Graziella Nunes Peixoto
Guilherme Garcia
Guilherme Strieder de Oliveira
Marcelo do Prado Malagutti
Henrique Paz
Igor Luiz dos Santos Kessler
Jaqueline Neves Lubianca
Jerry Eduardo de A. de Bairos
João Pedro Lubianca
Jorge Villanova Biazús
Juliana da Silva Uhlmann
Juliane Leticia Miranda Cruz

Kelly Ane Pinto dos Santos
Laura Lacroix
Laura Motta Belan
Laura Motta Bellan
Leonardo da Costa Meireles
Lethicia Campos Ferraro
Leticia Zanotelli Fernandes
Maikson Ferreira Mendes
Manoella Borges S. Gonçalves
Manoella Guatimuzim T. da Silva
Marcelo Bender Angst
Mariana de Cássia Pereira Monteiro
Márcia Luiza Montalvão Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Maria Elisa Soares Machado
Mariana Marchezan Menezes
Marilza Vallejo Belchior
Marina Abs da Cruz Rodrigues
Matheus Tomazzoni
Mauro Henrique Lehugeur Gross
Morgana Lourenço de Souza Carvalho
Yasmine Massaro Carneiro Monteiro
Natália Mainardi
Nícolas Borba de Lourenço
Paula Machado Aguiar
Pedro Carlos Fritscher Júnior
Ricardo Francalacci Savaris
Roberto Biselo
Rochanne Figini Maciel
Ronaldo Legati Júnior
Sarah Maria dos Santos Ahne
Sérgio Hofmeister Martins Costa
Shanna Luiza de Castro
Sofia Pacheco
Solange Garcia Accetta
Stéfani Küster
Suzana Arehart Pessini
Thalia Michele Vier Schmitz
Victoria Etchart dos Santos
Vitória Sonda Gazzi
Yasmim Santana de Almeida

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

Adriani Oliveira Galão
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Edimárlei Gonsales Valério
Jaqueline Neves Lubianca
Jorge Villanova Biazús

Márcia Luiza Montalvão Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio Hofmeister Martins Costa
Solange Garcia Accetta
Suzana Arehart Pessini

Monitores da disciplina PPSM 2020/2

Ana Carolina Tenório de Oliveira
Bárbara Luiza Bernardi
Giovanna Sandi Maroso

Laura Motta Belan
Letícia Zanotelli Fernandes

Alunos da disciplina PPSM 2020/2

Affoue Prisca Michelle Stanislas Yao
Alexsandro M. da Silva e Silva
Angelo Croda Chies
Arthur Bogorny Fiegenbaum
Artur Fogliato Santana
Bárbara Ribeiro
Bruna de Queiroz Correia
Bruna Mielczarski
Bruna Rambo
Bruno Rabolini
Clara Krummenauer Maraschin
Débora Marques de Araújo
Douglas Rafael da Rosa Pinheiro
Eduarda Goldani Rodrigues Peixoto
Eduardo Artico
Eduardo Castelli Kroth
Eduardo Priesnitz Friedrich
Eric Marques Januário
Gabriel Alves Marconi
Gabriel da Silva
Gabriel Petrolli
Gabriela Figueiredo Güntzel
Gabriela Viana
Giovanna Sandi
Giulia Menegon Moura Loureiro
Graziella Nunes Peixoto
Guilherme Garcia
Guilherme Strieder de Oliveira
Marcelo do Prado Malagutti
Henrique Paz
Igor Luiz dos Santos Kessler
Jerry Eduardo de A. de Bairos
João Pedro Lubianca
Juliana da Silva Uhlmann

Juliane Leticia Miranda Cruz
Kelly Ane Pinto dos Santos
Laura Lacroix
Leonardo da Costa Meireles
Lethicia Campos Ferraro
Maikson Ferreira Mendes
Manoella Borges S. Gonçalves
Manoella Guatimuzim T. da Silva
Marcelo Bender Angst
Maria Elisa Soares Machado
Mariana de Cássia Pereira Monteiro
Mariana Marchezan Menezes
Marilza Vallejo Belchior
Marina Abs da Cruz Rodrigues
Matheus Tomazzoni
Mauro Henrique Lehugeur Gross
Morgana Lourenço de Souza Carvalho
Yasmine Massaro Carneiro Monteiro
Natália Mainardi
Nícolas Borba de Lourenço
Paula Machado Aguiar
Pedro Carlos Fritscher Júnior
Roberto Biselo
Rochanne Figini Maciel
Ronaldo Legati Júnior
Sarah Maria dos Santos Ahne
Shanna Luiza de Castro
Sofia Pacheco
Stéfani Küster
Thalia Michele Vier Schmitz
Victoria Etchart dos Santos
Vitória Sonda Gazzi
Yasmim Santana de Almeida

Sumário

| | |
|--|-----|
| Apresentação | 9 |
| Tratamento anti-hipertensivo na gestação e puerpério | 13 |
| Diagnóstico de gravidez: uma revisão da literatura | 35 |
| Uso de drogas lícitas e ilícitas na gestação: impacto para a saúde da gestante e do recém-nascido | 45 |
| Escolha da via de parto | 63 |
| Atualizações em violência sexual feminina e aborto permitido por lei ... | 75 |
| Amenorreias secundárias: uma revisão narrativa..... | 95 |
| Câncer de colo uterino: uma revisão narrativa..... | 115 |
| Câncer de mama e gravidez: da epidemiologia ao prognóstico | 135 |
| Doença inflamatória pélvica | 157 |
| Endometriose e câncer de ovário: uma revisão | 173 |
| Alterações no padrão menstrual, taxas de satisfação e descontinuidade com o uso dos dois sistemas intrauterinos de levonorgestrel disponíveis no Brasil: uma revisão sistemática | 183 |
| Avaliação da eficácia da reposição hormonal na prevenção/tratamento da sarcopenia em mulheres no climatério..... | 197 |

Apresentação

A pandemia da COVID-19 se estendeu por todo o ano de 2020 e surpreendeu avançando por 2021. O distanciamento social foi mantido e, com a vacinação ainda incipiente, o ensino remoto emergencial estendeu-se na UFRGS e na FAMED. Com isso, a disciplina MED 07707 – Promoção e Proteção da Saúde da Mulher foi oferecida de modo virtual. Sem poder encontrar os alunos presencialmente e sem a possibilidades de atividades práticas em cenário hospitalar, as aulas foram em plataformas virtuais. Isso, contudo, não afastou os professores dos alunos. Houve a necessidade de manter esse contato a distância, de seguir no processo ensino-aprendizagem, de suprir de alguma maneira o que era visto nas aulas práticas. Assim surgiu a ideia das monografias.

Temas de interesse foram escolhidos pelos grupos de alunos, monitores e professores orientadores. O foco dos trabalhos foi a atenção primária e prevenção à saúde da mulher. Trabalhando de forma remota e com encontros semanais para orientação foi realizada busca da literatura. Foram empregados conhecimentos de disciplinas anteriores, principalmente de epidemiologia, foram consultadas bases de dados, foram lidos e revisados artigos. Foi um momento de muita leitura, de integração de conhecimentos e de aprendizado. Além disso, a formatação de uma monografia foi um bom exercício prático para a futura produção científica dos discentes. Os textos produzidos ficaram excelentes. As apresentações orais foram de de alto teor científico e extremamente prazerosas de assistir.

O enfrentamento da pandemia impôs várias dificuldades, mas conseguimos chegar ao final da disciplina satisfeitos com o que foi produzido, com o tempo que foi bem utilizado, com o reconhecimento do mérito de cada um para que o semestre acadêmico 2020/2 fosse produtivo.

Esse livro é o resultado de esforço e dedicação coletiva de discentes e docentes!

Parabéns à ATM 2024/1, a todos os autores que tornaram este livro possível em um ano de tantos desafios e perdas.

Profa. Jaqueline Neves Lubianca
Regente PPSM MED 07707

Apresentação DGO

A disciplina MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher (PPSM) foi reinventada para um modelo de sucesso. Sob a coordenação da Profa. Jaqueline Neves Lubianca, as monografias da disciplina do semestre 2020/2 foram agrupadas e formam esta publicação. Os objetivos didáticos da PPSM foram atingidos com o aproveitamento de conhecimentos e habilidades prévios, os quais foram integrados, unindo e dando sentido ao que foi aprendido em disciplinas como anatomia, fisiologia, semiologia, patologia geral, introdução ao raciocínio clínico, epidemiologia. Diferentes aspectos do atendimento integral das mulheres em suas diferentes fases da vida foram revisados e estudados.

Os assuntos abordados foram escolhidos pelos alunos na área de ginecologia e obstetrícia. Tiveram, todos, como foco, a promoção e proteção da saúde da mulher e são tópicos indispensáveis para sua formação pessoal e profissional. Além disso, foram exercitadas estratégias para a continuação do processo do aprender a aprender. A busca da melhor evidência científica para a melhor tomada de decisão foi um dos aprendizados que se buscou nesta atividade. Com grande e ativa participação de discentes e docentes, o resultado foi um grupo de monografias de excelente qualidade acadêmica.

O entusiasmo e a participação dos discentes pode ser notado na qualidade dos textos apresentados. As orientações e revisões criteriosas dos docentes colaboraram para este excelente grupo de textos sobre a saúde da mulher.

Parabéns a todos os autores: discentes e docentes!

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

Tratamento anti-hipertensivo na gestação e puerpério

*Douglas Rafael da Rosa Pinheiro
Guilherme Garcia
Leonardo da Costa Meireles
Maikson Ferreira Mendes
Manoella Borges Soares Gonçalves
Maria Elisa Soares Machado
Laura Motta Belan
Sérgio Hofmeister Martins Costa*

A discordância em muitos aspectos de classificação, diagnóstico e manejo de transtornos hipertensivos durante a gestação tem sido um entrave para analisar não somente as taxas imediatas de desfechos maternos e fetais, mas também desfechos de saúde a longo prazo para mulheres e bebês que sobrevivem a essas condições. A hipertensão na gestação figura entre as principais causas de morbidade e mortalidade materna e perinatal do mundo. Segundo a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP, 2018), o manejo dos diferentes transtornos hipertensivos na gestação pode incluir desde o tratamento farmacológico até o monitoramento para a manutenção de valores aceitáveis de pressão arterial. Neste trabalho, buscaremos discutir sobre as diferentes possibilidades para o tratamento dos transtornos hipertensivos da gestação e puerpério, focando o tratamento farmacológico com anti-hipertensivos.

Hipertensão na gestação

A classificação recomendada para os transtornos hipertensivos na gestação (ISSHP, 2018) divide-os, primeiramente, em dois grandes grupos: a) hipertensão conhecida antes da gestação ou presente nas primeiras 20 semanas – a qual abrange a hipertensão crônica (essencial e secundária), a hipertensão do jaleco branco e a hipertensão mascarada; b) hipertensão presente na 20ª semana ou após – hipertensão gestacional transitória, hipertensão

gestacional e pré-eclâmpsia (nova ou sobreposta à hipertensão crônica). Hipertensão é definida por valores de pressão arterial ≥ 140 mmHg e/ou 90 mmHg medidos após um período de descanso, com a paciente em posição sentada (Peraçoli *et al.*, 2018). A pré-eclâmpsia, a hipertensão gestacional transitória e a hipertensão gestacional são caracterizadas pelo começo da hipertensão (pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg) a partir da 20ª semana de gestação. Ademais, é importante investigar as pressões arteriais prévias e do início da gestação. Caso contrário, uma medida de pressão arterial normal a partir da 12ª semana de gestação pode estar refletindo a queda natural de pressão que ocorre no final do primeiro trimestre, o que não exclui hipertensão crônica subjacente mascarada por essa queda (ISSHP, 2018). É importante atentar para a presença de causas secundárias de hipertensão arterial, que também podem agravar o risco gestacional, como doenças primárias renais, assim como a hipertensão renovascular (mais comum por displasia fibromuscular em pacientes jovens e por aterosclerose em pacientes mais velhos.), apneia obstrutiva do sono, hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma e a coarctação de aorta (Medicina Ambulatorial: Condutas na APS, 2013).

Hipertensão gestacional transitória

A hipertensão gestacional transitória se manifesta no segundo ou terceiro trimestre e existe associação com um risco de 40% de desenvolvimento de hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia ao longo da gestação (ISSHP, 2018). Por outro lado, a hipertensão gestacional manifesta-se a partir da 20ª semana de gestação em uma mulher grávida previamente normotensa SEM proteinúria ou manifestações ou outros sinais e sintomas relacionados à pré-eclâmpsia. Essa forma de hipertensão deve desaparecer em até 12 semanas após o parto. Se os valores de pressão arterial continuarem elevados, é possível considerar o diagnóstico de hipertensão arterial crônica mascarada pelas alterações fisiológicas da primeira metade da gestação.

Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é a manifestação de hipertensão a partir da 20ª semana de gestação associada com proteinúria significativa. Proteinúria significativa é definida pela presença de pelo menos 300

mg de proteína na avaliação de 24h de urina. Contudo, a relação proteína/creatinina na urina tem sensibilidade suficiente para ser usada na identificação da proteinúria significativa, além de ser um exame mais acessível e de baixo custo. A taxa $\geq 0,3$ mg/dL é considerada alterada. Embora haja essa associação entre proteinúria e pré-eclâmpsia, a presença da primeira não é mandatória para o diagnóstico, de modo que a associação de hipertensão arterial com prejuízo sistêmico ou com lesão a órgãos alvo (trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, eclâmpsia iminente ou eclâmpsia) pode ser suficiente para a determinação do diagnóstico de PE. Além disso, a associação da hipertensão arterial com sinais de prejuízo à placenta, como por exemplo, restrição do crescimento fetal e/ou mudanças à doppler velocimetria também devem chamar atenção para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, mesmo na ausência de proteinúria (Peraçoli et al., 2018).

Após a 20ª semana, quando se inicia ou há piora da proteinúria basal (o aumento da proteinúria deve ser maior do que três vezes o valor inicial), diagnostica-se pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica. Ainda, a sobreposição pode ser diagnosticada em mulheres grávidas com hipertensão crônica as quais necessitam de combinação de drogas anti-hipertensivas ou um aumento da dose terapêutica inicial. Por fim, a presença de lesões em órgãos alvo pode ajudar no diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica (Peraçoli et al., 2018).

Eclâmpsia

Definida pelo desenvolvimento de convulsões tônico-clônicas em pacientes com diagnóstico de pré-eclâmpsia. Em alguns casos, a eclâmpsia manifesta-se como condição inicial, principalmente naquelas pacientes para as quais o diagnóstico de pré-eclâmpsia não foi adequadamente considerado. Os sinais de eclâmpsia iminente são comprometimento do sistema nervoso como dor de cabeça, fotofobia e escotomas referidos. Periféricamente, as pacientes apresentam hiperreflexia. A presença de náuseas e vômitos, dores epigástricas e/ou dor no hipocôndrio direito é muito importante, uma vez que esses sintomas estão associados a prejuízo hepático (RBGO, 2019).

Metodologia

Uma pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foi feita em busca de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs), e estudos retrospectivos de coorte, todos entre 2011 e 2020, sobre tratamento farmacológico dos distúrbios hipertensivos na gravidez. Foram encontrados 424 resultados utilizando palavras-chave (Quadro 1). Destes resultados, 53 estudos foram incluídos para análise. Desses três foram excluídos por não tratarem especificamente sobre tratamento farmacológico dos distúrbios hipertensivos na gravidez (terapia epidural, meditação guiada, dieta), um foi excluído porque os fármacos utilizados não eram anti-hipertensivos (anti-inflamatórios não esteroides) e 1 foi excluído por ser um relato de caso. Antes da busca ativa por artigos, um especialista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi consultado, recomendando nove artigos para inclusão na análise deste estudo.

Quadro 1. Palavras-chave para busca na Biblioteca Virtual em Saúde.

```

("Pregnancy" OR "Gestation" OR "Pregnancies") AND ("Agents, Anti-Hypertensive"
OR "Agents, Antihypertensive" OR "Anti Hypertensive Agents" OR "Anti
Hypertensive Drugs" OR "Anti Hypertensives" OR "Anti-Hypertensive Agents"
OR "Anti-Hypertensive Drugs" OR "Anti-Hypertensives" OR "Antihypertensive
Drugs" OR "Antihypertensives" OR "Drugs, Anti-Hypertensives" OR "Drugs,
Antihypertensive") AND ("1, Preeclampsia Eclampsia" OR "1s, Preeclampsia
Eclampsia" OR "EPH Complex" OR "EPH Gestosis" OR "EPH Toxemia" OR "EPH
Toxemias" OR "Eclampsia 1, Preeclampsia" OR "Eclampsia 1s, Preeclampsia" OR
"Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Edema-Proteinuria-Hipertension
Gestosis" OR "Gestosis, EPH" OR "Gestosis, Edema-Proteinuria-Hypertension" OR
"Gestosis, Hypertension-Edema-Proteinuria" OR "Gestosis, Proteinuria-Edema-
Hypertension" OR "Hypertension Edema Proteinuria Gestosis" OR "Hypertension-
Edema-Proteinuria Gestosis" OR "Of Pregnancies, Toxemia" OR "Of Pregnancy,
Toxemia" OR "Pre Eclampsia" OR "Preeclampsia" OR "Preeclampsia Eclampsia
1" OR "Preeclampsia Eclampsia 1s" OR "Pregnancies, Toxemia Of" OR
"Pregnancy Toxemia" OR "Preganancy Toxemias" OR "Pregnancy, Toxemia Of"
OR "Proteinuria Hypertension Edema Gestosis" OR "Proteinuria-Hypertension-
Edema Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancies" OR "Toxemia Of Preganancy" OR
"Toxemia, EPH" OR "Toxemia, Pregnancy" OR "Toxemias, EPH" OR "Toxemias,
Pregnancy") AND ("Therapeutic" OR "Therapies" OR "Therapy" OR "Treatment"
OR "Treatments") AND (collection:("06-national/BR" OR "05-specialized") OR
db:("LILACS" OR "MEDLINE")) AND (year_cluster:("2020" OR "2019" OR "2018"
OR "2017" OR "2016" OR "2015" OR "2014" OR "2013" OR "2012" OR "2011")
AND (collection:("06-national/BR" OR "05-specialized") OR db:("LILACS" OR
"MEDLINE")).

```

Teratogenicidade dos anti-hipertensivos

As malformações congênitas podem ser causadas por fatores genéticos, ambientais ou multifatoriais. Agentes ambientais capazes de provocar perturbações no desenvolvimento do feto são chamados de teratógenos e são responsáveis por 7 a 10% das anomalias congênitas. Entre eles encontram-se drogas, vírus, danos físicos e deficiências nutricionais (Moore, 2008).

O efeito teratogênico pode resultar na morte do concepto, malformações, restrição de crescimento fetal (RCF) ou deficiências funcionais. No entanto, esses efeitos são dependentes de fatores, como: a dose, a idade gestacional e o genótipo materno-fetal. Dessa forma, na prática clínica, para a escolha de anti-hipertensivos na gestação, deve-se avaliar o risco do tratamento farmacológico em relação ao risco da doença materna (Martins-Costa, 2017).

A evidência de efeitos teratogênicos de tais medicamentos ainda é deficiente, uma vez que questões bioéticas impedem a realização de maior número de estudos. Desde 1979, o U.S Food and Drug Administration (FDA) utiliza uma classificação que categoriza os fármacos de acordo com o risco de causar dano ao desenvolvimento do feto durante a gestação, baseados em estudos realizados em animais ou humanos. Sendo categorizados em: A, B, C, D e X.

A respeito do tratamento anti-hipertensivo na gravidez, as classes com os maiores efeitos teratogênicos conhecidos são a dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAs) e dos bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAs), classificados de acordo com o FDA como categoria D: há evidência positiva de risco fetal humano, porém os benefícios do uso em gestantes poderiam torná-lo aceitável na ausência de outra opção. Apesar de serem extremamente eficientes na redução da pressão arterial, eles são considerados substâncias teratogênicas do segundo ao terceiro trimestre da gravidez, sendo o seu uso contraindicado nesse período, pois estão potencialmente associados a casos de oligoidrâmnio, anúria, falência renal fetal e malformações cardíacas (Podymow, 2017).

Durante o primeiro trimestre, os iECAs e BRAs ainda podem ser utilizados, por não haver evidências de que o seu uso traga toxicidade ao feto. Em uma coorte realizada com mais de

400.000 pares de mães e recém-nascidos no norte da Califórnia foi encontrado aumento do risco de malformações cardíacas congênitas após a exposição a inibidores da ECA no primeiro trimestre em comparação com controles saudáveis, mas não em comparação a mulheres em uso de outros anti-hipertensivos. Por fim, o estudo concluiu que o uso materno de iECAs no primeiro trimestre tem risco semelhante a outras classes de anti-hipertensivos para anomalias congênitas em nascidos vivos. Demonstrando que, possivelmente, o aumento do risco para malformações associadas ao uso de iECAs no primeiro trimestre é devido ao quadro hipertensivo e não em razão do uso exclusivo do fármaco (De-Kun Li, 2011).

Os betabloqueadores são uma classe de fármacos tolerada e potencialmente segura no tratamento anti-hipertensivo na gestação, estando classificado como classe de risco C pelo FDA. Relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há, contudo, estudos clínicos ou animais explorando tais efeitos. Os fármacos podem ser administrados somente se o benefício justificar o potencial teratogênico. Nesse sentido, atualmente o labetalol - betabloqueador não seletivo, ainda indisponível no Brasil -, tem se tornado um dos fármacos favoritos no tratamento da hipertensão na gestação, mostrando-se eficaz e seguro em estudos prospectivos em comparação com a metildopa (Podymow, 2017).

Em relação aos efeitos da classe no desenvolvimento fetal, os betabloqueadores estão associados a um maior risco para um baixo peso ao nascimento, variando a magnitude de acordo com cada representante, sendo o atenolol e o propranolol os mais associados, como foi demonstrado por Tanaka *et al.* em 2016 no estudo de coorte realizado em Osaka com 158 mulheres com desfechos maternos e fetais analisados em 3 grupos (carvedilol, betabloqueador e controle). Concluiu-se que como classe, o tratamento com beta-bloqueadores foi significativamente associado à restrição do crescimento fetal (RCF) em mulheres grávidas com doença cardiovascular. No entanto, essa restrição variou de acordo com o betabloqueador utilizado, alertando para o excesso de generalização. A restrição do crescimento fetal foi encontrada em 36% das mulheres que utilizaram propranolol, 33% atenolol e 17% com o metoprolol, enquanto os bebês das pacientes que utilizaram o bisoprolol não apresentaram alterações. (Tanaka, 2016). Na meta-

análise realizada por Bellos *et al.* em 2020, o atenolol também esteve significativamente associado com o menor crescimento fetal. A causa parece estar relacionada com o seu efeito inotrópico e cronotrópico negativo o que resulta na diminuição do débito cardíaco, afetando a perfusão placentária e o desenvolvimento fetal. Portanto, apesar de não trazerem risco teratogênico, seu uso pode prejudicar o embrião (diminuição do peso ao nascimento).

Evidências sugerem que o metildopa também estaria ligado ao menor crescimento fetal, embora mais atenuado do que os demonstrados nos betabloqueadores. Sendo o nifedipino a droga com o melhor perfil de segurança em relação a complicações neonatais (Bellos, 2020).

Escolha dos anti-hipertensivos na gestação

O tratamento anti-hipertensivo durante a gestação tem como objetivo proteger a gestante de acidentes vasculares, além de ter o intuito de diminuir a morbidade e a mortalidade. As gestantes que apresentam hipertensão de longa data de grau leve a moderado e aquelas com hipertensão secundária devem ser tratadas com anti-hipertensivos para que continuem normotensas (Martins-Costa, 2017).

Uma análise de desfechos perinatais de diferentes estudos buscou determinar os riscos fetais e neonatais pelo uso de anti-hipertensivos (metildopa, hidralazina, hidroclorotiazida, atenolol, oxprenolol, pindolol, clonidina, nifedipina, labetalol, cetanserina) quando comparados com tratamento não ativo (placebo, ausência de tratamento ou descontinuação do tratamento). A análise de natimortos e mortes neonatais demonstrou uma redução não significativa nos desfechos com o uso de terapia anti-hipertensiva. O peso ao nascer não foi significativamente diferente quando tratamentos ativo versus não ativo foram comparados e não houve diferença na redução do crescimento fetal com o uso dos agentes anti-hipertensivos (Webster, 2017).

Anti-hipertensivos para tratamento da hipertensão aguda

A crise hipertensiva é definida como pressão sistólica ≥ 180 e diastólica ≥ 120 mmHg. Em gestantes, o *American College of*

Obstetricians and Gynecologists (ACOG) a define como pressão sistólica ≥ 160 mmHg e diastólica ≥ 110 mmHg persistente por no mínimo 15 minutos. As gestantes mais propensas a apresentar esse evento são aquelas que apresentam pré-eclâmpsia e, se não tratadas, podem sofrer consequências graves, como eclâmpsia, acidente vascular encefálico, dissecação aguda da aorta, infarto agudo do miocárdio, edema pulmonar, insuficiência renal, sofrimento e óbito fetal (Tanure *et al.*, 2014).

De modo geral, o tratamento medicamentoso pode ser iniciado por via endovenosa (EV) ou via oral (VO), sendo basicamente três drogas a serem usadas no tratamento de crises hipertensivas na gestação: labetalol, nifedipina e hidralazina. O Quadro 2 apresenta os fármacos recomendados pela ACOG para o tratamento da crise hipertensiva. O protocolo diz respeito à dosagem e/ou tempo para repetir a dosagem, à para harmonia entre medicamentos à facilidade de implementação no atendimento de urgência e à minimizar o risco de hipotensão materna. O tratamento bem sucedido consiste na resolução da hipertensão grave (Magee, 2020).

O labetalol é um fármaco com ações alfa e beta-bloqueadoras e devido a ausência de taquicardia reflexa e baixo risco de hipotensão, ele é boa opção para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio. Em crises hipertensivas agudas, o mesmo demonstrou atuar significativamente mais rápido e mais eficaz do que a metildopa oral na redução da pressão arterial, e foi associado a menos cesarianas. Em resumo, o labetalol tem sido um anti-hipertensivo favorito na gestão da pré-eclâmpsia por mais de trinta anos (Cox *et al.*, 2019). Estudos demonstram eficácia igual ou maior que a hidralazina na redução dos valores pressóricos e com menos efeitos adversos. Entretanto, esse fármaco continua indisponível no Brasil (Tanure *et al.*, 2014).

A nifedipina é um bloqueador do canal de cálcio. A dose preconizada de nifedipina para tratamento da crise hipertensiva é de 10 mg VO podendo ser repetida 10 mg a cada 20 ou 30 minutos até a dose máxima de 30 mg. Quando, em comparação com labetalol intravenoso, nifedipina oral é pelo menos tão eficaz no controle da pressão arterial em uma crise hipertensiva, e exige menos doses para atingir as pressões adequadas. Estudo randomizado controlado

Quadro 2. Fármacos usados na crise hipertensiva

| Fármaco | Mecanismo de ação | Esquema terapêutico | Via de administração | Efeitos adversos | Nível de evidência |
|----------------|------------------------------------|---|----------------------|---|--------------------|
| Hidralazina | Vasodilatador direto | Dose de início: 5 mg em 2 min. Dose de manutenção: 5 a 10 mg em intervalos de 20 a 40 min. Dose máxima: 30 mg | EV | Cefaleia, náuseas, palpitações, sudorese e taquicardia reflexa. | C |
| Nifedipina | Bloqueador do canal de cálcio | Dose de início: 10 mg Dose de manutenção: 10 mg 30/30 min Dose máxima: 30 mg. | VO | Depressão miocárdica, cefaleia e taquicardia reflexa. | C |
| Labetalol | Bloqueador alfa e beta adrenérgico | Dose de início: 20 mg em 2 min. Dose de manutenção: 20 a 80 mg em intervalos de 10 min. Dose máxima: 300 mg. | EV | Bradycardia fetal e materna, bloqueio cardíaco, hipotensão postural. | C |
| Nitroprussiato | Vasodilatador direto | Dose de início: 0,25 ug/kg/min. Dose de manutenção: aumentar 0,25 a 0,5 ug/kg/min a cada 2 a 3 min. Dose máxima: 5 ug/kg/min. | EV | Acúmulo de cianeto: fraqueza, desorientação, psicose, espasmos musculares e convulsões. | C |

recente comparando labetalol EV a nifedipina VO para tratamento de emergências hipertensivas na gestação, encontrou efetividade similar entre as drogas, além de nenhum caso de hipotensão sintomática ter sido descrita; outro estudo encontrou discreta superioridade da nifedipina sobre o labetalol. Um ponto positivo a se considerar é que ela reduz a pressão sanguínea sem reduzir o fluxo útero-placentário (Cox *et al.*, 2019).

A hidralazina é um vasodilatador direto, atuando diretamente nos vasos de resistência e induzindo relaxamento do músculo liso, reduzindo assim a resistência periférica. Ela é particularmente eficaz na redução rápida da pressão arterial e tem sido há muito tempo uma terapia preferida para o tratamento agudo de crises hipertensivas, incluindo pré-eclâmpsia grave. Seu efeito hipotensor começa entre 10 e 30 min, e pode durar até 4 horas e apesar de classicamente indicada como droga de primeira linha no Brasil, no tratamento de crises hipertensivas na gestação, a hidralazina não tem eficácia superior frente à nifedipina (Tanure *et al.*, 2014; Cox *et al.*, 2019).

O nitroprussiato de sódio é um potente vasodilatador e é utilizado em casos raros em que a mulher não está respondendo a qualquer um desses três medicamentos ou se houver evidência de encefalopatia hipertensiva. Ele é administrado por EV, sua ação é imediata e o tempo de meia-vida é de 2 a 3 minutos quando sua infusão é descontinuada. Deve-se realizar monitorização contínua da pressão devido ao risco de hipotensão (Berzan, 2014). Um último fármaco que poderia ser utilizado seria a metildopa, um inibidor alfa-adrenérgico central, porém é pouco efetivo no tratamento da crise hipertensiva pois seu pico de ação leva de 3 a 6 horas para acontecer (Tanure *et al.*, 2014).

Anti-hipertensivos para tratamento de manutenção

Durante muitos anos havia dúvida sobre a necessidade ou o risco de se manter um controle mais ou menos rigoroso da PA na gestação, em vista dos riscos potenciais sobre o crescimento fetal. No ensaio CHIPS (The Control of Hypertension in Pregnancy Study) (Magee, 2020), analisaram-se 897 mulheres (74,6% com hipertensão pré-existente) submetidas ao controle rigoroso da hipertensão arterial (pressão diastólica alvo = 85 mmHg) *versus* o

controle não-riguroso da pressão arterial (pressão diastólica alvo = 100 mmHg) para diferentes desfechos. Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao risco de perda gestacional, alto nível de cuidado neonatal ou complicações maternas no geral. O estudo não verificou aumento de restrição de crescimento ou de outros eventos perinatais adversos com o controle rigoroso na pressão arterial, contrariando meta-análises anteriores as quais avaliaram o efeito da terapia anti-hipertensiva sobre o peso fetal. Concluiu que a redução de 10 mmHg na PA média associa-se à uma redução de 176 g no peso ao nascer. No entanto, segundo estudado no CHIPS, o tratamento mais rigoroso da pressão arterial, com o objetivo de manter os níveis da pressão arterial diastólica em torno de 85 mmHg, previne ocorrência de hipertensão grave, exercendo, assim, fator protetor materno, sem promover riscos fetais. O fármaco sugerido pelo estudo foi o labetalol, sendo aderido por 2/3 da população em estudo.

As gestantes com HAS crônica devem ter um controle rígido da pressão arterial, visto que essas têm um desempenho gestacional desfavorável, sendo o tratamento de manutenção recomendado, com o objetivo de manter a gestante normotensa e assim ter um bom prognóstico tanto materno quanto fetal (Martins-Costa, 2017).

Todos os anti-hipertensivos citados abaixo apresentam segurança para serem usados durante a gestação e a sua escolha dependerá da familiaridade do obstetra. O objetivo do tratamento é atingir uma PA ≤ 140 ou 90 mmHg (Peraçoli, 2018). Os fármacos usados na fase de manutenção do controle da hipertensão na gravidez constam no Quadro 3. Deve-se dar preferência à utilização de metildopa. Esse fármaco é ainda a medicação mais estudada e com melhor perfil de segurança e eficácia para a gestante e o feto. A metildopa mantém mais estáveis o fluxo uteroplacentário e a hemodinâmica fetal e apresenta segurança na gestação (Tanure et al., 2014; Martins-Costa, 2017). Quando usados de forma contínua, a hidralazina e a nifedipina, possuem a desvantagem de produzirem efeitos colaterais maternos desagradáveis, como cefaléia e taquicardia (Martins-Costa, 2017).

Quadro 3. Fármacos usados para manutenção do tratamento da hipertensão

| Fármaco | Mecanismo de ação | Esquema terapêutico | Via de administração | Efeitos adversos | Nível de evidência |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------|--|--------------------|
| Primeira escolha | | | | | |
| Metildopa | Inibidor alfa-adrenérgico central | 500-3000 mg de 12/12h ou 8h/8h | VO | Sonolência, e mais raramente bradicardia, alteração da função hepática, plaquetopenia | B |
| Segunda escolha | | | | | |
| Nifedipina | Bloqueador do canal de cálcio | 30 -120 mg 12-12h ou 8h/8h | VO | O uso crônico pode levar à cefaleia | C |
| Hidralazina | Vasodilatador | 50-100 mg 12/12h ou 6/6h | VO | Pode causar trombocitopenia no recém-nascido | C |
| Propranolol | β -bloqueador | 40-240 mg 12/12h ou 8/8h | VO | Risco: RCF Evitar o uso Exacerba a insuficiência cardíaca Usar com precaução em caso de diabetes | C |

Quadro 3. Fármacos usados para manutenção do tratamento da hipertensão (continuação).

| Fármaco | Mecanismo de ação | Esquema terapêutico | Via de administração | Efeitos adversos | Nível de evidência |
|-------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------|--|--------------------|
| Segunda escolha | | | | | |
| Carvedilol | β -bloqueador | 12,5-50 mg 24h ou 12/12h | VO | O uso entre a 12ª e a 24ª semana acarreta risco de RCF | C |
| Verapamil | Bloqueador do canal de cálcio | 240-320 mg 8/8h | VO | Náuseas, tonturas e constipação intestinal | C |
| Hidroclorotiazida | Diurético | 25-50 mg pela manhã 24/24h | VO | Riscos para o recém-nascido: pancreatite hemorrágica, plaquetopenia e depleção de sódio e potássio | C |
| Furosemida | Diurético de alça | 10-40 mg 12/12h ou 24/24h | VO | Diminuição da expansão do volume plasmático | C |

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico utilizado comumente como um agente de segunda linha e é recomendado pelo ACOG. O uso contínuo desse fármaco não está associado com depleção de volume. Preocupações sobre efeitos adversos neonatais não são suportados por ensaios clínicos com uso de tiazida para prevenção da eclâmpsia (Magee, 2020).

O propranolol é um betabloqueador não seletivo e os estudos experimentais *in vitro* mostraram que os betabloqueadores podem afetar adversamente a circulação fetal. Betabloqueadores seletivos (metoprolol) e não seletivos (propranolol) podem afetar adversamente a circulação (Xie, 2014).

O atenolol é um betabloqueador cardiosseletivo. Embora inicialmente considerado seguro e eficaz na redução da pressão arterial materna, há evidência de redução da velocidade de crescimento fetal, desde então tem sido associada com crescimento fetal restrito, não muito diferente do labetalol (Cox *et al.*, 2019).

O carvedilol é um bloqueador não seletivo com atividade bloqueadora β_1 . Como um grupo, os bloqueadores β -adrenérgicos foram significativamente associados ao FGR, embora a incidência de FGR variou com o β -bloqueador individual. Carvedilol não teve associação com FGR. Mais estudos controlados são necessários para estabelecer totalmente tais associações (Tanaka, 2016).

O verapamil é um bloqueador do canal de cálcio e pode também ser uma boa alternativa à metildopa (Martins-Costa, 2017). A furosemida é um diurético que age na alça de Henle no rim, reduzindo a reabsorção de sódio e de cloreto. É particularmente útil quando usado nas primeiras 24 horas após o parto em pacientes com edema pulmonar, mostrando uma recuperação mais rápida e menos necessidades de medicamentos anti-hipertensivos em comparação com outros medicamentos da mesma classe. Como esperado, dado o mecanismo de ação da redução do volume intravascular, diuréticos podem diminuir a produção bem como o volume do leite materno, embora seja considerado seguro para a lactação. No geral, a furosemida não foi associada a um risco maior de defeitos congênitos (Leavitt, 2019).

Tratamento anti-hipertensivo no puerpério

O puerpério é uma fase de readaptação para o corpo feminino após o nascimento do bebê. Ele tem início logo após o parto e dura, em média, 8 semanas. Podemos dividi-lo em puerpério imediato (primeiros seis dias a partir da saída da placenta), puerpério tardio (entre 11º e o 25º dia) e o puerpério remoto (a partir do 25º dia).

As pacientes hipertensas crônicas podem desenvolver encefalopatia hipertensiva, edema pulmonar e insuficiência cardíaca no puerpério, sendo esses eventos mais frequentes naquelas com PE sobreposta, doença cardíaca ou renal prévia, descolamento de placenta ou com pressão arterial de difícil controle. Nas pacientes que se mantêm hipertensas, devem-se utilizar medicamentos para seu controle. Nas demais, pode-se realizar o controle da PA semanalmente por um mês; após, em intervalos de 3 a 6 meses por um ano (Martins-Costa, 2017).

Ao se prescrever anti-hipertensivos, deve-se lembrar que a grande maioria é excretada no leite humano, podendo ser absorvida pelo recém nascido. Embora haja escassez de bons estudos em relação ao uso de anti-hipertensivos na lactação, parece razoável recomendar que os diuréticos devam ser evitados, devido ao seu potencial de suprimir a lactação (Martins Costa, 2017).

Apesar do uso difundido de anti-hipertensivos no período pós-parto, devemos lembrar que as evidências são limitadas quanto a sua segurança para os recém-nascidos e para as mães amamentando. Os seguintes fármacos possuem taxas mínimas de concentração no leite em comparação ao plasma materno, viabilizando a amamentação: metildopa, betabloqueadores com alta taxa de ligação proteica, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e alguns bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos (Quadro 4). Todos eles utilizados comumente no período pós-parto (Magee, 2013).

A administração intravenosa de labetalol e de hidralazina, assim como labetalol e nifedipina via oral, são considerados agentes de primeira linha para o manejo de hipertensão pós-parto

Quadro 4. Fármacos anti-hipertensivos usados no puerpério

| Fármaco | Mecanismo de ação | Esquema terapêutico | Via de administração | Efeitos adversos | Nível de evidência |
|-----------|---|--|----------------------|---|--------------------|
| Metildopa | Simpaticolítico de ação central, α_2 -agonista | VO: Inicial: 250 mg 2 a 3x/dia; aumentar ou diminuir com base na resposta; dose máxima: 3.000 mg/dia; IV: 250 a 1.000 mg entre 6 a 8 horas; máximo: 1.000 mg/6 h- 6h | VO/IV | Sedação, cefaleia, tontura, hipotensão ortostática, edema, náuseas, vômito, diarreia, leve secura da boca, teste de Coombs positivo, febre, congestão nasal, diminuição da libido | C |
| Labetalol | Vasodilatador | IV intermitente: Inicial: 20 mg por 2 minutos; manutenção: 20 a 40 mg/10 minutos; dose máxima: 80 mg. Infusão IV contínua: 20 mg por 2 minutos, seguida por 1 a 2mg/minuto titulada para a resposta. Oral: 200 mg/12h. Máximo: 2,4 g / dia | IV/VO | Hipotensão ortostática, tonturas, náuseas, fadiga | B/C |

Quadro 4. Fármacos anti-hipertensivos usados no puerpério (continuação).

| Fármaco | Mecanismo de ação | Esquema terapêutico | Via de administração | Efeitos adversos | Nível de evidência |
|------------|--|--|----------------------|--|--------------------|
| Captopril | inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) | Inicial: 6,25 mg; aumentar até a dose alvo de 50 mg 3x/dia conforme tolerado | VO | Problemas cardiovasculares, alterações neurológicas (ataxia, confusão, sonolência), dermatite esfoliativa, palidez, hiponatremia, oligúria, anemia, pancitopenia, fraqueza | C |
| Nifedipina | Bloqueador dos canais de cálcio | A dose infantil relativa (RID) de nifedipina no leite é de 0,27% a 3,2%. Amamentação é considerada aceitável quando o RID é <10%. | VO | Rubor, edema periférico, tonturas, dor de cabeça, azia, náuseas | C |

Quadro 4. Fármacos anti-hipertensivos usados no puerpério (continuação).

| Fármaco | Mecanismo de ação | Esquema terapêutico | Via de administração | Efeitos adversos | Nível de evidência |
|------------|-------------------|--|----------------------|---|--------------------|
| Furosemida | Diurético de alça | Nas pacientes com PEG: furosemida 20 mg/dia no pós-parto melhora o controle pressórico e diminui a necessidade de uso de fármacos anti-hipertensivos | VO | Distúrbios eletrolíticos, desidratação, hipovolemia, aumento nos níveis de creatinina e triglicérides no sangue, grandes doses podem diminuir o volume do leite e suprimir a lactação | C |

grave e aguda. Não há estudos comparando especificamente labetalol, hidralazina ou nifedipina entre si no período pós-parto para o manejo agudo de hipertensão (Sharma 2017). Dentre os bloqueadores dos canais de cálcio, a nifedipina, quando comparada a placebo, parece promover uma maior diminuição na média de pressão arterial no período de 18-24h, além de controlar de forma mais rápida a hipertensão grave (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg) quando comparada ao labetalol ou à hidralazina. (Cairns 2017; Sharma 2017). Contudo, a aparente superioridade no tempo de controle de pressão arterial não se repete quando o fármaco é comparado à metildopa e, em relação ao labetalol, os resultados não se confirmam em diferentes estudos (Cairns 2017). Quanto aos vasodilatadores, bolus intravenoso de hidralazina parece controlar melhor a hipertensão grave do que a infusão contínua do fármaco. Quando comparada com metildopa intravenosa, a hidralazina produz uma melhora mais significativa na média de pressão arterial em 6h, embora o efeito não seja garantido em outros momentos até 24h. Em relação à nifedipina oral e ao labetalol intravenoso, a hidralazina não demonstrou diferença no controle da pressão arterial. (Cairns 2017; Sharma 2017). O diazóxido, quando comparado à hidralazina intravenosa, foi significativamente mais efetivo no alcance da pressão arterial alvo ($<140/90$ mmHg) (Cairns 2017).

Em relação aos betabloqueadores o labetalol parece ter efeito significativamente maior na diminuição da pressão arterial média em sua forma intravenosa quando comparada com hidralazina/dihidralazina endovenosa. O Timolol, por sua vez, foi efetivo na diminuição da pressão arterial diastólica no primeiro dia pós-parto quando comparado à metildopa (Cairns 2017).

Ao analisarmos outras medicações anti-hipertensivas, vemos que não há diferença estatisticamente significativa entre clonidina oral e captopril oral na incidência de episódios de hipertensão grave pós-parto. Indapamida e metildopa, quando comparadas, não demonstraram diferenças no controle da pressão arterial.

Os diuréticos de alça, apesar da recomendação para que não sejam usados devido à inibição da amamentação, podem

servir de opção. A furosemida oral parece não acrescentar diferença significativa no controle da pressão arterial. Apesar de estar relacionada a uma menor necessidade de terapia anti-hipertensiva nos três primeiros dias pós-parto, esse efeito não é sustentado após alta hospitalar (Cairns 2017). Contudo, parece aumentar a efetividade da nifedipina utilizada pós-parto para o manejo da hipertensão (Magee, 2020).

Quanto à amamentação, dois anti-hipertensivos não devem ser utilizados: clonidina oral (altos níveis séricos da droga documentados em lactentes) e nitroprussiato de sódio (tiocianato e cianeto [metabólitos tóxicos], pois podem apresentar-se no leite materno). Doses de captopril, enalapril e quinapril no leite materno são baixas e qualquer um pode ser prescrito após o parto a partir de um monitoramento sérico adequado de sódio e creatinina maternos (Magee 2020).

Referências

Bellos, Ioannis *et al.* Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2020.

Berzan E, Doyle R, Brown CM. Treatment of preeclampsia: current approach and future perspectives. *Curr Hypertens Rep.* 2014 Sep;16(9):473.

Carins, Alexandra E; Pealing, Louise; Duffy, James M N; Roberts, Nia; Tucker, Katherine L; Leeson, Paul; Mackillop, Lucy H; Mcmanus, Richard J. Postpartum Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy: a Systematic Review. *BMJ Open.* [06 Oct 2017].

Cox, Annie G., Sarah A. Marshall, Kirsten R. Palmer & Euan M. Wallace. Current and emerging pharmacotherapy for emergency management of preeclampsia, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019.

Leavitt K, Običan S, Yankowitz J. Treatment and Prevention of Hypertensive Disorders During Pregnancy. *Clin Perinatol.* 2019 Jun;46(2):173-185.

Li, De-Kun et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *Bmj*, v. 343, 2011.

Magee, Laura; Von Dadelszen Peter. Prevention and treatment of postpartum hypertension (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD004351.pub3.;

Magee, Laura; Khalil Asma; Von Dadelszen Peter. Toward personalized management od chronic hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics* 2020.

Martins-Costa, Sérgio et al.. *Rotinas em Obstetrícia*. 7 ed. Artmed, 2017.

Moore, K.L., Persaud, T.V.N. *Embriologia Clínica*. 8a ed. Editora Elsevier, 2008.

Peraçoli, José Carlos et al. *Pré-eclâmpsia/eclâmpsia*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018.

Podymow, Tiina; August, Phyllis. New evidence in the management of chronic hypertension in pregnancy. In: *Seminars in nephrology*. WB Saunders, 2017. p. 398-403.

Sharma, Kathryn J; Kilpatrick, Sarah J. Postpartum Hypertension: Etiology, Diagnosis, and Management. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2017. Volume 72. Number 4.

Tanaka, Kayo et al. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circulation Journal*, p. CJ-15-0617, 2016.

Tanure et al. Manejo da crise hipertensiva em gestantes. *Femina*; 42(4):175-178, jul-ago. 2014.

Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K, Wen SW. Beta-blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalised during infancy. *BJOG*. 2014 Aug;121(9):1090-6.

Webster, Louise M; Conti-Ramsden, Frances; Webb, Andrew J; Nelson-Piercy, Catherine; Chapell, Lucy C. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of American Heart Association* (18 May 2017).

Ito S. Terapia medicamentosa para mulheres que amamentam. *N Engl J Med* . 2000; 343 (2): 118-126. [PubMed 10891521].

Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG). Boletim prático no 203: hipertensão crônica na gravidez. *Obstet Gynecol*. 2019; 133 (1): e26-e50. [PubMed 30575676].

Anderson PO, Sauberan JB. Modelagem da passagem do medicamento para o leite humano. *Clin Pharmacol Ther* . 2016; 100 (1): 42-52. [PubMed 27060684].- Metildopa [informações de prescrição]. Durham, NC: Accord Healthcare Inc.; 2012.

Diagnóstico de gravidez: uma revisão da literatura

*Arthur Bogorny Fiegenbaum
Jerry Eduardo de Almeida de Bairos
Nícolas Borba de Lourenço
Paula Machado Aguiar
Roberto Biselo
Ronaldo Legati Júnior
Edimárlei Gonsales Valério*

Durante a gestação, os hormônios são produzidos e secretados por meio de diversas fontes: glândulas endócrinas maternas, glândulas endócrinas fetais e placenta. Assim, notam-se complexas inter-relações entre esses três elementos, e a produção de hormônios pela placenta determina, direta ou indiretamente, adaptações fisiológicas em grande parte do organismo materno, inclusive em seu sistema endócrino. Tais alterações originam diversos sinais e sintomas que servem de base para o diagnóstico gestacional.

Nesse sentido, a suspeita de gravidez geralmente é embasada em um quadro clínico (atraso menstrual e sintomas, típicos) e também em um teste urinário de gravidez positivo realizado em domicílio. A confirmação da gravidez ocorre mediante testes laboratoriais (exame de urina ou de sangue para gonadotrofina coriônica humana - hCG), exames de imagem (ultrassonografia) e exame físico.

A suspeita e o diagnóstico precoce de gravidez são fundamentais na rotina médica. Em pacientes de emergências, que não estão cientes da gravidez, um teste rápido pode mudar drasticamente a conduta médica em questões como: a administração de medicamentos contraindicados na gestação, a exposição à radiação fetal, as queixas de pacientes e ações judiciais.

Neste trabalho, busca-se revisar os critérios para a desconfiança e para o diagnóstico de gravidez com enfoque na

ultrassonografia e na análise do β -hCG. Por conseguinte, serão exploradas áreas do conhecimento relativas ao funcionamento de ambas as modalidades de exame, comparações entre os tipos de dosagem de β -hCG e falhas mais prevalentes de diagnóstico na rotina médica.

Métodos

Para o embasamento teórico desta pesquisa usamos como base o livro *Rotinas em Obstetrícia* (Martins-Costa e cols., 2017) e o artigo *Clinical manifestations and diagnosis of early pregnancy*. (Bastian, Lori A., and Haywood L. Brown, UpToDate, 2020).

Realizamos duas pesquisas nos portais PubMed e Scielo. Na primeira pesquisa, focada no diagnóstico de gravidez baseado no hCG, pesquisamos pelas palavras “pregnancy” and “testing” and “hcg” entre os anos de 2012 e de 2021. No portal Pubmed, foram encontrados 567 resultados, dos quais 48 foram selecionados para leitura dos resumos: 23 foram excluídos (6 por impossibilidade de acesso aos artigos completos e 17 por não se adequarem aos objetivos do trabalho) e 25 artigos foram selecionados para leitura integral. Desses, 18 foram excluídos, 10 por não atenderem aos requisitos do tema e 8 por conterem informações consideradas hoje desatualizadas. No portal SciELO, a pesquisa não obteve resultados (Figura 1).

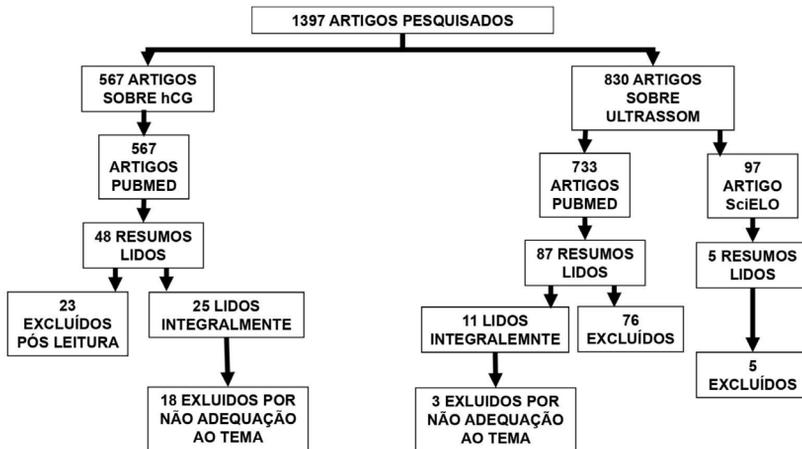


Figura 1. Fluxograma de pesquisa e de seleção de artigos científicos sobre diagnóstico de gravidez.

A segunda pesquisa, focada no diagnóstico de gravidez baseado no uso de ultrassom, pesquisamos pelas palavras “ultrasound pregnancy” entre os anos de 2019 e 2021. No Pubmed, foram encontrados 733 artigos, dos quais 87 foram selecionados para a leitura do resumo. Destes, 76 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão e os 11 restantes foram selecionados para leitura integral. Após a leitura, mais 3 foram excluídos. No Scielo, usando os mesmos critérios de pesquisa, foram encontrados 97 resultados. Cinco artigos foram selecionados para leitura do resumo, sendo todos excluídos (Figura 1).

Diagnóstico de gestação

O diagnóstico de gestação precoce tem grande importância na assistência pré-natal e nos cuidados com a saúde da mulher. Sendo assim, para diagnóstico de gravidez, existem sinais e sintomas clínicos que devem ser considerados; no entanto, muitos têm baixa sensibilidade e especificidade. Dentre os sinais e sintomas, destacam-se aqueles presentes na tabela 1 [1].

hCG, caracterização inicial

Uma das principais ferramentas no diagnóstico de gravidez é o hormônio glicoproteico hCG, o qual é avaliado quantitativamente e é um reflexo da fertilização do oócito e da sua implantação. Dessa forma, testes de gravidez, que utilizam avaliação da urina e do sangue, não só podem detectar níveis desse hormônio de forma a confirmar a gravidez, como também servir de parâmetro para avaliação de, por exemplo, gravidez ectópica, doença trofoblástica gestacional benigna, gravidez molar, síndrome de Down. A sua variante hCG beta core fragment (hCG- β cf) [2] é o principal metabólito encontrado na urina. Nesse sentido, utiliza-se a aferição quantitativa de hCG ou hCG + β -hCG + hCG- β cf nos testes de rotina, esperando um valor limite de detecção de 25 U/l, podendo ser positivo no momento do atraso menstrual. A fim de confirmar ou excluir a gestação com urgência, utiliza-se a urina ou então o sangue, visando a atingir um limite de detecção desejado de 10-25 U/l na urina e 2U/l no sangue; não obstante essa forma, em especial, somente é confiável depois de sete ou nove dias após a concepção. Nesse contexto de variantes, saber qual é a mais aconselhada em diferentes aplicações clínicas é um dos principais

Tabela 1. Sinais e sintomas da gravidez

| Sintomas de presunção | Sinais de Presunção | Sinais de probabilidade | Sinais de Clareza |
|--|---|---|---|
| Nauseas e vômitos | Atraso menstrual de 10 -14 dias | Alteração de formato e consistência do útero (sinal de Hegar ¹) | Asculta dos batimentos cardíofetais ³ |
| Aumento volume e sensibilidade da mama | Amenorreia secundária | Sinal de Nobile-Budin ² | Sinal de Puzos |
| Polaciúria e nictúria | Congestão mamária | Consistência cervical amolecida | Percepção de movimentos e partes fetais pelo examinador |
| Percepção de movimentos fetais | Mastalgia | Aumento do volume abdominal | |
| Mudanças de apetite (desejos) | Pigmentação das aréolas | | |
| Fadiga | Surgimento de tubérculos de Montgomery | | |
| Tontura | Aparecimento de colostro | | |
| Sialorréia | Rede venosa visível | | |
| Distensão abdominal | Alterações de vulva e vagina (coloração violácea) | | |
| Constipação | Alterações no muco cervical (maior quantidade) | | |
| Dispneia | Alterações cutâneas (estrias) | | |
| cãibras | | | |
| Lombalgia | | | |

1: flexão do corpo sobre o colo uterino no toque bimanual. 2: preenchimento do fundo de saco vaginal pelo útero percebido ao toque vaginal. 3: Por ultrassom, a partir da sexta semana; sonar Doppler, a partir da 10 semana; estetoscópio de Pinard, a partir de 18 - 20 semanas

Fonte: elaborada pelos autores, 2021.

requisitos para correta interpretação dos testes de hCG. Assim, o que chamamos de hCG é uma mistura de variantes [2], uma vez que é um heterodímero constituído por subunidade alfa e beta. Além disso, essas isoformas são expressas em momentos diferentes da gravidez. No sangue, por exemplo, predomina o hCG intacto com pouco β -hCG, exceto durante os primeiros dias pós-implantação, nos quais a proporção de β -hCG é maior [2, 3, 4, 5].

Por que se dosa Beta hCG e não o Alfa hCG?

A subunidade β do hCG é medida em testes de gravidez, pois a subunidade α também pode ser encontrada em outros hormônios como o hormônio luteinizante (LH), o foliculo-estimulante (FSH) e o estimulador da tireoide (TSH). Isso explica porque o exame que usa somente o hCG (e não sua fração beta) pode levar a um exame falso positivo na pré-menopausa, nas qual há altas concentrações de FSH e de LH. A subunidade β existe em várias formas, a saber: hCG hiperglicosilado (H-hCG), hCG cortado, subunidade β livre, o fragmento de núcleo de β -hCG (hCG- β cf). Ainda, as concentrações fracionárias relativas dessas formas mudam ao longo da gravidez. Um exemplo disso é a forma primária H-hCG produzida após a implantação, a qual é responsável por até 60% do hCG encontrado em quatro semanas, caindo para menos de 5% no segundo e no terceiro trimestre. Em contraste, hCG- β cf é alto na urina na primeira metade da gravidez [6].

Performance

Quando se fala sobre análise qualitativa do teste, busca-se avaliar a presença de hCG sem muito rigor quantitativo, ainda que se utilize a concentração superior ou igual a 25 U/l na urina como positivo para gravidez [20], consoante a agência reguladora dos Estados Unidos (USA FDA). Inclusive, essa também afirma que os testes qualitativos de gravidez apresentam 99% de acurácia quando comparados com outros testes de hCG. Ademais, pequenos aumentos não maiores que 14 U/l podem ser interpretados como sugestivos de perda precoce da gravidez. Evidências do centro de avaliação de qualidade externa do Reino Unido (UK NEQAS) [2] afirmam que erros no método qualitativo se devem principalmente a falhas no seguimento das instruções de como fazê-lo. Nesse sentido, quando os resultados não estão

de acordo com o cenário clínico do paciente, deve-se partir para o método quantitativo de hCG sérico, esperando um resultado maior ou igual a 5 U/l [2].

Além disso, foram avaliadas 289 amostras de urina e 269 amostras de soro, usando OSOM e QuickVue +. Os resultados são apresentados na tabela 2 [7].

Tabela 2. Performance de testes qualitativos de ponto atendimento (POC)

| Dispositivos | Amostra | Performance | Faixa de concentração de hCG | Falsos negativos em concentração de hCG |
|-------------------|---------|-------------|------------------------------|---|
| OSOM | Urina | 53% | Entre 20 - 300 U/l | 99% em concentrações \leq 225 IU / l |
| OSOM | Urina | 80% | >20 U/l | 99% em concentrações \leq 225 IU / l |
| QuickVue + | Urina | 78% | Entre 20 - 300 U/l | 99% em concentrações \leq 150 UI / l |
| QuickVue + | Urina | 90% | >20 U/l | 99% em concentrações \leq 150 UI / l |
| OSOM | Soro | 78% | Entre 10 - 300 U/l | 99% em concentrações \leq 45 UI / l |
| OSOM | Soro | 90% | >10 U/l | 99% em concentrações \leq 45 UI / l |
| QuickVue + | Soro | 91% | Entre 10 - 300 U/l | 99% em concentrações < 20 UI / l |
| QuickVue + | Soro | 96% | >10 U/l | 99% em concentrações < 20 UI / l |

Fonte: elaborado pelos autores, 2021.

Outrossim, sabe-se que os testes têm sido amplamente utilizados não só devido à rapidez, mas também à similar sensibilidade entre o teste de urina e o de sangue. No Brasil, testes de eficácia das marcas comercializadas no país (Strip Test Plus®, BioEasy®, Visitect Pregnancy®) foram feitos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre [9], sob a gerência de Ricardo Francalacci Savaris, nos quais foram constatados 100% de sensibilidade para detecção de β -hCG e 100% de valor preditivo negativo, utilizando controle no experimento. A acurácia dos testes foi 83% (BioEasy®), 84% (Visitect®) e 91% (Strip Test Plus®). Essa última ainda teve a melhor razão de verossimilhança (52,5) e a melhor performance para identificar concentrações de β -hCG urinárias maior ou igual a 12,5 mIU/mL. Para mais informações, visualizar Tabela 3 [8].

Tabela 3. Resultados do teste para hCG na urina, considerando resultado positivo \geq 12,5 mIU/mL (n = 180)

| Variável | Strip Test Plus® | BioEasy® | Visitect® |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
| Sensibilidade | 0.88 (0.80-0.92) | 0.95 (0.89-0.98) | 1 (0.96-1) |
| Especificidade | 0.98 (0.91-0.99) | 0.6 (0.46-0.72) | 0.53 (0.4-0.66) |
| PPV | 0.99 (0.94-0.99) | 0.83 (0.75-0.88) | 0.81 (0.73-0.87) |
| NPV | 0.8 (0.68-0.88) | 0.86 (0.71-0.94) | 1 (0.89-1) |
| Acurácia | 0.91 | 0.83 | 0.84 |
| PLR | 52.5 (7.51-367) | 2.38 (1.74-3.25) | 2.14 (1.63-2.79) |
| NLR | 0.13 (0.08-0.20) | 0.08 (0.04-0.19) | 0 (0-0.19) |

PPV, valor preditivo positivo; NPV, valor preditivo negativo; PLR, razão de verossimilhança positivo; NLR, razão de verossimilhança negativo. Números entre parênteses (95% CI)

Fonte: Moraes, G. S. M., Cristovam, R. A., Savaris, R. F., Comparative analysis of the accuracy of urinary hCG tests in vitro (adaptado)

Tipos de teste de gravidez: urina X soro

Alguns fatores devem ser considerados na hora da escolha do tipo de teste de gravidez. Esses fatores incluem: tempo decorrido desde a última menstruação, necessidade de precisão, conveniência e custo.

O exame de urina (nível para teste positivo: 20 - 50 UI/mL) é adequado para diagnosticar suspeitas de gravidez em mulheres com atraso menstrual, principalmente em casos onde não há necessidade imediata de exclusão da suspeita, podendo esperar a realização de um segundo teste uma semana após a primeira realização. Essa necessidade se deve ao fato de que o teste de urina não detecta níveis muito baixos de hCG como os de soro. [9]

Por outro lado, os testes sorológicos (nível para teste positivo em teste qualitativo: 5 - 10 UI/mL, em teste quantitativo: 1 - 2 UI/mL), devido ao maior poder de detecção de níveis menores de hCG em fases iniciais, são indicados para situações em que cuidados ao paciente exigem a exclusão de gravidez, por causa de possível exposição a teratógenos [9].

Ultrassom

O ultrassom é um exame de imagem considerado seguro para a mãe e para o feto [10, 11, 12], que utiliza ondas sonoras de alta frequência para visualizar por diferença de ecogenicidade um objeto e o tecido anterior a ele. É uma ferramenta útil para a identificação do saco embrionário, sendo usada para o diagnóstico de gravidez intrauterina e ectópica [10].

Duas diferentes abordagens podem ser feitas por ultrassom: a abdominal, a qual não só é uma modalidade menos invasiva, mas também utiliza frequências mais baixas, e a transvaginal, que é feita por uma sonda inserida na vagina para a visualização dos órgãos pélvicos a partir do cérvix uterino e que, por utilizar frequências mais altas, apresenta melhor visualização de gravidez muito precoce, assim como dos anexos embrionários [10, 13, 14, 15, 16].

A decisão pelo método ultrassonográfico empregado varia de acordo com diversos critérios como o peso do paciente, os níveis de hCG e a disponibilidade da realização do exame. Contudo, o principal critério é o tempo de gestação. Em gestações precoces, a visualização é mais fácil pela ultrassonografia transvaginal [10].

A ultrassonografia comumente é indicada; entretanto, na presença de sinais ou de sintomas de alerta como sangramento vaginal, dor abdominal ou pélvica em paciente com exame de β -hCG positivo, deve-se realizar uma ultrassonografia de emergência para averiguação da existência de gravidez ectópica [10, 12, 13, 14, 16].

Para fins de confirmação de gravidez ectópica, as detecções de saco embrionário contendo um saco vitelínico, de atividade cardíaca fetal em áreas extrauterinas, de manto endometrial de espessura inferior a 7 mm são fatores sugestivos dessa condição. Líquido livre na pelve ou no recesso hepatorenal também são sinais sugestivos de gravidez ectópica, sobretudo, na coexistência com hipotensão [11]. O diagnóstico de gravidez intrauterina não exclui totalmente a existência de uma gravidez ectópica concomitante (gravidez heterotópica), porém esse é um quadro muito raro (1/8000 a 1/30000 gestações) [10, 15].

Em caso de resultados ultrassonográficos indeterminados, a “zona discriminatória” (limite aproximado de β -hCG em que uma gravidez intra-uterina geralmente pode ser identificada por ultrassom) pode ajudar a correlacionar clinicamente os achados do ultrassom com o nível de β -hCG. A ultrassonografia transvaginal tem alta sensibilidade para níveis de β -hCG acima de 1.500 mIU/mL. A ultrassonografia transabdominal possui um limiar de aproximadamente 6.000 mIU/mL [10].

Com os resultados do ultrassom e do hCG, algumas hipóteses diagnósticas [10] podem ser levantadas: paciente sintomática com ultrassonografia indeterminada e β -hCG acima da “zona discriminatória”, gravidez ectópica deve ser considerada; paciente com ultrassonografia indeterminada, β -hCG menor que a zona discriminatória, hemodinamicamente estável, sem dor significativa ou sangramento vaginal, deve ter um nível sérico de β -hCG quantitativo repetido em 48 horas. Se o nível de repetição estiver aumentando, idealmente dobrando a cada 48 horas, considera-se gravidez normal. Contudo, se o nível de β -hCG estiver diminuindo ou não dobrando em 48 horas, há suspeita de aborto ou gravidez malsucedida.

Dentre os achados ultrassonográficos [10, 17], destacam-se: produtos da concepção em uma gravidez normal (identificáveis por ultrassom transvaginal quando o nível de β -hCG estiver acima de 1.500 mUI / mL), batimentos cardíacos fetais (avaliados

entre seis e oito semanas de gestação), localização da placenta, posição e anatomia fetal, volume de líquido amniótico e anatomia materna, incluindo dimensões do colo do útero e do útero (entre oito e dez semanas de gestação).

Quanto aos marcos gestacionais [9] no exame de ultrassom transvaginal, destaque não só para o período entre 4,5 - 5 semanas, no qual o saco gestacional ou a coleta de fluidos são compatíveis com gravidez, como também para o de 5 - 6 semanas (saco vitelino) e para o de 5,5 - 6 semanas (embrião com atividade cardíaca).

A ultrassonografia é segura para a gestante e para o feto [10, 11, 12], ainda que ambas as modalidades possam causar desconforto devido a pressão exercida pelo examinador [11], e a modalidade transvaginal possa provocar ansiedade ou sangramentos vaginais em situações patológicas [12]. As duas modalidades de ultrassonografia são consideradas relativamente seguras mesmo em casos de placenta prévia, tendo em vista que o ângulo entre a sonda do exame transvaginal e o cérvix uterino é adequado para prevenir o deslizamento da sonda para dentro do útero causando lesões [12].

Conclusão

Os testes diagnósticos atuais de gravidez são métodos de boa precisão e utilidade para várias situações, uma vez que apenas sinais e sintomas clínicos apresentam baixa sensibilidade e especificidade. Ainda assim, a suspeita de gravidez é embasada no conjunto entre quadro clínico, teste urinário positivo e exame de imagem (ultrassonografia). Sendo assim, a confirmação da gravidez parte da detecção de β -hCG urinário (10-25 U/l) ou sérico (2U/l). Nesse sentido, em pacientes emergenciais, um teste rápido pode mudar drasticamente a conduta médica principalmente na exposição a teratogênicos. Ademais, o ultrassom é um exame considerado seguro para a mãe e para o feto, cujas modalidades principais são, a saber: a ultrassonografia abdominal (menos invasiva) e a transvaginal (a qual apresenta melhor visualização da gravidez em estágio precoce). Além disso, em caso de resultados indeterminados da ultrassonografia, a "zona discriminatória" ajuda a correlacionar os achados do ultrassom com o nível de β -hCG. Assim sendo, as técnicas de diagnóstico de gravidez mencionadas são altamente eficazes e úteis na prática clínica.

Referências

1. Martins-Costa, Sérgio H., et al. Rotinas em obstetrícia. Artmed Editora, 2017. Resumo baseado no livro ROTINAS EM OBSTETRÍCIA 2017 - cáp. 5 - pág: 123 Rotinas em obstetrícia [recurso eletrônico]/Organizadores, Sérgio H. Martins-Costa ... [et al.] – 7. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2017. e-PUB. ISBN 978-85-8271-410-2
2. Berger P, Sturgeon C. Pregnancy testing with hCG--future prospects. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Dec;25(12):637-48. doi: 10.1016/j.tem.2014.08.004. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25246381.
3. Stenman UH, Alfthan H. Determination of human chorionic gonadotropin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;27(6):783-93. doi: 10.1016/j.beem.2013.10.005. Epub 2013 Oct 26. PMID: 24275190.
4. Gnoth C, Johnson S. Strips of Hope: Accuracy of Home Pregnancy Tests and New Developments. *Geburthilfe Frauenheilkd.* 2014 Jul;74(7):661-669. doi: 10.1055/s-0034-1368589. PMID: 25100881; PMCID: PMC4119102.
5. Heazell AE, Whitworth M, Duley L, Thornton JG. Use of biochemical tests of placental function for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 25;(11):CD011202. doi: 10.1002/14651858.CD011202.pub2. PMID: 26602956.
6. Richard T. Griffey, Caleb J. Trent, Rebecca A. Bavolek, Jacob B. Keeperman, Christopher Sampson, Robert F. Poirier, "Hook-like Effect" Causes False-negative Point-of-care Urine Pregnancy Testing in Emergency Patients, *The Journal of Emergency Medicine*, Volume 44, Issue 1, 2013, Pages 155-160, ISSN 0736-4679, <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.032>.
7. Greene DN, Schmidt RL, Kamer SM, Grenache DG, Hoke C, Lorey TS. Limitations in qualitative point of care hCG tests for detecting early pregnancy. *Clin Chim Acta.* 2013 Jan 16;415:317-21. doi: 10.1016/j.cca.2012.10.053. Epub 2012 Nov 15.
8. Moraes, G. S. M., Cristovam, R. A., Savaris, R. F., Comparative analysis of the accuracy of urinary hCG tests in vitro, *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*, Volume 57, Issue 5, 2011, Pages 506-512, ISSN 2255-4823, [https://doi.org/10.1016/S2255-4823\(11\)70104-7](https://doi.org/10.1016/S2255-4823(11)70104-7). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2255482311701047>)
9. Bastian, Lori A., and Haywood L. Brown. *Clinical manifestations and diagnosis of early pregnancy*. Waltham, MA: UpToDate (2020).
10. Anderson J, Ghaffarian KR. Early Pregnancy Diagnosis. 2021 Jan 11. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32310595.
11. Herbst MK, Tafti D, Shanahan MM. Obstetric Ultrasound. 2021 Jan 7. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.*
12. Ulrich CC, Dewald O. Pregnancy Ultrasound Evaluation. 2020 Nov 15. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32491504.
13. Benacerraf BR. Three-Dimensional Volume Imaging in Gynecology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019 Dec;46(4):755-781. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.008. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31677753.
14. Mei JY, Afshar Y, Platt LD. First-Trimester Ultrasound. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019 Dec;46(4):829-852. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.011. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31677757.
15. Scibetta EW, Han CS. Ultrasound in Early Pregnancy: Viability, Unknown Locations, and Ectopic Pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019 Dec;46(4):783-795. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.013. PMID: 31677754.
16. Lowe S. Diagnostic imaging in pregnancy: Making informed decisions. *Obstet Med.* 2019 Sep;12(3):116-122. doi: 10.1177/1753495X19838658. Epub 2019 Apr 11. PMID: 31523267; PMCID: PMC6734637.
17. Balasubramanya R, Valle C. Uterine Imaging. 2020 Nov 20. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31855378.

Uso de drogas lícitas e ilícitas na gestação: impacto para a saúde da gestante e do recém-nascido

*Alexsandro Mackenzie da Silva e Silva
Artur Fogliato Santana
Yasmin Santana de Almeida
Giovanna Sandi Maroso
Alberto Mantovani Abeche*

O uso de substâncias como o álcool, o tabaco, a maconha e o crack traz riscos à saúde da gestante e do feto e, portanto, precisa fazer parte das preocupações dos profissionais da saúde. Nesse momento, o assunto merece atenção especial, pois certas drogas passam a ser mais potencializadas e difundidas, como a maconha, mais bem toleradas, como o cigarro eletrônico, ou enquadradas como grandes problemas de saúde pública, como o crack.

Além disso, as complicações recorrentes do uso dessas drogas pressionam os sistemas de saúde e aumentam o dispêndio de recursos. Nos Estados Unidos, por exemplo, o gasto com intercorrências obstétricas relacionadas ao fumo alcança a cifra de 135 a 167 milhões de dólares por ano.

Por isso, os profissionais da saúde devem ser capazes de identificar, acompanhar e orientar pacientes usuárias grávidas ou que pretendam engravidar. Para tanto, existem diferentes abordagens comportamentais e farmacológicas. Em nossa revisão, elegemos para análise o uso de álcool, tabaco, maconha e crack durante a gestação, devido à alta prevalência do uso dessas drogas durante a gestação em relação às outras lícitas e ilícitas.

Objetivo

Esta monografia tem por objetivo realizar uma revisão da literatura acerca do tema “uso de drogas lícitas e ilícitas na gestação”, com ênfase para o uso de álcool, tabaco, maconha e crack, abordando

a epidemiologia, a farmacologia, as repercussões do uso de cada droga sobre a gravidez e a importância de medidas preventivas e assistenciais durante a gestação, o puerpério e a lactação.

Método

Realizou-se busca nas bases eletrônicas: PubMed, Scielo, e Science Direct, de artigos, guidelines e outras publicações referentes ao tema da monografia. Determinou-se como idiomas português e inglês. Os termos usados para conduzir a busca, em português foram: drogas ilícitas, crack, gestação, parto, puerpério, tabaco, cannabis, marijuana; e em inglês: *drugs, prevalence, alcohol, fetal alcohol spectrum disorders, fetal alcohol syndrome, crack, pregnancy, delivery, puerperium, smoking, pregnancy, infant outcomes e perinatal*. A escolha dos artigos baseou-se no grau de evidência científica e aproximação com o tema da pesquisa. Não foi estabelecido limite de ano de publicações, desde que mantido um alto nível de evidência e em acordo com os consensos da sociedade científica. Ademais, buscou-se informações adicionais em publicações, textos e protocolos disponibilizados pela Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas, Ministério da Saúde, e Centers for Disease Control and Prevention - CDC.

Revisão da literatura

ÁLCOOL

Epidemiologia

O consumo de álcool durante a gravidez é um problema mundial em saúde pública, os dados epidemiológicos indicam que o consumo de álcool na gravidez é comum em muitos países (21, 27). Mundialmente, estima-se a prevalência de 9,8% de consumo de álcool por grávidas, enquanto que a prevalência de Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) é estimada em 14,6%; isso significa que de 67 grávidas que consomem álcool, um recém-nascido é portador de SAF (21). Em representação de escala populacional, a proporção numérica de 1:67 de SAF/gestantes que consomem álcool, tem-se que 190.000 recém-nascidos são portadores de SAF, anualmente em todo o mundo. A população de portadores de SAF, pouco menos de 200 mil indivíduos nascidos anualmente,

por si é um incontestável indicativo que o consumo de álcool por grávidas seja um problema em saúde pública a nível mundial.

Deve-se levar em consideração, entretanto que o registro exclusivo de portadores com SAF não fornece um cenário completo e fidedigno da problemática, pois o consumo de álcool na gravidez, se não resultar em SAF, resulta em outras implicações e agravos à saúde do feto e do recém-nascido compreendidas em Desordens de Espectro Alcoólico Fetal (DEAF). Para fins de compreensão íntegra da problemática na gravidez, considera-se todas as suas consequências do consumo de álcool, somando-se SAF e DEAF. Isso implica em uma projeção muito mais expressiva que apenas 200 mil recém-nascidos anualmente acometidos por agravos à saúde em detrimento do consumo de álcool na gravidez (21).

No Brasil, a estimativa da prevalência da SAF está no intervalo de 0,5 a 2 para 1000 recém-nascidos, anualmente. Entretanto, desconsiderar as implicações do consumo de álcool e não reconhecer as DEAF, limitaria a definição ampla do problema no país. Somente no Brasil, estima-se que as DEAF acometam entre 1.900.000 a 9.500.000 de recém-nascidos. É possível ter uma ideia do significativo percentual de mulheres grávidas que consomem álcool no Brasil, pelo valor indireto da prevalência estimada de SAF de 0,5 a 2/1000 nascidos, admitindo-se que a causa direta de SAF é a exposição ao álcool na gravidez (27).

Farmacologia e repercussões do uso do Álcool sobre a gravidez

A exposição ao álcool na gravidez possui relação reconhecida direta com anomalias craniofaciais e outras malformações congênitas, restrição de crescimento, desordens neurológicas, comprometimento cognitivo. A Síndrome Alcoólica Fetal (SAF) e as Desordens de Espectro Alcoólico Fetal (DEAF) são representações clínicas da exposição ao álcool (13, 37). Deve-se notar que a presença de comorbidades pode acompanhar ou decorrer destas entidades também, visto que os efeitos do álcool no feto são permanentes, as comorbidades, além de se relacionarem com a SAF e DEAF, interagem estabelecendo condições ainda mais complexas e desfavoráveis que comprometem o desenvolvimento do feto e recém-nascido (22).

Reconhece-se 428 condições comórbidas às DEAF, descritas no CID, 10ª Ed. Além das malformações congênicas que se manifestam em anormalidades anatômicas, há condições relacionadas a transtornos mentais e do comportamento, deficiência cognitiva e retardo neurológico, devido ao dano nas funções e estruturas de natureza específica do sistema nervoso periférico em seu segmento funcional, respectivos aos sentidos especiais, da conduta, bem como os relacionados à linguagem expressiva (13, 31).

Álcool como fator de risco: ambiental e social

Deve-se considerar que o consumo de álcool por grávidas, além de ser um determinante para a SAF e DEAF, também se configura como fator de risco ambiental e social à saúde da grávida, do feto e/ou recém-nascido. Como observado no estudo de Stromland *et al.* (31), o consumo de álcool está relacionado com negligência parental, abuso infantil no pós-natal e inclusive com o abandono voluntário ou intercedido por agentes institucionais, visando a proteção da criança por incapacidade parental (da mãe). O consumo de álcool na gravidez, além de ser o agente direto de causa da SAF, DEAF e outras comorbidades, pode-se apresentar como um agravante a esses acometimentos, durante o pré-natal, com negligência da grávida no acompanhamento médico-obstétrico, por exemplo, ou mesmo no pós-natal, em detrimento da incapacidade materna em prestar assistência ao recém-nascido portador de SAF ou DEAF. Portanto, o consumo de álcool por grávidas assume caráter de atenção interdisciplinar em saúde da mulher, é um fator de risco ambiental e social, com implicações de medidas para identificação, registro, monitoramento, intervenção e acompanhamento (39).

O consumo de álcool na gravidez, extrapola, no entanto, somente a classificação como um "fator de risco", no segmento social. O consumo de álcool na gravidez pode, de fato, ser considerado como um dos contribuintes das complicações de comportamento e insultos violentos no convívio social dos portadores de SAF e DEAF. O cérebro em desenvolvimento é um dos órgãos mais vulneráveis à exposição ao álcool. Nesse contexto, de vulnerabilidade, assume-se um fenótipo comportamental na exposição pré-natal ao álcool em transtornos de conduta e danos permanentes, bem como efeitos adversos e disfuncionais de comportamento e em habilidades sociais. Momino *et al.* (20) verificaram em estudo a presença de

riscos ambientais e comportamento antissocial em adolescentes com sinais das DEAF, bem como os indicadores sociais de violência familiar e doméstica, fatores relacionados com o consumo de álcool durante o pré-natal e constatou-se que o comportamento criminoso está relacionado à exposição pré-natal ao álcool nas complexas interações entre fatores ambientais e sociais. O comportamento criminoso pode estar associado a outras alterações cognitivas e comportamentais, por exemplo, na relação da exposição ao álcool na gravidez e a impulsividade. Furtado e Roriz (13) constataram, por parâmetros neuropsicológicos, que a exposição ao álcool no pré-natal se relaciona com comportamento impulsivo, além de causarem: fluência verbal, memória visuoespacial e processamento executivo inferiores, quando comparados à não exposição.

TABACO

Epidemiologia

A prevalência de tabagismo varia conforme os países e regiões. Em Porto Alegre, por exemplo, 14,7% das mulheres gestantes são fumantes, contra 3,6% em Manaus (35). Já na cidade Rio Grande a prevalência de tabagismo em gestantes chegou à casa de 23% (15).

Farmacologia e repercussões do uso do Tabaco sobre a gravidez

As substâncias tóxicas do cigarro, como a nicotina e o monóxido de carbono atravessam a barreira placentária, alterando tanto a oxigenação e metabolismo placentários quanto o desenvolvimento do próprio feto (19). A nicotina, por exemplo, induz o aumento de catecolaminas na circulação materna, o que, por sua vez, aumenta a frequência cardíaca, estimula a vasoconstrição periférica e reduz o fluxo sanguíneo placentário. Como efeito, o feto passa a receber um aporte menor de oxigênio e nutrientes. O monóxido de carbono intensifica ainda mais esse quadro, já que se combina à hemoglobina da mãe e do feto, produzindo hipóxia.

Por isso, o uso de cigarro ao longo da gravidez predispõe tanto a mãe quanto o bebê a diversas complicações. Dentre elas, a redução do tamanho e do peso do recém-nascido são as mais

comuns (28). Recém-nascidos de mães que são fumantes pesam cerca de 250 g a menos do que recém-nascidos de mães não-fumantes (1). No mesmo sentido, com a ultrassonografia, percebeu-se uma redução pronunciada do crescimento do feto ao longo do segundo e do terceiro semestre de gestação. A dimensão dessas complicações parece ligada à quantidade de tabaco que a gestante utiliza, ou à qual ela está exposta nos ambientes de trabalho, em casa e no convívio social. Gestantes fumantes passivas possuem 20% mais de chance de dar à luz recém-nascidos com peso reduzido (16). Além disso, o uso de cigarro ao longo da gestação pode causar gravidez ectópica, aborto, sangramento, ruptura de placenta, complicações no trabalho de parto, filho natimorto e morte perinatal (24).

Em relação ao aleitamento materno, mães fumantes têm maior chance de produzir menos leite, ou seja, enfrentam maior dificuldade em amamentar. As consequências da exposição ao cigarro, no entanto, se estendem para além da gestação. Filhos de mulheres que fumam 15 ou mais cigarros por dia têm o dobro de chance de necessitar de hospitalização (17). Contudo, isso não ocorre apenas devido a complicações respiratórias, como poderia parecer, mas também ao surgimento de doenças gastrointestinais e cutâneas decorrentes da exposição à fumaça do cigarro na infância.

MACONHA

Epidemiologia

Conforme diversos países afrouxam as restrições ao uso medicinal e recreativo da maconha, preocupações a respeito dos riscos desse uso têm sido levantadas. Entre mulheres não-grávidas, a prevalência do uso da cannabis subiu de 6,29% em 2002 a 9,27% em 2014. Acompanhando essa tendência, o número de gestantes que utilizam maconha avançou de 2,37% em 2002 para 3,84% em 2014 nos EUA (14).

Farmacologia e repercussões do uso da Maconha sobre a gravidez

O uso de maconha se associa à sensação de euforia, diminuição da ansiedade e relaxamento, embora possa desencadear taquicardia, congestão e síndrome do pânico. Há

poucas informações consistentes a respeito do seu impacto na gestação, mas algumas relações foram estabelecidas. Durante a embriogênese, por exemplo, os canabinoides conseguem atravessar a barreira placentária com facilidade (26). Na corrente sanguínea do feto, essas substâncias interferem com receptores próprios, que estão ligados ao desenvolvimento do sistema nervoso. A ativação da sinalização endocanabinoide pode levar a defeitos de condução nervosa e predispor a criança a certas patologias. Assim, alguns estudos já sugerem que o uso de maconha por gestantes é capaz de aumentar o risco para o desenvolvimento de autismo, problemas no aprendizado e memória, tremores, déficit de atenção e impulsividade (11). Contudo, não há informação disponível quanto ao impacto dessas condições a longo prazo.

Além disso, durante o período perinatal, o uso de maconha não parece se associar a um aumento de morbidade e mortalidade (32). O perímetro cefálico e o tamanho do bebê também não parecem sofrer alterações pelo uso da droga. Ainda assim, há evidência que a maconha predisponha à redução do peso do recém-nascido. Esse efeito é mais pronunciado caso a gestante utilize maconha e tabaco concomitantemente, sendo, inclusive, maior que quando a paciente faz uso exclusivo de cigarro.

O uso da maconha pode contribuir para a síndrome da hiperêmese por canabinoide, que consiste em episódios intensos de náusea, vômitos e dor abdominal durante a gestação. Ela costuma acometer gestantes que fazem uso crônico e intenso da droga e costuma aliviar após banhos em água quente (5).

CRACK

Epidemiologia

Conforme a pesquisa nacional sobre o uso do crack, no Brasil, dentre os usuários de crack e/ou similares, 21,32% são do sexo feminino e a idade média dessas mulheres foi de 29,60 anos. Ao avaliar detalhadamente a faixa etária das usuárias de crack, observou-se um consumo maior da droga em mulheres com idade fértil, dados que estão em concordância com estudos que mostram que nos últimos 25 anos tem aumentado o uso desta droga entre mulheres em idade reprodutiva. Dentre essas usuárias de crack da

pesquisa, 64,59% referiu pelo menos uma gravidez após iniciado o uso de crack e/ou similares e destas, cerca da metade das usuárias apresentou ao menos uma gestação que não evoluiu até o nascimento ou que resultou em um feto natimorto (3).

Farmacologia e repercussões do uso do Crack sobre a gravidez

O crack é uma droga derivada das folhas da *Erythroxylon coca* sintetizada em forma sólida e comumente utilizada por via inalatória através de cachimbos caseiros, assim alcançando rapidamente o cérebro em cerca de 10 a 15 segundos (8). Sua principal ação é a estimulação do sistema nervoso central (SNC), prolongando a ativação do sistema nervoso simpático por inibir a recaptação e impedir a degradação na fenda sináptica de neurotransmissores excitatórios como dopamina e norepinefrina (6).

O período de tempo entre a administração, atuação no SNC e, conseqüente, surgimento dos efeitos torna o crack uma droga "atraente" para o usuário (8). Entretanto, as sensações buscadas de extremo prazer também duram pouco, em torno de 5 minutos, após seu consumo levando a disforia, delírio, alucinações e "fissura" (craving). A "fissura" é definida como uma vontade irresistível do uso repetidamente, sendo mais intensa, no caso do Crack, em função da curta duração do sentimento de prazer e euforia (36). Com o tempo, o uso crônico leva a tolerância, sendo necessárias doses maiores para atingir o efeito desejado.

O aumento dos níveis de norepinefrina, que possui efeito vasoconstritor, pode provocar hipertensão arterial que, associada ao reforço da contratilidade uterina, predispõe ao descolamento prematuro da placenta (DPP) (25). Outras complicações gestacionais decorrentes do uso dessa substância são a alta taxa de aborto, ruptura uterina, discinesias e trabalho de parto prematuro, que pode ser explicado pelo aumento da concentração de ocitocina provocada pela droga, induzindo, assim, à atividade uterina. Isso está associado às altas taxas de parto pré-termo observados em gestantes usuárias de crack (23). Ademais, questões como isquemia cerebral e infarto podem ocorrer, gerando risco à vida da gestante.

Os efeitos negativos do crack também afetam o feto já que os metabólitos transpõem a barreira placentária, agindo diretamente sobre os vasos sanguíneos fetais e ocasionando vasoconstrição. Isso pode resultar em redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário, aumentando o risco de hipoxemia, acidose fetal e redução da passagem de nutrientes essenciais para o desenvolvimento e crescimento fetal (40, 4).

Evidências recentes apontam o baixo peso ao nascer como a principal complicação envolvendo o consumo da droga durante a gestação. Prejuízos nas funções cognitivas do recém-nascido também foram descritas em estudos, porém foram mais evidentes entre gestantes com abuso de múltiplas substâncias, não apenas o crack (4). Estes prejuízos não dependem somente do uso da droga, mas também da gravidade do consumo, período gestacional de maior uso, ausência de cuidados durante a gravidez e, como citado anteriormente, uso associado a outras drogas.

Embora não sejam frequentes, já foram relatadas malformações relacionadas ao crack em neonatos de mães usuárias dessa droga como anomalias no trato geniturinário, deformidades distais, defeitos cardiovasculares, diminuição do perímetro cefálico e defeitos no tubo neural. A exposição fetal à droga também está associada a deficiências auditivas, tremores, reação exagerada aos estímulos ambientais, hiperatividade e inquietação (36). Em casos mais graves, pode levar à morte súbita do recém-nascido.

O diagnóstico diferencial é essencial em casos de gestantes que se apresentam com uma combinação de sintomas como hipertensão, proteinúria e convulsões e utilizam esta droga, pois podem ser confundidos com eclâmpsia - uma complicação gestacional grave (25). Além disso, sintomas comuns do uso do crack também podem ser semelhantes aos efeitos produzidos pelo abuso de outras substâncias como álcool, tabaco e maconha. Por isso, muitas vezes, é difícil o reconhecimento dessas pacientes, especialmente aquelas que negam ou omitem a utilização da droga.

Doses tóxicas mínimas e letais ainda não foram determinadas e são diferentes entre os estudos (36). Desse modo, recomenda-se a não utilização da droga independentemente do período gestacional. Segundo estudos, o uso no primeiro trimestre de gestação está associado a maiores taxas de abortamento espontâneo (25).

Estratégias de prevenção e assistência

A gestação em usuárias de drogas ilícitas e lícitas (como tabaco e bebidas alcoólicas) pode ser considerada de alto-risco e obedece aos preceitos do Ministério da Saúde, que institui as diretrizes para a organização da Atenção à Saúde na Gestação de Alto Risco. Em vista disso, a abordagem sobre o uso de drogas, lícitas ou ilícitas, deve fazer parte da rotina de pré-natal, na qual se recomenda, como estratégia, iniciar os questionamentos por drogas de menor ilicitude, ou seja, tabaco e álcool, a seguir sobre a utilização da maconha e finalizar com, por exemplo, o crack. É essencial uma descrição da história pregressa e atual do consumo, incluindo quantidade, frequência, via de administração, tempo de uso e o momento da última utilização (6). Em caso de tentativas anteriores de descontinuação do uso, deve-se questionar o maior período de abstinência e quais foram os fatores que facilitaram ou dificultaram a sua ocorrência. A partir desse relato do uso podem ser realizados testes toxicológicos de urina, com o consentimento da paciente, para avaliar o consumo (6). De modo geral, uma entrevista médica livre de pré-julgamentos e isenta de confronto é o procedimento que permite o rastreio de uma proporção maior de gestantes usuárias de drogas (30, 18).

O profissional de saúde diante de uma gestante usuária de droga deve verificar se a situação pode ser tratada ambulatorialmente ou necessita de uma hospitalização. No atendimento ambulatorial, o acompanhamento deve ser sistemático e periódico. Nas consultas, é necessário verificar o ganho de peso e curva da altura uterina; avaliar o risco de parto pré-termo; analisar o cumprimento do calendário de consultas; abordar a suspensão do uso de drogas; discutir sobre condições do nascimento e conscientizar sobre a responsabilidade materna frente aos cuidados com o bebê e puerpério (29). Além disso, o rastreamento de infecções sexualmente transmissíveis e a identificação de anemia e outras carências nutricionais por meio do hemograma são medidas importantes. Destaca-se que a assistência não deve se restringir apenas à gestação e ao trabalho de parto. É necessária a certificação de que após a alta hospitalar haverá um seguimento da mãe, do recém-nascido em serviços especializados no tratamento de usuárias de drogas (38).

A terapêutica preferível em relação ao abuso de drogas lícitas e ilícitas durante a gestação deve ser a redução de danos à gestante e ao feto por meio do encorajamento à abstinência (30). Um estudo norte-americano demonstrou que a abstinência foi motivada pela gravidez em 28% das usuárias no primeiro trimestre e 93% no terceiro trimestre. Um ano após o parto, a abstinência persistiu em 24% das pacientes. Esses dados corroboram a ideia que a própria gestação pode ser um fator positivo determinante e motivacional para interrupção temporária ou definitiva do uso das drogas (12). Todavia, a participação de uma rede primária de apoio, como a família, que participe ativamente do monitoramento dessa gestante e da sua adesão ao tratamento é de suma importância para manutenção da abstinência (34).

Estratégias e medidas preventivas quanto ao risco para consumo de álcool na gravidez devem ser consideradas mesmo antes da gravidez, em ocasião de assistência à mulher em saúde, de modo amplo, a todas as mulheres em idade reprodutiva, ou seja, a todas as mulheres que possam engravidar, não exclusivamente às mulheres já grávidas (9, 39). A abordagem sobre o risco para consumo de álcool na gravidez realizada a todas as mulheres em idade reprodutiva visa direcionamento populacional abrangente e específico de medidas preventivas, como aconselhamento e intervenção imediata, respectivos ao risco, para evitar, minimizar e monitorar ao máximo os efeitos adversos do álcool na gravidez para a mulher, o feto e/ou o recém-nascido. Entende-se que os problemas em potencial, relacionados à exposição ao álcool, quando não identificados, antecipadamente, agravam-se em sua relação com outros indicadores de natureza ambiental e social de comprometimento e agravo à saúde da mulher. Prover e assegurar o propósito assistencial dessa abordagem é garantir que se possa cumprir, pelo médico e equipe, a identificação para risco ou consumo de álcool e subsequentemente, a estratificação de risco para intervenção respectiva e eficaz (9). Ressalta-se que é sempre prioritário, conduzir a abordagem e admitir a conduta de desencorajar o consumo de álcool às mulheres que possam engravidar ou que estejam grávidas. Objetiva-se além de identificar risco para consumo de álcool, incentivar a abstenção de álcool na gravidez.

Não há evidências que sustentem ou definem quantidade limite para consumo de álcool, seguro ao feto, sequer em níveis baixos na gravidez. No entanto, tem-se por evidência que o consumo de álcool na gravidez causa dano ao feto. Admite-se, logo, instrução médica, prudente, de abstinência absoluta ao álcool por mulheres que possam engravidar ou grávidas. Realizar a triagem de consumo de álcool e outras observações e condições clínicas da gestante, possibilita a estratificação de risco e melhor tomada de decisões relacionadas à assistência em saúde preventiva. Ademais, sugere-se a adoção da triagem de risco para consumo de álcool no atendimento e cuidados do pré-natal de gestantes, dada a expressiva contribuição que ela fornece em prevenção e medidas que excluem ou atenuam as consequências da exposição ao álcool na gravidez (39). De acordo com Wright *et al.* (39), as estratégias e medidas preventivas são aplicadas respectivamente aos graus de risco relativos ao consumo de álcool na gravidez, dispondo-se em: baixo risco, a mulher recebe orientação sobre as consequências do consumo de substância de abuso e drogas ilícitas; risco moderado, aconselhamento com artifícios motivacionais, como medida de intervenção; e alto risco, encaminhamento para um centro de assistência especializado em substância de abuso e drogas ilícitas. Ocasionalmente, a abordagem sobre questões relacionadas ao álcool pode ser desafiadora, especialmente quando a paciente não entender que a abordagem constitui o cuidado, a paciente pode não se sentir confortável em relatar o risco para consumo ou em admitir o consumo de álcool por questões particulares, pode até omitir o risco para consumo ou o próprio consumo de álcool por constrangimento, descomprometimento, razões culturais e até mesmo, intimidação por factíveis penalizações pelo consumo de álcool. Assim é essencial que o médico contribua para um ambiente seguro, confortável e favorável ao relato da paciente (9).

Sobre o tabaco, dada a insuficiência de evidências quanto à segurança e à eficácia da farmacoterapia para cessação do tabagismo durante a gravidez, recomenda-se que as gestantes cessem o tabagismo apenas com medidas não-farmacológicas, ou previamente, na etapa de aconselhamento pré-concepção. A cessação do hábito de fumar traz benefícios em todos os momentos da gravidez e, especialmente, quando a abstinência

começa cedo (33). Nesse sentido, os esforços dos médicos devem se dar no sentido de expor os riscos e mudar o comportamento em relação ao vício a partir do aconselhamento.

Toda mulher em fase fértil pensando em engravidar deve ser aconselhada a não fumar (16). Medidas farmacológicas como o uso de bupropiona e a terapia de reposição de nicotina não devem ser recomendadas. Cerca de 21% das gestantes que fumavam antes da gravidez conseguiram interromper o hábito antes do parto. Contudo, um número considerável dessas mulheres retorna ao tabagismo após o parto ou a amamentação.

Em relação ao uso de maconha por gestantes, o FDA se opõe ao uso de medicamentos que contenham canabidiol e THC, bem como recomenda evitar-se o uso recreativo durante a gestação e a amamentação. Em todos os casos, os riscos associados ao consumo dessa substância tanto na gravidez quanto no período perinatal devem ser comentados pelo médico. A gestante deve ser aconselhada a deixar o hábito inclusive antes da concepção. Mulheres que já tenham deixado de fumar maconha devem ser aconselhadas a permanecerem assim. A falta de estudos contundentes a respeito dos riscos do uso da maconha também deve ser mencionada. Além disso, a gestante precisa estar ciente de possíveis providências legais que podem ser tomadas em casos onde o abuso de drogas ponha a vida do recém-nascido em risco.

As gestantes e puérperas usuárias de crack são muito discriminadas, frequentemente levando a isolamento social. Isso predispõe à negação do vício, não buscando, assim, assistência pré-natal ou acessando tardiamente esse serviço. Portanto, é essencial o acolhimento dessas gestantes com uma postura humanizada, enfatizando os benefícios da abstinência para gestante e para o feto. Embora sejam inquestionáveis os benefícios da amamentação para o recém-nascido, a amamentação é contraindicada caso a mãe mantenha o consumo da droga após o parto.

Conclusão

A alta prevalência e a variedade de possíveis danos maternos e fetais associados ao abuso de drogas lícitas (como álcool e tabaco) e ilícitas como maconha e crack durante a gestação inserem esta

temática como uma relevante questão de saúde pública, enfatizando a necessidade do fortalecimento de medidas preventivas e assistenciais com o intuito de atenuar essa preocupante realidade. Sendo assim, a atenção à paciente usuária de drogas durante a gestação deve ser feita de forma acolhedora e individualizada, respeitando seus princípios éticos, morais, culturais e as individualidades próprias, ou seja, considerando que cada gestante tem maneiras únicas de lidar com a questão do abuso de drogas. Desse modo, a abordagem diligente, mas livre de julgamentos à paciente, é essencial para um atendimento adequado e uma aderência maior ao tratamento. Cabe salientar que, infelizmente, algumas gestantes usuárias de drogas podem chegar ao atendimento tardiamente, ou seja, quando o abuso de drogas já gerou consequências à sua saúde e do feto. O abuso de substâncias tanto lícitas quanto ilícitas na gravidez pode levar a uma série de efeitos deletérios na mãe e no feto. Tais efeitos variam conforme a droga e tempo de uso ou exposição.

Não é possível, pelas evidências disponíveis, estabelecer-se uma quantidade de álcool segura que poderia ser consumida durante a gravidez. Os efeitos adversos do álcool e comorbidades associadas à saúde da mulher, feto e recém-nascido, e suas atribuições como risco ambiental e social, constituem um problema importante epidemiologicamente, em nível nacional e mundial. Há necessidade de adesão às estratégias preventivas e medidas de assistência, bem como de programas de saúde pública que continuamente monitorem os resultados destas estratégias. O fumo durante a gestação traz inúmeros riscos tanto para o feto quanto para a gestante. Para evitá-los, o médico dispõe de um conjunto de abordagens não-farmacológicas, como aconselhamento, encaminhamento para um serviço de atendimento psicológico e o diálogo aberto sobre os riscos do uso. Terapias farmacológicas, em contraste, devem ser usadas com precaução, considerando o risco extra que oferecem à gravidez. Embora faltem ainda evidências científicas mais abrangentes sobre os riscos do uso da maconha ao longo da gestação, já foram descritas relações entre esse uso e problemas no desenvolvimento do sistema nervoso e a maiores chances de o recém-nascido desenvolver autismo e TDAH. Assim, o uso da maconha deve ser evitado desde antes da gravidez. Em relação ao uso de crack durante a gestação, para a gestante aumenta o risco

de descolamento prematuro da placenta, redução da oxigenação uterina, trabalho de parto prematuro e aborto espontâneo, entre outras complicações. Ao atuar diretamente sobre o feto, a droga pode prejudicar seu crescimento, peso e perímetro cefálico, além disso, há risco de malformação congênita, déficits cognitivos e maior risco de morte súbita.

Por conseguinte, a fim de evitar as complicações decorrentes do uso dessas drogas, idealmente, o atendimento à gestante deve ser multidisciplinar e durante o pré-natal desde o seu início, com enfoque especialmente em estratégias de prevenção e assistência global da paciente. Estes cuidados devem persistir após o parto. O aleitamento materno deve ser incentivado pelo profissional de saúde em casos de gestantes que cessaram o uso da droga e tem o propósito de continuar em abstinência, haja vista que, segundo estudos, é um processo fundamental para o crescimento e desenvolvimento adequado do recém-nascido. Ademais, a adesão à abstinência do uso da droga também é importante para o fortalecimento da relação afetiva entre mãe e filho e para a redução de mortalidade por várias causas nos primeiros meses de vida do bebê.

Referências

1. Abraham M, Alramadhan S, Iniguez C, Duijts L, Jaddoe VW, Den Dekker HT, Crozier S, Godfrey KM, Hindmarsh P, Vik T, Jacobsen GW, Hanke W, Sobala W, Devereux G, Turner S. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Feb 23;12(2).
2. Baldwin AE, Hayes N, Ostrander E, Magri R, Sass N, Dos Anjos Mesquita M, Martínez M, Juliani MC, Cabral P, Fleming M. Phosphatidylethanol Levels in Postpartum Women and Their Newborns in Uruguay and Brazil. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020 Jun;44(6):1292-1299.
3. Bastos FI, Bertoli N. Pesquisa Nacional sobre o uso de Crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras?. [livro online]. Rio de Janeiro: Editora ICICT/FIOCRUZ; 2014. [acesso em 25 jan 2021]. Disponível em <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/10019/2/UsoDeCrack.pdf>.
4. Baurer CR, Shankaran S, Bada H, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H. et al. The Maternal Lifestyle Study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *American Journal Obstetrics Gynecology*. 2002; 186(3): 487-495.
5. Benedito R. da Silva. Alicerces e adversidades das ciências da saúde no Brasil 2 [recurso eletrônico] Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019.

6. Brasil. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. Tratamento da dependência de crack, álcool e outras drogas: aperfeiçoamento para profissionais de saúde e assistência social. [livro online]. Brasília: SENAD; 2012. [acesso em 25 jan 2021]. Disponível em <http://acolhimentoemrede.org.br/site/wp-content/uploads/2014/07/Livro-Capacita%C3%A7%C3%A3o-SU-S-SUAS.pdf>
7. Brasil Ministério da Saúde (2007) Decreto n 6.117, de 22 de maio de 2007. Aprova a Política Nacional sobre o Álcool, dispõe sobre as medidas para redução do uso indevido de álcool e sua associação com a violência e criminalidade, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 23 maio 2007, Seção 1.
8. Carlini EA, Nappo AS, Galduróz JCF, Noto AR. Drogas psicotrópicas – o que são e como agem. Revista IMESC. 2001; n.3; 9-35.
9. Carson G, Cox LV, Crane J, Croteau P, Graves L, Kluka S, Koren G, Martel MJ, Midmer D, Nulman I, Poole N, Senikas V, Wood R. No. 245- Alcohol Use and Pregnancy Consensus Clinical Guidelines. J Obstet Gynaecol Can. 2017 Sep;39(9):e220-e254.
10. CDC (2018) Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD)—Training & Education. Available at <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/training.html>. Acesso em 20 de fevereiro de 2021.
11. Corsi, DJ., Donelle J., Sucha E. et al. Maternal cannabis use in pregnancy and child neurodevelopmental outcomes. Nat Med 26, 1536–1540 (2020).
12. Ebrahim SH, Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996-1998. Journal Obstetrics and Gynecology. 2003 Feb; 101(2): 374-379.
13. Furtado EF, Roriz ST. Inattention and impulsivity associated with prenatal alcohol exposure in a prospective cohort study with 11-years-old Brazilian children. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016; 25:1327–1335.
14. Hanan El Marroun, Qiana L. Brown, Ingunn Olea Lund, Victoria H. Coleman-Cowger, Amy M. Loree, Devika Chawla, Yukiko Washio, An epidemiological, developmental and clinical overview of cannabis use during pregnancy, Preventive Medicine, Volume 116, 2018.
15. Heryl A. Ryan, Seth D. Ammerman, Mary E. O'Connor, COMMITTEE ON SUBSTANCE USE AND PREVENTION, SECTION ON BREASTFEEDING Pediatrics Sep 2018, 142 (3).
16. Jakab Z. (2010), Smoking and pregnancy. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 89: 416-417. 3
17. Kirsten Wisborg, Tine Brink Henriksen, Carsten Obel, Elisabet Skajaa and John R. Østergaard Pediatrics October 1999, 104 (4) e46.
18. Kuczkowski KM. The effects of drug abuse on pregnancy. Current Opinion in Obstetrics Gynecology. 2007 Dec; 19(6):578-585.
19. Mello Paulo Roberto Bezerra de; Pinto, Gilberto Rodrigues and Botelho, Clovis. Influência do tabagismo na fertilidade, gestação e lactação. J.

- Pediatr. (Rio J.) [online]. 2001, vol.77, n.4 [cited 2021-02-18], pp.257-264
20. Momino W, Felix TM, Abeche AM, Zandona DI, Scheibler GG, Chambers C, Jones KL, Flores RZ, Schuler-Faccini L. Maternal drinking behavior and Fetal Alcohol Spectrum Disorders in adolescents with criminal behavior in southern Brazil. *GenetMol Biol.* 2012; 35:960–965.
21. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2017; 5:290–299.
22. Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Chudley AE, Mukherjee RAS, Bekmuradov D, Rehm J. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016 Mar; 5;387(10022):978-987. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01345-8.
23. Prentice S. Substance misuse in pregnancy. *Journal Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.* 2010 Sept; 20:278-283.
24. Rantakallio P. Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up to the age of five. *Acta Paediatr Scand;* 67(5):621-31.
25. Rayburn WF. Maternal and fetal effects from substance use. *Journal Clinics in Perinatology.* 2007 Dec; 34(4):559-571.
26. Richardson KA., Hester, A. K. & McLemore GL. Prenatal cannabis exposure—the “first hit” to the endocannabinoid system. *Neurotoxicol. Teratol.* 58, 5–14 (2016).
27. Rocha AG, de Souza PRA, Wachholz GE, Fraga LR, Sanseverino MTV, Terra AP, da Silva AA, Vianna FSL, Abeche AM, Larrandaburu M, Del Campo M, Schuler-Faccini L. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: Health Needs Assessment in Brazil. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020 Mar;44(3):660-668.
28. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1957; 73:808–815.
29. Sobral. Secretaria Municipal da Saúde e Ação Social. Estratégia trevo de quatro folhas. Estratégia de redução da morbimortalidade materna e infantil com ênfase na mortalidade perinatal. Garantia do direito à maternidade, garantia do direito à vida. Sobral: Prefeitura Municipal de Sobral; 2011.
30. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Substance Use in Pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline. *Journal Obstetrics Gynaecology Canada.* 2001; n.256: 367-384.
31. Stromland K, Ventura LO, Mirzaei L, Fontes de Oliveira K, Marcelino Bandim J, Parente Ivo A, Brandt C. Fetal alcohol spectrum disorders among children in a Brazilian orphanage. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015; 103:178–185.
32. Sturrock S, Williams E, Ambulkar H, Dassios T, Greenough A. Maternal smoking and cannabis use during pregnancy and infant outcomes. *J Perinat Med.* 2020 Feb 25;48(2):168-172

33. Treating Tobacco use and Dependence Clinical Practice Guideline; Fiore et. al., 2008
34. Tuten M, Jones HE. A partner's drug-using status impacts women's drug treatment outcome. *Journal Drug Alcohol Dependence*. 2003 Jun; 70(3):327-330.
35. Vigitel Brasil 2013. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
36. White SM, Lambe CJT. The pathophysiology of cocaine abuse. *Journal of Clinical Forensic Medicine*. 2003 March; 10:27-39.
37. Wozniak JR, Riley EP, Charness ME. Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2019 Aug;18(8):760-770. Epub 2019 May 31.
38. Wright A, Walker J. Management of women who use drugs during pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2007 April; 12(2):114-118.
39. Wright TE, Terplan M, Ondersma SJ, Boyce C, Yonkers K, Chang G, Creanga AA. The role of screening, brief intervention, and referral to treatment in the perinatal period. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):539-547. Epub 2016 Jul 1.
40. Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA, Andrade AG. Drogas de abuso e gravidez. *Rev. Psiq. Clín*. 2008 Feb;35 (1):44-47.

Escolha da via de parto

*Bárbara Ribeiro
Bruna Mielczarski
Bruna Rambo
Gabriel da Silva
Laura Lacroix
Sofia Pacheco
Bárbara Luiza Bernardi
Daniela Vanessa Vettori*

O parto é sem dúvidas um momento muito esperado pelas gestantes, tendo seu significado grande relação com a cultura na qual a mulher está inserida e também com experiências vividas por ela. Ademais, há o medo do desconhecido, pois não se sabe o que pode acontecer e há o surgimento de inseguranças em relação à dor e ao bem-estar do feto. Nesse contexto, os profissionais da saúde são os responsáveis pela orientação adequada às gestantes, tendo dever de realizar sua assistência baseada em evidências (ALMEIDA, 2012; HADDAD, 2011). Dessa forma, do ponto de vista médico, a escolha da via de parto deve ser baseada em diretrizes, optando-se pela cesariana na existência de intercorrências que inviabilizem ou tornem arriscado a realização do parto vaginal (OMS, 2015).

No Brasil, em 2019, cerca de 56,3% dos 2.849.146 partos ocorridos foram realizados através de cesárea; no estado do Rio Grande do Sul, essa porcentagem foi ainda maior, chegando a 63,0% (DATASUS, 2021). Esses números ultrapassam o recomendado pela OMS, que seria um índice de cesarianas entre 10 e 15% (Lancet, 1985). No estudo “Nascer no Brasil”, observou-se que a maioria das mulheres no início de sua gestação preferiam o parto vaginal, chegando a cerca de 70%; no entanto, ao longo da gravidez esse cenário mudou, o que não esteve correlacionado com a ocorrência de problemas e complicações da gestação (LEAL, 2014).

Essa preferência pela cesárea está associada à forma como a assistência ao nascimento é organizada no Brasil, centrada na

atuação individual do profissional, às características socioculturais da população e à forma como se dá a assistência pré-natal, que muitas vezes não prepara adequadamente a gestante para o parto (OMS, 2015). Além disso, no mundo moderno cria-se a ideia de que o procedimento cirúrgico seria um modo limpo, seguro e organizado para o nascimento e também permitiria à mulher organizar melhor seu tempo por possibilitar uma data marcada; em contrapartida, o parto vaginal passou a ser associada à dor, a risco para mãe e para o bebê e ao comprometimento do corpo e da sexualidade da mulher (NAKANO, 2015). Outro fator que tem influência neste cenário é a resolução CFM no 2144/2016, a qual determina que seria ético por parte do médico realizar cesarianas a pedido.

Entretanto, a realização de cesariana pode trazer mais riscos que a de parto vaginal. Uma metanálise identificou uma maior ocorrência de infecção pós-parto e internações na UTI em pacientes que realizaram cesárea (MASCARELLO, 2017). Outros estudos mostraram aumento de risco de complicações respiratórias em recém-nascidos e mortalidade fetal (BERNARDO, 2014; VILLAR, 2006). Dessa forma, a OMS conclui que taxas de cesárea maiores que 10% não estão associadas com redução de mortalidade materna e neonatal e que, portanto, esse procedimento cirúrgico só deve ser realizado quando for medicamente necessário (CONITEC, 2015).

Além disso, também há o impacto econômico que esses números elevados de partos cesáreos geram. Em um estudo realizado pela OMS, constatou-se que há um excesso de 6,2 milhões de cesáreas por ano, sendo realizadas sem a devida indicação. O Brasil e a China são responsáveis por 50% desse total. O custo global que isso representou em 2008 foi de aproximadamente US\$ 2,32 bilhões (GIBBONS, 2010). No Brasil, considerando-se um cenário onde haveria apenas partos vaginais para gestantes com risco habitual, sem cesáreas para casos não indicados, haveria uma economia de US\$ 76,5 milhões por ano, chegando a mais de US\$ 400 milhões de economia ao longo de 5 anos (ENTRINGER, 2018).

É importante ressaltar que a cesariana é um procedimento seguro e essencial que pode gerar benefícios tanto para a mãe quanto para a criança. Quando realizada sem justificativa adequada, entretanto, pode gerar riscos desnecessários e não apresentar benefícios (OMS, 2015). Dessa forma, torna-se de extrema relevância

conhecer os reais fatores que levam à indicação desse procedimento.

No contexto do alarmante aumento no número de cesarianas, torna-se necessário reavaliar os parâmetros utilizados para indicação de cesarianas, em especial as primárias. Cesariana primária é aquela realizada em pacientes sem cesariana prévia, independente do número de partos prévios. Sabe-se que as indicações mais comuns de cesariana primária são desproporção cefalo-pélvica (DCP), condição fetal não tranquilizadora (CFNT) e apresentação fetal anômala (COLLEGE, 2014).

Objetivo

Esse estudo objetivou identificar as principais indicações das vias de parto no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e discutir sobre os critérios mais prevalentes na escolha do parto cesáreo.

Métodos

O presente estudo é um estudo observacional descritivo retrospectivo, na forma de série de casos. A seleção de casos consistiu em todos os nascimentos registrados no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em novembro de 2020. De 267 nascimentos, 9 nascimentos abaixo de idade gestacional de 20 semanas (abortamentos) foram excluídos, restando 258 nascimentos incluídos no estudo. Todos os autores participaram da revisão de prontuários. Cada nascimento foi descrito quanto a: idade materna, paridade materna, idade gestacional, comorbidades maternas, motivo da internação, via de parto e indicação da via de parto. Trabalho de parto (TP), no âmbito de motivo da internação, foi definido como dilatação cervical maior que 3cm e mais de 3 contrações em 10 minutos. Prematuridade foi definida como idade gestacional menor que 37 semanas, e idade materna avançada como igual ou maior que 35 anos. Em doenças da gestação, foram incluídas: diabetes mellitus gestacional (DMG), hipertensão arterial sistêmica (HAS) gestacional, pré-eclâmpsia (PE) e Eclâmpsia (E), hipotireoidismo gestacional, infecções (incluindo sífilis, HIV e ITUs de repetição) e uso de substâncias (incluindo tabaco, álcool, cocaína e maconha).

Resultados

Os dados coletados são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Descrição das pacientes.

| Característica | Total n: 258 | Parto vaginal n: 142 (55,03%) | Cesariana n: 116 (44,96%) |
|---------------------------------|-----------------|----------------------------------|------------------------------|
| Idade Materna média | 27,7 | 26,5 | 29,1 |
| Idade materna ≥ 35 anos | 51 (19,76%) | 19 (37,25%) | 32 (62,27%) |
| Nulíparas | 110 (46,63%) | 60 (54,54%) | 50 (45,45%) |
| Primíparas | 81 (31,39%) | 46 (56,79%) | 35 (43,2%) |
| Múltiparas | 67 (25,96%) | 36 (53,74%) | 31 (46,26%) |
| 1 cesariana prévia | 44 (17,05%) | 13 (29,54%) | 31 (70,45%) |
| ≥ 2 cesarianas prévias | 16 (6,20%) | 0 (0,00%) | 16 (100%) |
| Sem cesariana prévia | 197 (76,35%) | 128 (64,97%) | 69 (35,02%) |
| Prematuridade | 42 (16,27%) | 20 (47,61%) | 22 (52,38%) |
| Idade Gestacional ≥ 41 | 24 (9,30%) | 7 (29,16%) | 17 (70,83%) |
| Internação por TP | 92 (35,65%) | 77 (83,69%) | 15 (16,30%) |
| Comorbidades prévias à gestação | 106 (41,08%) | 55 (51,88%) | 51 (48,11%) |
| Doenças da gestação | 109 (42,24%) | 53 (48,62%) | 56 (51,37%) |
| HAS/PE/E | 42 (16,27%) | 13 (30,95%) | 29 (69,04%) |
| RCF | 10 (3,87%) | 4 (40%) | 6 (60%) |
| DMG | 55 (21,31%) | 25 (45,45%) | 30 (54,54%) |
| Malformação fetal | 3 (1,16%) | 0 (0%) | 3 (100%) |
| HIV+ | 9 (3,48%) | 3 (33,33%) | 6 (66,66%) |
| Apresentação fetal anômala | 11 (4,26%) | 0 (0%) | 11 (100%) |
| Gestação gemelar | 5 (1,93%) | 3 (60%) | 2 (40%) |

n = número absoluto; TP: trabalho de parto; HAS: hipertensão arterial sistêmica; PE: pré-eclâmpsia; E: eclâmpsia; RCF: restrição de crescimento fetal; DMG: diabetes melito gestacional

Foram registrados no mês de novembro de 2020, no Centro Obstétrico do HCPA, 258 nascimentos, sendo 142 por via vaginal e 116 por cesariana. Deste modo, o índice de cesariana (IC) neste mês foi de 44,9%. As gestantes eram, em geral, pacientes jovens (média 27,7 anos), com um ou mais partos prévios (57%), sem cesariana prévia (76,3%), com idade gestacional ≥37 e <41 semanas (74,4%), em torno de 40% com comorbidades prévias à

gestação ou com patologias gestacionais e cuja maioria internou para promoção do nascimento sem estar em trabalho de parto (64,3%).

No geral, as cinco principais indicações de via de parto cesáreo foram: 22 (18,9%) por DCP, 22 (18,9%) por CFNT, 21 (18,1%) por 1 cesariana prévia + desejo materno ou colo desfavorável para indução, 16 (13,7%) por ≥ 2 cesarianas prévias e 15 (12,9%) por apresentação fetal anômala.

Das 197 pacientes sem cesariana prévia (109 nulíparas, 55,3%), 69 pacientes (35,0%) evoluíram para cesariana. As cinco principais indicações destas cesarianas primárias foram: 20 (28,9%) por CFNT, 18 (26,0%) por DCP, 13 (18,8%) por apresentação fetal anômala, 6 (8,6%) por falha de indução do TP e 2 (2,8%) por prematuridade extrema + alteração Doppler.

Das 44 pacientes com 1 cesariana prévia, 13 (29,5%) evoluíram para parto vaginal e 31 (70,4%) para novo parto cesáreo. Todas as que evoluíram para o PV foram admitidas no hospital por TP (11 gestantes, 84,6%) ou Rupreme (2, 15,3%). As cinco principais indicações de nova cesariana foram: 16 (51,6%) por desejo materno, 5 (16,1%) por colo desfavorável para indução, 4 (12,9%) por DCP, 2 (6,4%) por apresentações fetais anômalas e 2 (6,4%) por CFNT.

Discussão

Na amostra de gestantes do HCPA, observou-se prevalência alta de pacientes com comorbidades (41% previamente à gestação e 42% gestacionais), sendo as doenças hipertensivas e o DMG as mais frequentes, condizente com o perfil de alto risco de gestantes referenciadas para um hospital terciário. Segundo a literatura estudada, os percentuais de gravidez de alto risco variam de 6% a 33%, pois as situações e condições que constituem a gravidez de alto risco são variadas (RODRIGUES, 2016; POPLAR, 2014; AKBARZADEH, 2012). O National Institutes of Health (NIH, 2021) delineou várias categorias amplas que podem criar riscos durante a gravidez. Dentre as condições de saúde pré-existentes: distúrbios hipertensivos, síndrome do ovário policístico, diabetes, doença renal, doença autoimune, doença da tireóide, obesidade, HIV/AIDS. Em relação à idade: gravidez na adolescência ou depois dos 35 anos. Fatores de estilo de vida: consumo de álcool, tabaco

e/ou drogas ilícitas. Condições de gravidez: gestação múltipla, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia.

A amostra de gestantes estudadas identificou um índice de cesariana (IC) geral de 44,9% no mês de novembro/2020 no Centro Obstétrico do HCPA.

Segundo a literatura, não são conhecidas as taxas ideais de cesariana para uma determinada população. Acredita-se que não devam ser muito inferiores a 20% e nem muito superiores a 30% (MARTINS-COSTA, 2017). Segundo a OMS, deveriam estar entre 10 e 15% (Lancet, 1985).

No Brasil, o IC é um dos mais altos do mundo, alcançando 53,8% segundo o DATASUS 2016. Ainda, identifica-se diferença importante na proporção de cesarianas realizadas pelo SUS (36%) e pelo sistema de saúde suplementar (88%) (LEAL 2014; DOMINGUES 2014).

A taxa de cesariana primária é um melhor indicador do que a taxa de cesariana geral, visto que gestantes já submetidas à cesariana tendem a repetir o procedimento (WU, 2019), devido a possíveis complicações como ruptura uterina e desejo materno. Os dados das pacientes do HCPA mostraram que em torno de 70% das gestantes com 1 cesariana prévia evoluíram para novo PC (sendo que 51% das indicações foram por desejo da paciente) e que a taxa de cesariana primária encontrada foi de 35%, ainda acima do que seria o ideal.

Nos últimos anos, o PC tem se tornado cada vez mais comum em países desenvolvidos e em desenvolvimento. No entanto, não há evidências claras de que esse aumento no número de cesarianas tenha levado a melhorias nas taxas de morbidade materna ou neonatal (VILLAR, 2006). Em contrapartida, mulheres com PCs repetidos têm um risco maior de anormalidades da placenta (SILVER, 2006) como placenta prévia (GUROL-URGANCI, 2011), descolamento prematuro da placenta, acretismo placentário, ruptura uterina e histerectomia não planejada (CURTIN, 2015) em gestações subseqüentes. Além disso, o risco de várias morbidades maternas graves tem aumentado progressivamente à medida que o número de mulheres submetidas a partos cesáreos aumenta (MARSHALL, 2011; MOLINA, 2015). Ao optar por cesariana, devemos considerar o balanço entre riscos e benefícios para mãe e para o concepto (COLLEGE, 2014).

Segundo a literatura, as quatro indicações de cesarianas mais comuns são DCP, CFNT, cesárea prévia e apresentação fetal anômala. Entretanto, há variações entre diferentes países e entre instituições dentro de um mesmo país (KAMILYA, 2010).

No total de 116 partos via cesariana analisados neste estudo, 37 (31,9%) gestantes tinham 1 cesariana prévia ou mais, influenciando na decisão da via de parto. Na sequência, as indicações mais frequentes foram DCP, CFNT e apresentação fetal anômala, compatível com os dados da literatura. As 69 pacientes que evoluíram para cesariana primária tiveram essas mesmas três indicações principais.

Segundo os dados da Tabela 1, as circunstâncias que aparentemente favoreceram o PC foram: idade materna ≥ 35 anos; idade gestacional ≥ 41 semanas; doença hipertensiva (HAS/PE/E); ≥ 1 cesariana prévia; feto em apresentação anômala, com RCF ou malformação; e HIV+. Por outro lado, os fatores que oportunizaram o PV foram: não ter cesariana prévia e internar em TP (mesmo no caso de 1 cesariana prévia).

Cesárea prévia

Com relação às indicações de cesariana não primárias, a principal indicação relativa é a cesariana prévia, baseada principalmente no risco de ruptura uterina. A incidência de ruptura uterina aumenta conforme cresce o número de cesarianas prévias, sendo cerca de 0,7% após uma cesariana e 1,36% após duas cesarianas (TAHSEEN, 2010). Embora a ruptura uterina possa ser considerada um evento raro, quando ocorre tem significativa gravidade e se relaciona com aumento da morte materna e morte neonatal, além do aumento na necessidade de histerectomias (TOGIOKA, 2020). A chance crescente de ruptura uterina após cesariana evidencia a importância de evitar cesarianas primárias desnecessárias, bem como a repetição destas caso a paciente apresente-se com apenas uma cesariana prévia. O parto vaginal após uma cesariana é uma opção viável e segura para muitas mulheres (TSARKIRIDIS, 2018), sendo importante que durante o pré-natal a gestante seja informada de suas opções e riscos a elas associadas. Deve-se levar em conta que cesarianas de repetição apresentam risco aumentado para situações como placenta acreta, lesão visceral, admissão à unidade

de terapia intensiva, histerectomia e necessidade de transfusão de sangue (TROJANO, 2019).

Desproporção céfalo pélvica (DCP)

É a desproporção de tamanho entre o feto e o canal de parto materno. Entre os sinais de DCP estão: dinâmica uterina maior ou igual 4/10 min, bolsa rota, bolsa serosanguínea, edema de colo, parada de progressão. Seu diagnóstico só pode ser realizado durante a fase ativa do TP.

A contribuição do diagnóstico de distocia por DCP para realização de cesarianas primárias é expressiva, de forma que rever as definições de distocia e a própria fisiologia do parto é fundamental. Estudos recentes apontam que a progressão do parto em nulíparas nos dias atuais ocorre de forma mais lenta do que se pensava historicamente, devido a diversos fatores maternos e ambientais (ZHANG, 2002). Perante esse cenário, o uso do partograma, com critérios estabelecidos primariamente por Emanuel Friedman, tem sido reavaliado por ser um método utilizado para diagnóstico de distocias (ZHANG, 2010; BARBER, 2011). Embora existam evidências do benefício do uso adequado do partograma para uma melhor segurança e monitorização do trabalho de parto (DALAL, 2018), a proposta de novos partogramas (NEAL, 2012) visa evitar o atual "over-diagnosis" de distocia (CUNNINGHAM, 2010.), bem como levar em consideração as diferenças na fisiologia do parto na modernidade. Sua utilização como determinante de condutas tem se mostrado controverso, sendo necessário fazer um uso crítico dessa ferramenta perante as particularidades de cada parturiente e a disponibilidade de recursos (BEDWELL, 2017).

Condição fetal não-tranquilizadora (CFNT)

Outro ponto relevante no cenário do aumento nas indicações de cesariana é o fato de os meios de avaliação de bem estar fetal, como a frequência cardíaca fetal, cardiocografia (CTG), o perfil biofísico fetal, a avaliação do volume de líquido amniótico e a US Doppler, tanto no pré-natal quanto intraparto, terem baixa acurácia. O uso indiscriminado das tecnologias disponíveis se mostra prejudicial ao aumentar o número de

intervenções, o número de exames solicitados, de medicamentos utilizados e causar antecipações de partos por indução ou cesariana (HAWS, 2009). O uso de CTG contínua, por exemplo, causou um aumento no número de cesarianas e partos vaginais instrumentais, sem alteração significativa de desfechos fetais ruins (ALFIVERIC, 2006). Portanto o uso racional dos recursos é fundamental para diminuição do número de cesarianas e outras intervenções em situações nas quais não são benéficas.

Apresentação fetal anômala

Atualmente, a grande maioria dos fetos em apresentação pélvica nasce por PC. Acredita-se que, evitando-se o parto vaginal, evita-se também a morbidade e a mortalidade associadas à apresentação pélvica (GILBERT, 2003; KREBS, 2003). Em um estudo multicêntrico randomizado de 2.088 mulheres, a decisão pela via alta mostrou menor incidência de mortalidade perinatal e morbidez neonatal grave, sem diferença entre os grupos em relação estão à mortalidade materna e à morbidez materna grave (HANNAH, 2000).

A versão cefálica externa é um método útil para reduzir o alto índice de cesarianas em gestantes com apresentação pélvica (KIM, 2019). É recomendada a todas as pacientes com feto não cefálico que desejem tentar o PV e que não apresentem contraindicações (COLLEGE, 2016), sendo a cesariana prévia uma contraindicação relativa. Contraindicações absolutas incluem bolsa rota, anomalia uterina, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, malformação fetal grave, CFNT e gemelaridade (SELA, 2009). Apresenta uma taxa de sucesso que varia de 35% a 86% e deve ser realizada idealmente com 37 semanas de gestação, sempre em ambiente hospitalar pelo risco de complicações.

Quanto às limitações do nosso estudo, os dados são baseados em série de casos, com possíveis vieses devido à coleta de dados retrospectivos. Cabe mencionar ainda que nossa amostra é muito pequena para que se tirem conclusões definitivas e que a escolha da via de parto sofre influência de uma série de fatores como idade materna, comorbidades, nascimentos anteriores, condições maternas e fetais intraparto, desejo materno, disponibilidade de recursos e outros (DA SILVA CHARVALHO, 2019). A identificação dos fatores envolvidos na escolha da via de parto em uma amostra

mais significativa de gestantes se faz necessária e pode ajudar na implementação de medidas para reduzir a taxa de cesarianas, principalmente o índice de cesariana primária.

Referências

- AKBARZADEH, Marzieh; KHAJEHEI, Marjan. High-risk pregnancy: effects on postpartum depression and anxiety, and health of newborns. *British Journal of Midwifery*, v. 20, p. 105–113, 2012.
- ALFIREVIC, Z.; DEVANE, D.; GYTE, G. M. L. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 3, p. CD006066, 2006.
- ALMEIDA, Nilza Alves Marques; MEDEIROS, Marcelo; SOUZA, Marta Rovey de. Perspectivas de dor do parto normal de primigestas no período pré-natal. *Texto & Contexto - Enfermagem*, v. 21, n. 4, p. 819–827, 2012.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (COLLEGE); SOCIETY FOR MATERNAL-FETAL MEDICINE; CAUGHEY, Aaron B.; et al. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 210, n. 3, p. 179–193, 2014.
- APPROPRIATE TECHNOLOGY FOR BIRTH. *The Lancet*, v. 326, n. 8452, p. 436–437, 1985.
- BARBER, Emma L.; LUNDSBERG, Lisbet S.; BELANGER, Kathleen; et al. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstetrics and Gynecology*, v. 118, n. 1, p. 29–38, 2011.
- BEDWELL, Carol; LEVIN, Karen; PETT, Celia; et al. A realist review of the partograph: when and how does it work for labour monitoring? *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 17, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237234/>>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- BERNARDO, Luca S.; SIMÕES, Ricardo; BERNARDO, Wanderley M.; et al. Mother-requested cesarean delivery compared to vaginal delivery: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 60, n. 4, p. 302–304, 2014.
- CONITEC. Diretrizes de Atenção à Gestante: a operação cesariana. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2015.
- CUNNINGHAM, F. Gary; LEVENO, Kenneth J.; BLOOM, Steven L.; et al. *Williams Obstetrics*. 23. ed. New York: McGraw-Hill, 2010.
- CURTIN, Sally C.; GREGORY, Kimberly D.; KORST, Lisa M.; et al. Maternal Morbidity for Vaginal and Cesarean Deliveries, According to Previous Cesarean History: New Data From the Birth Certificate, 2013. *National Vital Statistics Reports: From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, v. 64, n. 4, p. 1–13, back cover, 2015.
- DA SILVA CHARVALHO, Paula; HANSSON BITTAR, Mira; VLADIC STJERNHOLM, Ylva. Indications for increase in caesarean delivery. *Reproductive Health*, v. 16, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6543674/>>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- DALAL, Asha R.; PURANDARE, Ameya C. The Partograph in Childbirth: An Absolute Essentiality or a Mere Exercise? *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, v. 68, n. 1, p. 3–14, 2018.
- DATASUS. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702>>. Acesso em: 21 fev. 2021. Practice Bulletin No. 161: External Cephalic Version. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26942387/>>.

- DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira; DIAS, Marcos Augusto Bastos; NAKAMURA-PEREIRA, Marcos; et al. Processo de decisão pelo tipo de parto no Brasil: da preferência inicial das mulheres à via de parto final. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, p. S101–S116, 2014.
- ENTRINGER, Aline Piovezan; GOMES, Maria Auxiliadora de Souza Mendes; DA COSTA, Ana Carolina Carioca; et al. Impacto orçamentário do parto vaginal espontâneo e da cesariana eletiva sem indicação clínica no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 42, 2018. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49456>>. Acesso em: 21 fev. 2021.
- GIBBONS, Luz; BELIZÁN, José; LAUER, Jeremy; et al. The Global Numbers and Costs of Additionally Needed and Unnecessary Caesarean Sections Performed per Year: Overuse as a Barrier to Universal Coverage HEALTH SYSTEMS FINANCING. *World Health Report 2010*, v. 30, 2010.
- GILBERT, William M.; HICKS, Shauna M.; BOE, Nina M.; et al. Vaginal versus cesarean delivery for breech presentation in California: a population-based study. *Obstetrics and Gynecology*, v. 102, n. 5 Pt 1, p. 911–917, 2003.
- GUROL-URGANCI, Ipek; CROMWELL, David A.; EDOZIEN, Leroy C.; et al. Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section: a population-based study and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 11, n. 1, p. 95, 2011.
- HADDAD, Samira El Maerrawi T.; CECECATTI, José Guilherme. Estratégias dirigidas aos profissionais para a redução das cesáreas desnecessárias no Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 33, n. 5, p. 252–262, 2011.
- HANNAH, M. E.; HANNAH, W. J.; HEWSON, S. A.; et al. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet (London, England)*, v. 356, n. 9239, p. 1375–1383, 2000.
- HAWS, Rachel A.; YAKOOB, Mohammad Yawar; SOOMRO, Tanya; et al. Reducing stillbirths: screening and monitoring during pregnancy and labour. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 9, n. 1, p. S5, 2009.
- KAMILYA, Gourisankar; SEAL, Subrata Lall; MUKHERJI, Joydev; et al. Maternal mortality and cesarean delivery: an analytical observational study. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 36, n. 2, p. 248–253, 2010.
- KIM, Gwang Jun. Reviving external cephalic version: a review of its efficacy, safety, and technical aspects. *Obstetrics & Gynecology Science*, v. 62, n. 6, p. 371–381, 2019.
- KREBS, Lone; LANGHOFF-ROOS, Jens. Elective cesarean delivery for term breech. *Obstetrics and Gynecology*, v. 101, n. 4, p. 690–696, 2003.
- LEAL, Maria do Carmo. Nascer no Brasil: Sumário Executivo Temático. Inquérito Nacional sobre Parto e Nascimento, 2014.
- MARSHALL, Nicole E.; FU, Rongwei; GUISE, Jeanne-Marie. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 205, n. 3, p. 262.e1–8, 2011.
- MARTINS-COSTA, Sérgio; LOPES RAMOS, José Geraldo; MAGALHÃES, José Antônio; et al. Rotinas em Obstetrícia. 7. ed. Porto Alegre: artmed, 2017.
- MASCARELLO, Keila Cristina; HORTA, Bernardo Lessa; SILVEIRA, Mariângela Freitas. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis. *Revista de Saúde Pública*, v. 51, p. 105, 2017.
- MOLINA, George; WEISER, Thomas G.; LIPSITZ, Stuart R.; ESQUIVEL, Micaela M.; URIBE-LEITZ, Tarsicio; AZAD, Tej; SHAH, Neel; SEMRAU, Katherine; BERRY, William R.; GAWANDE, Atul A.. Relationship Between Cesarean Delivery Rate and Maternal and Neonatal Mortality. *Jama*, [S.L.], v. 314, n. 21, p. 2263, 1 dez. 2015.

NAKANO, Andreza Rodrigues; BONAN, Claudia; TEIXEIRA, Luiz Antônio. A normalização da cesárea como modo de nascer: cultura material do parto em maternidades privadas no Sudeste do Brasil. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 25, n. 3, p. 885–904, 2015.

NEAL, Jeremy L.; LOWE, Nancy K. Physiologic partograph to improve birth safety and outcomes among low-risk, nulliparous women with spontaneous labor onset. *Medical Hypotheses*, v. 78, n. 2, p. 319–326, 2012.

NIH. What are some factors that make a pregnancy high risk?

<https://www.nichd.nih.gov/>. Disponível <<https://www.nichd.nih.gov/health/topics/high-risk/conditioninfo/factors>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

OMS. Declaração da OMS sobre Taxas de Cesáreas. *Human Reproduction Programme*, 2015.

POPLAR, Joyce. Holistic Care in High Risk Pregnancy. *International Journal of Childbirth Education*, v. 29, n. 4, p. 68–71, .

RODRIGUES, PB; ZAMBALDI, CF; CANTILINO, A; et al. Special features of high-risk pregnancies as factors in development of mental distress: a review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, v. 38, n. 3, p. 136–140, 2016.

SELA, Hen Y.; FIEGENBERG, Tomer; BEN-MEIR, Assaf; et al. Safety and efficacy of external cephalic version for women with a previous cesarean delivery. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, v. 142, n. 2, p. 111–114, 2009.

SILVER, Robert M.; LANDON, Mark B.; ROUSE, Dwight J.; et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstetrics and Gynecology*, v. 107, n. 6, p. 1226–1232, 2006.

TAHSEEN, S.; GRIFFITHS, M. Vaginal birth after two caesarean sections (VBAC-2)-a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC-2 versus VBAC-1 and repeat (third) caesarean sections. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, v. 117, n. 1, p. 5–19, 2010.

TOGIOKA, Brandon M.; TONISMAE, Tiffany. Uterine Rupture. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559209/>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

TROJANO, Giuseppe; DAMIANI, Gianluca Raffaello; OLIVIERI, Claudiana; et al. VBAC: antenatal predictors of success. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*, v. 90, n. 3, p. 300–309, 2019.

TSAKIRIDIS, Ioannis; MAMOPOULOS, Apostolos; ATHANASIADIS, Apostolos; et al. Vaginal Birth After Previous Cesarean Birth: A Comparison of 3 National Guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*, v. 73, n. 9, p. 537–543, 2018.

VILLAR, José; VALLADARES, Eliette; WOJDYLA, Daniel; et al. Cesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *The Lancet*, v. 367, n. 9525, p. 1819–1829, 2006.

WU, Yanxin; KATARIA, Yachana; WANG, Zilian; et al. Factors associated with successful vaginal birth after a cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, v. 19, n. 1, p. 360, 2019.

ZHANG, Jun; TROENDLE, James F.; YANCEY, Michael K. Reassessing the labor curve in nulliparous women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 187, n. 4, p. 824–828, 2002.

ZHANG, Jun; TROENDLE, James; REDDY, Uma M.; et al. Contemporary cesarean delivery practice in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 203, n. 4, p. 326.e1-326.e10, 2010.

Atualizações em violência sexual feminina e aborto permitido por lei

*Bruna de Queiroz Correia
Gabriel Alves Marconi
Giulia Menegon Moura Loureiro
Manoella Guatimuzim Testa da Silva
Marilza Vallejo Belchior
Marina Abs da Cruz Rodrigues
Laura Motta Bellan
Adriani Oliveira Galão*

A relativização e subjugação dos direitos da mulher são historicamente uma realidade atrelada à sua existência. Ao analisar os aspectos legais, ao longo das constituições do país, faz-se um panorama histórico, epidemiológico e sociológico dos prejuízos arraigados à condição feminina. Assim, o exposto texto versará sobre a violência de gênero de cunho sexual causado às mulheres, bem como os seu direito reservado de pôr fim ao conceito dessa violação não só de seu corpo, mas também de sua saúde mental, visto que atualmente muito tem se discutido os casos de interrupção da gestação, mesmo nos casos de aborto permitido por lei, também conhecido por aborto legal.

Serão analisadas, também, as medidas legais que, com ao longo dos anos, acompanharam a evolução da luta das mulheres e aquelas que serviram de marcos retrógrados na batalha pela igualdade de gênero. Há de se discorrer, também, sobre possíveis entraves criados pelo Estado para que, mesmo em seu direito, a mulher não dê seguimento ao seu desejo de interromper a gestação.

Quando estamos frente a uma vítima de violência contra a mulher, são necessários protocolos adequados e acolhedores, para que ela não seja, mais uma vez, vitimizada. Dessa forma, dar-se-á começo a uma conduta empática de anamnese e exame físico, visando à conquista da confiança da paciente e posterior ajuda com suas necessidades.

A violência baseada no gênero é uma problemática global, que embora esteja presente em todas as classes sociais, incide de maneira diferente entre os segmentos mais fragilizados da população, nos quais se incluem as mulheres negras (Fonseca, 2020). A presente monografia visa abordar a violência sexual contra a mulher relacionado a aspectos médicos, sociais e jurídicos.

Objetivamos também explicar a relação violência sexual com o aborto legal e suas determinações asseguradas pela constituição brasileira ao longo dos anos. Buscaremos entender os riscos inerentes ao fato de ser mulher, dada a historicidade e o desnível entre os gêneros e as medidas de segurança disponíveis às mulheres no momento pós-violência.

Definições

- *Violência de gênero*

A violência de gênero abrange diversas formas de violência baseadas nas relações de poder, envolvendo gênero, classe, raça e etnia, segundo Saffioti, 1995. No entanto, no Brasil, tem-se utilizado o termo como sinônimo da violência contra a mulher reproduzida pelo homem, tendo em vista que as mulheres são as que mais sofrem da violência baseada em gênero (Azevedo, 1985).

De acordo com o Fórum Brasileiro de Segurança Pública do Brasil (2018) em análises estatísticas sobre violência de gênero e sexual ocorreram 180 estupros por dia, um registro de violência doméstica a cada 2 minutos e mais de 1.026 feminicídios, dos quais 88,8% foram causados pelo próprio companheiro. Assim, percebe-se que as mulheres são, percentualmente, as que mais sofrem da violência baseada no gênero.

De acordo com as Nações Unidas, violência contra a mulher é "qualquer ato de violência de gênero que resulte ou possa resultar em danos ou sofrimentos físicos, sexuais ou mentais para as mulheres, inclusive ameaças de tais atos, coerção ou privação arbitrária de liberdade, seja em vida pública ou privada".

- *Violência sexual*

O termo abuso sexual é utilizado de forma abrangente para categorizar atos de violação sexual no qual não há consentimento. Fazem parte desse tipo de violência qualquer ação na qual uma

pessoa, valendo-se de sua posição de poder e fazendo uso de força física, coerção, intimidação ou influência psicológica, com uso ou não de armas ou drogas, obriga outra pessoa, de qualquer sexo e idade, a ter, presenciar, ou participar de alguma maneira de interações sexuais ou a utilizar, de qualquer modo a sua sexualidade, com fins de lucro, vingança ou outra intenção. Incluem-se como violência sexual situações de estupro, abuso incestuoso, assédio sexual, sexo forçado no casamento, jogos sexuais e práticas eróticas não consentidas, impostas, pornografia infantil, pedofilia, voyeurismo, manuseio, penetração oral, anal ou genital, com pênis ou objetos, de forma forçada. Inclui também exposição coercitivo-constrangedora a atos libidinosos, exibicionismo, masturbação, linguagem erótica, interações sexuais de qualquer tipo e material pornográfico. Igualmente caracterizam a violência sexual os atos que, mediante coerção, chantagem, suborno ou aliciamento impeçam o uso de qualquer método contraceptivo ou forcem a matrimônio, à gravidez, ao aborto, à prostituição; ou que limitem ou anulem a autonomia e o exercício dos direitos sexuais e reprodutivos de alguém.

No Brasil, a Lei 12.015/2009 integra o Código Penal e protege as vítimas nos casos dos chamados “crimes contra a dignidade sexual”. Segundo Pfeiffer e Salvagni (2005), é impossível determinar a real prevalência de abuso devido à subnotificação dos casos. Estima-se que apenas 10% dos casos de violência sexual sejam notificados (Cerqueira, 2014). A verdadeira incidência dos crimes sexuais é desconhecida devido à subnotificação e ao sub-registro. No Brasil, acredita-se que a maior parte das mulheres não registre queixa por constrangimento e medo da humilhação somado ao receio da falta de compreensão ou interpretação dúbia do parceiro, familiares, amigos, vizinhos e autoridades (Drezett, 2012).

Quanto às regiões do país, o Sudeste teve mais casos notificados em todos os anos. Isso pode ter se dado não só porque esta região concentra maior número de pessoas, mas por possuir maior número de unidades notificantes (Assis, 2012).

De acordo com o inciso II, capítulo 7, da lei Maria da Penha-Lei 11340/06 | Lei no 11.340, de 7 de agosto de 2006: “A violência sexual, é entendida como qualquer conduta que a constranja a presenciar, a manter ou a participar de relação sexual não desejada, mediante intimidação, ameaça, coação ou uso da força; que a induza

a comercializar ou a utilizar, de qualquer modo, a sua sexualidade; que a impeça de usar qualquer método contraceptivo ou que a force ao matrimônio, à gravidez, ao aborto ou à prostituição, mediante coação, chantagem, suborno ou manipulação; ou que limite ou anule o exercício de seus direitos sexuais e reprodutivos"- A Lei Maria da Penha não distingue orientação sexual e identidade de gênero das vítimas mulheres. O fato de a ofendida ser transexual feminina ou transgênero, não afasta a proteção legal, tampouco a competência do Juizado de Violência Doméstica e Familiar (Lei nº 12.015, 2009).

Um adendo sobre vítimas menores de 14 anos; em caso de violência sexual o crime é caracterizado como estupro de vulnerável (Incluído pela Lei no 12.015, de 2009), com penalidade de 8 a 15 anos de reclusão. Também se encaixam nesse critério os deficientes mentais, que em razão da deficiência não têm consciência do ato sexual (Correia, 2012).

Ainda neste capítulo da Lei 11.340, temos a especificação de outros tipos de violência, como os danos psicológicos e físicos, que podem estar diretamente relacionados à violência sexual contra a mulher, para os quais a lei prevê pena de 6 a 10 anos.

Quanto ao perpetrador, em muitas oportunidades trata-se do próprio companheiro ou parceiro sexual da vítima. Estudo apontou que 38% das mulheres entrevistadas referiram terem sido submetidas a alguma forma de violência física, psicológica ou sexual por parte de seu companheiro no Brasil.

Um aspecto indispensável de ser discutido em se tratando de violência sexual são as consequências desta. Em termos psicológicos, o estupro pode redundar em diversos transtornos, incluindo "depressão, fobias, ansiedade, uso de drogas ilícitas, tentativas de suicídio e síndrome de estresse pós-traumático".

Entre 28% e 60% das vítimas de violência sexual serão acometidas por alguma infecção sexualmente transmissível (IST) assim como agravos importantes de estresse pós-traumático (23,3%), transtorno de comportamento (11,4%) e gravidez (7,1%) (Assis, 2012). Um estudo realizado pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), em 2014, acerca do estupro no Brasil, constatou que, em relação ao total das notificações ocorridas em 2011, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 12.087 casos de estupro, sendo 88,5% das vítimas do sexo feminino.

A Norma Técnica do Ministério da Saúde - MS (Brasil, 2012) que versa sobre Prevenção e Tratamento dos agravos resultantes da violência sexual contra mulheres e adolescentes, mostra que o risco de gravidez decorrente do estupro varia entre 0,5 e 5%, dependendo de alguns fatores, como: idade da vítima, coincidência com o período fértil, ou se a violência foi um caso isolado ou se é uma violência continuada, e se a vítima estava utilizando métodos anticoncepcionais.

- Aborto: Legislação e o Conselho Federal de Medicina

Embora os termos “abortamento” e “aborto” sejam usados frequentemente como sinônimos, há uma diferença semântica entre eles: “abortamento” é definido como a interrupção da gravidez antes de atingida a viabilidade fetal, ou seja, refere-se ao processo e ato de abortar, enquanto o “aborto” é o resultado dessa ação, logo, o produto extraído. O termo aborto, entretanto, é amplamente usado com o significado de abortamento, tanto na prática clínica, quanto pela comunidade leiga. A Organização Mundial da Saúde estabelece como limite para caracterizá-lo a perda ou extração de conceitos de até 22 semanas ou 500 gramas (OPAS/OMS, 2017).

De acordo com o artigo 128 do Decreto Lei no 2.848 de 07 de dezembro de 1940 — o Código Penal Brasileiro, o aborto até então, era considerado legal no Brasil em apenas duas ocasiões: quando a gravidez é resultado de abuso sexual ou quando a gravidez põe em risco a saúde da mulher (Código penal, 1940).

Após um julgamento do Supremo Tribunal Federal (STF), em 2012, estabeleceu-se que também é permitido interromper a gestação quando se diagnostica que o feto é anencéfalo, sendo corroborado pelo Conselho Federal de Medicina, através da publicação de diretrizes neste sentido na Resolução no 1.989, de 2012 (Resolução CFM, 2012). O consentimento da mulher grávida, a partir dos 18 anos, é imprescindível em qualquer uma das situações, exceto quando há risco de morte iminente e a mulher se vê impossibilitada de tomar qualquer decisão. Crianças ou adolescentes menores de idade devem ter um responsável como agente da decisão, exceto em casos de emancipação.

Em relação ao abortamento ocasionado por abuso sexual, não há necessidade, segundo o Código Penal, de apresentar nenhum

documento que permita o aborto, nem há necessidade de apresentar o fato à polícia (Código Penal, 1940). O profissional da saúde tem o dever de orientar as opções de providências policiais e judiciais cabíveis, mas caso a mulher não queira tomá-las, o profissional não poderá se negar a realizar o abortamento por não haver boletim de ocorrência policial, visto que a declaração da mulher tem peso decisório para a tomada da ação, com “presunção de veracidade”. A equipe médica que realiza o procedimento de interrupção da gestação não deve temer eventuais consequências jurídicas caso haja incongruência no relato da mulher e posteriormente se descubra que a gestação não foi provocada pela violência sexual, pois “é isento de pena quem, por erro plenamente justificado pelas circunstâncias, supõe situação de fato que, se existisse, tornaria a ação legítima”, segundo art. 20, parágrafo 1o do Código Penal (Código penal, 1940).

Em agosto de 2020, essa questão voltou à discussão após publicação da portaria de número 2.282 pelo Ministério da Saúde do Brasil, na qual afirma que o profissional de saúde que atendesse a mulher que fora violentada deveria, obrigatoriamente, realizar a notificação à autoridade policial (Portaria nº 2.282, 2020). Essa portaria recebeu diversas críticas de instituições e vem sendo alvo de discussão em instâncias jurídicas com relação ao seu cumprimento, problemática esta que será aprofundada nesta monografia adiante.

Outra questão importante a ser discutida é a possibilidade do profissional que atende pacientes com indicação de realização de abortamento de não querer realizá-lo, independente do motivo alegado por ele. De acordo com o artigo 7o do Código de Ética Médica, o médico tem ampla autonomia ao exercer sua profissão e não é obrigado a realizar o abortamento legal, por motivos pessoais, como crenças religiosas e culturais. Poderá alegar objeção de consciência médica, desde que não seja o único no plantão para tal e que não seja uma situação de urgência ou emergência. No código de ética médica está previsto que o médico pode se recusar a realizar qualquer intervenção médica que fira seus valores:

“O Código de Ética Médica, nos princípios fundamentais, estabelece que o médico “exercerá sua profissão com autonomia, não sendo obrigado a prestar serviços que contrariem os ditames de sua consciência ou a quem não deseje, excetuadas as situações de ausência de outro médico, em caso de urgência ou emergência, ou quando sua recusa possa trazer danos à saúde do paciente”.

Em situações onde membros das equipes que realizam atendimentos visando à interrupção legal da gestação em locais capacitados alegarem objeção de consciência, os gestores são juridicamente responsáveis por providenciar outro local e/ou equipe para execução do mesmo para que não haja desassistência às pacientes.

Estupro e suas consequências

Segundo Cerqueira (2014) em seu artigo “Estupro no Brasil: uma radiografia segundo os dados da Saúde” existem graves consequências do estupro, de curto e longo prazo, que se estendem no campo físico, psicológico e econômico. Além das agressões físicas que podem inclusive levar a vítima ao óbito, o estupro pode gerar gravidez indesejada e levar ao desenvolvimento de infecções sexualmente transmissíveis (IST). A combinação das consequências físicas e psicológicas leva ainda à perda de produtividade para a vítima, impondo uma externalidade negativa para a sociedade em geral. Em relação ao desfecho da gravidez indesejada, há de se analisar com cautela os dados que possuímos no Brasil a fim de traçar uma correlação entre mulheres que querem fazer aborto e foram vítimas de estupro.

Não obstante a importância e a relevância do tema, poucos são os estudos feitos no Brasil, empírica e quantitativamente, a respeito da correlação entre o estupro e o aborto. Mesmo frente a tantos agravos provocados pela violência sexual, a gravidez decorrente do estupro se destaca pela complexidade dos impactos que determina, seja na esfera emocional, familiar, social ou biológica. Importante ressaltar novamente que, como ressaltado no trabalho de Cerqueira, para muitas mulheres, essa gestação, forçada e indesejada, é entendida como uma segunda violência, intolerável e impossível de ser mantida até o término.

Os dados coletados pelo Sinan também mostram que entre as vítimas adultas que ficaram grávidas como consequências do estupro, somente 19,3% realizou aborto previsto em lei. Essa proporção se reduz quando a grávida é adolescente ou criança. A nota técnica do Ministério da Saúde descreve que o aborto para menores só deve ser realizado quando ambos o menor e o seu responsável concordam com o procedimento, e os dados

mostram menores índices de realização nesta faixa etária. Uma das possibilidades levantadas é a de que temos uma alta prevalência de casos de estupro envolvendo crianças e adolescentes, nos quais na sua grande maioria o autor do delito é um familiar próximo, e disto decorre ainda maior subnotificação e menor procura pelos serviços de saúde.

As estimativas levantadas pelo trabalho de Cerqueira e Coelho (2014) indicam que as adolescentes formam o grupo etário com menor chance de interromper a gravidez. Uma adolescente possui uma probabilidade de interromper a gravidez 66% menor do que uma adulta. Também afetam negativamente a probabilidade da interrupção da gravidez o fato do agressor ser cônjuge ou namorado da vítima e a ocorrência de agressões prévias. Quando a vítima já sofreu outros estupros anteriormente, a chance de abortamento é 58,5% menor do que quando ela é vítima pela primeira vez.

Embora a legislação brasileira encontre-se entre as mais restritivas, segundo o inciso II do artigo 128 do Código Penal, de 1940, não é crime e não se pune o aborto praticado por médico quando a gravidez resulta de violência sexual. No entanto, o exato destino dessas gestações ainda é pouco conhecido na medida em que parte expressiva das mulheres não tem acesso a serviços de saúde que realizem o procedimento. Por falta de informação sobre seus direitos e por desconhecimentos dos locais onde a interrupção legal é feita, muitas mulheres decididas em interromper a gravidez podem recorrer a locais que fazem aborto clandestino, quase sempre praticado de forma insegura. Temos que questionar ainda quanto ao cumprimento das políticas públicas sobre aborto de acordo com as normativas médicas e científicas atuais, pois temos relatos já um pouco defasados (2006) que mostravam que entre mais de 700 municípios brasileiros quase 40% das secretarias municipais de saúde não sabiam sequer responder se contavam com serviço preparado para realizar o aborto em situações de violência sexual e outros 30% simplesmente declaram que não realizam o procedimento, indiferente quanto às consequências para a mulher (Drezett, 2012).

Epidemiologia do aborto no Brasil

Aborto legal e aborto ilegal

O Fórum Brasileiro de Segurança Pública informou que, em 2018 no Brasil, ocorreram cerca de 180 estupros por dia, sendo um registro de violência doméstica a cada 2 minutos e mais de 1.026 feminicídios, dos quais 88,8% foram causados pelo próprio companheiro.

Assim, conforme a publicação da Organização Mundial da Saúde, (OMS, 2013), a cada ano estima-se que 208 milhões de mulheres fiquem grávidas. Entre elas, 59% (ou 123 milhões) têm uma gravidez planejada (ou desejada) levando a um nascimento com vida, a um abortamento espontâneo ou a uma morte fetal intrauterina. Os 41% restantes (ou 85 milhões) das gravidezes não são desejadas, tornando assim o abortamento uma possível opção. Dados mais recentes (Bearak, 2020) analisando o período entre 2015 e 2019 demonstram que houve, no mundo, em média 121,0 milhões de gestações indesejadas anualmente, sendo que 61% das gestações indesejadas terminaram em aborto (totalizando 73,3 milhões de abortos anualmente), correspondendo a uma taxa global de 39 abortos por 1000 mulheres com idade entre 15 e 49 anos.

Ganatra em 2017 já categorizava aborto como seguro e inseguro, em que este pode ser subclassificado em menos seguro ou mais inseguro. No entanto, salienta-se que nem todo aborto induzido não legal seja inseguro, tendo em vista que isso depende do método utilizado para a sua realização e do tipo de profissional responsável pela assistência, bem como da ilegalidade e da clandestinidade do procedimento (Domingues, 2020). Dessa forma quando discutimos a questão do aborto inseguro, devemos entender que, aqui, estamos tratando do aborto ilegal, ou seja, aquele que não é previsto nas leis brasileiras.

Sendo assim, a revisão sistemática realizada por Domingues mostra por meio de estimativas diretas a prevalência do aborto inseguro, em estudos de abrangência nacional variando de 2,3% a 16,3%, e em estudos locais variando de 1,2%, entre mulheres de 15 a 24 anos, a 81,9% em meninas de 12 a 19 anos com vida sexual ativa que já haviam engravidado. Já a ocorrência estimada variou de 865 mil a 503 mil abortos entre 2013 a 2015 no país. Com isso, o perfil das mulheres que realizam tal procedimento e os fatores associados

ao aborto inseguro pôde ser relacionado ao aumento da idade, raça/cor não branca, baixa renda, residência em zona rural ou migração, ter trabalho remunerado, não ter religião, ser solteira/não viver com o parceiro, início precoce da atividade sexual, ter mais de um ou dois parceiros no último ano, maior número de parceiros sexuais na vida, uso de álcool e drogas. Em relação à escolaridade, foi encontrada associação do aborto inseguro com a baixa escolaridade, embora também tenha se encontrado associação entre a alta escolaridade e interrupção de gestações consideradas indesejadas. Também foi visto que, quando comparados abortos inseguros e seguros, observou-se maior frequência dos primeiros entre mulheres de menor renda, escolaridade, de raça/cor preta e imigrante.

Quando analisamos o cenário do aborto legal no Brasil, segundo o artigo de Madeiro & Diniz (2016) que mapeou os serviços de aborto legal no Brasil, foram identificados, no período de 2013 a 2015, 68 serviços de aborto legal, registrados no Ministério da Saúde, onde apenas 37 desses serviços estavam ativos, e assim distribuídos pelas regiões: 5 no Norte, 11 no Nordeste, 3 no Centro-oeste, 12 no Sudeste e 6 no Sul, concentrados em capitais e em grandes centros. As situações em que a interrupção da gravidez foi realizada variaram nesses centros: estupro (motivo mais frequente para a demanda), em todos os serviços; risco de vida para a mulher, em 27/37; e casos de anencefalia, em 30/37. Os serviços em atividade também informaram que de 5.075 demandas, 2.442 abortos legais foram realizados no país. O primeiro serviço foi criado em 1994 e o mais recente em 2014. Cinco serviços (não discriminados, um de cada macrorregião do país) foram escolhidos para a investigação mais detalhada com análise de 1.283 prontuários. Dessa forma, em relação às características sociodemográficas, as mulheres eram, em sua maioria, jovens entre 15 e 29 anos, solteiras e católicas (43%). Quanto à escolaridade, 41% tinham menos ou igual a 8 anos de estudos, 47% o Ensino Médio e 14% o Ensino Superior, sendo que o principal motivo para o aborto legal foi o estupro (94%). A idade gestacional predominante para a interrupção da gravidez foi entre 9 e 14 semanas (41%) e a antecipação do parto por anencefalia foi responsável pela maioria dos casos de interrupção acima de 20 semanas (apenas 5%).

Manejo hospitalar da vítima de violência sexual

A gestante que procura o serviço de saúde em busca do abortamento legal em cenário de gravidez decorrida de violência sexual deve ser acolhida pela equipe multiprofissional com um atendimento humanizado e livre de julgamentos. O diálogo deve ser claro e adequado, mantendo a mulher informada em todos os passos do atendimento de modo a respeitar sua autonomia e direito de escolha no que tange à interrupção ou à manutenção da gravidez. Todos os profissionais da equipe devem estar presentes de forma transversal durante toda a atenção à mulher, cumprindo cada qual seu papel na promoção do acolhimento adequado em sua área de formação (Ministério da Saúde, 2012).

O abortamento legal por gestação resultante de violência sexual pode ser realizado até a 22ª semana de gestação e/ou com conceito de peso abaixo de 500 g. Tendo sido confirmada a gravidez, a gestante (ou representante legal no caso de menores de 18 anos) que deseja realizar a interrupção deve ser adequadamente orientada pela equipe de saúde e assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para realização do procedimento no qual a gestante confirma estar ciente dos potenciais riscos e desconfortos do procedimento, bem como de como ele será realizado, de quem o acompanhará e da garantia do sigilo (salve eventual solicitação judicial), confirmando que foi informada sobre todas as possibilidades de condutas e optou pela interrupção da gestação. Todos os termos mencionados que devem ser preenchidos e assinados para o seguimento do processo de abortamento legal no âmbito do SUS encontram-se nos anexos da portaria no 1.508/GM/MS, de 01/09/2005.

Para determinar a concordância com o período da violência sexual, bem como para a determinação do eventual método de abortamento mais adequado, é necessário estimar a idade gestacional. O exame padrão ouro para essa estimativa é a ultrassonografia, mas também podem ser empregados cálculos com base na data da última menstruação e exame bimanual da pelve. Além disso, é importante obter um panorama clínico geral do estado de saúde da paciente, através de anamnese, exame clínico geral e exame tocoginecológico, bem como tipagem sanguínea, hemograma e eventuais exames laboratoriais complementares, de modo a rastrear potenciais fatores que possam influir no procedimento de abortamento.

De acordo com a nova portaria do Ministério da Saúde de 2020, deve ser preenchido o Termo de relato circunstanciado pelo paciente ou seu representante legal, detalhando dia, hora e local onde ocorreu a violência, características e descrição dos agentes violadores, se houve testemunhas etc. O documento deve ser assinado pela gestante ou representante legal, pelo médico que fez a escuta do relato e por mais um profissional da equipe de saúde. Ao final desse processo, o médico ginecologista deve escrever um parecer técnico descrevendo anamnese, exame físico e dados de ultrassonografia, e atestando que a idade gestacional observada é compatível com a data alegada do estupro. A equipe multiprofissional responsável pelo atendimento deve assinar o termo de aprovação de procedimento de interrupção de gravidez, concordando com o parecer técnico realizado, confirmando que não há suspeita de falsa alegação de crime sexual, e aprovando o processo de interrupção. Esses novos entraves burocráticos que poderiam coibir a procura das pacientes pelos serviços de saúde vem sendo amplamente discutidos pelas instâncias responsáveis: conselhos, entidades de classe, entidades jurídicas, população etc.

Para um procedimento de interrupção seguro é necessário que o serviço de saúde possua insumos suficientes e que as técnicas empregadas sejam adequadas e realizadas por profissionais capacitados. Em gestações de até 12 semanas o método mais recomendado para a interrupção da gravidez é a aspiração a vácuo intrauterina. A aspiração elétrica a vácuo requer bomba de vácuo e fonte elétrica, enquanto a aspiração intrauterina manual é feita apenas com cânulas flexíveis acopladas a seringas a vácuo. A técnica promove aspiração da cavidade uterina, e pode, em gestações iniciais, ser realizada sem a necessidade de dilatação cervical. Pode ser considerada a possibilidade de preparação do colo do útero com o medicamento de uso exclusivo hospitalar Misoprostol, uma versão sintética da prostaglandina E1 (PGE1), de modo a tornar o procedimento mais rápido preparando o colo e minimizando o risco de complicações, especialmente nos casos de gestante nulípara, adolescente ou com anomalia ou cirurgia pélvica prévia.

A curetagem uterina consiste na dilatação cervical e posterior utilização de curetas e pinças para a raspagem e extração do conteúdo uterino. Por oferecer mais riscos, como perfuração uterina

e sangramento excessivo, deve ser empregada apenas quando não há disponibilidade de aspiração manual intrauterina. No caso da curetagem também pode ser empregado o método de preparação do colo uterino com o misoprostol, com as mesmas indicações.

O método farmacológico de abortamento com misoprostol pode ser utilizado como método de interrupção da gravidez tanto no primeiro quanto no segundo trimestre. A via de administração preferencial é a vaginal, por ter menos efeitos colaterais do que a via sublingual. Em gestações de primeiro trimestre as doses recomendadas para a via vaginal são de 800 microgramas aplicados nos fundos de saco laterais da vagina a cada 6 ou 12 horas, completando três doses, e para a via sublingual 800 microgramas a cada 4 horas, completando três doses. Caso o abortamento não ocorra em até 72 horas o esquema farmacológico pode ser repetido, nas mesmas doses, por até uma semana do início do tratamento. A interrupção de gestações de segundo trimestre deve ser sempre realizada com a mulher internada até a conclusão do abortamento. Para gestações entre 13 e 15 semanas a dose recomendada é de 400 microgramas por via vaginal. Caso não ocorra o abortamento pode ser repetida a dose em 6 ou 12 horas. Caso não ocorra o abortamento em 24 horas, devem ser administrados 800 microgramas com intervalos de 12 horas e máximo de quatro doses. Para gestações entre 16 e 20/22 semanas a recomendação é a administração por via vaginal de misoprostol 200 microgramas. Caso não ocorra o abortamento pode ser repetida a dose em 6 ou 12 horas. Caso não ocorra o abortamento em 24 horas, devem ser administrados 400 microgramas com intervalos de 12 horas e máximo de quatro doses. Os possíveis efeitos colaterais do misoprostol, mais comuns na via sublingual, são sangramento excessivo, náuseas, vômitos, diarreia, febre e calafrios. O método farmacológico com misoprostol é contraindicado, ou deve ser usado com muita cautela, em mulheres com hepatopatias severas, coagulopatias, histórico de alergia a prostaglandinas, cardiopatias, vasculopatias, neuropatias, diabetes ou hipertensão arterial descompensada.

Casos de gestações entre 20 e 22 semanas devem ser avaliados individualmente, dada a possibilidade de imprecisão na estimativa da idade gestacional. Em gestações com mais de 22 semanas não há indicação de interrupção da gravidez, devendo

a mulher ser informada dessa impossibilidade e orientada para acompanhamento pré-natal especializado, bem como sobre alternativas como o processo de adoção.

No procedimento deve se garantir o alívio da dor da mulher, adequando os métodos de analgesia empregados ao procedimento de abortamento realizado bem como às necessidades individuais de cada paciente, que deve ser estimulada a participar da escolha do método de alívio de modo a minimizar seu desconforto e sofrimento. A existência de infecção genital inferior prévia ao abortamento confere risco aumentado para infecções mais severas após o procedimento de interrupção e deve ser sempre investigada. Dada a possibilidade de risco de transmissão de infecções sexualmente transmissíveis em situações de violência sexual bem como de sua apresentação assintomática ao exame, é recomendado o uso profilático de antibióticos mesmo não havendo sinais de infecção. Em ausência de protocolo hospitalar específico, é recomendada antes do procedimento de interrupção a profilaxia com antibióticos. Amostras do material embrionário do abortamento induzido devem ser analisadas e, preferencialmente, armazenadas, de modo que estejam disponíveis para eventual investigação de DNA solicitada pelo Poder Judiciário. Contudo, na prática, poucos locais no Brasil tem esta possibilidade de armazenamento de material.

A paciente pode receber alta hospitalar após sinais vitais estáveis estando plenamente recuperada de quaisquer métodos anestésicos empregados, sendo informada sobre sintomas comuns e esperados na recuperação (sangramento vaginal de volume máximo igual ao menstrual e cólicas abdominais moderadas) e sinais de alerta que devem estimular a procura pelo serviço de saúde (sangramento e cólicas excessivas, febre e corrimento vaginal anormal).

Uma consulta de reavaliação deve ser realizada entre 7 e 10 dias do procedimento, onde a mulher já pode ser orientada quanto ao planejamento reprodutivo pós-abortamento, possibilidades de métodos de anticoncepção, bem como seguimento da investigação de eventuais infecções sexualmente transmissíveis adquiridas no momento do ato. É essencial que também sejam amplamente discutidas e acompanhadas as consequências emocionais desta violência e suas repercussões futuras sobre a vida sexual da paciente.

Constituições brasileiras: o aborto

A primeira Constituição do Império do Brasil de 1824, a Carta Magna de 1891 e as Constituições dos Estados Unidos do Brasil, de 1934 e de 1937, não tratavam sobre o asseguramento da inviolabilidade à vida. Em 1942, quando o Brasil passava pelo período do chamado Estado Novo (1937- 1945), entrou em vigor o ainda atual código penal brasileiro, promulgado via Decreto-lei no 2.848/1940 (Código Penal, 1940).

A Constituição de 1946, conhecida como a Constituição da República Populista é aquela que expressou os ideais liberalistas que estavam vigentes anteriormente na constituição de 1934. Assim, a Constituição de 1946 trouxe consigo os direitos individuais, o voto secreto, e até mesmo a formação de partidos políticos, além disso, esse documento estabeleceu o direito da inviolabilidade dos direitos concernentes à vida, por meio do seu artigo 141 e que foi sucedido nas constituições seguintes. Contudo, o aborto somente foi referido na legislação brasileira a partir da promulgação do Código Penal de 1942 via Decreto-Lei 2.848/1940, qual ainda se mantém em vigor no Brasil (Código Penal, 1940). Dessa forma, esse assunto apenas foi abordado pelo Código Penal (CP) em seus artigos 124, 125 e 126 e 127, como sendo um ilícito penal passivo de pena; contudo no artigo 128, incisos I - "se não há outro meio de salvar a vida da gestante" - e II - "no caso de gravidez resultante de estupro", do referido código, dadas situações se configuram como exceções onde é possível a prática do aborto (discutido por Nunes em 2016).

No período de 1964 a 1979 –, as discussões públicas sobre a realização do aborto pelas vítimas de estupro eram escassas. Na esfera do Estado, o Executivo chegou a decretar um novo Código Penal em 1969, que acabou não entrando em vigor e teve desdobramentos até 1978: mantinha a incriminação do aborto, com exceção dos dois permissivos do código anterior, mas alterava as punições, introduzia controles do Estado para o aborto permitido por lei e aumentava a pena para a mulher que provocasse o auto-aborto, ou que permitisse que alguém o fizesse, embora a reduzisse na situação da denominada defesa da honra. Refletia, assim, a ausência de um debate democrático sobre o tema.

Quanto à discussão no Legislativo, 13 projetos de lei foram apresentados, porém a maioria voltava-se para a liberação da

divulgação dos meios anticoncepcionais na Lei das Contravenções Penais, não estando, portanto, no centro do debate sobre a questão do aborto.

A Constituição de 1988, mais recente, e a carta vigente atualmente, preza, no caput de seu 5º artigo, pelo direito à vida:

Art. 5º - Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País, a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes (...)

Dessa maneira, percebe-se que a Constituição que rege nosso sistema jurídico preza pela vida e, desse modo, não permitiria, a princípio, o aborto legal. No entanto, houve posteriormente uma flexibilização desse artigo pela nossa ordem jurídica em casos específicos: o aborto sentimental ou humanitário - no qual a gravidez é originária de um crime contra a dignidade e liberdade sexual, o estupro - e o aborto necessário ou terapêutico - quando manter a gravidez traria risco à vida da mulher, assim, sacrifica-se a vida do feto em virtude da vida materna.

É mister citar, também, que o Supremo Tribunal Federal descriminalizou o aborto quando o feto sofre de anencefalia, em decisão tomada no ano de 2012.

Em Agosto de 2020 a portaria de número 2.282 foi oficializada pelo Ministério da Saúde, na qual o profissional de saúde que atendesse a mulher que fora violentada deveria, obrigatoriamente, realizar a notificação à autoridade policial:

Art. 1º - É obrigatória a notificação à autoridade policial pelo médico, demais profissionais de saúde ou responsáveis pelo estabelecimento de saúde que acolheram a paciente dos casos em que houver indícios ou confirmação do crime de estupro.

A portaria 2.282 recebeu diversas críticas de instituições - dentre elas: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) Sociedade Brasileira de Médicos de Família e Comunidade (SBMFC), Conselho de Defensores Públicos Gerais (CONCEGE), diversos conselhos estaduais dos Direitos das Mulheres, diversos conselhos regionais de Psicologia, diversas Associações de Enfermeiros e médicos da FMC (Fernandes, 2020).

Tais críticas discorrem sobre a decisão de recorrer ao aborto legal passar a ser atrelada, necessariamente, à abertura de um processo criminal contra o agressor. Essa união de decisões poderia dissuadir mulheres, principalmente aquelas em situação de vulnerabilidade - adolescentes, mulheres cujo agressor faz parte do próprio núcleo familiar, mulheres que buscam o serviço médico após um tempo ter passado da agressão - de exercer seu direito ao aborto legal em caso de estupro. Ainda, fere o respeito à autonomia e à autodeterminação.

Além disso, a necessidade de notificação à autoridade policial foi considerada por diversos órgãos médicos e jurídicos como quebra do sigilo médico-paciente e, subsequentemente, ao direito de intimidade. Assim, contribuindo, também, para que essas mulheres não somente deixassem de buscar o aborto legal, mas, também, deixassem de procurar acesso à saúde em geral.

Por fim, também é previsto nesse decreto que a equipe ofereça à paciente a possibilidade de visualização do feto ou embrião por meio de ultrassonografia. Esse trecho do texto em particular recebeu inúmeras críticas devido ao fato de ser uma tentativa velada de personificar o feto, contribuindo para maior fragilidade da mulher e, eventualmente, podendo ser considerada violência psicológica:

Art. 8º - Na segunda fase procedimental, descrita no art. 4o desta Portaria, a equipe médica deverá informar acerca da possibilidade de visualização do feto ou embrião por meio de ultrassonografia, caso a gestante deseje, e essa deverá proferir expressamente sua concordância, de forma documentada.

A portaria em questão foi revogada pela portaria no 2.561, de 23 de Setembro de 2020. Foi-se, então, retirada a necessidade de oferecer a visualização do feto ou embrião à mulher. No entanto, os outros artigos foram mantidos, ou seja, a violação dos direitos humanos, do direito à intimidade, à autonomia e à autodeterminação segue em voga. No presente decreto, é necessário, ainda, que a vítima ou responsável legal passem por um Termo de Relato Circunstanciado do evento, descrevendo, para dois profissionais de saúde, I - local, dia e hora aproximada do fato; II - tipo e forma de violência; III - descrição dos agentes da conduta, se possível; e IV - identificação de testemunhas se houver.

O momento atual é de discussão e debate quanto a modificações jurídicas da legislação sobre abortamento permitido por lei, mesmo em meio a uma das piores pandemias experienciadas pela humanidade na idade contemporânea. Recentemente, os estados têm divulgado individualmente sugestões pontuais para ajustes à lei federal, como a realizada pelo estado do Rio Grande do Sul (Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, 2021).

Referências

ASSIS, S.G.; AVANCI, J.Q.; PESCE, R.P.; PIRES, T.O.; GOMES, D.L. Notificações de violência doméstica, sexual e outras violências contra crianças no Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva* 2012; 17:2305-17. Disponível em <<https://www.scielo.org/pdf/csc/2012.v17n9/2305-2317/pt>>.

AZEVEDO, M. A. Mulheres espancadas: a violência denunciada. Rio de Janeiro: Cortez, 1985.

BEARAK, J.; POPINCHALK, A.; GANATRA, B.; MOLLER, A.; TUNÇALP, Ö.; BEAVIN, C. et al. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *Lancet Global Health* 2020, vol. 8, Issue 9, September 2020, pg e1152-e1161. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X20303156>>. Acesso em 21 Fev. 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Normas e manuais técnicos: Prevenção e tratamento dos agravos resultantes da violência sexual contra mulheres e adolescentes. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 3a edição. Série A. Brasília, 2012.

BRASIL. Código Penal. Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Art. 128, inciso II. Disponível em <<https://www2.camara.leg.br/legin/fed/declei/1940-1949/decreto-lei-2848-7-dezembro-1940-412868-publicacaooriginal-1-pe.html>>. Acesso em 23 Fev. 2021.

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM no 1.989 de 14 de maio de 2012. Disponível em <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/resolucao-cfm-no-1-989-de-14-de-maio-de-2012/>>.

BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988.

BRASIL. Constituição federal de 1946. Artigo 141. Disponível em <<https://www.jusbrasil.com.br/topicos/10616675/artigo-141-da-constituicao-federal-de-18-de-setembro-de-1946>>. Acesso em 22 Fev. 2021.

BRASIL. Governo do Estado do Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul. Nota Técnica Conjunta 05/01/2021.

Orientação sobre o atendimento à interrupção da gravidez nos casos previstos em lei.

BRASIL. Lei n. 11.340, de 7 de agosto de 2006. Lei Maria da Penha. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11340.htm>.

BRASIL. LEI No 12.015, DE 7 DE AGOSTO DE 2009. Casa civil, subchefia para assuntos jurídicos. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2009/Lei/L12015.htm>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria No 2.561, de 23 de Setembro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Número 2.282, de 27 de Agosto de 2020. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-2.282-de-27-de-agosto-de-2020-274644814>>. Acesso em 25 de Fev. de 2021.

CERQUEIRA, D; COELHO, D.S.C. Estupro no Brasil: uma radiografia segundo os dados da saúde (versão preliminar). Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada; 2014, p.6.

CORREIA, A. P. S. 2012. O estudo da violência de gênero e sua intersecção com raça e classe. Disponível em <http://www.fg2013.wvc2017.eventos.dype.com.br/resources/anais/20/1372806721_ARQUIVO_CorreiaAPSI.pdf>.

DOMINGUES, R.M.S.M. Aborto inseguro no Brasil: revisão sistemática da produção científica, 2008-2018. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 36, supl. 1, e00190418, 2020 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020001302002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 21 Fev. 2021.

DREZETT, J. O impacto da violência contra a mulher sobre sua saúde. In: PITANGUY, J., MOTA, A. Os novos desafios da responsabilidade política. Cadernos Fórum Civil, nº 6. Rio de Janeiro: CEPIA, 2005, p. 53-70.

DREZETT, J.; PEDROSO, D. Aborto e violência sexual. Cienc. Cult., São Paulo, v. 64, n. 2, p. 35-38, 2012. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252012000200015>>. Acesso em 01/02/2021.

FEBRASGO. Nota de Esclarecimento da Comissão Nacional Especializada de Sexologia da FEBRASGO sobre a Portaria GM No 2.282, de 27 de agosto de 2020, 2020. Disponível em <<https://www.febRASGO.org.br/pt/noticias/item/1116-nota-de-esclarecimento-da-comissao-nacional-especializada-de-sexologia-da-febrasgo-sobre-a-portaria-gm-n-2-282-de-27-de-a-gosto-de-2020>>. Acesso em 25 de Fev. 2021.

FERNANDES, A.; SURITA, F.; BARBOSA CACIQUE, D. Unicamp, 2020. Em nota, médicos e docentes da FCM criticam portaria que modifica

procedimentos para aborto legal em vítimas de estupro. Disponível em: <<https://www.unicamp.br/unicamp/noticias/2020/09/10/em-nota-medicos-e-docentes-da-fcm-criticam-portaria-que-modifica-procedimentos>>. Acesso em 25 de Fev. 2021.

FONSECA, S.C. et al . Aborto legal no Brasil: revisão sistemática da produção científica, 2008-2018. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 36, supl. 1, e00189718, 2020.

Disponível <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020001302001&ln_g=en&nrm=iso>. Acesso em 16 Fev. 2021. Epub Feb 10, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00189718>.

Fórum Brasileiro de Segurança Pública. Estatísticas sobre violência de gênero e sexual do. Disponível em <<https://forumseguranca.org.br/estatisticas/>>. Acesso em 22 de Fev de 2021.

GANATRA, B.G.; GERDTS, C.; ROSSIER, C.; RONALD JOHNSON JR, B; TUNÇALP, Ö.; ASSIFI, A.A. et al. Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. The Lancet, 2017, vol 390, Issue 10110, pg 372-2381. Disponível em <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31794-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31794-4/fulltext)>. Acesso em 21 Fev. 2021 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31794-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31794-4).

MADEIRO, A.P. & DINIZ, D. Serviços de aborto legal no Brasil – um estudo nacional. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro , v. 21, n. 2, p. 563-572, Feb. 2016 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000200563&ln_g=en&nrm=iso>. Acesso em 16 Fev. 2021.

NUNES TELES, E.; ALISSON DUMER RIBEIRO, Y.; JOSÉ GAGLIETTI, M. Breve análise crítica a respeito da legalização do Direito ao Aborto. VII Mostra de Iniciação científica e extensão comunitária; VI Mostra de pesquisa e pós-graduação IMED, 2016. Acesso em 23 Fev. 2021.

OPAS/OMS Brasil - Folha informativa - Violência contra as mulheres. Disponível em <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5669:folha-informativa-violencia-contra-as-mulheres&Itemid=820>.em Organização Mundial da Saúde (OMS). Abortamento seguro: orientação técnica e de políticas para sistemas de saúde – 2a ed. 2013.

SAFFIOTI, H.I.B.; ALMEIDA, S. S. Violência de gênero: poder e impotência. Rio de Janeiro, Revinter, 1995.

Amenorreias secundárias: uma revisão narrativa

*Angelo Croda Chies
Guilherme Strieder de Oliveira
Marcelo do Prado Malagutti
Matheus Tomazzoni
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Solange Garcia Accetta*

O ciclo menstrual, bem como a sua regularidade, são parâmetros fundamentais na avaliação do estado de saúde da mulher. Nesse sentido, a amenorreia (falta de menstruação) é um importante sinal clínico que deve ser explorado minuciosamente, uma vez que pode ser indicativo de doenças que envolvam o sistema neuroendócrino do ciclo menstrual ou de alguma alteração do endométrio e do sistema canalicular. Tal condição pode ser classificada de duas formas: amenorreia primária e amenorreia secundária. A primária é caracterizada pela não ocorrência de menarca até os 16 anos de idade, mas com presença de caracteres sexuais secundários, ou a não ocorrência de menarca até os 14 anos e sem o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários. Já a secundária é a cessação de um ciclo menstrual previamente regular por um período de 3 meses ou a cessação de um ciclo menstrual previamente irregular por um período de 6 meses [1].

Aprofundando a análise sobre amenorreia secundária, esta é uma circunstância que atinge cerca de 1,8 a 3% da população geral e que costuma gerar bastante ansiedade na paciente, devido à preocupação com a possibilidade de uma gravidez indesejada ou com a associação a alguma doença grave. O diagnóstico da etiologia da amenorreia é fundamental para direcionar o manejo clínico e o tratamento da condição de base. A partir disso, as causas de amenorreia secundária são divididas em quatro subgrupos: causas canaliculares, causas ovarianas, causas hipofisárias e causas hipotalâmicas.

O presente trabalho visa, brevemente, revisar o manejo clínico de uma paciente que se apresenta com amenorreia secundária, a partir da análise de sinais semiológicos e laboratoriais como forma de diagnosticar a causa de base. Além disso, busca-se também realizar uma revisão literária sobre as principais causas etiológicas, com suas respectivas apresentações, prognósticos e tratamentos.

Abordagem inicial: anamnese

Ao iniciar a investigação das amenorreias secundárias, o médico deve coletar uma história clínica detalhada e realizar um exame físico completo, a fim de extrair fatores de risco e levantar hipóteses diagnósticas iniciais. Durante a anamnese, deve-se investigar os padrões do ciclo menstrual da paciente, o histórico de amamentação e o tempo de desenvolvimento das mamas e dos pelos pubianos. Questionamentos acerca de hemorragia pós-parto, infecção endometrial e manipulação uterina devem ser realizados com o intuito de verificar a origem uterina da amenorreia. Além disso, a investigação de medicamentos em uso deve ser realizada, buscando identificar descontinuação ou recente iniciação de contraceptivos orais, uso prolongado de contraceptivos de baixa dosagem, utilização de drogas androgênicas em altas doses e uso de drogas que aumentam a concentração de prolactina, como antipsicóticos e metoclopramida. O histórico de fraturas, a presença de doenças crônicas e a realização de sessões de quimioterapia também devem ser questionadas na coleta da história.

Abordagem inicial: exame físico

Durante o exame físico, o médico deve analisar os dados relativos à altura e ao peso da paciente, além de estimar índice de massa corporal (IMC). Aproximadamente 50% das pacientes com SOP apresentam $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, ao passo que pacientes com amenorreia secundária e $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ geralmente apresentam amenorreia funcional hipotalâmica, associada a distúrbios dietéticos e distúrbios extenuantes. Ademais, a paciente deve ser examinada para a identificação de hirsutismo, acne, estrias, *acantose nigra* e vitiligo. As mamas devem ser examinadas para identificação de galactorreia e a vulva deve ser examinada para sinais de deficiência estrogênica, os quais podem estar relacionados à falência ovariana.

Os sintomas de hiperandrogenismo sugerem SOP. Desenvolvimento normal das mamas indica presença de estrogênio circulante.

Exames complementares

Quanto aos exames laboratoriais, deve-se, em primeiro lugar, descartar gravidez, a qual representa a causa mais comum de amenorreia secundária. Nesse sentido, a solicitação de um exame beta-hCG é fundamental, uma vez que a presença de sangramentos menstruais não exclui gravidez. Ademais, a partir da dosagem sérica dos hormônios folículo-estimulante (FSH), luteinizante (LH), tireoestimulante (TSH) e prolactina (PRL), pode-se diagnosticar a maioria das causas endócrinas de amenorreia secundária, como é demonstrado na figura 1. A dosagem de testosterona livre e total, juntamente à dosagem do sulfato de dehidroepiandrosterona podem ser solicitados diante de suspeita de hiperandrogenismo. A dosagem de prolactina busca excluir hiperprolactinemia. A dosagem de FSH e TSH, busca identificar, respectivamente, falência ovariana e doenças tireoidianas. O teste da progesterona pode ser realizado para verificação da presença de estrogênio suficiente circulante. Caso o teste seja positivo, ou seja, caso haja hemorragia de privação após 2 a 7 dias do fim da administração de acetato de medroxiprogesterona, pode-se concluir que a causa de amenorreia é anovulação. Ainda, com um teste de progesterona positivo, é possível confirmar que o ovário secreta normalmente estrogênios, que o endométrio se prolifera em resposta a estrogênios circulantes e que o trato genital é competente. Por outro lado, se o teste for negativo, ou seja, se não houver hemorragia de privação, algumas possibilidades podem ser levantadas: a paciente pode estar grávida; as vias de drenagem podem estar obstruídas ou o útero pode estar ausente; pode haver a inexistência de endométrio; a dosagem de estradiol pode estar muito diminuída, simulando uma situação de hipogonadismo. Uma alternativa ao teste da progesterona é a dosagem do estradiol sérico.

O teste de estrogênio + progestágeno é uma opção adicional quando houver um teste de progesterona negativo e exclusão de outras causas de amenorreia. Tal teste consiste na administração de um estrogênio para induzir proliferação, seguido de um progestágeno para induzir decidualização, permitindo identificar se o fluxo menstrual é ausente por inoperância dos

órgãos alvos ou por ausência de proliferação endometrial induzida por estrogênio. Um teste negativo sugere amenorreia de causa uterina, ao passo que um teste positivo sugere cavidade endometrial normal e prosseguimento de investigação.

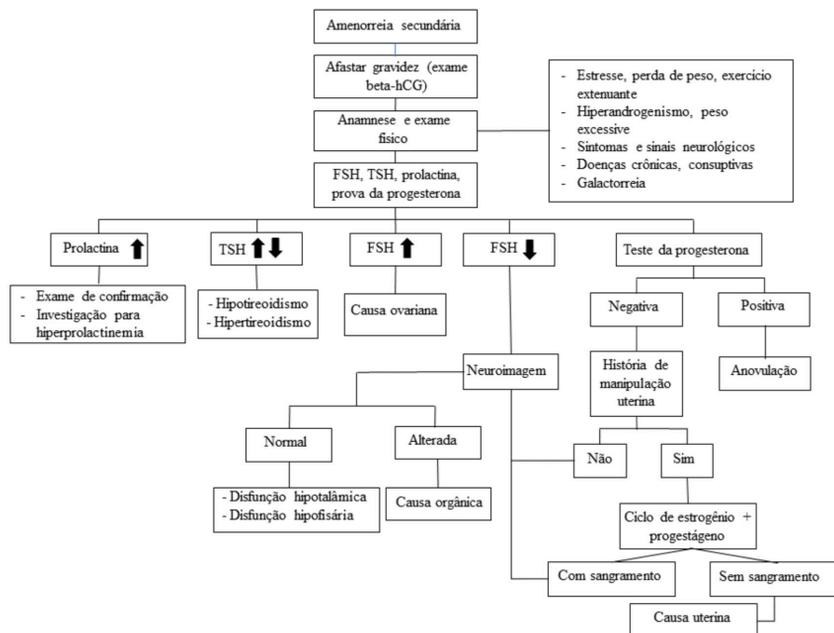


Figura 1: Roteiro de investigação das amenorrias secundárias. Adaptado de: Freitas, F; Menke, C. H.; Rivoire, W. A.; Passos, E. P. Rotinas em Obstetrícia: 6ª edição, p. 659, 2011.

Dentre os exames radiográficos que podem ser solicitados, ressaltam-se: RX, ressonância magnética das adrenais e do cérebro e ultrassonografia pélvica. O RX busca identificar possíveis fraturas. Ressonância magnética das adrenais e do cérebro visa a identificar possíveis tumores, enquanto a ultrassonografia da pelve analisa a morfologia dos órgãos pélvicos, a presença de ovários policísticos e a presença de tumores secretores de androgênios nos ovários. A cariotipagem pode ser solicitada para avaliação da Síndrome de Turner.

Etiologias, diagnóstico e manejo

Conhecer as principais causas de amenorreia secundária é fundamental para nortear o raciocínio clínico e rastrear cada uma delas. Desse modo, facilita-se a condução da anamnese e do exame físico, a solicitação de exames complementares e a escolha de um tratamento eficaz. Existem várias causas da amenorréia secundária, uma vez que o ciclo menstrual é regulado por diversos hormônios, os quais estão vinculados a diferentes eixos fisiológicos. Em seguida, abordaremos separadamente esses principais eixos, analisando, para cada um deles, as principais etiologias de amenorreia secundária, as etapas diagnósticas e o manejo individualizado à paciente.

Causas ovarianas

Disfunção ovariana é uma importante causa de amenorreia secundária. Nesse sentido, o ovário não responde adequadamente ao estímulo gonadotrófico e deixa de produzir estrogênio suficiente para o crescimento endometrial, instaurando-se um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico. Dentre as mulheres com amenorreia secundária que não estão grávidas, 40% apresentam alterações da função ovariana [2]. Múltiplas etiologias têm como sua causa a disfunção ovariana. As principais são: falência ovariana precoce, tumor ovariano da granulosa, síndrome dos ovários resistentes (Síndrome de Savage), síndrome dos ovários policísticos, dentre outras. Ainda, pode ser que doenças autoimunes levem à falência ovariana. Doença de Addison, *miastenia gravis*, doenças da tireoide, *diabetes mellitus*, doença de Crohn, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide são algumas das doenças que podem resultar em amenorreia secundária por disfunção ovariana [3, 4] O diagnóstico precoce e a instituição do tratamento correto aumentam a possibilidade de reversibilidade do quadro de falência ovariana.

Dentre as alterações genéticas que afetam a função ovariana, deflagrando amenorreia secundária, destacam-se as anormalidades numéricas e estruturais relacionadas ao cromossomo X, as quais podem ocorrer isoladamente ou associadas a mosaicismos. Genes do cromossomo X localizados na porção proximal do braço curto e entre as bandas q13 e q26 do braço longo estão relacionados à função gonadal [5].

Outra importante causa multifatorial de amenorreia secundária, a qual pode ser enquadrada em múltiplos espectros etiológicos, é a síndrome dos ovários policísticos (SOP). Essa síndrome é caracterizada por um quadro de anovulação crônica e hiperandrogenismo, em razão de problemas no sistema de feedback do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Sabe-se que as células da teca do folículo antral são responsáveis pela síntese de androgênios, a exemplo da androstenediona e da testosterona. Essa síntese é mediada pela interação do LH com os receptores de LH presentes nessas células. Por outro lado, a conversão destes androgênios em estradiol é realizada pelas células da granulosa, as quais apresentam maior expressão de receptores para FSH. Haja vista que pacientes com SOP apresentam diminuição dos níveis de FSH e aumento dos níveis de LH, deflagra-se, nessas pacientes, uma situação de hiperandrogenismo ovariano. Manifestações clínicas comuns a essa síndrome são amenorreia ou oligomenorreia, hirsutismo, acne, *acantose nigra*, obesidade, infertilidade e ovários micropolicísticos à ultrassonografia.

Diagnóstico

Durante a realização da anamnese e do exame físico, o clínico deve se atentar para sintomas climatéricos de deficiência estrogênica, a exemplo de fogachos, secura vaginal e diminuição de libido, os quais podem ser indicativos de etiologia ovariana ou menopausa. Uma vez que as etiologias ovarianas são caracterizadas por quadros de hipogonadismos hipergonadotróficos, nos exames laboratoriais esperam-se dosagens elevadas de FSH e dosagens baixas de estrogênio. Para confirmação, dois exames devem ser solicitados dentro de um mês.

Em pacientes com insuficiência ovariana precoce (IOP) e idade inferior a 30 anos, deve ser realizada a cariotipagem, uma vez que mosaicismos e outras alterações podem estar presentes, apesar da maior parte das pacientes possuírem 46XX. Caso seja identificado mosaicismos com presença de cromossomo Y, haverá indicação para gonadectomia, devido ao risco aumentado de gonadoblastoma. Acima de 30 anos, o cariótipo não é uma exigência, pois os tumores gonadais ocorrem predominantemente

antes dos 20 anos, podendo ocorrer também na faixa dos 20 a 30 anos. Durante a anamnese, é fundamental tentar diferenciar a IOP familiar da IOP esporádica. Mulheres com histórico familiar de IOP têm risco aumentado para o desenvolvimento da condição quando comparadas a mulheres sem história familiar de IOP.

No caso da SOP, é essencial salientar que o diagnóstico correto da SOP depende de uma boa abordagem clínica, com anamnese e exame físico completos. Apesar das múltiplas diretrizes diagnósticas de SOP, é consenso que o diagnóstico deve se basear na presença de pelo menos dois dentre os seguintes três sinais: anovulação crônica, hiperandrogenismo (clínico ou biológico) e ovários policísticos. O critério de NIH/NICHD (National Institute of Health/ National Institute of Child Health and Human Development) exige a presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e disfunção menstrual; o critério de Rotterdam de 2004 considera a alteração morfológica de ovários policísticos para diagnóstico; o critério da Androgen Excess Society de 2006 exige hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e disfunção ovariana associada ou não com ovários policísticos [6].

Tratamento

Dentre as condutas de tratamento da falência ovariana, a terapia de reposição hormonal com estrogênios e progestogênio pode ajudar a reduzir os sintomas vasomotores associados, a perda da densidade mineral óssea e o risco de doenças cardiovasculares. Esse tratamento endocrinológico deve ser realizado até o período natural da menopausa. A anticoncepção também é indicada para as pacientes que não apresentam esgotamento total da reserva de folículos.

Por outro lado, é fundamental salientar que não existe um tratamento universal disponível para a SOP e, portanto, um foco individualizado em cada paciente deve ser considerado. A conduta deve, então, considerar os desejos reprodutivos da paciente e controlar as manifestações clínicas associadas, como irregularidade menstrual, hiperandrogenismo e infertilidade. O teste da progesterona pode ser utilizado para induzir a menstruação e tranquilizar a paciente. Não há tratamento farmacológico direcionado especificamente ao tratamento da síndrome (7).

Na abordagem terapêutica é importante individualizar as pacientes e estabelecer plano de atividade física regular e manutenção do peso dentro da normalidade. A escolha de tratamento farmacológico será feita de acordo com as necessidades de cada paciente. Para pacientes com sintomas de ciclos menstruais irregulares (oligomenorreia, amenorreia) e manifestações androgênicas o tratamento pode ser iniciado com contraceptivo hormonal combinado, porém naquelas que desejam gestar, medicações que favorecem a retomada de ciclos regulares (metformina) ou drogas indutoras da ovulação devem ser consideradas.

Causas canaliculares

O fluxo menstrual normal e regular é o resultado final de uma série de estímulos do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano que resulta então na descamação do endométrio. No caso das amenorreias de etiologia canalicular, o problema está na falha de proliferação endometrial ou na exteriorização do sangue menstrual por obstrução do trajeto.

Tendo em vista essas etiologias, a maior parte delas é resultado de malformações dos ductos de Müller (responsável pela formação do útero, trompas e 2/3 superiores da vagina) ou outras alterações congênicas, resultando assim em causas de amenorreia primária. No contexto da amenorreia secundária, as etiologias são menos variadas, podendo-se destacar a síndrome de Asherman, estenose cervical e metrose de receptividade.

A suspeita clínica para causas canaliculares se dá depois de um teste de progesterona negativo, seguido de um teste de estrogênio e progesterona também negativo, indicando que a causa da amenorreia não é devido a falha no eixo e sim a uma falha no endométrio ou no trato de saída.

Síndrome de Asherman

É a principal causa de amenorreia secundária de origem canalicular. Ocorre devido a uma agressão prévia ao endométrio que, por sua vez, gera um tecido cicatricial que forma aderências ou sinéquias intrauterinas, que resultando em amenorreia secundária e também em infertilidade. A amenorreia ocorre quando a cavidade uterina é obstruída ou, ao menos, seu local de escoamento.

Dentre as causas que geram essa destruição endometrial pode-se destacar como principal a curetagem da camada basal do endométrio logo depois do parto ou depois de um aborto. Procedimentos repetidos e excessivos aumentam muita a chance de desenvolvimento do quadro. Um estudo randomizado demonstrou a incidência de 30,6 % de aderências intrauterinas (AIU) depois de pelo menos duas curetagens [8]. Outras causas de desenvolvimento da síndrome são outros procedimentos como cesárea, metroplastia, miomectomia e quadros inflamatórios como doença inflamatória pélvica grave e endometrite (causada por DIU ou tuberculose).

O diagnóstico é feito a partir da histeroscopia, que é um procedimento que além de dar um diagnóstico mais preciso, também possibilita a avaliação das sinéquias e prognóstico cirúrgico [8].

O tratamento é feito através de cirurgia histeroscópica, removendo o tecido cicatricial de forma cuidadosa e precisa a fim de evitar novo quadro de AIU futuro. Cerca de 70 a 80 % das pacientes conseguem engravidar depois do procedimento [2].

Metrose de receptividade

É uma condição bastante rara e tem como característica a apresentação de todos os parâmetros do ciclo menstrual normais com exceção da descamação hemorrágica do endométrio. Dessa forma, a paciente apresenta um eixo hipotálamo-hipófise-ovariano com funcionamento adequado, com útero e canal cervical, função ovariana normal e altas concentrações séricas de estrogênio e progesterona que são impotentes para causar uma resposta endometrial. Processos infecciosos, além de excessivas manipulações cirúrgicas, podem causar uma lesão importante na camada funcional do endométrio, culminando no quadro de amenorreia [2, 9].

Estenose cervical

Nesses casos, a proliferação e descamação endometrial ocorrem, no entanto, há a impossibilidade de exteriorização do sangue menstrual, simulando um quadro de amenorreia. Quadros como esse são classificados como criptomenorreia, ou falsa amenorreia, onde não há extravasamento do sangue menstrual pela obliteração do canal de saída. Dentre as principais causas não

congênitas de estenose cervical estão a infecção crônica, câncer uterino ou cervical, cauterização e cirurgias do tipo conização do colo uterino, procedimento bastante utilizado no tratamento de neoplasias intra-epiteliais de colo de útero. O quadro se apresenta com hematometra (retenção de sangue no útero), com dor pélvica, que pode se agravar com o sangue menstrual ocupando as trompas e se dispersando pelo peritônio pélvico. O tratamento para essa condição irá depender da gravidade e extensão da estenose, mas normalmente envolve dilatação cervical [2, 9].

Causas hipofisárias

A hipófise tem papel fundamental na produção hormonal do organismo humano. Entre tais hormônios, estão aqueles que protagonizam a regulação do ciclo menstrual feminino. Por isso, condições que afetam a homeostase da pituitária resultam em prejuízos para esse ciclo, podendo causar amenorreia. As etiologias hipofisárias são responsáveis por aproximadamente 17% das amenorreias secundárias, sendo que as principais são descritas a seguir.

Tumores hipofisários

Os tumores hipofisários estão associados ao desenvolvimento de amenorreia secundária devido ou a sua produção hormonal própria ou devido a compressão física do tecido hipofisário e adjacências. Os tumores malignos são raros nessa situação, os adenomas (tumores benignos) são os mais prevalentes. Dentre os adenomas, há os adenomas não funcionantes e os funcionantes. Estes destacam-se por serem mais comuns, além de serem produtores de prolactina (prolactinomas). Nestes tumores funcionantes, o aumento da produção de prolactina pela adenohipófise acarreta um feedback negativo sobre o GnRH, com redução de produção das gonadotrofinas e estrógeno e conseqüente amenorreia. Nos prolactinomas, os níveis elevados de prolactina suprimem o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, resultando em perda de libido, infertilidade, osteoporose, oligomenorreia ou amenorreia e galactorreia [10, 11].

Diagnóstico e tratamento de adenomas funcionantes

Embora níveis elevados de prolactina possam estar associados a prolactinomas, antes há de se pensar em causas fisiológicas para esse achado. A gravidez é a causa mais comum de hiperprolactinemia: os níveis de prolactina aumentam durante esse período e alcançam os maiores valores no parto. Macroprolactinemia é outra causa fisiológica, sendo esta uma condição em que a prolactina produzida tem maior massa molecular, a qual é eliminada da circulação mais lentamente, causando, então, hiperprolactinemia [2].

Uma vez excluídas outras causas de hiperprolactinemia, o exame de imagem de escolha é a ressonância magnética, que irá determinar se um tumor está de fato presente, além de determinar seu tamanho. Mais de 90% dos prolactinomas são microadenomas. Na ausência de tumor, a hiperprolactinemia é definida como idiopática. Se o nível de prolactina for superior a 200 µg/L, é quase sempre devido à produção por um prolactinoma. Se o tumor for muito grande (>3cm), os níveis muito altos de prolactina (geralmente >10.000 µg/L) podem saturar os anticorpos em alguns ensaios, levando a resultados baixos ou normais (o “efeito gancho”) e a dosagem de prolactina deve ser executada novamente na diluição de 1:100 para excluir essa possibilidade [12,13].

O tratamento dos macroadenomas pode ser clínico, por meio da administração de agonistas da dopamina na menor dose possível, acompanhando-se os níveis de prolactina sérica. O tratamento tende a ser de longo prazo, uma vez que pode ocorrer uma nova expansão do tumor com a suspensão do uso do fármaco. O tratamento cirúrgico também é uma alternativa, embora tenha alta recorrência, e a radioterapia deve então ser considerada. Um tumor que continua crescendo mesmo com o tratamento ativo por meio de agonistas da dopamina pode ser um carcinoma raro.

No tratamento dos microadenomas, os agonistas da dopamina são a primeira escolha para pacientes inférteis ou para aqueles com desconforto mamário pela galactorreia [12].

Diagnóstico e tratamento de adenomas não funcionantes

No que tange aos adenomas não funcionantes, a maioria dos pacientes com macroadenomas clinicamente não funcionantes

apresentam sintomas como dores de cabeça, defeitos do campo visual, oftalmoplegias e hipopituitarismo. O tratamento de escolha para esses tumores é a cirurgia e, para tumores residuais, faz-se radioterapia complementar [2].

Os microadenomas não funcionantes são, por sua vez, assintomáticos para a maioria dos indivíduos, sendo normalmente descobertos acidentalmente em um exame de imagem. Para esses pacientes, não é necessário tratamento; porém, é indicado um acompanhamento de seu desenvolvimento, o qual pode ser feito por exames de imagem como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética.

Hiperprolactinemia de causa não tumoral

Condições patológicas não associadas a tumores também podem cursar com aumento nos níveis séricos de prolactina. No hipotireoidismo, a hiperprolactinemia é gerada por meio do efeito estimulante do TRH na hipófise, através da redução na taxa de eliminação da prolactina da circulação sistêmica. Outras condições como insuficiência adrenal, cirrose hepática, síndrome dos ovários policísticos e insuficiência renal crônica também podem estar associadas. Por fim, o uso de antipsicóticos também pode estar relacionado a hiperprolactinemia, uma vez que esses medicamentos bloqueiam o receptor de dopamina, neurotransmissor associado ao feedback negativo sobre a prolactina [2].

Diagnóstico e tratamento

Diante da suspeita de hiperprolactinemia, o médico deve estar atento aos sinais e sintomas não só de perda de libido, infertilidade, osteoporose, oligomenorreia ou amenorreia e galactorreia, mas também aos sinais e sintomas relativos às condições não associadas a prolactinomas, como o hipotireoidismo, insuficiência adrenal, cirrose hepática, síndrome dos ovários policísticos e insuficiência renal crônica.

O tratamento consiste no uso de medicamentos agonistas da dopamina, a fim de minimizar a produção excessiva de prolactina [2].

Síndrome de Sheehan

Na síndrome de Sheehan ocorre hipopituitarismo decorrente de infarto agudo e necrose da adenohipófise gerados pelo choque hemorrágico grave no pós-parto. Ou seja, a falta de suprimento sanguíneo nessa condição gera a perda de função secretora de hormônios da hipófise e, conseqüentemente, amenorreia [2].

Diagnóstico e Tratamento

Os distúrbios endócrinos são os achados mais frequentes, sendo esses a deficiência de prolactina e GH. A ausência de lactação (agalactorreia) e falha na retomada menstrual após o parto (amenorreia, oligomenorreia) com hemorragia grave são os sintomas significativos para nortear o diagnóstico dessa síndrome. Outros sintomas menos frequentes incluem fogachos e/ou diminuição do desejo sexual. Sintomas de hipotireoidismo, como fadiga, bradicardia, hipotensão, ganho de peso e constipação, podem ocorrer meses depois, juntamente com a perda de pelos axilares e púbicos. A insuficiência adrenal também pode ocorrer com sintomas de fadiga e perda de peso. O diagnóstico da síndrome é feito de acordo com história médica, achados físicos e avaliação dos níveis de hormônios hipofisários, sendo que a principal ferramenta para realizá-lo é estar ciente da síndrome. Embora a maioria dos pacientes precisem de uma avaliação detalhada por meio de testes dinâmicos de função hipofisária, para outros, com histórico médico compatível com a necrose hipofisária pós-parto, níveis hormonais, incluindo prolactina, T3 livre, T4 livre, TSH, cortisol, ACTH, FSH, LH, estradiol e IGF-1 são adequados para determinar diagnóstico de Sheehan. O tratamento é baseado na reposição hormonal, considerando a relação risco-benefício dessa prática [13,14].

Síndrome da Sela Vazia

Sela vazia é definida como uma sela que, independentemente de seu tamanho, é total ou parcialmente preenchida com líquido cefalorraquidiano (LCR). Pode ser uma variação anatômica normal, que é referida como sela vazia

primária; também é observada após cirurgia, irradiação ou tratamento médico do adenoma hipofisário, que é chamado de sela vazia secundária [2].

Diagnóstico e tratamento

A sela vazia primária geralmente não apresenta sintomatologia clínica, mas pode estar associada a cefaleia, obesidade, distúrbios visuais, rinorreia líquórica não traumática e insuficiência hipofisária. Tais achados, associados, constituem a síndrome da sela vazia [2].

A sela vazia primária pode ser um achado radiológico incidental em um paciente assintomático com função hipofisária preservada. O tratamento do hipopituitarismo e hiperprolactinemia é preconizado em todos os pacientes com diagnóstico confirmado. Em pacientes com sela vazia secundária, o hipopituitarismo é mais comum e mais facilmente reconhecido devido a danos causados por cirurgia, radioterapia ou várias causas patológicas.

Rinorreia líquórica, distúrbio visual e aumento acentuado da pressão intracraniana são indicações para o tratamento cirúrgico. Os casos não sintomáticos não requerem tratamento, mas é necessário acompanhamento periódico [14, 15].

Causas hipotalâmicas

É uma amenorreia ocasionada por uma deficiência na secreção de GnRH. O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é produzido no hipotálamo e atua na hipófise anterior estimulando a secreção dos hormônios gonadotróficos, o LH e o FSH. Estes, por sua vez, atuam nos ovários estimulando a secreção de estrogênio e progesterona. Com a deficiência de GnRH, haverá uma deficiência de LH e FSH. Logo, essa causa de amenorreia ocasiona um hipogonadismo hipogonadotrófico. Devido a esse mecanismo de feedback prejudicado, as células da granulosa ovariana não produzem estradiol. Portanto, o espessamento endometrial não ocorre na fase folicular, resultando em amenorreia.

Funcionais (Amenorreia Hipotalâmica Funcional - AHF)

São chamadas assim, pois são ocasionadas por uma alteração funcional do cérebro, geralmente devido um estresse, e muitas vezes reversíveis. Além disso, há as consequências ósseas, tendo em vista que a deficiência de estrogênio afeta significativamente o estado ósseo, pois serve como um fator-chave na regulação do metabolismo ósseo. Embora o estresse psicológico possa resultar em AHF, essa relação é bidirecional, pois o AHF tem um grande impacto no estado psicológico dos indivíduos afetados. Mulheres com AHF têm escores de depressão significativamente mais altos, maior ansiedade e maior dificuldade em lidar com o estresse diário em comparação com controles saudáveis. E por fim, impacta na fertilidade, já que ocorre no pico dos anos reprodutivos da mulher, resultando na anovulação e infertilidade [16].

1. Psicogênica

É a principal causa de amenorreia hipotalâmica e está relacionada às emoções. Como por exemplo, distúrbios afetivos crônicos e agudos, estresse emocional/profissional, mudanças bruscas no estilo de vida, traumas psicológicos.

O mecanismo ainda não foi bem estabelecido, porém há evidências que nessas situações o CRH (hormônio liberador de corticotrofina) inibe a liberação das gonadotrofinas, LH e FSH, devido um aumento da produção e secreção de opióides endógenos. Além disso, há evidências que o aumento da dopamina inibe a secreção de GnRH, provocando amenorreia. Logo, em situações de estresse há um desequilíbrio de neurotransmissores no SNC [17].

2. Perda de peso e dieta

É uma causa muito importante de amenorreia funcional. Pode estar relacionada tanto a uma perda de peso aguda, nesse caso acima de 30% da gordura corporal, quanto a uma perda de peso crônica, encontrada em casos graves de anorexia nervosa.

O mecanismo está relacionado ao hormônio leptina. A leptina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo, que

possui participação no processo fisiológico de reprodução, já que possui receptores no hipotálamo, hipófise, endométrio e células de Leydig. Há um efeito estimulante no hipotálamo e hipófise e inibitório nas gônadas. Na amenorreia hipotalâmica, devido às baixas quantidades de gordura corporal, o nível sérico de leptina estará baixo, ocasionando uma inibição do eixo hipotálamo-hipófise. O que provoca uma redução dos pulsos de LH, reflexo da diminuição ou ausência de secreção de GnRH.

3.Exercício físico intenso

É uma causa de amenorreia relacionada tanto ao estresse (psicogênica) tanto a redução de gordura corporal e, conseqüentemente, dos níveis séricos de leptina. Atividade física intensa e constante aumenta os níveis séricos de β -endorfinas e catecolaminas (dopamina, epinefrina, norepinefrina), que são substâncias inibidoras do eixo hipotálamo-hipófise. Dentro disso, é descrita a "tríade da atleta feminina", uma síndrome caracterizada por desordem alimentar, amenorreia e osteoporose, na qual a morbidade é alta, com perda óssea irreversível. É muito comum em atletas que praticam esportes que provocam magreza excessiva, ou são estimuladas, como no ballet, ginástica rítmica e corredoras de longas distâncias.

Orgânicas

São chamadas assim as amenorreias secundárias provocadas por algum tipo de lesão orgânica estrutural no hipotálamo.

Dentre as etiologias orgânicas possíveis, destacam-se:

- Tumores: craniofaringioma, linfoma, tumores metastáticos;
- Doenças granulomatosas: tuberculose, sarcoidose, histiocitose;
- Doenças debilitantes crônicas: encefalite;
- Iatrogenia: cirurgias, irradiação.

Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da amenorreia secundária hipotalâmica tem como pilar principal uma boa anamnese, com a investigação de pontos chave. Por exemplo, aspectos emocionais marcantes desde o início do quadro, uso de medicações, perda de peso, prática de exercícios físicos intensos, procedimentos cirúrgicos, história médica pregressa de neoplasias, infecções, presença de alguns sintomas e sinais, como a galactorreia e o hirsutismo [18].

Em relação a exames complementares, após realização do ciclo estrogênio e progestogênio faz-se a medida das gonadotrofinas. Haverá uma diminuição, ou manutenção dos níveis de gonadotrofinas. Após isso, administra-se um análogo do hormônio GnRh. Nesse momento, é possível fazer a diferenciação entre a amenorreia secundária hipofisária ou hipotalâmica. Se ocorrer um aumento dos níveis de FSH e LH a causa é hipotalâmica.

O tratamento da amenorreia secundária hipotalâmica tem como objetivo restabelecer ciclos menstruais ovulatórios. Grande parte das pacientes com FHA tem um tratamento iniciado com anticoncepcional oral. A reposição hormonal visa, principalmente, promover a saúde óssea, contribuindo para a prevenção do desenvolvimento da osteopenia e osteoporose. Em adolescentes amenorreicas há uma recomendação em prescrever suplementação de cálcio e vitamina D [19].

Sabendo que uma das principais causas de FHA é psicogênica, a terapia cognitivo comportamental (TCC) é uma ótima opção de tratamento, seja principal ou complementar. Estudos realizados demonstraram que a TCC reduz níveis de cortisol, aumenta níveis de TSH e leptina, sendo capaz de provocar uma retomada na atividade ovariana. É fato que há uma conexão entre os domínios metabólico e psicológico, ressaltando a importância da TCC que, ao mudar comportamentos e pensamentos, pode ser utilizada no tratamento da amenorreia hipotalâmica secundária funcional. É importante lidar com fatores desencadeantes, como a perda de peso, alimentação desequilibrada, estresse e exercícios excessivos. Especificamente em atletas amenorreicas, uma abordagem multidisciplinar, que inclui terapia nutricional, terapia psicológica e modificação do regime de exercícios, tem sido recomendada.

Por fim, o tratamento para a infertilidade anovulatória em pacientes que apresentam a amenorreia hipotalâmica secundária é baseado em reposição hormonal. O padrão ouro nesse caso é a indução da ovulação com GnRH pulsátil. Porém, outra opção de tratamento da fertilidade que tem sido muito utilizada é a fertilização *in vitro*, como método mais seguro e eficaz. Apesar de estudos indicarem uma alta taxa de perdas espontâneas e gravidez múltipla, houve uma taxa de fertilização de 57,6%. Sendo, portanto, uma opção válida no tratamento da fertilidade [20].

Referências

1. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 1;100(1):39-48
2. Da Silveira, G. P. G. Ginecologia baseada em evidências. 4. ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto e Belo Horizonte: Atheneu, 2008
3. Cohen I, Speroff L. Premature ovarian failure. Update review. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46: 156-162.4.
4. De Vos, M., Devroey, P., & Fauser, B. C. (2010). Primary ovarian insufficiency. *Thi:10.1038/nrendo.2018.24*
5. Rossetti, R., Ferrari, I., Bonomi, M., & Persani, L. (2016). Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clinical Genetics*, 91(2), 183–198. doi:10.1111/cge.12921.
6. Goodman, N. F., Cobin, R. H., Futterweit, W., Glueck, J. S., Legro, R. S., & Carmina, E. (2015). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - part 1. *Endocrine Practice*, 21(11), 1291–1300.
7. Mavroudis K. Clinical Syndromes of Secondary Amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 1997; 816: 241-249. *Lancet*, 376(9744), 911–921.

8. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2019;11:191-198.
9. Antonio C. Lopes, *Diagnóstico e Tratamento – Volume 3, 1a edição, 2007, cap. 9, pg 444 – 468.*
10. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea-an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015, Mar;100(3):812-24.
11. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, Dimopoulos KD, Vrachnis N, Creatsas G. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep;1205:23-32.
12. Molitch, M. E. (2017). *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas*. *JAMA*, 317(5), 516.
13. Kilicli, F., Dokmetas, H. S., & Acibucu, F. (2012). Sheehan's syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 29(4), 292– 295.
14. Mark P. Schury; Rotimi Adigun (2020). *Sheehan Syndrome*, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
15. Francia A, D'Amico A, Paoletta P. *Sindrome della sella vuota [The empty sella syndrome]*. *Riv Neurol*. 1979 Sep- Oct;49(5):358-66. Italian.
16. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(11):1049-1056.
17. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarzabek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, Kędzia W, Syrenicz A. Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol*. 2015;66(3):252-60.
18. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):256-262.

19. Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarząbek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, Kędzia W, Syrenicz A. Functional hypothalamic amenorrhoea - diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol.* 2015;66(3):252-60.

20. Sophie Gibson ME, Fleming N, Zuijdwijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. 2020;12(Suppl 1):18-27. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*

Câncer de colo uterino: uma revisão narrativa

*Clara Krummenauer Maraschin
Vitória Sonda Gazzi
Rochanne Figini Maciel
Stéfani Küster
Lethicia Campos Ferraro
Letícia Zanotelli Fernandes
Suzana Arehart Pessini*

O exame para rastreamento de câncer de colo do útero, citopatológico de colo uterino ou exame de Papanicolaou, foi validado em 1943. No Brasil, em 1984, por meio do Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher que a introdução e o incentivo à coleta de material para o exame citopatológico foram implantados como procedimentos de rotina nos serviços básicos de saúde. Em 1998, na tentativa de expandir suas ações em todo o território brasileiro e para unificar suas ações de atendimento e monitoramento, o governo criou o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. Mais recentemente, em 2014, buscando uma contribuição relevante para as ações de prevenção do câncer do colo do útero, o Ministério da Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), iniciou a campanha de vacinação de meninas adolescentes contra o papilomavírus humano (HPV). Apesar de todos os avanços alcançados, reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero ainda é um desafio enfrentado pelo governo brasileiro (1).

Uma vez que o câncer do colo do útero é uma doença comum associada a uma mortalidade significativa, o rastreamento ativo e o tratamento eficaz resultam em benefícios além daqueles obtidos por meio do tratamento da doença sintomática (2). A estratégia atual para integrar organização, planejamento e execução de ações e de serviços de saúde para o controle de doenças, entre elas o câncer do colo do útero, é com base

nas Regiões de Saúde, que são aglomerados de territórios ou municípios vizinhos. Uma vez que estes grupos são definidos, prevê-se a implementação de Redes de Atenção à Saúde, que são organizações responsáveis por colocar os cuidados primários como a principal porta de entrada de pessoas no sistema de saúde. Assim, a compreensão das diretrizes para a detecção precoce do câncer do colo do útero entre os profissionais é fundamental, pois é papel da atenção básica desenvolver ações para prevenção e detecção precoce do câncer do colo do útero por meio de seu rastreamento. Ações especializadas, por outro lado, fazem parte da atenção secundária e terciária. Faz parte da unidade secundária, no caso do câncer do colo do útero, a confirmação do diagnóstico e o tratamento ambulatorial das lesões precursoras de câncer (1).

Anualmente, existem cerca de meio milhão de casos de câncer do colo do útero em todo o mundo, e 85% deles ocorrem em países de baixa e média renda. Em países de alta renda, com programas de rastreio sistemáticos, a incidência e a mortalidade por câncer do colo do útero parecem estar caindo. O câncer do colo do útero é a quarta principal causa de morte por câncer em mulheres, responsável por 10% de todos os cânceres femininos (3–5). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, a estimativa da incidência de novos casos de câncer do colo do útero em mulheres é de 16.590 em 2020. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina (atrás apenas do câncer de mama e do câncer colorretal), e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (6).

O teste de Papanicolaou (citopatológico de colo uterino) é utilizado em programas de rastreamento para reduzir a incidência e a mortalidade por câncer do colo do útero, embora a doença ainda ocorra em mulheres que comparecem ao rastreamento (2,3). Com a relação estabelecida entre câncer do colo do útero e infecção persistente com tipos HPV de alto risco (HPV-AR), a avaliação de um teste para detecção de DNA de HPV como método alternativo de triagem e seu desempenho periódico é extremamente importante (6–9).

Fatores de risco

A principal causa do câncer de colo do útero é a infecção pelo HPV. Por conseguinte, a vasta maioria dos fatores de risco para esta doença estão associados à infecção por HPV e a sua consequente resposta imune. Com isso em mente, os fatores de risco incluem a idade precoce da iniciação sexual, múltiplos parceiros sexuais, parceiro sexual de alto risco, imunossupressão (por exemplo, após transplante de órgão ou doenças de imunodeficiência como o HIV), história de infecção sexualmente transmissível, história de displasia vulvar ou vaginal relacionada ao HPV, não comparecimento aos rastreios e pouco rastreamento em países com programas de rastreio cervical estabelecidos (10). Referente ao estado imunológico de mulheres, é importante mencionar que as pessoas infectadas com o HIV estão em maior risco de infecção por HPV em idade precoce (13-18 anos) e em elevado risco de câncer cervical (11).

Ainda, descobriu-se que o fumo do tabaco é um fator de risco importante para o câncer cervical e suas lesões precursoras. O status de tabagismo, duração e quantidade fumada foram associados ao dobro do risco de lesão de alto grau e carcinoma após o ajuste para o estado de HPV. É importante notar que a suspensão do tabagismo foi associada a uma redução de duas vezes do risco (12).

Prevenção primária

A prevenção primária do câncer de colo de útero consiste em evitar a infecção por HPV, através da monogamia mútua referente a relações sexuais, ausência de atividade sexual ou uso de preservativos. É bom mencionar que o último não oferece 100% de proteção, mas pode prevenir a infecção por HPV.

A estratégia chave para a prevenção primária eficaz do câncer de colo de útero depende da vacinação para HPV: em países onde pelo menos 50% das mulheres elegíveis foram vacinadas, infecções por HPV 16 e 18 diminuíram quase 70% (13). Três vacinas são eficazes na prevenção da infecção por HPV: 1 - uma vacina bivalente (cobre HPV-16 e HPV-18); 2 - uma vacina quadrivalente (em adição ao HPV-16 e HPV-18, abrange também o HPV-6 e HPV-11); e 3 - uma vacina nonavalente, aprovada em 2014, que abrange mais cinco genótipos de HPV-AR. As vacinas bivalentes e quadrivalentes proporcionam uma proteção cruzada limitada contra aproximadamente 30% dos

casos de câncer de colo do útero causados pelos genótipos HPV, outros que não HPV-16 e HPV-18 (14,15). Por outro lado, a vacina nonavalentes cobre aproximadamente 20% mais infecções pelo HPV-AR causadas por cinco genótipos HPV adicionais (16). O Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (ACIP) dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) prescrevem a administração da vacina a mulheres com idades entre 9-26 anos (17,18). O Painel e a ACIP defendem a vacinação de meninas antes de atingirem a idade em que as chances de exposição ao HPV são maiores. No entanto, muitas mulheres recebem a vacina quando já estão mais velhas e/ou após exposição viral (19).

No Brasil, a vacina contra o HPV chegou em 2006, mas foi apenas em 2014 que se tornou disponível para a rede pública. Inicialmente, apenas meninas de 11 a 13 anos foram vacinadas no sistema público de saúde brasileiro, chamado Sistema Único de Saúde (SUS). Atualmente, as versões gratuitas podem ser aplicadas a adolescentes até 14 anos - a partir de 11 anos para meninos e 9 anos para meninas. Na rede privada, por outro lado, a vacinação acontece dos 9 aos 45 anos de idade (20). O agente imunizante disponível no SUS é o quadrivalente. Na rede privada, o bivalente também está disponível e é recomendado às mulheres a partir dos 9 anos sem limite superior de idade. Os homens também podem recebê-la (20).

É interessante mencionar que o calendário de vacinação é o mesmo para os três tipos de vacinas: antes dos 15 anos, são aplicadas duas doses com um intervalo de 6 a 12 meses entre elas. Após os 15 anos, são aplicadas em três doses: a segunda é aplicada após dois meses, e a terceira, após seis meses da primeira (20).

Em 2017, em todas as microrregiões brasileiras, verificou-se que a cobertura vacinal adequada era significativamente mais elevada para a primeira dose (entre 91,8 e 159,2%) em comparação com a segunda, a qual havia claramente menos cobertura (entre 7 e 79,9%). Esse cenário está associado à heterogeneidade no que diz respeito ao grau de urbanização. Ou seja, embora a vacina contra o HPV esteja disponível no programa de imunização brasileiro pelo SUS, os resultados apontam para uma dificuldade em conseguir uma cobertura vacinal adequada (21).

Prevenção secundária

O Papanicolaou é o teste original de rastreamento cervical e representa, hoje em dia, uma grande ferramenta para detectar o câncer de colo de útero, apesar de não a principal. Em quatro ensaios europeus controlados e randomizados, o rastreamento baseado em HPV proporcionou maior proteção contra o câncer de colo de útero, além de ter sido mais eficaz na detecção de pré-cânceres cervicais em comparação a citologia (22).

Rastreamento

A maioria dos casos de câncer cervical ocorre em pacientes que nunca foram rastreadas ou que foram rastreadas de forma inadequada. Além disso, estima-se que 10% não foram rastreadas nos 5 anos anteriores ao diagnóstico e também que 50% das mulheres nas quais foi diagnosticado câncer do colo do útero nunca fizeram exame de citologia cervical (19).

No Brasil, o rastreamento populacional para câncer de colo do útero é recomendado como prioridade para mulheres de 25 a 65 anos, com periodicidade de três anos, após dois exames normais consecutivos, no intervalo de um ano. As recomendações da Sociedade Americana de Câncer (ACS) estão de acordo com as diretrizes brasileiras quanto à faixa etária em que o rastreamento deve ser feito. A sugestão da ACS é que todas as mulheres devem iniciar o rastreamento para essa neoplasia aos 25 anos e experimentar o teste de HPV primário a cada 5 anos até os 65 anos. Se o teste de HPV primário não estiver disponível, as pacientes devem ser avaliadas com co-teste (teste de HPV em combinação com citologia) a cada 5 anos, ou citologia apenas a cada 3 anos. (23) É sugerido pela Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF) e ACOG que o rastreamento do câncer cervical em pacientes com idade entre 21 e 29 anos deve ser feito a cada 3 anos apenas com citologia cervical. No entanto, para aqueles com idade entre 30 e 65 anos, a recomendação é a triagem a cada 3 anos apenas com citologia cervical, a cada 5 anos apenas com o teste de HPV-AR ou a cada 5 anos com co-teste. Mulheres com menos de 30 anos não devem ser submetidas a co-teste (19, 24).

Em relação à idade recomendada para início do rastreamento, segundo as diretrizes brasileiras de rastreamento do câncer do colo

do útero e da ACS, o rastreamento em mulheres menores de 25 anos não está indicado, por não ter impacto na redução da mortalidade ou incidência da doença e também porque o início precoce representaria um aumento no diagnóstico de lesões de baixo grau, que têm grande probabilidade de regredir. Além disso, aumentaria significativamente as colposcopias e a possibilidade de tratamento excessivo, promovendo um risco elevado de morbidade obstétrica e neonatal em gestações futuras (23). É importante mencionar que quando o exame é realizado em pacientes menores de 21 anos, USPSTF e ACOG têm as mesmas contra-indicações apresentadas acima.(19,24) Ainda, o exame citológico cérvico-vaginal só deve ser realizado em mulheres que já tiveram atividade sexual. Dados da Integradora de Registros Hospitalares de Câncer do Brasil, de 2007 a 2011, mostram que a incidência do câncer invasivo do colo do útero em mulheres de até 24 anos é muito baixa e o rastreamento é menos eficiente para detectá-lo.

Mulheres com 30 anos ou mais, cujo histórico médico inclui rastreamento de citologia cervical negativo e resultados negativos de teste de HPV de alto risco, são consideradas como tendo um risco muito baixo de desenvolver neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC 2 e NIC 3) nos próximos 4-6 anos (19).

Em pacientes com mais de 64 anos que nunca realizaram exame citopatológico, devem ser realizados dois exames a cada um a três anos. Se ambos os testes forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de outros testes.

A triagem de mulheres com vírus HIV ou imunossuprimidas é uma situação especial. Devido à reduzida defesa imunológica, essas mulheres são mais vulneráveis às lesões precursoras do câncer cervical. Nesse contexto, o exame deve ser realizado logo após o início da atividade sexual, anualmente, após dois exames normais consecutivos realizados em intervalos semestrais. Mulheres que se submeteram à histerectomia total por outros motivos que não o câncer cervical e suas lesões precursoras não devem ser incluídas no rastreamento. Em gestantes, o rastreamento deve seguir as recomendações de frequência e faixa etária das demais mulheres, pois as gestantes correm o mesmo risco que as não gestantes de ter câncer do colo do útero ou lesões precursoras.

É uma recomendação que as mulheres, que têm resultados de testes de triagem negativos anteriores adequados e uma história negativa de NIC 2 ou superior, parem de fazer o rastreamento após os 65 anos. Os resultados de testes de triagem negativos anteriores convenientes são estipulados como três resultados citológicos negativos consecutivos ou dois resultados negativos do exame nos últimos 10 anos, sendo o exame mais recente realizado nos últimos 5 anos (19). Pacientes com história de NIC 2, NIC 3 ou adenocarcinoma in situ devem manter o rastreamento por um total de 20 anos após regressão espontânea ou manejo apropriado de NIC 2, NIC 3 ou adenocarcinoma in situ, mesmo se o rastreamento exceder 65 anos (23). Mulheres na pós-menopausa que não têm história de diagnóstico ou tratamento de lesões precursoras de câncer cervical têm baixo risco de desenvolver câncer. O rastreamento citológico em mulheres na menopausa pode gerar resultados falso-positivos induzidos por atrofia secundária ao hipoestrogenismo, o que pode causar procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários. Portanto, o acompanhamento deve levar em consideração o histórico de exames da mulher.

O estabelecimento de um programa de rastreamento de base populacional com o intervalo de rastreamento ideal envolve custos consideráveis de infraestrutura, força de trabalho e equipamentos, o que pode ser uma barreira para implementação em países de baixa e média renda. Triagem com distância entre coletas menor que 3 anos traz poucos benefícios, além de gerar aumento de danos, que inclui procedimentos adicionais, avaliação e tratamento de lesões transitórias (24). Independentemente da frequência do rastreamento do câncer do colo do útero, é papel dos serviços de saúde conscientizar as mulheres de que suas consultas anuais ainda são recomendadas, mesmo para mulheres curadas e mesmo que o rastreamento da neoplasia não seja feito em todas as consultas (19). A coleta do teste HPV-AR tem a possibilidade de ser coletada pelo paciente em casa e após ser encaminhada ao local apropriado para análise. Essa situação representa uma grande vantagem do HPV-AR em relação à citologia, uma vez que a autocoleta poderia auxiliar no rastreamento, aumentando as taxas de rastreamento em populações que hoje não são tão frequentemente incluídas neste processo (24).

O padrão de rastreamento predominante no Brasil é o oportunista, ou seja, as mulheres procuram os serviços de saúde por outros motivos e acabam sendo examinadas. Por conta disso, aproximadamente um quarto dos exames realizados estão fora da faixa etária e cerca da metade deles com intervalos menores que o necessário. Portanto, existem mulheres com acompanhamento além do necessário, embora, infelizmente, algumas mulheres nunca tenham feito um rastreamento (1). Mulheres que são informadas incorretamente de que têm uma lesão podem ter seu colo do útero examinado ou podem ser submetidas a cirurgias desnecessárias (25).

Citologia

A citologia, também conhecida como citologia esfoliativa, é a base das recomendações para o rastreamento do câncer do colo do útero (1,26). A visualização do colo do útero é realizada com o uso de um espéculo, e o material é coletado com uma espátula e/ou uma escova. O local onde a amostra será depositada depende da técnica utilizada (25). A presença de células metaplásicas ou células endocervicais na coleção tem sido considerada um indicador da qualidade da amostra por pertencer à Junção Escamocolunar (JEC), um lugar onde quase todos os cânceres cervicais estão localizados (1).

Este exame é baseado na avaliação da morfologia citológica de células cervicais esfoliadas e verifica se as células do colo do útero estão anormais. A presença de células anormais pode indicar alterações pré-cancerosas e necessita de investigação adicional (25).

De acordo com a diretriz brasileira, o sistema padrão para relatar diagnósticos é o Sistema de Classificação Bethesda. Nesse sistema, os esfregaços são relatados como negativos para lesão intraepitelial ou malignidade; células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US); células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL); carcinoma de células escamosas; células glandulares atípicas (ACG); adenocarcinoma *in situ* (AIS); ou adenocarcinoma (1).

Citologia Convencional (CC)

O exame citopatológico, também conhecido como Teste de Papanicolaou, é o método mais difundido em todo o mundo para o rastreamento e investigação de lesões precursoras do câncer cervical. Na CC, a amostra coletada é aplicada em lâmina de vidro (25). A vulnerabilidade dos resultados a erros de coleta, preparação da lâmina e subjetividade na interpretação dos resultados podem comprometer sua sensibilidade e especificidade. Apenas 20% do material coletado pelo método convencional é transferido para a lâmina; o restante, que fica preso aos instrumentos utilizados na coleta, é descartado (26). É uma técnica importante por ter conseguido diminuir a mortalidade de 44 para 8 casos por 100 mil mulheres entre 1947 e 1973 em países com alta qualidade de programas de assistência (27).

Um único teste de Papanicolaou pode ter sensibilidade relativamente baixa, embora em citologia repetida a sensibilidade seja maior. No rastreamento do câncer, é importante que o teste tenha alta sensibilidade, porque a alta taxa de resultados falso-negativos é um grande problema. Ademais, existem outras preocupações em relação ao exame de Papanicolaou, como a variação considerável na organização e implementação do rastreamento do câncer do colo do útero, além de infraestrutura e recursos na atenção à saúde insuficientes (25).

Citologia em meio líquido (CML)

A citologia em meio líquido surgiu na década de 1990 e seu desenvolvimento foi uma tentativa de diminuir as lacunas da citologia convencional, promovendo o uso de lâminas mais limpas, sem sobreposições de células ou outros elementos obscuros (27). Nessa técnica, a amostra coletada é depositada em uma solução conservante e é realizada pela suspensão das células do material coletado em um meio de fixação líquido, teoricamente oferecendo uma amostra mais representativa (25,26). O número de células na CML é considerado ideal, já que quando é acomodado no recipiente, quase todas as células coletadas são transferidas para o meio.

A CML apresenta algumas desvantagens como os altos custos necessários para os equipamentos e sua manutenção, bem como o preparo da equipe para interpretar um novo aspecto

morfológico celular diferente do CC, o que pode levar a um maior número de esfregaços com atipia. Isso se deve ao fato de que células metaplásicas atróficas e imaturas podem ser erroneamente reconhecidas como células atípicas se não forem devidamente interpretadas com essa técnica (27).

Dentre as vantagens, além de apresentar menor número de resultados falso-negativos, diversos estudos mostram que esse método tem um bom desempenho na detecção desses resultados. A preservação celular com melhor qualidade da amostra facilita a leitura e reduz o tempo do exame em 30% (26). Além disso, a presença de 100% da amostra coletada em um líquido fixador com possibilidade de realização de testes histoquímicos, testes de biologia molecular e novos exames, utilizando a mesma amostra caso seja necessário, é um benefício significativo (27). Há também uma redução evidente do número de hemácias, exsudato inflamatório, muco e preparo de lâminas sem a necessidade de nova convocação do paciente (26).

Em geral, a maioria dos estudos concorda que há menos citologias insatisfatórias com CML. Possíveis explicações para a maior sensibilidade da CML estão relacionadas à melhora na coleta de amostras devido ao intenso número de células que são liberadas no meio líquido. Na CML, ocorre diminuição dos elementos obscuros, permitindo a detecção de células atípicas que, no esfregaço convencional, podem não estar presentes. Além disso, a preservação das células permite uma melhor categorização da amostra (26).

Apesar de todos os benefícios que a CML apresenta, esse método não é o mais utilizado no Brasil devido ao seu alto custo, apesar de ter sido incorporado recentemente no Sistema Único de Saúde (SUS).

Teste de HPV

Embora o principal rastreamento do câncer de colo de útero tenha sido tradicionalmente baseado na citologia, dada a forte relação entre a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e a carcinogênese cervical, o teste do HPV foi proposto como um teste de rastreamento alternativo (25,28), Duzentos tipos diferentes de HPV foram descobertos e, desses, cerca de 51 tipos estão associados a

lesões benignas, pré-cancerosas ou cancerosas (29). O câncer cervical é causado em mais de 90% dos casos por HPV de alto risco, os tipos 16 e 18. Embora uma alta proporção de mulheres sexualmente ativas estejam infectadas com algum tipo de papilomavírus humano aos 25 anos, a maioria das infecções resolve-se espontaneamente (26).

Portanto, o teste do HPV passou a ser considerado uma alternativa para a citologia (28). As técnicas de rastreamento baseadas no teste de DNA do HPV têm gerado esperanças por uma melhor prevenção da doença e pela redução da alta mortalidade do câncer cervical. A expectativa é aumentar a implementação da vacina contra o HPV e a aplicação do teste do HPV como teste de rastreamento primário (28,30).

O rastreamento primário do HPV aumentou a detecção de NIC 3+ e é menos provável de perder casos de NIC 2+ e NIC 3+ (25,26). As desvantagens incluem que esses testes levam a mais encaminhamentos desnecessários e têm baixa especificidade. Isso ocorre porque apenas uma pequena proporção de infecções por HPV inicia um processo oncogênico que acabará por levar ao desenvolvimento de NIC e câncer invasivo (25).

Atualmente, não existe um padrão ouro para a tipagem do HPV e o método deve ser escolhido para fins clínicos com base em suas vantagens e desvantagens (31). É essencial que o teste a ser utilizado ofereça um equilíbrio ideal entre a sensibilidade e a especificidade para detecção de neoplasia intraepitelial cervical para minimizar procedimentos de acompanhamento redundantes ou excessivos (32).

A principal técnica representativa das tecnologias moleculares para detecção do DNA do HPV são as reações em cadeia da polimerase (PCR) (25).

Comparação

Os esfregaços convencionais têm sido gradualmente substituídos por métodos baseados em líquidos nos últimos 10 anos (31). Vários autores demonstraram as vantagens da CBL em relação à CC para exames cervicais (30). Ao comparar os exames CC e CBL, um estudo encontrou a presença do elemento JEC

em 22% das citologias convencionais e 84% das citologias em meios líquidos, o que dá significado estatístico quando falamos sobre a qualidade. Em diagnósticos atípicos, 3% correspondem a citologias convencionais e 10% a citologias em meios líquidos, sendo elas em células escamosas de significância indeterminada. No mesmo estudo, descobriram que 5,3% dos casos considerados negativos em CC, na CBL, eram positivos. Além disso, as taxas de falsos positivos foram de 28,4% para citologia convencional e 26,3% para citologia líquida, e as taxas de falsos negativos foram de 20% para citologia convencional e 17,6% para citologia líquida, não mostrando diferença significativa na última análise entre os dois métodos (26). O CBL tem sido referido como o método de desempenho superior porque proporciona melhor representação celular, com maior sensibilidade para a detecção de lesões, em comparação com a metodologia convencional (30).

Sem dúvida, uma das alternativas mais estudadas para a triagem citológica cervical é o teste de DNA HPV. Além disso, o papel do teste de HPV já foi estabelecido e seu uso já alcançou amplo reconhecimento em certas áreas, como a triagem de esfregaços de Papanicolaou com alterações de células escamosas atípicas (esfregaços ASCUS) e acompanhamento após o tratamento (33). Quando se faz uma comparação entre HPV-AR e citologia, o rastreamento primário de HPV-AR provou detectar taxas mais altas de CIN 3+ no rastreamento do primeiro ciclo em comparação com a citologia. Por outro lado, os testes de competição não mostraram um aumento inicial da detecção do NIC 3+. Entretanto, as estratégias de triagem de HPV-AR resultaram em taxas mais altas de falso-positivo e colposcopia do que a citologia, o que poderia culminar em mais tratamentos com danos potenciais (24).

Para detectar precursores do câncer do colo do útero, o HPV provou ser mais sensível do que os testes citológicos baseados em líquidos através de uma variedade de estudos (31). Esta sensibilidade mais elevada é significativa para um teste de triagem, pois diminui os resultados falsos negativos. Assumindo que o HPV também identifica lesões mais progressivas, não detectáveis pela citologia, espera-se que a triagem baseada no HPV culmine em uma menor incidência e mortalidade por câncer do colo do útero. A especificidade, por outro lado, é significativamente maior

para a citologia do que para o PCR. Tem sido apresentado que a especificidade do teste de HPV é relacionada à idade e maior em mulheres idosas, algo que deve ser considerado ao avaliar a relação custo-benefício do teste de HPV, o que pode ter implicações de custo devido ao encaminhamento de um grande número de mulheres com resultados falso positivos para colposcopia (33).

Para cada 1000 mulheres selecionadas, cerca de 20 delas terão mudanças pré-cancerosas e 980 não terão. Para estas 20 mulheres que terão mudanças pré-cancerosas, o teste Papanicolaou identifica 15 das mulheres, mas falhará 5, e o teste HPV identifica corretamente 18 destas mulheres, mas falhará 2. Para estas 980 mulheres que não terão mudanças pré-cancerosas, o teste Papanicolaou identifica corretamente 885 mulheres, mas 95 serão informadas incorretamente que têm uma lesão, e o teste HPV identifica corretamente 881 mulheres, mas 99 não serão informadas corretamente (25).

O PCR é mais caro do que a citologia, mas seu custo tem diminuído. O investimento em massa em testes poderia até mesmo tornar a triagem sorológica mais barata do que a triagem citológica. Embora seja provável, não se pode argumentar que a sensibilidade transversal superior dos testes de HPV certamente significará superioridade dentro de um ambiente de triagem cervical real, mesmo que seja provável (33).

Diagnóstico

O câncer cervical é uma doença de desenvolvimento lento, que pode ou não apresentar sintomas em seus estádios iniciais. Em casos mais avançados, pode ocorrer sangramento vaginal intermitente ou após relações sexuais, corrimento purulento devido à necrose e dor abdominal associada a queixas urinárias ou intestinais. O diagnóstico é feito por biópsia (6,34).

Estadiamento

Considerando a acessibilidade dos países de baixa e média renda, o estadiamento clínico é preferido ao estadiamento cirúrgico. O sistema FIGO não inclui o status dos linfonodos até sua versão publicada em 2019 (Quadro 1) (35).

Tratamento

O tratamento depende do estágio e das condições clínicas da FIGO. O tratamento cirúrgico pode ser indicado nos estágios IA1-IIA1 da doença e a quimiorradiação simultânea é o tratamento mais indicado para os estágios IB2-IV. A quimiorradiação simultânea padrão inclui radiação externa e braquiterapia intracavitária (36).

Quadro 1. FIGO estadiamento do câncer de colo de útero.

| Estadiamento FIGO | Descrição | |
|-------------------|---|---|
| I | As células cresceram da superfície do colo de útero para os tecidos mais profundos. O tumor não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para os outros órgãos. | |
| | IA | Existe uma quantidade muito pequena de doença que pode ser visualizada apenas sob microscópio. O tumor não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos |
| | IA1 | O tumor só pode ser visualizado sob um microscópio e tem e tem até 3mm de profundidade, não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IA2 | O tumor só pode ser visualizado com microscópio, tem mais que 3 mm e até 5 mm de profundidade, não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IB | Isso inclui o tumor em estágio I, que tem mais de 5 mm de invasão, mas ainda está limitado ao colo do útero. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IB1 | O tumor tem mais de 5 mm de profundidade e pode ter até 2 cm de diâmetro, mas não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IB2 | O tumor é maior que 2 cm e até 4 cm de diâmetro, mas não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IB3 | O tumor é maior que 4 cm de diâmetro e está limitado ao colo do útero. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |

Fonte: Fonte: Bathla N, Berek JS, Fredes MC et al. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri". Int J Gynecol Obstet 2019;147:279-80

Quadro 1. FIGO estadiamento do câncer de colo de útero (continuação).

| Estadiamento FIGO | | Descrição |
|-------------------|------|---|
| II | | O tumor cresceu além do colo do útero e do útero, mas não invadiu as paredes da pelve ou a parte inferior da vagina. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IIA | O tumor cresceu além do colo do útero e do útero e atingiu a vagina, mas não se espalhou para os tecidos próximos ao colo do útero (paramétrio). Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IIA1 | O tumor não é maior tem até 4 cm no maior diâmetro. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IIA2 | O tumor é maior que 4 cm. Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IIB | O tumor cresceu além do colo do útero e se espalhou para os tecidos próximos ao colo do útero (paramétrio). Não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| III | | O tumor invadiu a parte inferior da vagina ou as paredes da pelve. Pode estar bloqueando os ureteres (tubos que transportam a urina dos rins para a bexiga. Pode (ou não) ter se espalhado para os linfonodos próximos, mas não se disseminou para outros órgãos. |
| | IIIA | O tumor se espalhou para a parte inferior da vagina, mas não para as paredes da pelve. Mas não se espalhou para os linfonodos próximos, nem para outros órgãos. |
| | IIIB | O tumor cresceu nas paredes da pelve e/ou está bloqueando um ou ambos os ureteres, causando problemas nos rins (hidronefrose). Mas não se espalhou para os linfonodos próximos, nem se espalhou para outros órgãos. |
| | IIIC | O tumor pode ser de qualquer tamanho. Os exames de imagem ou uma biópsia mostram que se espalhou para os linfonodos pélvicos próximos (IIIC1) ou linfonodos para-aórticos (IIIC2). Mas não se espalhou para outros órgãos. |
| IV | | O tumor invadiu a bexiga ou reto ou se disseminou para outros órgãos, como pulmões e ossos. |
| | IVA | O câncer se espalhou para a bexiga ou reto ou está crescendo além da pelve. |
| | IVB | O tumor se espalhou para outros órgãos além da área pélvica, como linfonodos distantes, pulmões ou ossos. |

Fonte: Fonte: Bathla N, Berek JS, Fredes MC et al. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri". Int J Gynecol Obstet 2019;147:279-80

Quando o diagnóstico for de câncer de colo uterino estágio IA1 sem invasão do espaço linfovascular (IELV), o risco de metástase linfonodal corresponde a menos de 1% e a abordagem de manejo inclui conização para mulheres que desejam preservar a fertilidade ou histerectomia extrafascial se a fertilidade não diz respeito ao paciente (36).

Considerando os estádios IA1 com IELV, IA2 e IB1, o tratamento padrão é histerectomia radical e linfadenectomia pélvica bilateral e, para as mulheres que desejam preservar a fertilidade, a traquelectomia radical e a linfadenectomia são opções (37).

Orientação e prognóstico

As recomendações comuns de pós-tratamento incluem a educação dos pacientes sobre os sintomas potenciais, a obtenção do histórico e o exame clínico em intervalos de acompanhamento de rotina. Como as recidivas centrais isoladas são potencialmente curáveis, o acompanhamento clínico após o tratamento é importante. Os pacientes devem ser acompanhados a cada três meses durante os primeiros dois anos, a cada seis meses durante os anos de três a cinco, e depois anualmente. As imagens de rotina não são indicadas. Na revisão sistemática, a doença recorrente assintomática foi detectada através de exame físico (29%-71%), radiografia de tórax (20%-47%), TC (0%-34%) e citologia de cúpula vaginal (0%-17%) (34).

A citologia frequente da cúpula vaginal não melhora significativamente a detecção de recidiva precoce de doenças (34). De acordo com estatísticas da American Cancer Society, a taxa de sobrevivência de cinco anos considerando a Etapa IB é de 80%, Estadio IIA, 63%, Estadio IIB, 58%, Estadio, 30% e Estadio IVA, 16% (38).

Suporte aos pacientes durante o tratamento

Em todas as etapas do diagnóstico e tratamento do câncer cervical, é importante avaliar e tratar adequadamente a dor e outros sintomas. A fim de identificar e prevenir possíveis riscos de infecção, as mulheres submetidas à radioterapia e/ou quimioterapia precisarão de contagens sanguíneas regulares e testes de função

renal e hepática. Além disso, muitos pacientes com câncer apresentam perda de sangue moderada a severa e desnutrição crônica, mas isso pode ser melhorado por uma dieta saudável e pelo fornecimento de suplementos de ferro e folato (39).

Conclusão

O câncer de colo uterino é evitável, no entanto, consiste em um problema de saúde pública global. A Organização Mundial da Saúde (OMS), com o apoio da International Gynecologic Cancer Society (IGCS) e da European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), enfrenta o desafio de eliminá-lo. As metas até 2030 são: vacinação de 90% das meninas de até 15 anos, triagem com testes de alto desempenho em 70% das mulheres de 35-45 anos, tratamento de 90% das mulheres com lesões pré-invasivas ou câncer cervical. Ressalta-se que os profissionais de saúde são responsáveis pela promoção de eventos de conscientização e a sociedade deve estar unida neste propósito.

Referências

1. José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo de útero. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. 2016. 2ª ed.
2. Papanicolaou GN, Traut HF. The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1941;42(2).
3. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987;1(8544):1247-9.
4. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2675-86.
5. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45(15):2640-8.
6. Ministério da Saúde [Internet]. Câncer do colo do útero [cited 2020 Aug 14]. Instituto Nacional de Câncer (INCA) Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-uterio>.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.

8. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah K v. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244–65.
9. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90: Human Papilloma viruses.* Lyon, France: IARC Press, 2007.
10. Sultana F, English DR, Simpson JA, Brotherton JM, Drennan K, Mullins R, et al. Rationale and design of the iPap trial: a randomized controlled trial of home-based HPV self-sampling for improving participation in cervical screening by never- and under-screened women in Australia. *BMC Cancer.* 2014;14:207.
11. Olorunfemi G, Ndlovu N, Masukume G, Chikandiwa A, Pisa PT, Singh E. Temporal trends in the epidemiology of cervical cancer in South Africa (1994–2012). *Int J Cancer.* 2018;143(9):2238–49.
12. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019;393(10167):169–82.
13. Drolet M, Benard E, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565–80.
14. Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG, Castle PE. Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(7):475–87.
15. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16–26 years. *J Infect Dis.* 2009;199(7):926–35.
16. Chatterjee A. The next generation of HPV vaccines: nonavalent vaccine V503 on the horizon. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(11):1279–90.
17. Petrosky E, Bocchini Jr. JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(11):300–4.
18. Committee Opinion No. 641: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e38–43.
19. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e111–30.

20. Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Ministério da Saúde. Quem pode ser vacinado contra o HPV? Available from: <https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/quem-pode-ser-vacinado-contra-o-hpv#:~:text=Meninas%20de%209%20a%2014,%2C%20%20e%20%20meses>.
21. Moura LL, Codeco CT, Luz PM. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in Brazil: spatial and age cohort heterogeneity. *Rev Bras Epidemiol.* 2020;24:e210001.
22. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916):524–32.
23. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(5):321–46.
24. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;320(7):687–705
25. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Plano de Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero. 2010. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero.
26. Santos L, Silvério A dos S, Messoria M. Comparação do Desempenho da Citopatologia Convencional e Citologia em Meio Líquido na Detecção de Lesões: revisão sistemática. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde.* 2014;
27. Stabile SA, Evangelista DH, Talamonte VH, Lippi UG, Lopes RG. Comparative study of the results from conventional cervico-vaginal oncotic cytology and liquid-based cytology. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(4):466–72.
28. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 1999;73(2):177–83.
29. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606–13.
30. Costa MO, Heraclio SA, Coelho A v, Acioly VL, Souza PR, Correia MT. Comparison of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(9):831–8.

31. Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer*. 2005;93(5):575–81
32. Golfetto L, Alves E v, Martins TR, Sincero TCM, Castro JBS, Dannebrock C, et al. PCR-RFLP assay as an option for primary HPV test. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(5):e7098.
33. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008587.
34. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M, Gynecology Cancer Disease Site G. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):528–35.
35. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(1):129–35.
36. Bermudez A, Bhatla N, Leung E. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 2:S88-95.
37. Pareja R, Rendon GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramirez PT. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):574–80.
38. World Health Organization (WHO). *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice*. 2nd ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2014.
39. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):3–10.

Câncer de mama e gravidez: da epidemiologia ao prognóstico

*Eduarda Goldani Rodrigues Peixoto
Eduardo Priesnitz Friedrich
Igor Luiz dos Santos Kessler
Juliana da Silva Uhlmann
Pedro Carlos Fritscher Júnior
Thalia Michele Vier Schmitz
Letícia Zanutelli Fernandes
Jorge Villanova Biazús*

A primeira referência ao câncer de mama (CM) durante o período gestacional data de 1869 [1]. O termo *câncer de mama durante a gravidez* refere-se àquele diagnosticado durante a gestação em si ou até um ano após a ocorrência do parto [1, 2, 3, 4]. Este é um tema comumente abordado pela mídia, especialmente em filmes e séries, normalmente relacionado com um cenário muito complexo, em que sempre se vê mães sofrendo com a decisão de continuar ou de interromper a gravidez; uma confusão de sentimentos em um momento da vida da mulher na qual se espera que a única preocupação seja brindar a nova vida que está por chegar, e não temer pela própria.

O objetivo dessa revisão bibliográfica é trazer, de uma forma sucinta, informações sobre a caracterização da doença e sua epidemiologia – uma vez que se vê o aumento da sua incidência, devido a, principalmente, gravidezes mais tardias [1, 2, 3, 4]. Além disso, foram abordados os tópicos de rastreamento e diagnóstico, nos quais se buscou salientar a apresentação da doença, bem como fornecendo noções sobre os métodos e ferramentas diagnósticas disponíveis e as principais informações encontradas na literatura acerca da aplicação desses com segurança. Aliado a esses tópicos, foram disponibilizadas informações acerca dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença no período gestacional, com vistas a dar suporte ao raciocínio clínico

e ajudar o médico a aumentar ainda mais seu grau de suspeição, quando necessário, a fim de que se consiga realizar o diagnóstico o mais precocemente possível – já que o diagnóstico tardio está diretamente ligado a piores desfechos [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Por fim, são trazidos alguns apontamentos sobre as mais variadas formas de tratamento disponíveis, dando ênfase aos dados que versam sobre segurança e reflexos no feto em consequência de sua realização/administração, terminando com o prognóstico.

Com essas noções sobre o tema, é possível romper algumas lacunas, especialmente para médicos e outros profissionais de saúde que auxiliam no manejo dessas pacientes e não são especialistas da área, mas fazem parte da equipe multiprofissional atuante. O intuito é trazer mais conhecimento e clareza para o manejo correto dessas pacientes, diminuindo um pouco as dúvidas e os obstáculos que estão entre os profissionais e o manejo dessas pacientes, desconstruindo-se a, por muitas vezes única, imagem associada ao quadro – complexa, difícil, triste – a partir do desenho de outra – com possibilidades, esperança e soluções.

Metodologia

Para a construção dessa revisão de literatura, foram utilizadas como bases de dados para pesquisa a Cochrane, Pubmed, Scielo, Embase e Lilacs. De acordo com o tópico a ser abordado (seguindo a divisão de capítulos), foram selecionadas as palavras-chaves pertinentes, utilizadas de forma isolada ou em combinação para a busca de material nas cinco bases de dados. Por vezes, para o mesmo capítulo, o conjunto de palavras-chaves utilizado foi distinto, visando ampliar o número de resultados encontrados em cada uma delas, atendendo às suas especificidades no mecanismo de busca.

Em cada uma delas, foi feita uma primeira análise por título, averiguando-se, dentre os primeiros cinquenta resultados, quais seriam de interesse para o tópico. Os selecionados nessa fase então passavam por uma nova triagem, que consistia na seleção dos melhores artigos, dentre os selecionados na fase anterior, a partir da leitura do seu título e resumo na íntegra. Os materiais selecionados nessa etapa, essencialmente artigos, passavam para a próxima e última etapa, que consistia na leitura na íntegra do material (priorizando-se uma leitura

dinâmica, na qual se dava ênfase à leitura das partes do artigo que faziam referência ao tópico abordado), realizando-se, a partir disso, a escolha definitiva dos artigos que seriam utilizados para a escrita de cada capítulo. Foram somente utilizados materiais nos idiomas português, inglês e espanhol. Além das palavras-chaves, não foram utilizados filtros nas buscas. Especialmente no caso da base de dados da Cochrane, na qual os resultados para a busca são divididos em duas páginas – *Cochrane Trials* e *Cochrane Reviews* - esse processo foi realizado para cada um desses subgrupos de resultados.

O número de artigos que poderiam ser selecionados ao fim de todo esse processo – repetido para a pesquisa realizada em cada uma das bases de dados – foi limitado a 15 fontes por capítulo. Para isso, daqueles que haviam sido selecionados por título e leitura na íntegra do resumo, foram selecionados no máximo 15 artigos com base em qualidade da evidência (revisão sistemática/descritiva > estudo de coorte > estudo caso-controle > série de casos > relato de casos), ano de publicação (mais recentes > mais antigos) e sua utilidade para o tópico em questão. Caso o número de fontes viáveis ao final desse processo tivesse sido inferior a cinco, o processo deveria ser repetido, iniciando-se a análise de títulos dos primeiros cem resultados – em vez de somente os primeiros cinquenta. Detalhes do processo por capítulo encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégia de busca da literatura.

| Capítulo: Caracterização do Câncer de Mama Durante a Gravidez | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|
| Palavras-chaves utilizadas na busca: (Pregnancy OR Pregnancies OR Gestation) AND (breast cancer OR Breast Neoplasm OR breast neoplasms OR Breast tumor OR Breast tumors OR Mammary cancer OR mammary cancers OR Human Mammary Carcinomas OR Human mammary carcinoma OR human mammary neoplasms OR human mammary neoplasms OR Malignant Neoplasm of Breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR breast malignant tumors OR cancer of breast OR cancer of the breast OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas). | | | | | |
| Base de dados | Etapa 1: total de resultados encontrados | Etapa 2: após leitura dos 50 primeiros títulos, foram selecionados: | Etapa 3: após análise dos resumos na íntegra dos materiais selecionados na etapa 2, restaram: | Etapa 4: após análise dos textos na íntegra dos materiais selecionados na etapa 3, restaram: | Etapa 5: seleção de artigos efetivamente utilizados na construção textual |
| Pubmed | 10676 | 26 | 15 | 7 | 5 |
| Cochrane | 8 (<i>Cochrane Reviews</i>) + 461 (<i>Cochrane Trials</i>) | 0 (<i>Cochrane Reviews</i>) + 4 (<i>Cochrane Trials</i>) | 0 (<i>Cochrane Reviews</i>) + 2 (<i>Cochrane Trials</i>) | 0 | 0 |
| Scielo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Embase | 343 | 22 | 13 | 2 | 1 |
| Lilacs | 128 | 18 | 14 | 6 | 1 |
| Observações | Foi utilizado um site como referência para extração de dados epidemiológicos | | | | |

Quadro 1 - Estratégia de busca da literatura (continuação).

| Capítulo: Fatores de Risco e Fatores de Prevenção para o Câncer de Mama Durante a Gravidez | | | | | |
|--|--|--|----------|----------|----------|
| <p>Palavras-chaves utilizadas na busca (Pubmed e Scielo): (((((((((((breast cancer)) OR (breast neoplasm)) OR (breast tumor)) OR (human mammary cancer))) OR (human mammary carcinoma)) OR (breast carcinoma)) OR (breast malignant tumor)) OR (human mammary malignant tumor)) AND (pregnancy) AND (risk factors)) AND (prevention) AND (neoplastic pregnancy hormones)) OR (neoplastic hormones) AND (risk factors for cancer in pregnancy)) OR (risk factors for breast cancer)) OR (risk factors for malignant tumors)) AND (tumor growth in pregnancy).</p> <p>Palavras-chaves utilizadas na busca (Lilacs): pregnancy AND breast Cancer AND risk factors</p> <p>Palavras-chaves utilizadas na busca (Cochrane): pregnancy AND breast cancer AND risk factors AND prevention AND neoplastic pregnancy hormones</p> <p>Palavras-chaves utilizadas na busca (Embase): breast cancer AND pregnancy AND risk factor AND prevention and control</p> | | | | | |
| Base de dados | Etapa 1: | Etapa 2 | Etapa 3: | Etapa 4: | Etapa 5 |
| Pubmed | 23292 | 25 | 12 | 12 | 3 |
| Cochrane | 2 (Cochrane Reviews) + 24 (Cochrane Trials) | 0 (Cochrane Reviews) + 0 (Cochrane Trials) | 0 | 0 | 0 |
| Scielo | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Embase | 7 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Lilacs | 18 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Observações | | | | | |
| Capítulo: Rastreamento e Diagnóstico de Câncer de Mama na Gravidez | | | | | |
| <p>Palavras-chaves utilizadas na busca (Pubmed, Embase e Lilacs): (Breast cancer) AND (pregnancy) AND (screening OR diagnosis).</p> <p>Palavras-chaves utilizadas na busca (Scielo e Cochrane): (Breast neoplasms OR Breast Neoplasm OR Breast Tumors OR Breast Tumor OR Breast Cancer OR Mammary Cancer OR Mammary Cancers OR Malignant Neoplasm of Breast OR Breast Malignant Neoplasm OR Breast Malignant Neoplasms OR Malignant Tumor of Breast OR Breast Malignant Tumor OR Breast Malignant Tumors OR Cancer of Breast OR Cancer of the Breast OR Human Mammary Carcinomas OR Human Mammary Carcinoma OR Human Mammary Neoplasm OR Human Mammary Neoplasms OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas) AND (Pregnancy OR Pregnancies OR Gestation) AND (Diagnosis OR Diagnoses OR Diagnoses and Examinations OR Examinations and Diagnoses OR Antemortem Diagnosis OR Antemortem Diagnoses OR Early detection of cancer OR Cancer Early Detection OR Cancer Screening OR Cancer Screening Tests OR Cancer Screening Test OR Early Diagnosis of Cancer OR Cancer Early Diagnosis OR Mass screening OR Mass Screenings OR Screening OR Screenings)</p> | | | | | |
| Base de dados | Etapa 1: | Etapa 2: | Etapa 3: | Etapa 4: | Etapa 5: |
| Pubmed | 4952 | 21 | 17 | 4 | 4 |
| Cochrane | 3 (Cochrane Reviews) + 164 (Cochrane Trials) | 0 (Cochrane Reviews) + 2 (Cochrane Trials) | 0 | 0 | 0 |
| Scielo | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Embase | 3806 | 14 | 10 | 0 | 0 |
| Lilacs | 77 | 20 | 12 | 2 | 2 |
| Observações | | | | | |

Caracterização e epidemiologia do câncer de mama durante a gravidez

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) [12], o câncer de mama é a neoplasia mais comum e mais letal em mulheres. O câncer de mama associado à gravidez (PABC, do inglês *pregnancy-associated breast cancer*) é aquele que

Quadro 1 - Estratégia de busca da literatura (continuação).

| Capítulo: Tratamento do Câncer de Mama Durante a Gravidez | | | | | |
|--|--|----------|----------|----------|----------|
| Palavras-chaves utilizadas na busca: ((Pregnancy OR Pregnancies OR Gestation) AND (breast cancer OR Breast Neoplasm OR breast neoplasms OR Breast tumor OR Breast tumors OR Mammary cancer OR mammary cancers OR Human Mammary Carcinomas OR Human mammary carcinoma OR human mammary neoplasms OR human mammary neoplasms OR Malignant Neoplasm of Breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR breast malignant tumors OR cancer of breast OR cancer of the breast OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas) AND (Therapeutic OR Therapy OR Therapies OR Treatment OR Treatments)) | | | | | |
| Base de dados | Etapa 1: | Etapa 2: | Etapa 3: | Etapa 4: | Etapa 5: |
| Pubmed | 4901 | 20 | 10 | 8 | 8 |
| Cochrane | 3 (Cochrane Reviews) + 366 (Cochrane Trials) | 15 | 3 | 1 | 1 |
| SciELO | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Embase | 145 | 15 | 2 | 0 | 0 |
| Lilacs | 2861 | 18 | 8 | 2 | 2 |
| Observações | | | | | |
| Capítulo: Prognóstico e Orientações no Geral | | | | | |
| Palavras-chaves utilizadas na busca (Lilacs e Cochrane): ((breast cancer OR Breast Neoplasm OR breast neoplasms OR Breast tumor OR Breast tumors OR Mammary cancer OR mammary cancers OR Human Mammary Carcinomas OR Human mammary carcinoma OR human mammary neoplasm OR human mammary neoplasms OR Malignant Neoplasm of Breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR breast malignant tumors OR cancer of breast OR cancer of the breast OR Breast Carcinoma OR Breast Carcinomas) AND (pregnant woman OR pregnant women OR pregnancy OR gestation OR pregnancies)) AND (Prognoses OR Prognostic Factors OR Prognostic factor). | | | | | |
| Palavras-chaves utilizadas na busca (Pubmed, Embase e SciELO): (Breast cancer) AND (pregnancy) AND (prognosis). | | | | | |
| Base de dados | Etapa 1: | Etapa 2: | Etapa 3: | Etapa 4: | Etapa 5: |
| Pubmed | 1382 | 36 | 20 | 13 | 13 |
| Cochrane | 1 (Cochrane Reviews) + 26 (Cochrane Trials) | 3 | 0 | 0 | 0 |
| SciELO | 7 | 7 | 1 | 0 | 0 |
| Embase | 1090 | 34 | 10 | 2 | 2 |
| Lilacs | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Observações | | | | | |

é diagnosticado durante a gestação ou até um ano pós-parto [5]. Em relação a essa definição – em materiais encontrados na busca de informação para construção de outros capítulos, como é o caso da referência [33], encontrada a partir da estrutura de busca estabelecida para o capítulo de Prognóstico e Orientações no Geral – alguns autores consideram o uso de “câncer de mama na gestação” como um termo adequado para classificar aqueles diagnosticados durante a gestação ou até 5 anos após o parto; todavia, a consideração de até 1 ano após o parto parece efetivamente mais comum na literatura.

Apesar de ser a neoplasia maligna mais comum durante a gestação [13, 14] - entre 0,2 e 2,5% de todos os cânceres de mama são associados à gravidez [15] - o PABC é uma doença rara: estima-se

que uma a cada 3.000 mulheres tenham a gestação complicada por câncer de mama [13]. Entretanto, sua incidência tende a aumentar nas próximas décadas. Os motivos para esse aumento são incertos, mas os dois principais fatores que parecem estar envolvidos são: (1) as mulheres estão engravidando mais tarde (a relação entre gestação precoce e menor risco de desenvolver câncer de mama durante a vida é conhecido na literatura) [16] e (2) a incidência de câncer de mama na população feminina está aumentando [5, 15].

A apresentação clínica dos cânceres de mama em gestantes é similar à apresentação clínica em não gestantes. Estudo [17] com 176 mulheres com idades entre 16 e 39 anos identificou a presença de massa palpável como a apresentação inicial mais comum. Eritema, edema, secreção mamilar e dor mamilar são sintomas menos comuns descritos na literatura. O profissional de saúde deve ficar atento ao interpretar o exame físico e os exames de imagem, de modo a não desprezar achados como massas e galactorrêia devido às alterações fisiológicas que ocorrem nas mamas durante a gestação [18]. Segundo Carvalho *et al.* [14], em geral, a idade média do diagnóstico do câncer de mama durante a gestação é entre 33 e 34 anos, com média da idade gestacional ao diagnóstico do câncer entre a 17^a e a 25^a semanas.

As alterações fisiológicas que ocorrem na mama feminina durante o período gestacional podem dificultar o diagnóstico precoce da doença, aumentando a chance de doença avançada no momento do diagnóstico. Segundo Knabber e Mueller [5], o atraso médio no diagnóstico de PABC é de 2,2 meses comparado com 1,2 meses em não gestantes. Além disso, sabe-se que o câncer de mama mais comum em mulheres jovens é o câncer de mama triplo-negativo (TNBC, do inglês *triple-negative breast cancer*), o qual não tem os marcadores ER, PR e HER, o que resulta em menos opções terapêuticas e, portanto, num pior prognóstico. Ademais, 90% dos cânceres de mama diagnosticados antes dos 40 anos de idade são carcinomas ductais invasivos [13], os quais tendem a ser mais agressivos.

O manejo multidisciplinar é essencial para o sucesso terapêutico, sendo necessário o esforço conjunto de obstetra, oncologista, neonatologista e mastologista. Tendo em vista o estresse psicossocial do diagnóstico de câncer de mama, especialmente

quando associado à gestação, o suporte psicológico de família, amigos e psicólogo também é importante [13].

Fatores de risco e fatores de prevenção para o câncer de mama durante a gravidez

O principal fator de risco para desenvolvimento de CM durante a gestação é a idade tardia da primeira gestação a termo – considerando-se faixas etárias acima dos 35 anos. Mulheres que têm a primeira gestação acima dessa faixa etária possuem maior risco de desenvolver tumores de mama do que nulíparas com a mesma idade, o que se acredita que tenha relação com a estimulação tardia do epitélio mamário. A elevação dos níveis de estrogênio – o que é normal durante a gestação – em períodos mais próximos à menopausa parece estar associado com maior risco de desenvolvimento de CM [19, 20, 21, 22].

Se, por um lado, as gestações tardias parecem oferecer mais risco para desenvolvimento de CM, por outro, as gestações precoces aparentam ter um fator protetivo muito importante, pois se acredita que, em gestantes mais jovens, as alterações hormonais da gravidez – como o nível aumentado de gonadotrofina coriônica humana (hCG) – favoreçam a diferenciação completa do epitélio mamário, diminuindo as chances de neoplasias futuras. Dessa forma, enquanto a gravidez tardia está relacionada a risco consideravelmente maior, mulheres que têm gestações em idades precoces apresentam menor risco de desenvolvimento de cânceres de mama durante a vida toda – ou seja, gestações precoces funcionariam como um fator protetivo que vai além do período restrito à gestação [19, 20, 21, 22]. Em relação a outros fatores protetivos, o estudo de Hou et al., que teve como população sob análise a sociedade nigeriana, [20] demonstrou: menarca precoce (≤ 11 anos), multiparidade (≥ 3), sexarca (≤ 17 anos). Porém, são fatores ainda a serem estudados e melhor avaliados. A multiparidade, por exemplo, é fator comum na sociedade nigeriana – ela pode, talvez, não se tratar de um fator modificador de risco para o desenvolvimento de CM gestacional, mas sim de um fator confundidor; devido a isso, seria interessante a avaliação desse estudo em outros territórios para averiguar sua validade externa.

Além da idade da mulher no momento da gestação, o seu tempo de duração parece ser um fator importante a ser avaliado.

Gestações a termo gerariam efeito protetor ao desenvolvimento de CM, pois se acredita que o maior tempo propicia a completa diferenciação e maturação do tecido mamário. Além disso, observa-se que a amamentação prolongada (>37 meses) cumpre papel similar, mesmo que os dados sejam de um estudo ainda em desenvolvimento [19, 20].

Já, seguindo para análise de fatores que se fazem presentes além do período gestacional, verifica-se, por exemplo, que o histórico familiar de câncer de mama, relacionado especialmente ao compartilhamento de genes BRCA1/BRCA2 mutados, apresenta íntima relação com o desenvolvimento de CM durante a gestação [19, 20]. O estudo de coorte de Hou *et al.* [20] mostrou que 25% dos casos de CM gestacional estavam relacionados a mutações nesses genes, um número significativamente maior do que em CM não-gestacional. A partir disso, observou-se uma interação epigenética, postulando-se que a gestação em pacientes com mutações BRCA1/BRCA2 serviria de gatilho para desenvolvimento do câncer.

O consumo de álcool demonstrou uma associação, embora fraca, com cânceres de mama durante períodos não gestacionais, enquanto que o uso de contraceptivos hormonais parece não ter apresentado associação com câncer de mama em nenhum período específico [20]. História de abortos também parece estar relacionada com um leve aumento de risco para o desenvolvimento de tumores de mama [20, 22].

Outro elemento a se ressaltar é o risco transitório pós-gestação. Alguns autores apontaram a existência de uma relação entre o período pós-parto e maior risco de desenvolvimento de câncer de mama: o risco seria maior nos primeiros 15 anos após o parto e, a partir disso, diminuiria consideravelmente. Já em mulheres que engravidaram aos 35 anos de idade ou mais, esse período de maior risco parece não ter o mesmo “prazo” – estudos demonstram que essas mulheres apresentam risco acentuado de terem câncer de mama não apenas durante os 15 anos pós-gestação, mas sim ao longo de toda a vida [19, 20, 22].

Em relação às pacientes que desenvolvem câncer de mama no puerpério – os 45 dias após o parto –, verificaram-se maiores taxas de mortalidade; dentre as hipóteses que buscam explicar esse achado, estão as de que 1) mulheres no puerpério não costumam

realizar mamografia, o que atrasa o diagnóstico; 2) haja alguma relação com o nível aumentado de insulina circulante e relativa resistência ou com 3) o período transitório de imunossupressão nesse período [19, 20, 21, 22].

Rastreamento e diagnóstico de câncer de mama na gravidez

Durante o período gestacional, não é recomendada a realização de mamografias de rastreamento, exceto na presença de massas palpáveis [23]. Dessa forma, o exame clínico das mamas se torna muito importante. Todavia, sabe-se das alterações fisiológicas que ocorrem nas mamas durante o período gestacional, como hipervascularização, hipertrofia e ingurgitamento [24] – alterações essas que dificultam o exame clínico das mamas. Por esses motivos, a apresentação clínica e o diagnóstico do câncer de mama durante a gravidez tendem a ocorrer mais tardiamente [7, 23, 24, 25, 26, 27], já com tumores de tamanho maior e metástases linfonodais [26]. Assim, o exame clínico deve ser realizado ainda na primeira consulta com o obstetra [26] para, nos próximos encontros, facilitar a percepção das alterações que não são devidas às mudanças fisiológicas – o câncer de mama normalmente se apresenta como uma massa palpável, geralmente indolor; a secreção de sangue pelo mamilo é uma apresentação rara [7, 26]. Sendo assim, uma vez percebida alguma alteração no exame clínico, parte-se para a realização de exames diagnósticos por imagem.

Sobre isso, Amant, F et. al [7], relataram que “o diagnóstico do câncer de mama na gravidez é baseado no exame clínico, histologia, mamografia e ultrassom de mamas, com ou sem o uso de ressonância magnética”.

O uso da mamografia durante a gestação exige algumas considerações. Durante o exame de mamografia, o feto fica exposto a uma radiação de cerca de 0,004 Gy, e acredita-se que anormalidades possam vir a acontecer com uma exposição maior do que 0,05 Gy [26, 27]. Logo, a realização da mamografia com proteção abdominal, que reduz a exposição do feto em 50% [26], não seria prejudicial, ou seria pouco prejudicial, ao feto [7, 24, 27]. Todavia, recomenda-se que seja evitada a sua realização durante o primeiro trimestre de gestação [26]. Além disso, as alterações fisiológicas das mamas dificultam a interpretação do exame, o que reduz a sua

sensibilidade [24]. Outra possibilidade é a realização do ultrassom de mamas, exame com alta sensibilidade e especificidade [7, 23, 26], além de ser seguro, por não envolver o uso de radiação ionizante [23]. Além disso, a ultrassonografia é útil para guiar a realização de uma biópsia por aspiração por agulha fina [24, 25, 26]. Por fim, outra alternativa para o diagnóstico de imagem é a realização de uma ressonância magnética. A indicação é de que deve ser evitada no primeiro trimestre da gestação [24, 26, 27], e só deve ser realizada se for acrescentar informações importantes para a tomada de decisões [26], uma vez que não se sabe qual o efeito da exposição do feto a grandes campos magnéticos [26], e o uso do contraste por gadolínio não é indicado [7, 23, 24, 25, 26, 27]. Ainda, as metástases mais comuns do câncer de mama são no pulmão, ossos e fígado [7, 26], sendo que a avaliação dessas metástases pode ser necessária. Para isso, pode ser utilizado, respectivamente, uma radiografia de tórax com proteção abdominal [7, 26, 27], ressonância magnética ou cintilografia óssea [7, 26, 27], - a cintilografia óssea deve ser evitada e apenas usada quando houver dúvida após a realização da ressonância magnética [7, 26] –, e ultrassom de fígado [7, 26].

Tratamento do câncer de mama durante a gravidez

De uma forma geral, o tratamento para câncer de mama durante a gravidez se dá de forma muito semelhante àquele destinado a mulheres em fase não-gestacional – com base em experiências e estudos feitos a partir dessa população [18, 28]. Ressalvas devem ser feitas em relação às drogas administradas e procedimentos realizados, visando o melhor tratamento para a mãe, como também proteção ao feto, evitando toxicidade e efeitos teratogênicos sobre seu desenvolvimento [1, 2, 3, 4, 18, 28].

Pelas características da doença e pela complexidade do quadro – começando pelas diferenças farmacocinéticas observadas quando administrados os fármacos em mulheres gestantes versus não-gestantes (relacionadas com alterações fisiológicas pertinentes à gestação, como alterações no volume sanguíneo, no metabolismo hepático, no fluxo renal, etc.) [1, 4] –, o manejo deve ser esquematizado contando-se com uma equipe multidisciplinar para que se tente alcançar maior sucesso terapêutico, com cirurgiões especializados, ginecologista, oncologista e também especialista em radioterapia, sempre que possível [29]. Esses profissionais, tendo em vista o

momento da gestação em que foi realizado o diagnóstico, a idade gestacional atual, o estadiamento e questões pessoais da paciente, associando-se com as diretrizes de tratamento para essa neoplasia em mulheres não gestantes, podem planejar a melhor forma de abordagem, visando segurança materna e fetal [1, 2, 15, 18, 28, 29]. Outros pontos importantes a serem averiguados são tamanho e extensão do tumor primário, se há linfonodos regionais envolvidos, quais os receptores que a neoplasia expressa e identificação de mutações específicas [28], que podem servir como guias de manejo. Não existe uma única forma de abordagem, mas sim uma que se direciona mais especificamente para cada caso.

Em casos de diagnósticos mais tardios (a partir do terceiro trimestre), levando-se em consideração um balanço de riscos e benefícios para a saúde materna e fetal, quando possível deve-se induzir um parto ao completar as 35 semanas e somente iniciar o tratamento após o parto [28]. Se o parto for vaginal, esse tratamento pode ser realizado imediatamente após o parto; caso se trate de uma cesariana sem intercorrências, recomenda-se um período de uma semana entre o parto e o início do tratamento [1].

Abordagem cirúrgica

Em pacientes que têm uma doença ainda localizada e menos avançada e que se encontram no primeiro trimestre da gestação, por vezes é recomendada a mastectomia [15] associada à ressecção dos linfonodos axilares do mesmo lado da mama acometida [28], visto que nesses casos a radioterapia adjuvante não pode ser administrada, já que a radiação poderia oferecer riscos para o bebê [4, 28, 29, 30], e adiá-la por períodos superiores a seis meses após a realização da cirurgia não é recomendado para que se alcancem os efeitos desejados [2, 4]. A partir do 2º trimestre, cirurgias com conservação da mama e apenas retirada do tecido neoplásico (abordagem não radical) são mais indicadas para gestantes pois poderiam realizar, sem muito atraso, as radioterapias necessárias, sem risco ao feto [2, 4], sendo também recomendada para pacientes com estágios iniciais da doença (I, II, IIIa) [29].

Além da radioterapia, a quimioterapia também pode ser utilizada como terapia neoadjuvante ou adjuvante aos procedimentos cirúrgicos [1, 4], sendo a principal via de tratamento

sistêmico e constituindo a principal forma de tratamento para casos já metastáticos [28].

A reconstrução mamária, no caso da realização de mastectomia, deve ser realizada no pós-parto para evitar o risco de complicações e também para diminuir o tempo de anestesia, mas não há contraindicação da colocação de expansor tecidual ao fim da mastectomia - não há aumento de morbidade [1, 2, 18], especialmente se realizada durante o segundo trimestre gestacional, visto que é considerado o período da gravidez com menor risco de a gestante ter um aborto espontâneo ou entrar em trabalho de parto [1].

Os procedimentos cirúrgicos podem ser realizados a qualquer momento na gravidez de forma segura [1, 2, 4]. Contudo, é preferível a sua postergação para o segundo trimestre da gravidez pois, além do que já fora citado sobre esse período, aqui o feto já concluiu a organogênese, e também porque no terceiro trimestre se tem maior chance de ocorrência de partos prematuros [18].

Tratamentos sistêmicos

Dentre as várias opções de tratamento sistêmico, tem-se, segundo Tehrani, O. S. [28], “quimioterapia, endocrinoterapia (ET), inibidores do tipo pequena molécula, monoclonais anticorpos contra o crescimento epidérmico humano receptor de fator 2 (EGFR-2), também conhecido como HER2; e fator de crescimento epidérmico humano receptor 3 (EGFR-3), também conhecido como HER3”.

Quimioterápicos

O período mais sensível para a terapêutica medicamentosa é, essencialmente, o primeiro trimestre, no qual ocorre a organogênese [3, 4, 5, 15, 28, 29]. Por isso, dá-se preferência para a utilização de quimioterápicos a partir do segundo trimestre [1, 2, 3, 4, 18], essencialmente posterior às 14 semanas de gestação completas [1], pois a partir desse momento estima-se que o risco de ocorrência de malformações entre populações expostas e não expostas à quimioterapia na vida intrauterina seja equivalente [2, 28].

A doxorubicina (uma antraciclina) e o fluoracil são os agentes quimioterápicos usados no segundo e terceiro trimestres sobre os quais há mais dados disponíveis [28].

O uso de antraciclina e agentes alquilantes no segundo e terceiro trimestres de gestação parece ser seguro [2, 28], assim como a combinação de antraciclina com taxanos [28] – mesmo que alguns autores não recomendem o uso do último, por sua possível relação com malformações fetais [2]. O metotrexato deve ser evitado [1, 18], pois está relacionado com diversas malformações, acometendo sistema cardiovascular, sistema nervoso central, esqueleto e sistema gastrointestinal, além de poder causar morte fetal.

Endocrinoterapia (ET)

Em relação à ET, ela é muito utilizada para tratamento de cânceres de mama metastáticos, mas não é aplicável em gestantes por estar correlacionada com ocorrência de abortos [2, 28], malformação fetal [2, 28] e preocupação relacionada à possibilidade de formação de tumores nas gerações posteriores – o que somente foi visto, até o momento, em estudos animais, mas como não se tem estudos que neguem essa possibilidade em humanos, a precaução continua soberana. Outros agentes que modulam vias hormonais, como análogos e antagonistas do GnRH, não são recomendados durante a gravidez por não se ter certeza da sua eficácia em diminuir os níveis de estrogênio durante a gestação bem como, no caso dos inibidores da aromatase, por exemplo, não haver estudos que demonstrem que tais drogas possam ser administradas com segurança nessa população [28].

Inibidores do tipo pequena molécula

Inibidores do tipo pequena molécula parecem estar associados a baixo peso ao nascer, anormalidades fetais, malformações cardíacas e esqueléticas, especialmente se tratando do inibidor CDk4/6 [28]. Ribociclib foi encontrado no leite materno – em estudos animais – o que alavancou preocupação com essa classe de drogas também durante o período de amamentação [28].

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais, especialmente os anti-HER2, não têm seu uso recomendado durante período gestacional por sua relação direta com problemas de maturação dos rins fetais, já que são órgãos que expressam receptores desse tipo no seu epitélio [1]. Além disso, a administração dessas drogas

está associada com oligodrâmnios e anidrâmnios, como é o caso do Trastuzumab [2, 3, 4]. Raciocínio similar é utilizado para a não indicação de anticorpos anti-PD1 ou anti-PDL-1, visto que a molécula PDL-1 é expressa no tecido placentário [28]. O uso desses deve ser indicado após o término da gestação [4, 28].

Recomendações para o período anterior ao parto para pacientes em tratamento de CM

Para pacientes que estão recebendo algum esquema de tratamento, recomenda-se que esse deve ser encerrado ao se completar 35 semanas de gestação ou três semanas antes da data prevista ao parto [1, 2, 4, 18, 28], com vistas a diminuir os riscos de complicações, especialmente no âmbito hematológico [2, 18, 28]. Além disso, evita-se que a excreção do fármaco seja feita pelo feto já fora do útero, por seu metabolismo renal, o que lhe poderia trazer prejuízos; com esse período de “margem de segurança”, garante-se que a excreção ainda seja feita intrauterina, por vias placentárias [18]. O uso de eritropoietina recombinante humana para casos de anemia induzidas pela quimioterapia está adequado mesmo na população gestante [18].

Recomendações para a amamentação durante o tratamento para CM na gestação

Em relação à amamentação, é recomendado que ela não seja realizada enquanto que a mãe esteja passando por qualquer tipo de terapia sistêmica para o câncer [4, 28], e até, segundo alguns autores, concomitantemente à realização de terapias localizadas [2]. Isso se deve ao fato das drogas serem encontradas no leite materno em altas quantidades, como é o caso dos anticorpos monoclonais – fabricantes inclusive recomendam que a paciente aguarde 10 meses entre a administração da última dose e o início da amamentação [28]. Para todas as drogas, é recomendado um período de repouso entre sua utilização e o início da amamentação, mas não há na literatura informações suficientes que possam guiar com segurança o estabelecimento de períodos adequados [1, 28].

Interrupção da gestação

Em casos muito graves, como de câncer de mama metastático gestacional, em que a abordagem terapêutica precisa ser agressiva e rápida para que se consiga melhorar o prognóstico materno e evitar maior disseminação de metástases (em casos oligometastáticos) e piores índices de mortalidade e morbidade [4, 28], pode ser recomendado o término da gestação [1, 2, 18]. Essa recomendação também pode ser feita em casos menos graves diagnosticados no início da gravidez [4], para manter a saúde da mãe [1, 18]. Entretanto, vale ressaltar que, de forma geral, a interrupção da gravidez não está relacionada com melhor prognóstico [4], e a sobrevida tende a ser a mesma se comparados grupos de mulheres com a mesma faixa etária e mesmo estágio de doença, gestantes e não-gestantes [1, 2, 18]. Além disso, muitos dos tumores não são positivos para a apresentação de receptores para hormônios como progesterona e estrogênio, um argumento muito utilizado para dizer que a gravidez e suas alterações hormonais traziam efeitos deletérios em relação ao desenvolvimento da neoplasia, e que, devido a isso, a gestação deveria ser interrompida [18].

No quadro 2 são apresentadas as principais indicações de tratamento e quais as principais vias que devem ser evitadas, de acordo com o período gestacional em que se faz o diagnóstico/ se visa iniciar algum tipo de intervenção, tendo em vista as informações já explicitadas ao decorrer do capítulo. Informações mais completas acerca de cada item podem ser consultadas ao longo do texto acima.

Quadro 2. Principais indicações de tratamento e quais as principais vias que devem ser evitadas.

| Período gestacional | Principais indicações de via de tratamento | Tratamentos que devem ser evitados |
|---------------------------|---|---|
| Primeiro trimestre | <ul style="list-style-type: none"> • Mastectomia • Ressecção dos linfonodos axilares do mesmo lado da mama acometida. | <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia; • Quimioterapia; • Endocrinoterapia; • Anticorpos monoclonais. |
| Segundo trimestre | <ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia com conservação da mama; • Mastectomia; • Quimioterapia. | <ul style="list-style-type: none"> • Endocrinoterapia; • Anticorpos monoclonais. |
| Terceiro trimestre | <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia. | <ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia de conservação da mama; • Mastectomia; • Endocrinoterapia • Anticorpos monoclonais. |

Prognóstico e orientações no geral

Estudos feitos com o intuito de elucidar o prognóstico do câncer de mama associado à gravidez chegaram a diferentes conclusões a seu respeito. Dentre aqueles que acreditam em um pior prognóstico para esse grupo de mulheres, alguns [6, 31, 32, 33, 34] atribuem à gravidez a formação de um microambiente favorável ao tumor, enquanto que, para outros [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11] o motivo de pior prognóstico deve-se ao atraso no diagnóstico do câncer, especialmente porque as alterações fisiológicas da mama podem dificultar o diagnóstico precoce da doença. Ainda há aqueles que afirmam não haver diferenças entre o grupo de mulheres grávidas e o de mulheres não grávidas com o mesmo tipo tumoral [15, 35, 36, 37], não considerando a gestação como um fator de mau prognóstico para o câncer [5, 15].

Um estudo foi feito por Boudy *et al.* (2018)[36] considerando apenas mulheres com diagnóstico durante a gestação com objetivo de esclarecer se o prognóstico estudado estava sendo enviesado pelo grupo pós-parto, e suas conclusões mostraram não haver diferenças prognósticas em relação ao grupo controle. Essa ideia é corroborada com os estudos de Andrašek *et al.* (2018), Maxwell *et al.* (2019) e Rojas *et al.* (2019). Este ainda propõe, em concordância com Johansson *et al.* (2018), Lee *et al.* (2017) e Wang *et al.* (2019), um pior prognóstico para mulheres diagnosticadas no período de até 12 meses pós-parto que aumenta à medida que o diagnóstico é feito mais perto do parto, e cujo motivo parece estar relacionado a uma maior agressividade tumoral. Essa agressividade, segundo os autores, poderia ter relação com o estadiamento no momento do diagnóstico (classificação TNM), bem como a responsividade hormonal e hiperexpressão de HER2.

Outros autores [6, 10, 31, 32, 34, 36], entretanto, acreditam em uma maior agressividade do tumor de mulheres grávidas a qual é relacionada a um pior prognóstico para esse grupo. O hormônio GH e seu receptor foram indicados como prováveis indutores de maior agressividade [33, 34]. Outros autores defendem a ideia de que o hCG pode ter efeito protetor [6], e associam a gravidez a um período de proteção contra o câncer de mama. Para aqueles que analisaram os grupos de pacientes separadamente, aquelas diagnosticadas no pós-parto apresentaram pior prognóstico em

comparação ao grupo de nulíparas e de mulheres com diagnóstico durante a gravidez [8, 10, 33, 34].

Por fim, os estudos parecem confluir para conclusão de que o diagnóstico do câncer de mama em mulheres em um período logo após o parto prediz um pior prognóstico do que para outros grupos [6, 8, 10, 15, 31, 32, 33, 34, 35]. Quanto àquelas diagnosticadas durante a gestação, os resultados diferem, necessitando que novos estudos sejam feitos para melhor elucidação.

A respeito de desfechos obstétricos de gestantes com diagnóstico de câncer de mama, o parto prematuro induzido em uma menor idade gestacional tende a ter uma maior proporção [5, 10, 11, 35, 37]. Neste grupo de mulheres, complicações como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e descolamento de placenta parecem ter a mesma incidência do que em gestantes sem câncer de mama. Os desfechos no feto e no neonato parecem ser favoráveis, não diferindo da população normal [9, 10, 35].

A assistência a gestantes com câncer de mama deve ser uma tarefa multidisciplinar [7, 10]. O pré-natal dessas mulheres deve ser de gravidez de risco, sendo este um ponto que deveria ser abordado durante a educação médica para um melhor atendimento a essas pacientes [7, 10]. O parto deve ser planejado e cuidadosamente monitorado para eventuais urgências [7]. O parto vaginal parece ser mais favorável para pacientes que precisem continuar o tratamento no pós-parto em virtude de seu menor tempo de recuperação [7, 15].

A conversa sobre o possível interesse de engravidar após o tratamento para o câncer de mama deve ser feita para que as devidas recomendações possam ser feitas, como técnicas de preservação da fertilidade e rastreamento genético para mutações específicas de BRCA [5, 15]. O período que deve ser respeitado entre o final do tratamento e um momento seguro para engravidar não está bem estabelecido, tendo necessidade de que haja novos estudos a respeito para melhores esclarecimentos [5, 33].

Conclusão

O câncer de mama durante a gestação está se tornando cada vez mais uma questão de maior importância, visto que sua prevalência vem aumentando a cada ano, possivelmente associada

às escolhas pessoais e profissionais de mulheres que acabam por ter suas gestações mais tardiamente. Devido a isso, fortalecer fatores protetivos, como prolongar a amamentação, reunir esforços para que se consiga manter uma gestação saudável, e a realização de um parto a termo, faz-se necessário.

Por vezes, o diagnóstico da doença é dificultado nesse período por já se tratar de uma fase em que as alterações nas mamas fazem parte de um processo natural. Sabendo-se disso, salienta-se a importância de um acompanhamento muito próximo e atento dessas gestantes por todos os profissionais de saúde envolvidos com o seu cuidado, visando não deixar passar quaisquer alterações nas mamas que não estão relacionadas aos processos fisiológicos do período.

Nesse manejo, é imprescindível que se dê especial atenção às informações clínicas obtidas. Elas, além de ajudarem a, por exemplo, identificar fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de neoplasia – como um histórico familiar de câncer de mama –, auxiliam de forma a se indicar e se realizar somente os exames complementares estritamente necessários, a partir de um grau de suspeição considerável. Um exame clínico adequado, somado a uma relação médico-paciente fortalecida, auxilia em uma melhora na indicação de exames complementares, evitando uma exposição desnecessária, tanto da mãe quanto do feto, aos riscos relacionados, já que é sabido que vários desses exames apresentam contraindicações em relação a sua aplicação durante o período gestacional. A partir disso, ferramentas como mamografia e ultrassom – com ou sem ressonância magnética – podem ser utilizadas com melhor segurança e com uma certeza de trazerem mais benefícios do que riscos.

Caso seja identificada alguma neoplasia nesse período, a equipe multiprofissional que atua juntamente à gestante deve realizar uma avaliação completa, tendo em vista a análise de uma série de variáveis – como o tipo de tumor, sua extensão, etc. –, para se definir a melhor conduta terapêutica. Essa, por vezes, é bastante semelhante àquela indicada a pacientes não-gestantes, feitas as ressalvas adequadas com intuito de promover mais segurança a mãe e ao bebê. Opções de abordagem cirúrgica, de terapêuticas sistêmicas estão disponíveis; mulheres que passam

por essas intervenções devem ser orientadas quanto ao momento do parto – já que é recomendada uma interrupção da terapia nesse momento – quanto também ao pós-parto, principalmente no que diz respeito à amamentação, a qual não é recomendada.

Como popularmente dito, há luz no fim do túnel para essas pacientes. Cada uma delas precisa ser tratada de acordo com suas especificidades clínicas e pessoais, elaborando-se, a partir disso, as melhores opções de tratamento possível visando um ótimo prognóstico. É possível enfrentar a doença, ter uma gestação completa e sem complicações, com um feto saudável. Diferentemente do que muito se vê na mídia, a terminalidade da gestação é apenas uma opção, mas não necessariamente uma obrigatoriedade para que a gestante possa ter sucesso na sua batalha contra o câncer.

Referências

- [1] Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):570-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61092-1.
- [2] Asgeirsson KS. Pregnancy-associated breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Feb;90(2):158-66. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01035.x.
- [3] Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *Breast J*. 2017 Mar;23(2):200-205.
- [4] Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011 Dec;54(4):546-55.
- [5] Knabben L, Mueller MD. Breast cancer and pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017 Aug 29;32(1):/j/hmbci.2017.32.issue-1/hmbci-2017-0026/hmbci-2017-0026.xml.
- [6] Froehlich K, Schmidt A, Heger JI, Al-Kawlani B, Aberl CA, Jeschke U, Loibl S, Markert UR. Breast cancer, placenta and pregnancy. *Eur J Cancer*. 2019 Jul;115:68-78.
- [7] Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, Beijnen J, Cardoso F, Gentilini O, Lagae L, Mir O, Neven P, Ottevanger N, Pans S, Peccatori F, Rouzier R, Senn HJ,

Struikmans H, Christiaens MR, Cameron D, Du Bois A. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer*. 2010 Dec;46(18):3158-68.

[8] Wang B, Yang Y, Jiang Z, Zhao J, Mao Y, Liu J, Zhang J. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Thorac Cancer*. 2019 May;10(5):1060-1068.

[9] Feng C, Yu D, Qian J. Long-Term Results and Predictors of Survival After Conservative Breast Surgery for Breast Cancer During Pregnancy. *Med Sci Monit*. 2019 Nov 14;25:8587-8594.

[10] Simoes E, Graf J, Sokolov AN, Grischke EM, Hartkopf AD, Hahn M, Weiss M, Abele H, Seeger H, Brucker SY. Pregnancy-associated breast cancer: maternal breast cancer survival over 10 years and obstetrical outcome at a university centre of women's health. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Aug;298(2):363-372.

[11] Gomez-Hidalgo NR, Mendizabal E, Joigneau L, Pintado P, De Leon-Luis J. Breast cancer during pregnancy: results of maternal and perinatal outcomes in a single institution and systematic review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Jan;39(1):27-35.

[12] Estatísticas do Câncer (2018). Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 20 de janeiro de 2021.

[13] Khalil N, Fowler C. Misconceptions surrounding pregnancy-associated breast cancer. *BMJ Case Rep*. 2018 Dec 17;11(1):e226719.

[14] Carvalho, Solange Maria Torchia; Makdissi, F.B.A.; Perina, A.L.F. ; Maciel, M.S. Pregnancy - associated breast cancer: case reports. *Revista Brasileira de Mastologia* , v. 20, p. 86, 2010.

[15] Rojas KE, Bilbro N, Manasseh DM, Borgen PI. A Review of Pregnancy-Associated Breast Cancer: Diagnosis, Local and Systemic Treatment, and Prognosis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Jun;28(6):778-784.

[16] Woods KL, Smith SR, Morrison JM. Parity and breast cancer: evidence of a dual effect. *Br Med J*. 1980 Aug 9;281(6237):419-21. doi: 10.1136/bmj.281.6237.419.

- [17] Vetto JT, Luoh SW, Naik A. Breast cancer in premenopausal women. *Curr Probl Surg*. 2009 Dec;46(12):944-1004.
- [18] Rimes S, Gano J, Hahn K, Ramirez M, Milbourne A. Caring for pregnant patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2006 Nov;33(6):1065-9.
- [19] Monteiro, Denise Leite Maia et al . Fatores associados ao câncer de mama gestacional: estudo caso-controle. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro , v. 24, n. 6, p. 2361-2369.
- [20] Hou N, Ogundiran T, Ojengbede O, Morhason-Bello I, Zheng Y, Fackenthal J, Adebamowo C, Anetor I, Akinleye S, Olopade OI, Huo D. Risk factors for pregnancy- associated breast cancer: a report from the Nigerian Breast Cancer Study. *Ann Epidemiol*. 2013 Sep;23(9):551-7.
- [21] Polyak K. Pregnancy and breast cancer: the other side of the coin. *Cancer Cell*. 2006 Mar;9(3):151-3.
- [22] Gehring C, Siepmann T, Heidegger H, Jeschke U. The controversial role of human chorionic gonadotropin in the development of breast cancer and other types of tumors. *Breast*. 2016 Apr;26:135-40
- [23] Carmichael H, Matsen C, Freer P, Kohlmann W, Stein M, Buys SS, Colonna S. Breast cancer screening of pregnant and breastfeeding women with BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Apr;162(2):225-230.
- [24] DA COSTA, C. L. R; et al. Câncer de mama durante a gestação: revisão bibliográfica. *HU Revista*, v. 31, n. 4, pag 109-114, 2006.
- [25] GALLEGOS-HERNANDEZ, J. F. Abordaje diagnóstico-terapéutico del cáncer de mama asociado con embarazo: actualización. *Cirurgía y Cirujanos*, v. 78, pag 273- 282, 2010.
- [26] Kakoulidis I, Skagias L, Politi E. Pregnancy associated breast cancer (PABC): aspects in diagnosis. *Breast Dis*. 2015;35(3):157-66.
- [27] Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol*. 2005 Dec;16(12):1855-60.
- [28] Tehrani OS. Systemic Treatments in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:115-124.

- [29] Crivellari D, Lombardi D, Scuderi C, Spazzapan S, Magri MD, Giorda G, Berretta M, Veronesi A. Breast cancer and pregnancy. *Tumori*. 2002 May-Jun;88(3):187-92.
- [30] Omranipour R. Surgery for Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:95-99.
- [31] Lee GE, Mayer EL, Partridge A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jun;163(3):417-421.
- [32] Johansson ALV, Andersson TM, Hsieh CC, Jirström K, Cnattingius S, Fredriksson I, Dickman PW, Lambe M. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer*. 2018 Apr 1;142(7):1343-1354.
- [33] Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Nov;160(2):347-360.
- [34] Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev*. 2012 Nov;38(7):834-42.
- [35] Maxwell CV, Al-Sehli H, Parrish J, D'Souza R. Breast Cancer in Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(1):79-85.
- [36] Boudy AS, Naoura I, Salleret L, Zilberman S, Gligorov J, Richard S, Thomassin-Naggara I, Chabbert-Buffet N, Ballester M, Bendifallah S, Darai E. Propensity score to evaluate prognosis in pregnancy-associated breast cancer: Analysis from a French cancer network. *Breast*. 2018 Aug;40:10-15.
- [37] Andrašek I, Alvir I, Beketić-Orešković L. Pregnancy associated breast cancer. *Libr Oncol*. 2018;46(2-3):83-87.

Doença inflamatória pélvica

*Bruno Rabolini
Gabriel Petrolli
Gabriela Viana
Henrique Paz
João Pedro Lubianca
Natália Mainardi
Giovanna Sandi Maroso
Ricardo Francalacci Savaris*

A doença inflamatória pélvica (DIP) é uma síndrome clínica caracterizada por dor pélvica aguda, apesar de algumas mulheres serem assintomáticas (1). A DIP ocorre secundária à ascensão de micro-organismos da vagina para o trato genital feminino superior (útero, tubas uterinas, ovários, peritônio, paramétrio) (2). É uma doença com relevância na prática ginecológica, visto que ocorre frequentemente e pode resultar em dor pélvica crônica, risco aumentado de gravidez ectópica e infertilidade (3). Nesta revisão, a prevalência, os fatores etiológicos e de risco, a avaliação clínica e laboratorial e as formas de prevenção dessa doença serão revistas.

Fatores etiológicos

Em sua forma aguda (< 30 dias de duração), a DIP é causada pela ascensão espontânea de micro-organismos do colo uterino ou da vagina em direção ao endométrio, tubas uterinas e estruturas adjacentes (2). Mais de 85% das infecções são devidas a patógenos cervicais sexualmente transmissíveis, como *Chlamydia trachomatis* (CT), *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Mycoplasma genitalium* (MG) ou micróbios associados a vaginoses bacterianas como *Gardnerella*. Outros agentes etiológicos são compostos por germes respiratórios e entéricos que acabam colonizando o trato genital inferior (2,4), entre eles *Streptococcus* β -hemolítico tipo 2 e *Escherichia coli*.

Entretanto, dados de populações da América Latina não demonstraram essa alta prevalência de CT, NG e MG. A maioria dos casos é uma mistura de bactérias anaeróbicas, aeróbicas com micro-organismos sexualmente transmissíveis (CT e NG). Entre os aeróbicos, temos *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, espécies de *Klebsiella* e espécies de *Gardnerella*, entre os anaeróbios, os peptostreptococcus e espécies de bacteroides (5,6).

Em casos crônicos (>30 dias de duração) a infecção é dada por *Mycobacterium tuberculosis* ou espécies de actinomicetos, no entanto é possível haver DIP subclínica e silenciosa por clamídia por longos períodos de tempo (2).

Prevalência

A prevalência da doença inflamatória pélvica é mais elevada entre mulheres com comportamento sexual ativo, visto que a maior parte dos casos estão relacionados a uma infecção sexualmente transmissível.

Nos países desenvolvidos, a DIP é a doença infecciosa mais prevalente em mulheres, sendo a quinta causa de hospitalização (7). Há, aproximadamente, um milhão de casos de DIP diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos, sendo cerca de um terço dos casos acometendo adolescentes (8).

No Brasil, no entanto, devido à subnotificação e ao subdiagnóstico, os dados epidemiológicos são raros e subestimados. Segundo o Ministério da Saúde, em 2020, houve 23.226 internações por DIP no Brasil (9). Porém, sabe-se que a prevalência de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres sexualmente ativas entre 16 e 23 anos é de 10,7% e 1,5% respectivamente (10).

Fatores de risco

Entre os principais fatores de risco que aumentam a probabilidade de ter DIP, estão a atividade sexual, múltiplos parceiros e parceiros com DSTs prévias. Além disso, a idade e o uso de contraceptivos (dispositivos intrauterinos - DIU e contraceptivos orais) também aumentam o risco de ter a doença. O fato de já possuir histórico de DIP previamente também é fator de risco para novas recorrências.

1. *Atividade sexual*: é o principal fator de risco para DIP. Mulheres abstinentes não correm risco de doença inflamatória pélvica (11);
2. *Parceiros múltiplos*: Um estudo comparou 712 mulheres hospitalizadas por DIP com 2.719 controles (12) e concluiu que ter quatro ou mais parceiros sexuais nos seis meses anteriores aumenta o risco de DIP em 3 a 4 vezes, e fazer sexo com um único parceiro seis ou mais vezes por semana aumentou de 2 a 3 vezes. Outros estudos afirmaram que ter múltiplos parceiros está associado a um aumento da frequência de DIP de 3 a 20 vezes. Mulheres com relacionamentos monogâmicos de longo prazo raramente desenvolvem DIP (13,14);
3. *DST no parceiro*: aproximadamente um terço dos homens com uretrite gonocócica ou clamídia são assintomáticos. Ter um parceiro masculino sintomático (disúria, corrimento uretral) pode aumentar o risco de DIP em uma mulher (15);
4. *Idade*: a DIP ocorre com maior frequência na faixa etária de 15 a 25 anos de idade. A incidência em mulheres com mais de 35 anos é apenas um sétimo em relação às mulheres mais jovens. Isso dá-se porque os patógenos iniciais de DIP (particularmente *C. trachomatis*) estão densamente concentrados entre mulheres adolescentes e jovens adultas, com prevalência em torno de 3 a 5 por cento. Patógenos como *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* são menos prováveis de serem identificados em mulheres na pós-menopausa, nas quais o risco de DIP é muito baixo. Nessas mulheres, é importante considerar diagnósticos alternativos, incluindo câncer de ovário, miomas, diverticulite e câncer colorretal (16-18);
5. *DIP anterior*: aproximadamente uma em cada quatro mulheres com DIP sofrerá recorrência. Em um estudo, um episódio anterior de DIP aumentou o risco de episódios subsequentes de 2 a 3 vezes (13,19);
6. *Método contraceptivo*: A escolha do método contraceptivo pode alterar o risco de infecção pélvica. O papel dos anticoncepcionais orais e dos DIUs é controverso. Já o uso constante de preservativos oferece uma redução significativa do risco.

a. Contracepção de barreira: a contracepção de barreira protege contra DIP. Os preservativos são a forma mais eficaz, evitando mais da metade das infecções gonocócicas endocervicais e por clamídia quando usados corretamente. Um grande estudo sugeriu que o uso correto de preservativo após um diagnóstico de DIP pode diminuir a taxa de sequelas (20-22);

b. Contraceptivos orais: têm uma interação complexa com DIP. Vários estudos mostraram que o seu uso quase dobra a prevalência de infecção por clamídia e gonococo do colo do útero. No entanto, o seu uso tem sido associado a uma redução de metade dos casos de DIP. Entre as usuárias com infecção cervical, a endometrite assintomática é quatro vezes mais comum do que entre as mulheres que não os usam. Assim, as mulheres que usam contraceptivos orais parecem desenvolver DIP quase tão frequentemente quanto outras mulheres, mas têm menos sintomas (23-26);

c. Dispositivo intrauterino e laqueadura tubária: os dispositivos intrauterinos modernos causam pouco ou nenhum aumento no risco de DIP, que fica limitado às primeiras três semanas após a inserção do DIU. Um ensaio metodologicamente limitado sugeriu que a remoção do DIU no contexto de DIP resulta em melhores desfechos clínicos, mas a maioria das diretrizes observa que deixar o DIU no lugar durante o tratamento de DIP aguda com antibióticos é aceitável desde que com acompanhamento rigoroso. O DIU deve, entretanto, ser removido se a melhora clínica demorar mais de alguns dias. Os DIUs de longa permanência têm sido associados à actinomicose pélvica, uma doença rara que pode se apresentar com abscesso local com múltiplas loculações de drenagem e pode cursar com perda de peso e sintomas constitucionais (27-31);

d. Outras condições: Pode ocorrer uma ruptura completa do ecossistema vaginal, em que bactérias anaeróbias assumem predominância sobre as cepas desejáveis de lactobacilos. Esta condição é conhecida como vaginose

bacteriana e afeta 15 a 30 por cento das mulheres americanas, sendo metade assintomática. No geral, a vaginose bacteriana não aumenta o risco de desenvolver DIP, mas o risco fica aumentado com alguns subtipos de vaginose bacteriana diferentes do padrão (32).

Avaliação clínica

Diagnóstico

O diagnóstico de DIP é dificultado pela grande variação na intensidade dos sinais e sintomas e pela falta de um método diagnóstico padrão-ouro para casos leves a moderados (33). A apresentação clínica pode variar entre casos assintomáticos e até de abdômen agudo. A cervicite (inflamação da cérvix uterina) isoladamente não faz parte do contexto de DIP; ela é, entretanto, a porta de entrada para o início da doença (34).

Os padrões-ouro comumente considerados para o diagnóstico são (35):

1. Presença de abscesso tubo-ovariano. A presença de abscesso na tuba uterina, no ovário ou nos anexos uterinos, através de exames de imagem, (ultrassonografia, tomografia ou ressonância), é patognomônico de DIP, na ausência de outra causa que tenha gerado o abscesso, como apendicite, diverticulite. A ausência de abscesso, por outro lado, não afasta o diagnóstico de DIP, pois pode haver apenas uma endometrite.
2. Endometrite. O diagnóstico de endometrite apresenta diferentes definições. A mais aceita é a presença de 5 ou mais neutrófilos na camada subendometrial num aumento de 400 vezes, mais a presença de um ou mais plasmócitos no estroma endometrial, em aumento de 120 vezes (36). A questão central é se a endometrite e a DIP são aspectos diferentes da mesma doença, ou se são entidades clínicas separadas que requerem tratamento diferente e têm prognósticos diferentes (37). Em resumo, a presença de endometrite pode estar presente ou não em pacientes com diagnóstico clínico de DIP e o tratamento medicamentoso pode ou não eliminar as células inflamatórias do endométrio.

Apesar de haver cura clínica da DIP, pode não haver a eliminação das células inflamatórias no endométrio (6,38). A presença, contudo, de endometrite no diagnóstico inicial não afeta os desfechos adversos de infertilidade, recorrência de DIP e a presença de dor pélvica crônica ao longo de 35 meses (39).

3. Achados na laparoscopia. A presença de pus fluindo de dentro das tubas uterinas e a presença de hiperemia são consideradas como diagnósticos de DIP. Contudo, a ausência de hiperemia nas tubas (salpingite), não descarta a presença de endometrite. Além disso, a laparoscopia tem um baixo grau de concordância (índice de kappa = 43%) entre os observadores para o diagnóstico de DIP por laparoscopia (40).

Em vista da falta de um método que possa ser aplicado amplamente para o diagnóstico de DIP, foi utilizado o pensamento contrário para excluir a presença de DIP (41). A ausência de leucocitose (< 10.000 leucócitos/ml) e de leucorreia (<3 leucócitos/campo de grande aumento) em secreção vaginal e valores normais de proteína C-reativa (< 5mg/ml) e da velocidade de hemossedimentação (< 15mm/h) têm uma razão de probabilidades de 0,005 (41). Uma vez afastada outras doenças possíveis, o diagnóstico clínico presuntivo da DIP deve ser feito em mulheres jovens sexualmente ativas, especialmente mulheres com alto risco para doenças sexualmente transmissíveis, que apresentam:

Dor pélvica ou abdominal inferior recente (menos de 30 dias) associado à:

- a) dor à mobilização do colo uterino, ou
- b) dor uterina, ou
- c) dor à palpação de anexos, sem outra causa provável (42).

Mesmo as pacientes com achados mínimos ou sutis devem ser tratadas, uma vez que as consequências potenciais da ausência da terapia são grandes (42,43).

Os seguintes exames auxiliam no diagnóstico de outras doenças ou afastam o diagnóstico de DIP: hemograma (mostrando leucocitose acima de 10.000), exame qualitativo de urina (para excluir infecção do trato urinário), cultura de material do cérvix.

A cultura da cérvix não tem sido utilizada na prática clínica pela demora para se ter os resultados e um resultado negativo não afasta o diagnóstico. A sorologia para sífilis, hepatite B, hepatite C e para o vírus da imunodeficiência humana são preconizados por participarem do grupo de infecções sexualmente transmissíveis.

Em geral, adicionar mais critérios diagnósticos aumenta a especificidade, mas diminui a sensibilidade do diagnóstico. Os seguintes achados adicionais podem ser usados para apoiar o diagnóstico clínico de DIP (42):

- Temperatura oral > 38,3° C;
- Corrimento mucopurulento cervical ou vaginal anormal ou friabilidade cervical;
- Presença de um número abundante de leucócitos (leucócitos) na microscopia salina das secreções vaginais (por exemplo, > 15 a 20 leucócitos por campo de grande aumento ou mais leucócitos do que células epiteliais);
- Documentação de infecção cervical por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* ou *M. genitalium*.

Para mulheres que se submeteram a testes adicionais, certos achados ultrassonográficos, histopatológicos ou laparoscópicos podem ajudar a confirmar o diagnóstico de DIP, embora sua ausência não exclua a possibilidade de DIP (44,45).

Os padrões para o diagnóstico de DIP subclínico ainda precisam ser estabelecidos. Normalmente é diagnosticado retrospectivamente em mulheres que, em última análise, apresentam infertilidade por fator tubário. A DIP subclínica também pode ser identificada acidentalmente em mulheres submetidas à laparoscopia por outras razões.

Exames de rastreamento

O princípio a ser seguido é identificar comportamento de risco e o rastreamento de doenças sexualmente transmissíveis antes que haja a ascensão para o trato genital superior. As recomendações da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA para triagem de clamídia e gonorreia se aplicam a todas as mulheres sexualmente

ativas, incluindo mulheres grávidas, e o rastreamento anual de clamídia e gonorreia é recomendado para todas as mulheres sexualmente ativas com menos de 25 anos e para mulheres com risco aumentado (46).

Nucleic acid amplification tests ((NAATs)

Os testes de amplificação de ácido nucleico (NAATs) tornaram-se o padrão-ouro para detectar infecções por CT e NG porque são mais (≥ 10 -50%) sensíveis do que a cultura. As técnicas de NAATs comumente usadas incluem: reação em cadeia da polimerase, amplificação por deslocamento de fita e amplificação mediada por transcrição. Estes testes podem ser feitos por amostras vaginais ou endocervicais coletadas por profissional de saúde, amostras vaginais auto coletadas pela paciente em ambientes clínicos, ou em amostras de urina. Os swabs vaginais e as amostras de urina para homens parecem ser os mais precisos para a auto-coleta. Resultados negativos não excluem infecções do trato reprodutivo superior, mas um resultado positivo em combinação com um dos critérios mínimos suporta o diagnóstico de DIP (46,47).

ELISA

Além disso, outra ferramenta de rastreamento é a sorologia, com medição de anticorpos para os micro-organismos. O conhecimento atual da imunidade da mucosa e da imunologia de CT sugere que infecções urogenitais e oculares com CT levam à resposta IgG detectável com o uso de ensaios sorológicos apropriados na maioria das infecções confirmadas. Apesar de a sorologia para CT ter um valor diagnóstico limitado, os ensaios sorológicos de CT têm um papel potencial no monitoramento e vigilância, fornecendo uma medida da história de exposição a CT entre os indivíduos testados. Quando aplicadas a amostras apropriadas, tais medidas podem ser úteis para informar a alocação de recursos e possível necessidade clínica, indicando o tamanho da população afetada e o efeito de intervenções baseadas na população, como triagem ou administração em massa de medicamentos (50).

Para gonorreia, não há disponível um teste sorológico adequadamente avaliado para uso em programas de rastreamento (51).

Exame direto à fresco

O exame direto à fresco da secreção vaginal pode ajudar a determinar se a paciente tem infecção concomitante com *Trichomonas vaginalis* ou vaginose bacteriana. Se o corrimento vaginal da paciente não se alterar e não houver leucócitos presentes, o diagnóstico de DIP é menos provável, embora não possa ser descartado (41).

Desempenho dos testes

A sensibilidade e a especificidade, com as respectivas razões de probabilidades estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Desempenho de diferentes testes para o diagnóstico de clamídia e gonorreia, utilizando tecnologia de amplificação de ácido nucleico. Os números podem variar um pouco de acordo com a amostra coletada (urina, swab genital) (52).

| Fabricante | <i>Chlamydia trachomatis</i> | | | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | | |
|------------------|------------------------------|-------|-------------|------------------------------|-------|-------------|
| | Sen | Esp | LR+/- | Sen | Esp | LR+/- |
| Abbott | 92,4% | 99,2% | 115,5/0,076 | 96,9% | 99,7% | 323/0,031 |
| Becton Dickinson | 90,3% | 99,5% | 180,6/0,097 | 92% | 97,3% | 34,07/0,082 |
| Gen-Probe | 94,5% | 99% | 94,5/0,055 | 96,1% | 99,5% | 192,2/0,039 |

Sen: sensibilidade | Esp: especificidade

LR+/-: razão de probabilidade positiva (+) e negativa (-)

Em um estudo baseado no Reino Unido (48,49) que comparou vários ensaios na mesma população, a sensibilidade para detectar uma infecção por clamídia conhecida anteriormente variou de 46% (IgG pELISA mais ensaio medac, medac, Wedel, Germany) a 83% (Pgp3 duplo-antígeno) em mulheres e 40% (SeroCT; Savyon Diagnostics, Ashdod, Israel) a 54% (Pgp3 duplo-antígeno) em homens quando comparado com um diagnóstico prévio de CT por NAATs.

CUSTO DO RASTREAMENTO

O Sistema Único de Saúde (SUS) tem em sua tabela de procedimentos os testes de biologia molecular por captura híbrida para diagnóstico de CT e NG em amostras biológicas (código 02.02.03.099-7) no valor de R\$ 60,00. Além desse, o SUS oferece Pesquisa de Anticorpos EIE anti-clamídia (código 02.02.03.072-5) e Pesquisa de Anticorpos por Imunofluorescência para Clamídia (código 02.02.03.042-3). Os preços são R\$17,16 e R\$ 10,00, respectivamente. Em laboratórios particulares em Porto Alegre, os preços são apresentados no Quadro 2.

Quadro 2. Preços utilizados por laboratórios para investigação de clamídia e gonorreia, usando diferentes métodos.

| | | Laboratório Geyer | Laboratório Mont'Serrat | Laboratório Weinmann | Laboratório Endocrineta |
|---------------------------------------|------------|-------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| PCR^a CT^b | | R\$ 48,66 | R\$ 96 | R\$ 150 | R\$ 145 |
| PCR^a NG^c | | R\$ 48,66 | R\$ 84 | R\$ 260 | R\$ 116 |
| Sorologia CT^b | IgM | R\$ 51,30 | R\$ 69 | R\$ 162 | R\$ 70 |
| | IgG | R\$ 51,30 | R\$ 69 | R\$ 104 | R\$ 70 |
| Sorologia NG^c | IgG | R\$ 51,30 | R\$ 66 | R\$ 478 ¹ | R\$ 130 |

Preços verificados em laboratórios da cidade de Porto Alegre, RS, no mês de fevereiro de 2021.
¹ O laboratório oferecia apenas IgM e IgG juntos, não separados.
^a PCR, Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
^b CT, *Chlamydia trachomatis*
^c NG, *Neisseria gonorrhoeae*

Número necessário rastrear para identificar um caso

Para evitar um caso de Doença Inflamatória Pélvica, devemos rastrear as infecções causadas pelos principais agentes etiológicos, sendo que o número necessário rastrear para evitar um caso causado por *N. gonorrhoeae*, em mulheres de 15 a 49 anos, é de aproximadamente 79; para *C. trachomatis*, em mulheres adolescentes sexualmente ativas, é de 76,3, enquanto que em mulheres com maior risco para infecção, este número cai para 38,3 (53).

Tratamento inicial e custo

O tratamento da DIP deve ser iniciado com um baixo limiar, usando ampla cobertura antimicrobiana empiricamente, cobrindo CT, NG, gram-negativos, gram-positivos e anaeróbios. Adiar o tratamento empírico em dois a três dias pode aumentar o risco de infertilidade e gravidez ectópica em três vezes (42,43).

As taxas de cura clínica e microbiológica são cerca de 90% (54-56). Ademais, além da antibioticoterapia, os pacientes devem ser vacinados contra outras DSTs, (como HBV, HPV), ser aconselhadas sobre a importância do tratamento completo dos antibióticos escolhidos e ser aconselhados a abster-se de atividade sexual até que tenham concluído a terapia. A maioria das mulheres com DIP leve e moderada pode ser tratada com segurança em ambiente ambulatorial (42). A definição de DIP leve e moderada é quando há a ausência de:

- Febre alta, náusea, vômito, dor abdominal intensa (> 5 na escala análogo-visual);
- Abscesso pélvico;
- Dúvida diagnóstica
- Incapacidade de tomar medicamentos orais devido a náuseas e vômitos;
- Gravidez;
- Falta de resposta ou tolerância a medicamentos orais;
- Preocupação com a não adesão à terapia.

Tratamento sugerido para casos leves e moderados (42,54):

- a) ceftriaxona 500mg IM, dose única, com doxiciclina 100 mg 2x/dia por 14 dias; ou
- b) ceftriaxona 500mg IM, dose única, mais 1g de azitromicina VO, repetindo em 7 dias.

Para mulheres que tiveram instrumentação ginecológica nas últimas duas a três semanas, adiciona-se metronidazol (500 mg duas vezes ao dia por 14 dias) para cobertura anaeróbia. Clindamicina 450 mg por via oral a cada seis horas é uma alternativa. Também adiciona-se metronidazol para mulheres com infecção documentada por *T. vaginalis* ou vaginose bacteriana. De

outra forma, não se inclui rotineiramente a cobertura anaeróbia para mulheres com DIP leve a moderado, dada a falta de benefício demonstrado para a cura clínica (54).

O tratamento mais custo efetivo, pela comodidade posológica e pelo valor, seria Ceftriaxona 500mg IM + 1 g de azitromicina, repetido em 1 semana, se houver melhora clínica em 48 h. O valor desse tratamento é de R\$ 38,08. Pelo SUS, esse mesmo tratamento custa R\$ 17,72 (Quadro 3).

Quadro 3. Preços de medicamentos utilizados para o tratamento da Doença Inflamatória Pélvica, em farmácias populares e no Sistema Único de Saúde (valores com base em fevereiro/2021).

| Medicamento | Valor unitário (R\$) | Núm. necessário | Total |
|---------------------|----------------------|-----------------|--------|
| Farmácia popular | | | |
| Doxiciclina 100 mg | 1,4 | 28 | 39,20 |
| Azitromicina 500 mg | 5,53 | 4 | 22,12 |
| Metronidazol 400 mg | 0,35 | 28 | 9,80 |
| Clindamicina 300 mg | 1,93 | 112 | 216,16 |
| Ceftriaxona 1000 mg | 15,95 | 1 | 15,95 |
| Farmácia SUS | | | |
| Doxiciclina 100 mg | 0,49 | 28 | 13,72 |
| Azitromicina 500 mg | 1,68 | 4 | 6,72 |
| Metronidazol 400 mg | 0,13 | 28 | 3,25 |
| Ceftriaxona 500 mg | 11,00 | 1 | 11,00 |

Tratamento ou rastreamento universal

O custo para o rastreamento de DIP depende da detecção de *Neisseria gonorrhoeae* (NG) e de *Chlamydia trachomatis* (CT) em mulheres jovens sexualmente ativas. Sendo assim, se o Número Necessário para Rastrear é em torno de 79 para NG e de 76,3 para CT (e o pagamento do rastreamento pelo SUS de R\$ 60), seriam gastos R\$ 4.740 para identificar um caso CT/NG que poderia evoluir para DIP, sem contar com os casos falsos positivos e falsos negativos. Para o tratamento de 79 pacientes

com suspeita de CT/NG, poderia ser dado 2g de azitromicina para tratar CT/NG DIP) (42,54). Com isso, seriam gastos R\$17,72 x 79 pacientes = R\$1.399,88.

Já para um rastreamento no ramo privado, a discrepância entre os valores é ainda maior, favorecendo um tratamento empírico sob um rastreamento da população.

Conclusão

A DIP é uma síndrome clínica que todos os médicos devem estar cientes no diagnóstico diferencial. O limiar para o tratamento deve ser baixo para evitar as sequelas a longo prazo. A prevenção da DIP está relacionada com a mudança do comportamento de risco e o tratamento precoce de casos suspeitos de CT/NG, vaginose e tricomoníase, evitando a ascensão de bactérias para o trato genital superior.

Referências

- 1 Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2018; 29: 108-14.
- 2 Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 2039-48.
- 3 Mitchell C, Prabhu M. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 793-809.
- 4 Ford GW, Decker CF. Pelvic inflammatory disease. *Dis Mon* 2016; 62: 301-5.
- 5 Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, et al. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 170-8.
- 6 Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MIA, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 53-60.
- 7 Scheer IO, Lira JA, Legatti JN, et al. Abordagem da doença inflamatória pélvica: uma revisão de literatura/ Pelvic inflammatory disease approach: a literature review. *Brazilian Journal of Health Review* 2021; 4: 169-87.
- 8 Greydanus DE, Bacopoulou F. Acute pelvic inflammatory disease. *Pediatr Med* 2019; 2: 36.
- 9 Website. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih>
- 10 Piazzetta R, Carvalho NS, Andrade RP. Prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoea infections in sexual actives young women at a southern Brazilian city. *Revista Brasileira de* 2011. https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032011001100002&script=sci_arttext.

- 11 Leichter JS, Chandra A, Aral SO. Correlates of self-reported pelvic inflammatory disease treatment in sexually experienced reproductive-aged women in the United States, 1995 and 2006-2010. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 413-8.
- 12 Lee NC, Rubin GL, Grimes DA. Measures of sexual behavior and the risk of pelvic inflammatory disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1992; 37: 151.
- 13 Flesh G, Weiner JM, Corlett RC, Boice C, Mishell DR, Wolf RM. The intrauterine contraceptive device and acute salpingitis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1979; 135: 402-8.
- 14 Kreisel K, Torrone E, Bernstein K, Hong J, Gorwitz R. Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age - United States, 2013-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 80-3.
- 15 Eschenbach DA, Buchanan TM, Pollock HM, et al. Polymicrobial etiology of acute pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1975; 293: 166-71.
- 16 Weström L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 880-92.
- 17 Jackson SL, Soper DE. Pelvic inflammatory disease in the postmenopausal woman. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7: 248-52.
- 18 Forslin L, Falk V, Danielsson D. Changes in the incidence of acute gonococcal and nongonococcal salpingitis. A five-year study from an urban area of central Sweden. *Br J Vener Dis* 1978; 54: 247-50.
- 19 Weström L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 707-13.
- 20 Eschenbach DA, Harnisch JP, Holmes KK. Pathogenesis of acute pelvic inflammatory disease: role of contraception and other risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 838-50.
- 21 Ness RB, Randall H, Richter HE, et al. Condom use and the risk of recurrent pelvic inflammatory disease, chronic pelvic pain, or infertility following an episode of pelvic inflammatory disease. *Am J Public Health* 2004; 94: 1327-9.
- 22 Gavin L, MacKay AP, Brown K, et al. Sexual and reproductive health of persons aged 10-24 years - United States, 2002-2007. *MMWR Surveill Summ* 2009; 58: 1-58.
- 23 Louw WC, Austin H, Perlman J, Alexander WJ. Oral contraceptive use and the risk of chlamydial and gonococcal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 396-402.
- 24 Rubin GL, Ory HW, Layde PM. Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 630-5.
- 25 Ness RB, Keder LM, Soper DE, et al. Oral contraception and the recognition of endometritis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 580-5.
- 26 Wølner-Hanssen P, Svensson L, Mårdh PA, Weström L. Laparoscopic findings and contraceptive use in women with signs and symptoms suggestive of acute salpingitis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 233-8.
- 27 Lee NC, Rubin GL, Borucki R. The intrauterine device and pelvic inflammatory disease revisited: new results from the Women's Health Study. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 1-6.

- 28 Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000; 356: 1013-9.
- 29 Altunyurt S, Demir N, Posaci C. A randomized controlled trial of coil removal prior to treatment of pelvic inflammatory disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003; 107: 81-4.
- 30 Lee YC, Min D, Holcomb K, Buhl A, DiMaio T, Abulafia O. Computed tomography guided core needle biopsy diagnosis of pelvic actinomycosis. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 318-23.
- 31 Hall V, Talbot PR, Stubbs SL, Duerden BI. Identification of clinical isolates of actinomyces species by amplified 16S ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3555-62.
- 32 Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 761-9.
- 33 Simms I, Warburton F, Weström L. Diagnosis of pelvic inflammatory disease: time for a rethink. *Sex Transm Infect* 2003; 79: 491-4.
- 34 Brun J-L, Graesslin O, Fauconnier A, et al. Updated French guidelines for diagnosis and management of pelvic inflammatory disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 134: 121-5.
- 35 Jaiyeoba O, Soper DE. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; 2011: 753037.
- 36 Kiviat NB, Wølner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 167-75.
- 37 Ross JDC. What is endometritis and does it require treatment? *Sex Transm Infect* 2004; 80: 252-3.
- 38 Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Douching and endometritis: results from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 240-5.
- 39 Haggerty CL, Ness RB, Amortegui A, et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 141-8.
- 40 Molander P, Finne P, Sjöberg J, Sellors J, Paavonen J. Observer agreement with laparoscopic diagnosis of pelvic inflammatory disease using photographs. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 875-80.
- 41 Peipert JF, Boardman L, Hogan JW, Sung J, Mayer KH. Laboratory evaluation of acute upper genital tract infection. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 730-6.
- 42 Workowski KA, Bolan GA, CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1-137.
- 43 Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 419-28.
- 44 Revzin MV, Mathur M, Dave HB, Macer ML, Spektor M. Pelvic Inflammatory Disease: Multimodality Imaging Approach with Clinical-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2016; 36: 1579-96.
- 45 Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 37-43.

- 46 Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician* 2019; 100: 357-64.
- 47 Pillay J, Moore A, Rahman P, et al. Screening for chlamydia and/or gonorrhoea in primary health care: protocol for systematic review. *Syst Rev* 2018; 7: 248.
- 48 Wills G, Horner P, Reynolds R, et al. Pgp3 antibody enzyme-linked immunosorbent assay, a sensitive and specific assay for seroepidemiological analysis of *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 835-43.
- 49 Horner PJ, Wills GS, Righarts A, et al. *Chlamydia trachomatis* Pgp3 Antibody Persists and Correlates with Self-Reported Infection and Behavioural Risks in a Blinded Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11: e0151497. 50 Woodhall SC, Gorwitz RJ, Migchelsen SJ, et al. Advancing the public health applications of *Chlamydia trachomatis* serology. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: e399-407.
- 51 Koransky JR, Jacobs NF. Serologie Testing for Gonorrhoea. *Sexually Transmitted Diseases*. 1977; 4: 27-31.
- 52 Gaydos CA, Cartwright CP, Colaninno P, et al. Performance of the Abbott RealTime CT/NG for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3236-43.
- 53 Meyers DS, Halvorson H, Luckhaupt S, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 147: 135-42.
- 54 Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, Duarte RV, Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8: CD010285.
- 55 Walker CK, Kahn JG, Washington AE, Peterson HB, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease: metaanalysis of antimicrobial regimen efficacy. *J Infect Dis* 1993; 168: 969-78.
- 56 Dodson MG. Antibiotic regimens for treating acute pelvic inflammatory disease. An evaluation. *J Reprod Med* 1994; 39: 285-96.

Endometriose e câncer de ovário: uma revisão

*Affoue Prisca Michelle Stanislas Yao
Eduardo Castelli Kroth
Graziella Nunes Peixoto
Juliane Leticia Miranda Cruz
Morgana Lourenço de Souza Carvalho
Yasmine Massaro Carneiro Monteiro
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Márcia Luiza Montalvão Appel Binda*

A endometriose é uma doença ginecológica benigna caracterizada pela presença de tecido endometrial (glândulas e estroma) fora da cavidade uterina, frequentemente em ovários, tubas, corpo uterino e peritônio (1). Acomete mulheres em idade reprodutiva com uma prevalência em torno de 10-15%. Fatores genéticos, imunes e hormonais estão envolvidos na patogênese da doença. Embora a etiologia não seja completamente esclarecida, a hipótese relacionada à menstruação retrógrada segue acreditada. O quadro clínico é bastante diverso, podendo estar relacionado a dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade. O diagnóstico é baseado na sintomatologia, achados de exame físico e de imagem (ressonância magnética ou ecografia transvaginal com preparo intestinal), além da videolaparoscopia ginecológica. O tratamento é pautado por algumas divergências na literatura, podendo ser medicamentoso, cirúrgico ou combinado (1, 2).

Apesar de ser uma doença benigna, a endometriose está associada a características de doenças malignas, no que se refere ao potencial proliferativo e infiltrativo, além de estar relacionada com alguns subtipos de neoplasias malignas de ovário, como os carcinomas de células claras, os carcinomas endometrioides e outras doenças neoplásicas (3, 4).

Determinados processos envolvidos com a fisiopatologia da endometriose, como o ambiente pró-oxidativo resultante da presença de íons ferrosos no tecido endometrial ectópico, assim

como menarca precoce, nuliparidade e ciclos menstruais repetidos e não bloqueados, também estão presentes na predisposição ao câncer de ovário (5). Nesse contexto, discute-se sobre o benefício do rastreamento nessas pacientes e seu impacto na prevenção e prognóstico (6, 7).

Endometriose, câncer de ovário e subtipos

A patogênese da endometriose é multifatorial, envolvendo tecido endometrial ectópico, suscetibilidade genética, fatores hormonais e fatores imunológicos locais. Caracteriza-se por um ambiente inflamatório crônico resultante da implantação e crescimento do endométrio em local diverso ao da cavidade uterina, gerando fibrose e aderências (1, 2, 8, 9).

A conexão entre endometriose e câncer de ovário vem sendo estudada há muitas décadas, mas a sua relação ainda não é totalmente esclarecida. Estudos caso-controle demonstraram que mulheres que apresentam endometriose têm um aumento significativo no risco de desenvolver câncer de ovário. Além disso, foi sugerido possível aumento de risco para o desenvolvimento de outras malignidades, como linfomas não Hodgkin, melanoma e câncer de mama, nas pacientes com endometriose (10, 11).

Deve-se ressaltar que existem características compartilhadas entre a endometriose e as neoplasias malignas: proliferação celular desorganizada, capacidade de escapar da apoptose, neovascularização, capacidade de implantação em local distante de seu tecido original, doença progressiva, expressão anormal de genes específicos e atipias (3, 10). Esses achados compartilhados, tornam, inclusive, o diagnóstico diferencial, entre essas duas entidades, um pouco mais complexo.

Os tumores de ovário são divididos em duas grandes categorias: tipo I, que incluem os carcinomas serosos de baixo grau, endometrioides, células claras, mucinosos e o tumor de Brenner; tipo II, representado pelos carcinomas serosos de alto grau, tumores mesodérmicos mistos e carcinomas indiferenciados. Os de tipo I são os observados em pacientes com endometriose. São menos agressivos, com exceção dos tumores de células claras, e são diagnosticados em estágios iniciais. (10, 11). A estreita semelhança entre seus perfis genéticos e moleculares fortalece

a presença dessa relação (3, 4, 11, 12). Ao contrário, isto não é observado no carcinoma seroso de baixo grau (10, 11).

Risco de câncer de ovário relacionado à endometriose

A incidência bruta de carcinoma de ovário em pacientes com endometriose é estimada entre 0,7% e 2,5%, superior à incidência na população geral (1,4%) (13, 14, 15). Esses achados são consistentes nas populações de diferentes países (5). Se considerarmos pacientes na pré e pós menopausa, o risco de transformação maligna varia de 1% nas primeiras (16) a até 2,5%, nas segundas (13, 17). Em um estudo com mulheres na pós menopausa, 35% possuíam variações de metaplasia, hiperplasia, atipia e carcinoma endometriode surgindo da endometriose ovariana (18). Uma hipótese que justificaria essa correlação é que a endometriose pode representar uma transição de uma forma de doença benigna para uma doença maligna (endometriose - endometriose atípica) (10).

Mulheres com endometriose têm um risco três vezes maior de desenvolver carcinoma de células claras e duas vezes maior de desenvolver carcinoma endometriode (19). Mulheres com carcinoma de ovário associado a endometriose (EAO) são mais jovens e apresentam doença com melhor prognóstico quando comparadas às mulheres com carcinoma de ovário, não relacionado a endometriose (N-EAO). Não é claro, no entanto, que a endometriose tenha papel prognóstico e sim, que o diagnóstico precoce da doença parece impactar na melhor sobrevida (5, 20).

Achados moleculares

Os tumores ovarianos tipo 1 representam 25% dos casos de carcinoma de ovário e, com exceção aos carcinomas de células claras, costumam ser menos agressivos. Esses tumores estão tipicamente associados a mutações em genes como KRAS, PTEN, CTNNB1 e outros e, raramente estão associados a mutações no gene TP53. Os tumores tipo 2 correspondem aos outros 75%, e costumam ser mais agressivos, com um grau histológico mais elevado e associados a mutações do gene TP53 (21).

O carcinoma endometriode e o carcinoma de células claras são tumores derivados de células progenitoras, que se diferenciam em uma linhagem de células secretoras (dando origem ao carcinoma

endometriode) ou em uma linhagem de células ciliadas (originando o carcinoma de células claras) (21, 22). Esses dois tipos histológicos apresentam alterações moleculares similares entre si, não tendo sido encontrada nenhuma mutação recorrente específica não compartilhada (22). Apesar disso, eles continuam sendo entidades clínicas e biológicas distintas, o que pode ser atribuído à regulação epigenética, através de ativação ou de silenciamento de genes (23).

Os receptores de estrogênio e progesterona têm um papel importante na proliferação e apoptose das células neoplásicas ovarianas e acredita-se que a expressão diferencial dos receptores de estrogênio (RE) possa ter um papel na apresentação clínica desses tumores. Em relação ao carcinoma de células claras, estudos observaram uma perda significativa da expressão de RE β e RE γ , enquanto o RE α praticamente não foi detectado nesses tumores (22). Já o carcinoma endometriode apresenta uma alta expressão de RE α e RE β como resultado de mecanismos de metilação e acetilação. Na endometriose, o RE β está hipometilado e a hiperexpressão desse receptor é associada a um estado de hiperestrogenismo. Este fato pode justificar a transformação maligna do carcinoma endometriode de ovário (23). A presença de ER α é considerada um marcador prognóstico positivo para o carcinoma endometriode, pois estudos reportaram maior sobrevida de pacientes com tumores associados a receptores hormonais, o que é parcialmente explicado por uma maior resposta ao tratamento hormonal (22).

As principais alterações envolvendo o carcinoma de células claras são mutações nos genes ARID1A e PIK3CA. O primeiro está associado com a expressão da proteína BAF250a, um componente do complexo proteico SWI-SNF que está envolvido no controle da proliferação celular e supressão tumoral. Mutações no ARID1A, com consequente redução da expressão da BAF250a, estão presentes em 47% a 57% desses tumores (20). Essa alteração parece estar envolvida em eventos iniciais da transformação maligna da endometriose em câncer de ovário, sendo então um marcador de instabilidade genômica, visto que essa mutação foi encontrada em lesões pré-neoplásicas (24). As mutações no PIK3CA estão associadas com a desregulação da fosfatidilinositol-3-cinase e a ativação da via AKT, resultando em aumento da proliferação celular, sobrevivência e invasão tecidual das células neoplásicas. Estas mutações estão presentes em 30% a 50% dos carcinomas de células claras (20).

Carcinomas ovarianos endometrioides costumam ocorrer em pacientes mais jovens, ser detectados em estádios mais iniciais e ocorrer simultaneamente com carcinomas do endométrio. Acredita-se que essa apresentação clínica de tumores de ovário e endométrio síncronos é decorrente de uma carcinogênese comum, ainda a ser esclarecida (22). As principais alterações moleculares envolvendo essas neoplasias são mutações nos genes CTNNB1 (31% a 53%), PIK3CA (15% a 40%), ARID1A (30%) e PPP2R1A (7% a 16%) (20).

Lesão precursora

A endometriose, em sua forma atípica, é considerada precursora do câncer de ovário (25). Caracteriza-se pela presença de células com núcleos grandes, hiper cromáticos, com razão núcleo-citoplasma aumentada e proliferação. Achados esses também vistos na hiperplasia atípica e neoplasia intraepitelial do endométrio que se constituem, também, em lesões precursoras (21). Células malignas apresentam instabilidade genômica, bem como a endometriose, em que se demonstra alterações genéticas adquiridas somaticamente. Tal propriedade pode resultar em expansão clonal de células anormais geneticamente. Outras características que compartilham são a capacidade de invasão, adesividade e o potencial metastático (21, 26). Além disso, foi observado uma continuidade morfológica entre a endometriose e o carcinoma associado (20).

Acredita-se que no interior dos cistos endometrióticos e também no fluido peritoneal de pacientes com endometriose, ocorra um microambiente de stress oxidativo induzido pelo acúmulo de sangue, ferro, hemoglobina (hb) e ferritina, resultante do sangramento menstrual periódico visto também no endométrio ectópico. Nesse ambiente existem espécies reativas de oxigênio (ROS) induzidas por ferro, como também citocinas inflamatórias e quimiocinas (24). Considera-se que o excesso de ferro e outros componentes seja decorrente da insuficiência no processo de lise, função exercida pelos macrófagos. Em pacientes com endometriose, esta via de depuração pode ser primariamente defeituosa ou resultante da insuficiência ou inabilidade dos macrófagos em lidar com grandes quantidades de ferro e hb (25). O excesso de stress oxidativo gerado como consequência do desbalanço entre a grande produção de ROS e a insuficiência de barreiras antioxidantes está implicada na progressão

endometriose-endometriose atípica e carcinoma. Outrossim, estima-se que as células endometrióticas possuem mecanismos que funcionam em prol da regulação do excesso intracelular de ROS, como a enzima heme-oxigenase-1, que é expressa em endométrio ectópico. Essa capacidade aumentada de resistir ao dano oxidativo faz com que a célula adquira uma propriedade citoprotetora, em que torna-se mais resistente à apoptose. Devido a esse obstáculo, a morte celular, os danos ao DNA, a aneuploidia, a instabilidade genética e as mutações convergem para uma potencial via de carcinogênese. Portanto, explorar tais mecanismos supracitados é imprescindível para a compreensão da relação entre endometriose e câncer de ovário (24,25).

Manejo de pacientes com endometriose - reduzindo o risco

Na tentativa de esclarecer o achado apresentado por alguns estudos de que pacientes com EAOc têm um melhor prognóstico de que as pacientes N-EAOc, Paolo Vercellin e col. (22), em um estudo de revisão sobre o assunto, não encontraram fortes evidências que suportem essa hipótese. Não foi demonstrado maior tempo livre de doença ou de sobrevida global. O fato das pacientes com EAOc, muitas vezes, apresentarem sintomas relacionados à endometriose, sendo submetidas a um processo de investigação ginecológica mais extenso, faz com que suas chances de detectar precocemente o câncer de ovário aumentem, e isso pode ser um fator confundidor de prognóstico. Assim, essas mulheres acabam apresentando doença de baixo grau, de menor estadiamento e com maior probabilidade de abordagem cirúrgica completa. Portanto, a endometriose pode não ser um fator independente de prognóstico (5, 22).

Embora a endometriose aumente o risco de desenvolvimento de câncer de ovário, é uma condição benigna e a extensa maioria das mulheres não irá progredir para a doença (5, 6, 26). Isto torna claro a necessidade de estabelecer critérios para identificar pacientes de maior risco e adotar medidas de monitorização, tratamento e aconselhamento (26).

A salpingo-forectomia bilateral, considerada o tratamento definitivo da endometriose, reduz a mortalidade por câncer de ovário por conceito. Mas não é racional e aconselhável que se

indique esse procedimento a todas as mulheres com endometriose, especialmente àquelas em idade reprodutiva e com desejo de engravidar (22, 26). Estudos realizados com mulheres na peri e pós-menopausa não conseguiram demonstrar, especialmente na presença de endometrioma, qual a estratégia é mais efetiva, monitoramento clínico ou remoção cirúrgica dos ovários. Quando os endometriomas possuem histologia típica e são de até 5 cm, conforme Paolo Vercellin e col. (22), qualquer uma das condutas pode ser adotada. Já os benefícios de monitoramento e rastreamento em mulheres com endometriose mas assintomáticas não foram devidamente estudados, sendo ainda desconhecidos (22).

Uma vez que ainda não se encontrou marcadores laboratoriais e clínicos que indiquem um maior risco de desenvolvimento de câncer ovariano pela endometriose e que a salpingo-ooforectomia bilateral não deva ser utilizada como um método profilático em âmbito populacional (5, 22, 26), os autores Farr R. Nezhat e col. (26) sugerem que é preciso discutir e esclarecer os riscos e benefícios das medidas preventivas, como cirurgia e bloqueio hormonal para prevenção, com as pacientes que apresentam determinados critérios que aumentam os riscos para o desenvolvimento de EOAC (5, 22, 26). Os sinais de possível aumento de risco seriam: endometriose de longa data, endometriose diagnosticada na juventude, pacientes com endometriomas e endometriose associada com infertilidade. O monitoramento das mulheres que escolhem não fazer a cirurgia deve ser feito de forma rigorosa, com periódicos exames de ultrassom vaginal, e, quando possível, exame de ressonância magnética, para a detecção de qualquer mudança de características nos endometriomas que possam indicar malignidade, como aparecimento de nódulos murais, aumento de tamanho, aparecimento de projeção papilares, alterações na vascularização (22, 26).

Apesar de haver uma associação entre endometriose e EOAC, o rastreamento não é recomendado, pois a endometriose não é considerada uma lesão pré maligna. Não existem evidências indicando que a remoção profilática das lesões endometrióticas reduzam o risco de EOAC (27). Todavia, o uso de anticoncepcional oral é recomendado, visto que diminui o risco geral de câncer de ovário em todas as usuárias (28, 29, 30).

Conclusão

Embora a endometriose não possa ser considerada como um fator independente de prognóstico, sabe-se que as mulheres com endometriose têm um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de ovário (6, 7, 19, 25). E, ainda que os processos que relacionam essas duas condições não estejam amplamente desvendados e não se tenha métodos mais definidos para o rastreamento e acompanhamento (5, 26), as mulheres com endometriose devem ser informadas sobre esse aumento de risco. Além disso, devem ser discutidos os fatores que estão relacionados com esse aumento, como diagnóstico precoce, longa data de diagnóstico, presença de endometriomas, o não uso prolongado de contraceptivo oral, nuliparidade e histórico familiar. Como também, os riscos e benefícios envolvidos na realização de cirurgias e tratamento hormonal.

Referências

1. VIEIRA, G. C. D.; SILVA, J. A. C. da; PADILHA, R. T.; PADILHA, D. de M. M. Endometriosis: causes, implications and treatment of female infertility through assisted reproduction techniques. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 10, p. e6859109128, 2020.
2. CARDOSO, Jéssica Vilarinho et al. Epidemiological profile of women with endometriosis: a retrospective descriptive study. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant. Recife*, v. 20, n. 4, p. 1057-1067, Dec. 2020.
3. Working group of ESGE, ESHRE, and WES, Saridogan E, Becker CM, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma. *Gynecol Surgery*, vol. 14, n. 1, p. 27, 2017.
4. BARRETA, Amílcar. Carcinomas de ovário associados à endometriose: expressão de marcadores proteicos de terapia alvo e prognóstico. 2018. 1 recurso online (162 p.). Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/331545>>. Acesso em: 3 set. 2018.
5. KOBAYASHI H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct;14(5):378-82.
6. KIM HS, KIM TH, CHUNG HH, SONG YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Apr 2;110(7):1878-90.

7. KIM HS, KIM MA, LEE M, SUH DH, KIM K, NO JH, CHUNG HH, KIM YB, SONG YS. Effect of Endometriosis on the Prognosis of Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Two-Center Cohort Study and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2738-45.
8. BENTO, P. A. S.; MOREIRA, M. C. N. A experiência de adoecimento de mulheres com endometriose: narrativas sobre violência institucional. *Ciência e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 9, p. 3023-3032, 2017.
9. GUO SW. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):813-830. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.006.
10. KRÁLÍČKOVÁ M, LOSAN P, VETVICKA V. Endometriosis and cancer. *Womens Health (Lond)*. 2014 Nov;10(6):591-7.
11. BALDI A, CAMPIONI M, SIGNORILE PG. Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review). *Oncol Rep*. 2008 Apr;19(4):843-6.
12. Alonso-Espías M, Spagnolo E, García-Pineda V, Hernández-Gutiérrez A, Zapardiel I. Realmente la endometriosis puede producir cáncer? Revisión de la literatura. *Toko - Gin Pract*; vol. 79, n. 2, p. 88-96, 2020
13. VAN GORP T, AMANT F, NEVEN P, ET AL. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:349–71.
14. MATALLIOTAKIS M, MATALLIOTAKI C, GOULIELMOS GN, ET AL. Association between ovarian cancer and advanced endometriosis. *Oncol Lett* 2018;15: 7689–92.
15. NISHIDA M, WATANABE K, SATO N, ET AL. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50(Suppl 1):18–25.
16. OXHOLM D, KNUDSEN UB, KRYGER-BAGGESEN N, RAVN P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007 Oct;86(10):1158-64.
17. SAMPSON JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ *Arch Surg*. 1925;10:1.
18. MOROTTI M, REMORGIDA V, VENTURINI PL, FERREROS S. Endometriosis in menopause: a single institution experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Dec;286(6):1571-5.
19. PEARCE CL, TEMPLEMAN C, ROSSING MA, LEE A, ET AL. Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012 Apr;13(4):385-94.
20. FADARE O, PARKASH V. Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Surg Pathol Clin*. 2019 Jun;12(2):529-564.

21. KAJIYAMA H, SUZUKI S, YOSHIHARA M, TAMAUCHI S, YOSHIKAWA N, NIIMI K, SHIBATA K, KIKKAWA F. Endometriosis and cancer. *Free Radic Biol Med.* 2019 Mar;133:186-192.
22. VERCELLINI P, VIGANÒ P, BUGGIO L, MAKIEVA S, SCARFONE G, CRIBIÙ FM, PARAZZINI F, SOMIGLIANA E. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;51:151-168.
23. PEJOVIC T, THISTED S, WHITE M, NEZHAT FR. Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC). *Adv Exp Med Biol.* 2020;1242:73-87.
24. BRUNTYS, MITCHELL B, BOU-ZGHEIB N, SANTANAM N. Endometriosis and ovarian cancer risk, an epigenetic connection. *Ann Transl Med.* 2020 Dec;8(24):1715.
25. HEIDEMANN LN, HARTWELL D, HEIDEMANN CH, JOCHUMSEN KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Jan;93(1):20-31.
26. NEZHAT FR, PEJOVIC T, REIS FM, GUO SW. The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 May;24(4):623-8.
27. KAREN J CARLSON. Screening for ovarian cancer. In: *UpToDate*, Barbara Goff (Ed), Joann G. Elmore (Ed). Waltham, MA. 2020.
28. HAVRILESKY LJ, MOORMAN PG, LOWERY WJ, GIERISCH JM, COEYTAUX RR, URRUTIA RP, ET AL. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology.* 2013;122(1):139-47.
29. RUSSO A, CALÒ V, BRUNO L, RIZZO S, BAZAN V, DI FEDE G. Hereditary ovarian cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2008;69:28-44.
30. LUIZ BM, MIRANDA PF, MAIA EMC, MACHADO RB, GIATTI MJL, FILHO AA, ET AL. Estudo epidemiológico de pacientes com tumor de ovário no município de Jundiaí no período de junho de 2001 a junho de 2006. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2009;55(3):247-53. 24.

Alterações no padrão menstrual, taxas de satisfação e descontinuidade com o uso dos dois sistemas intrauterinos de levonorgestrel disponíveis no Brasil: uma revisão sistemática

*Eduardo Artico
Eric Marques Januário
Kelly Ane Pinto dos Santos
Mariana Marchezan Menezes
Sarah Maria dos Santos Ahne
Victoria Etchart dos Santos
Giovanna Sandi Maroso
Jaqueline Neves Lubianca*

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006 – do Ministério da Saúde demonstrou que no grupo de mulheres com idades entre 15 e 49 anos, 80,6% delas faziam uso de algum método contraceptivo (1). No entanto, mais de 55% das gestações no Brasil não são planejadas (2).

Além disso, uma parcela significativa das brasileiras com idades entre 15 e 44 anos não faz uso de nenhum método contraceptivo (18,4%) ou o faz através dos métodos de curta duração (SARCs - *Short acting reversible contraception*) como a pílula anticoncepcional (27,4%) e o preservativo (13,0%). Apesar de serem métodos seguros, apresentam uma importante discrepância entre a eficácia (falha teórica) e a efetividade (falha na prática), já que dependem da lembrança diária da usuária, do uso correto ou do uso em todas as relações sexuais (1,3,4).

Nesse sentido, estima-se que 218 milhões de mulheres vivendo em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento – incluindo o Brasil – desejam evitar a gravidez, mas não têm acesso a métodos contraceptivos mais modernos (5). Desse modo, fica claro que mulheres desejam um método seguro e eficaz, mas encontram barreiras para isso, desde a falta de informação frente

às diferentes opções até a falta de acesso, muitas vezes pelo alto custo ou pela necessidade de procedimentos médicos (4,5).

Dentre as opções de contracepção, os métodos reversíveis de longa duração (LARCs) são aqueles que mais estão relacionados a concepções errôneas e apesar das altas taxas de efetividade e segurança, comparáveis aos métodos definitivos, são subutilizados (6,7). Todas as mulheres que desejam evitar uma gravidez não planejada têm indicação de método de longa duração (8). Esses métodos, por definição, têm duração de 3 anos ou mais e são representados pelos implantes subdérmicos e os dispositivos intrauterinos (DIUs) (6), que são inseridos através do colo uterino dentro da cavidade uterina, com o objetivo de evitar a gravidez. Existem basicamente dois grupos de dispositivos, os não-hormonais, como o DIU de cobre, e os hormonais, como os sistemas intrauterinos de levonorgestrel (SIU-LNG). Atualmente no Brasil estão comercialmente disponíveis duas versões de SIU-LNG, com doses hormonais distintas: 52 mg (Mirena®; Bayer Healthcare) e 19,5 mg (Kyleena®; Bayer Healthcare). O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sistemática da literatura acerca dos parâmetros (1) padrão de sangramento uterino após a inserção, (2) satisfação e aceitabilidade das pacientes com o método e (3) taxa de descontinuação, envolvendo os dois sistemas intrauterinos hormonais disponíveis no Brasil.

Os SIU-LNG disponíveis no Brasil

Os SIU-LNG foram desenvolvidos com o objetivo principal de promover contracepção, e atualmente, se consolidaram como um dos métodos mais eficazes de contracepção reversível de longa duração. O último lançamento de método com levonorgestrel no Brasil ocorreu em 2020, com o SIU-LNG de 19,5 mg, uma forma nova de contracepção intrauterina de baixa dose hormonal. O sistema veio ao mercado com indicações precisas de uso exclusivo para contracepção, ao contrário de seu antecessor que apresenta também benefícios não-contraceptivos (9). Lançado há mais tempo e alvo de mais estudos sem o patrocínio da fabricante, o SIU-LNG de 52 mg (Mirena®; Bayer Healthcare) tem se popularizado pelo mundo, com indicações de uso na contracepção, no tratamento de menorragia idiopática e na proteção da hiperplasia endometrial durante a terapia de reposição hormonal (9).

Ambos os sistemas fazem uso de levonorgestrel, um fármaco sintético análogo à progesterona, capaz de gerar alterações na fisiologia do sistema reprodutor feminino responsáveis pela contracepção. As mais bem descritas envolvem o espessamento do muco cervical, inibindo a motilidade dos espermatozoides, um efeito antiproliferativo do endométrio e a manutenção de altas doses de levonorgestrel intrauterino, impedindo a resposta ao estradiol circulante (10). Essas características conferem a ambos os sistemas taxas de eficácia semelhantes aos métodos definitivos, com Índice de Pearl (taxa de falha) menores que 1% (IP ajustado em 5 anos: SIU-LNG 52 mg = 0,20; SIU-LNG 19,5 mg = 0,29) (11,12).

Diante disso, no ano de 2015, houve uma tentativa de incorporação do sistema com 52 mg de levonorgestrel ao Sistema Único de Saúde com indicação de anticoncepção para mulheres com idades entre 15 e 19 anos. Entretanto, na avaliação de custo-benefício o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), considerou que as evidências científicas apresentadas não foram suficientes para comprovar a superioridade do SIU-LNG proposto comparado às tecnologias já disponíveis no SUS, decidindo pela não incorporação (13). Estabeleceu-se aí mais uma barreira para o acesso das mulheres ao método contraceptivo.

Método

Busca na literatura: ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos controlados conduzidos com pacientes que representassem a população feminina em geral, publicados entre 2015 e 2020, foram pesquisados nas bases de dados eletrônicas PubMed e EMBASE, sem restrição de país ou língua. A estratégia de pesquisa foi realizada através de descritores combinados utilizando os operadores booleanos AND e OR (Quadro 1).

Crítérios de elegibilidade e seleção: a seleção dos estudos foi feita por meio da avaliação do título e do resumo dos artigos por dois revisores independentes. Os casos discordantes foram resolvidos por intermédio de um terceiro membro. Foram incluídos na revisão apenas estudos cujos desfechos fossem padrão de sangramento após a inserção, satisfação e aceitabilidade das pacientes com o método e taxa de descontinuação. Foram

Quadro 1. Estratégia de busca da literatura.

| | |
|--------|---|
| EMBASE | <p>Levonorgestrel [exp terms] OR levonorgestrel [all fields] AND intrauterine contraceptive device [exp terms] OR intrauterine contraceptive device [all fields] AND 52mg [all fields] OR levonorgestrel [exp terms] OR levonorgestrel [all fields] AND intrauterine contraceptive device [exp terms] OR intrauterine contraceptive device [all fields] AND '19.5mg [all fields] OR levonorgestrel releasing intrauterine system [exp terms] OR levonorgestrel releasing intrauterine system [all fields] AND 52mg [all fields] OR levonorgestrel releasing intrauterine system [exp terms] OR levonorgestrel releasing intrauterine system [all fields] AND 19.5mg [all fields] OR Ing-iud [all fields] AND 19,5mg [all fields] OR Ing-iud [all fields] AND 52mg [all fields] OR kyleena [all fields] AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2015-2020]/py OR Ing-ius 19 [all fields] OR ius-Ing-19 [all fields] OR ius-Ing 19 [all fields] OR Ing-ius-19 [all fields].</p> |
| PubMed | <p>Levonorgestrel"[mesh terms] AND "Intrauterine Devices, Medicated"[mesh terms] OR "Intrauterine Devices"[mesh terms] AND 52-mg [all fields] OR "levonorgestrel-releasing intrauterine device" [all fields] AND "52-mg" [all fields] OR "levonorgestrel releasing intrauterine system" [all fields] AND "52-mg" [all fields] OR "LNG-IUD-52" [all fields] OR "LNG-IUS-52" [all fields] OR "LNG-IUS" [all fields] AND "52-mg" [all fields] OR "Levonorgestrel" [mesh terms] AND "Intrauterine Devices, Medicated" [mesh terms] OR "Intrauterine Devices" [mesh terms] AND "19.5-mg" [all fields] OR "levonorgestrel-releasing intrauterine device" [all fields] AND "19.5-mg" [all fields] OR "levonorgestrel releasing intrauterine system" [all fields] AND "19.5-mg" [all fields] OR "LNG-IUD-19" [all fields] OR "IUS-LNG-19" [all fields] OR "LNG-IUS-19" [all fields] OR "LNG-IUS" AND "19.5-mg" [all fields] OR (Kyleena) [all fields].</p> |

excluídos os estudos cujos desfechos avaliassem o uso de SIU-LNG para objetivos além da contracepção e estudos que não envolvessem os SIU-LNG de 52 mg (Mirena®; Bayer Healthcare) ou de 19,5 mg (Kyleena®; Bayer Healthcare). A figura 1 descreve o fluxograma dos resultados da pesquisa enquanto o anexo II apresenta a tabela descritiva dos estudos incluídos na revisão.

Extração dos dados: os dados foram extraídos em uma planilha do Google Sheets™ e posteriormente revisados por um membro independente. Os dados extraídos incluíam título, identificação dos autores, população e desenho do estudo, revista e ano de publicação, tempo de seguimento, desfechos e resultados.

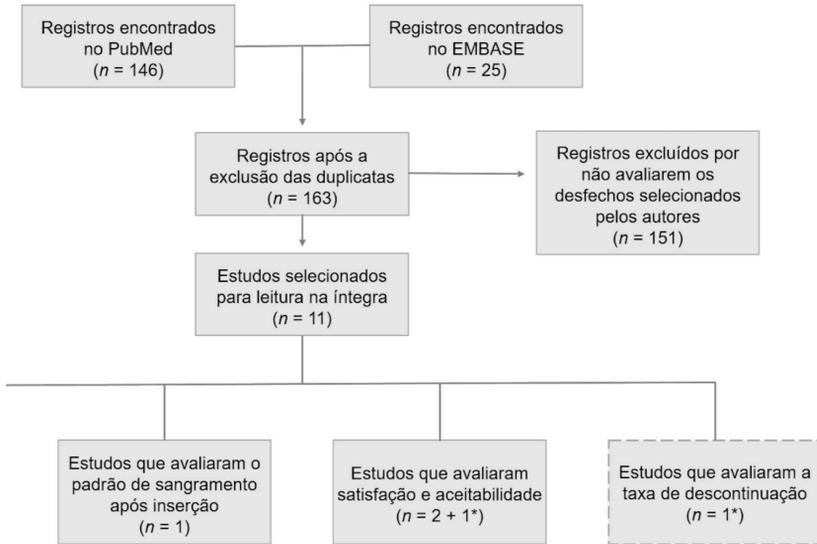


Figura 1. Fluxograma dos registros recuperados, selecionados e incluídos na revisão. * O estudo de Gemzell-Danielsson *et al.* (19) apresenta desfechos avaliando tanto a satisfação e a aceitabilidade das mulheres com o método quanto a sua taxa de descontinuação, dor durante a inserção e padrão de sangramento.

Resultados

Padrão de sangramento uterino

Alteração no padrão de sangramento menstrual é considerado um efeito adverso – com potencial efeito terapêutico – comum dos métodos contraceptivos. O sistema liberador de levonorgestrel, através de interações com o endométrio (14), também altera o padrão de sangramento, principalmente nos primeiros meses de uso (15-17). Essas alterações podem levar à descontinuação (18) e insatisfação (19) das usuárias com a utilização do método. O desconhecimento das usuárias sobre esse efeito é um dos principais motivos que levam à suspensão do método (20). Assim, a informação correta tem papel fundamental na escolha do método contraceptivo mais adequado, sendo a tomada de decisão compartilhada entre o médico e a paciente. Aproximadamente 73% das mulheres entrevistadas em um estudo europeu multicêntrico (20) considerariam a utilização de um LARC se tivessem mais acesso à informação sobre sua forma de funcionamento.

Assim, uma análise retrospectiva (21) avaliou o padrão de sangramento uterino em um período de referência de 30 dias em usuárias do SIU- LNG de 19,5 mg (Kyleena®; Bayer Healthcare), 52 mg (Mirena®; Bayer Healthcare) e 13,5 mg (Jaydess®; Bayer Healthcare) a partir de diários de sangramento menstrual de dois ensaios clínicos randomizados de fases II (17) e III (22). Entretanto, por não ser do escopo dessa revisão sistemática os dados sobre a dosagem de 13,5 mg do SIU-LNG não foram inseridos no trabalho.

O ensaio clínico de fase II original (20) contou com três braços – 240, 245 e 256 mulheres alocadas para receberem o SIU-LNG com 13,5 mg, 19,5 mg e 52 mg de levonorgestrel, respectivamente (Quadro 2). A publicação com análises secundárias, relativas (21) às alterações no padrão de sangramento foram analisadas entre o SIU-LNG 19,5 mg e o de 52 mg durante 12 meses. Houve aumento da porcentagem de mulheres com nenhum sangramento (sangramento e/ou sangramento de escape) e daquelas que tiveram poucos dias de sangramento e/ou sangramento de escape (≤ 4 dias, incluindo 0 dias/mês) e houve redução do percentual de usuárias que experimentaram sangramento e/ou sangramento de escape prolongado (≥ 8 dias de sangramento e/ou sangramento de escape /mês), nos dois grupos – conforme tabela. Não foi realizado cálculo estatístico, mas os números encontrados foram bastante semelhantes entre os dois sistemas.

A partir do somatório das duas amostras dos ensaios clínicos randomizados de fases II e III anteriormente citados, perfazendo um total de 1697 (245 do ECR fase II e 1452 do ECR fase III) usuárias apenas de 19,5 mg do SIU hormonal, o estudo retrospectivo analisou as alterações menstruais, durante o período de um ano, entre aquelas primeiras. Os resultados são apresentados no quadro 3.

Esses dados demonstram que o SIU-LNG 19,5 mg também pode ser um dispositivo adequado para redução do sangramento uterino, pelo menos em mulheres com sangramento uterino normal.

Tendo como base o ensaio clínico de fase III, que contou com 2904 usuárias (1452 alocadas para receberem o SIU de 13,5 mg e outras 1452 para utilizarem o de 19,5 mg), a análise retrospectiva, utilizando apenas a amostra randomizada para o SIU-LNG de 19,5 mg, avaliou o impacto do uso do método sobre o padrão de sangramento, avaliado em 360 dias por ano, ao final dos cinco anos

Quadro 2. Padrão de sangramento ao longo de 1 ano com uso do SIU-LNG 19,5 e 52 mg; *sangramento sem necessidade de uso de protetor de calcinha; **4 dias, incluindo 0 dias de sangramento e/ou sangramento de escape/mês; ***≥8 dias de sangramento e/ou sangramento de escape/mês.

| Titulação do SIU-LNG | 19,5 mg | 52 mg |
|--|---------|-------|
| 0 dias de sangramento e/ou sangramento de escape* | | |
| 1º mês | 7% | 9% |
| 2º mês | 27% | 32% |
| 3º mês | 39% | 43% |
| 12º mês | 59% | 65% |
| Poucos dias de sangramento** | | |
| 1º mês | 38% | 43% |
| 2º mês | 59% | 66% |
| 3º mês | 68% | 70% |
| 12º mês | 89% | 89% |
| Sangramento e ou sangramento de escape prolongado*** | | |
| 1º mês | 40% | 36% |
| 2º mês | 23% | 17% |
| 3º mês | 16% | 14% |
| 12º mês | 3% | 4% |

do estudo original (22). Houve aumento da proporção de mulheres que não tiveram sangramento e/ou sangramento de escape: < 1,0% ao final do primeiro ano, para 11,7% ao final dos cinco anos. Já entre aquelas que tiveram a experiência de poucos dias de sangramento e/ou sangramento de escape (≤ 48 dias por ano), a proporção aumentou de 21,6% ao final do primeiro ano para 69,3% ao final dos cinco anos. Assim, com a diminuição da dosagem liberada pelo sistema intrauterino, há aumento da proporção de dias de sangramento, ainda que poucos dias (≤ 4 dias, incluindo 0 dias/mês).

Uma análise *post-hoc* de um ensaio clínico randomizado fase III, mencionado na seção anterior (23), o qual avaliou 2884 mulheres,

Quadro 3. Padrão de sangramento ao longo de 1 ano de uso do SIU-LNG 19,5 mg; *Sangramento de escape é definido como sangramento sem necessidade de uso de protetor de calcinha; **4 dias, incluindo 0 dias de sangramento e/ou sangramento de escape/mês; ***≥ 8 dias de sangramento e/ou sangramento de escape /mês

| Padrão de sangramento ao longo de 1 ano de uso do SIU-LNG 19,5 mg | |
|---|-------|
| 0 dias de sangramento e/ou sangramento de escape/mês* | |
| 1º mês | < 1% |
| 12º mês | 24,0% |
| Poucos dias de sangramento/mês** | |
| 1º mês | 6,2% |
| 12º mês | 54,1% |
| Sangramento e /ou sangramento de escape prolongado/mês*** | |
| 1º mês | 86,3% |
| 12º mês | 21,3% |

sendo 1452 pertencentes ao braço que recebeu SIU-LNG 19,5mg, também analisou os níveis de sangramento das participantes por meio de diários de sangramento vaginal, nos quais as mulheres classificaram seu sangramento diário como "nenhum", "manchas" ("sem necessidade de proteção sanitária ou necessidade apenas de absorventes externos), "leve" (necessidade de proteção sanitária, mas menos do que associado à menstruação normal na experiência da mulher), "normal" ou "pesado" (mais do que menstruação normal na própria experiência da mulher).

O ensaio clínico que deu origem a essa análise mostrou que o número médio de dias de sangramentos e/ou sangramento de escape diminuiu ao longo do tempo do estudo em ambos os grupos de tratamento. Durante o primeiro ano, usando um período de 30 dias como referência, a redução na média de dias com sangramento em ambos os grupos foi de cerca de 9 dias para cerca de 2 dias, enquanto a média de dias somente com o aparecimento de sangramento de escape diminuiu de cerca de 18 dias para menos de 8 dias utilizando o mesmo período de 30 dias como referência. Ao longo dos 3 anos do estudo, utilizando um período de referência

de 90 dias, a diminuição da média de dias com sangramento nos dois grupos foi de cerca de 13 dias para menos de 5 dias. Além disso, ao final das suas participações, as mulheres classificaram sua satisfação com seu padrão de sangramento como “muito satisfeita”, “parcialmente satisfeita”, “nem satisfeita nem insatisfeita”, “insatisfeita” ou “muito insatisfeita”, sendo que nos respectivos grupos, 77% e 76% das mulheres afirmaram estar “muito satisfeitas” ou “um pouco satisfeitas” com seus padrões de sangramento.

Por outro lado, nesse mesmo estudo, eventos adversos relacionados a alterações no sangramento vaginal estiveram entre os mais comuns, sendo que dismenorria foi referida por 5,2% das participantes e hemorragia vaginal foi referido por 4,8% das participantes no grupo que recebeu o SIU-LNG 19,5 mg em comparação a 98 (6,8%) e 65 (4,5%), respectivamente, no grupo que recebeu a dosagem de 13,5mg (23,24).

Satisfação e aceitabilidade

Estudos comparando a satisfação e aceitação do SIU-LNG demonstram que esse método de contracepção possui uma alta taxa de satisfação e de aceitabilidade. Um ensaio clínico randomizado aberto analisou 32 participantes randomizadas para o uso de DIU de cobre (TCu380A) ou SIU-LNG 52mg e comparou os níveis de satisfação com os dispositivos. Durante dois meses elas foram acompanhadas e dados sobre as características menstruais foram coletados, bem como avaliações dos níveis de satisfação com o DIU designado. No grupo que recebeu o SIU-LNG 52 mg, apenas uma (n=16) optou pela remoção do dispositivo, enquanto no grupo do DIU-Cu (n=16), uma optou pela remoção e duas optaram por substituir pelo SIU-LNG. Assim, ao final do estudo 5 participantes estavam insatisfeitas com a designação randomizada do DIU, sendo 1/16 no grupo de SIU-LNG e 4/16 no grupo Cu-IUD ($p=0,33$) (25). Não há cálculo do tamanho amostral para o desfecho aceitação.

Em outro estudo, foi avaliada se houve diferença na taxa de satisfação quando se varia o tempo de inserção, sendo realizada durante a cesárea (grupo intervenção) ou 6 semanas pós-parto (grupo controle). No total, 48 mulheres foram randomizadas, 25 participantes foram randomizadas para ter o SIU-LNG inserido na cesárea e 23 mulheres foram randomizadas para a inserção em seis

semanas após o parto. Das 44 que permaneceram no estudo, 100% compareceram a pelo menos uma visita de acompanhamento, 41 (93%) a duas visitas de acompanhamento e 37 (84%) a três visitas. A satisfação das pacientes em seis meses foi de 90,5% (19/21) para o grupo de estudo ($p=0,87$) e para o grupo controle 88,2% (15/17) ($p>0,99$), a diferença da satisfação em seis meses não foi significativamente diferente entre os dois grupos, sendo que o índice médio de satisfação foi de 4,52/5 para o grupo intervenção e 4,47/5 para grupo controle (26).

Na análise de subgrupos, já mencionada em seções anteriores (23), a qual comparou SIU-LNG 13,5 mg e 19,5 mg, entre as participantes que completaram a pesquisa de satisfação na sua última visita, 95% das usuárias de SIU-LNG 13.5 mg estavam "muito satisfeita" ou "satisfeita" e para o SIU-LNG 19.5 mg, 96% estavam "muito satisfeita" ou "parcialmente satisfeita". Quanto ao padrão de sangramento, 77% das usuárias de SIU-LNG 13,5 mg e 76% das com SIU-LNG 19,5 mg afirmaram estar "muito satisfeitas" ou "parcialmente satisfeitas" e afirmaram que gostariam de continuar usando o método após o estudo. Em análise post-hoc que avaliou separadamente paridade (nulíparas ou não) e faixa etária (18 a 25 anos e 26 a 35 anos), não houve diferença significativa entre os grupos, pois em qualquer um deles mais de 90% referiu estar "muito satisfeita" ou "parcialmente satisfeita" e mais de 70% afirmou estar "muito satisfeita" ou "parcialmente satisfeita" com seus padrões de sangramento.

Taxa de descontinuação

Em estudo já mencionado anteriormente, foi realizada uma análise de subgrupos de ensaio clínico randomizado aberto, multicêntrico, fase III, que recrutou mulheres com idades entre 19 e 35 anos, nulíparas ou não, que desejassem um método contraceptivo e que tivessem ciclos menstruais regulares (21 a 35 dias) e que randomizou participantes para o uso por 3 anos de dispositivos intrauterinos com doses de 13,5 mg e 19,5 mg de levonorgestrel. Nesse estudo, além de alguns desfechos já mencionados, foi avaliada a taxa de falhas (expressa pela curva de Kaplan-Meier com base no tempo desde a colocação até a expulsão, ou remoção do sistema, ou ao final dos 3 anos de estudo) e a taxa de descontinuação. As taxas de

falha para os sistemas de 13,5 mg e 19,5 mg foram de 0,4% e 0,2%, para o primeiro ano e 0,9% e 1,0%, de forma cumulativa para os três anos de estudos, respectivamente. A descontinuação por algum evento adverso ocorreu em 21,9% no grupo que recebeu SIU-LNG 13,5 mg e em 19,1% no que recebeu o SIU-LNG 19,5 mg, incluindo 1,0% e 1,2% respectivamente que interromperam devido a eventos adversos graves (doença inflamatória pélvica, gestações ectópicas e perfuração parcial do útero) e 4,7% e 4,9% respectivamente que interromperam devido a distúrbios no sangramento menstrual. As taxas de descontinuação antes de 3 anos por mudança no padrão de sangramento menstrual (incluindo amenorreia) foram de aproximadamente 5% em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre os subgrupos por idade ou paridade (23).

Discussão

Essa revisão sistemática buscou reunir o maior número de informações disponíveis referente aos desfechos citados envolvendo os dois sistemas de intrauterinos de levonorgestrel disponíveis no Brasil - dosagens de 19,5 mg e de 52 mg.

Apesar da busca realizada na literatura não ter encontrado ensaios clínicos randomizados dentro dos critérios de inclusão e que estudassem padrão de sangramento após a inserção de SIU-LNG de 19,5 mg ou de 52 mg, a análise retrospectiva inserida traz relevantes dados de dois ensaios clínicos randomizados de fase II e III, com mulheres randomizadas para as dosagens de SIU-LNG acima citadas. Assim, embora não haja medida de efeito em relação aos resultados obtidos com a referida análise dos dois estudos, os percentuais descritivos deixam claro que a utilização de 19,5 mg ou de 52 mg de SIU-LNG contribui para redução do sangramento uterino, pelo menos em mulheres com sangramento uterino NORMAL, tanto durante o seguimento de 1 ano, quanto de 5 anos de uso de 19,5 mg de SIU-LNG. Essas informações podem auxiliar as mulheres que desejam ter ciclos mais curtos ou não terem ciclos menstruais, a fazer a escolha do método contraceptivo de longa ação.

Em relação à satisfação e aceitabilidade, 96% das mulheres em uso de 19,5 mg do SIU-LNG disseram estar muito satisfeitas ou parcialmente satisfeitas com o uso do método, sendo 76% delas muito satisfeita ou parcialmente satisfeita com o seu padrão de

sangramento. Em uma análise comparando a satisfação das usuárias com o uso do DIU de cobre e com o uso do SIU-LNG, houve uma satisfação com os métodos em mais de 80% e 85%, respectivamente.

Não existem ECR ou quasi-experimentos comparando os SIU-LNG de 19,5 mg e 52 mg para os desfechos satisfação e aceitabilidade, bem como taxa de descontinuação.

Considerações finais

Assim, pela literatura, por ora, ainda ser escassa em ECR comparando os dois SIU-LNG disponíveis no Brasil, não foi possível realizar a metanálise dos dados apresentados, o que poderia fornecer dados mais objetivos acerca dos dois sistemas. Portanto, embora tenha esclarecido pontos importantes das características desses métodos contraceptivos, ainda há uma lacuna estatística a ser preenchida no futuro.

Esta revisão espera poder não somente auxiliar os profissionais de saúde na indicação do melhor método contraceptivo intrauterino às mulheres, mas também emponderá-las na escolha de um método contraceptivo que melhor as satisfaça, visando o cumprimento da lei 9.263/1996 (27), a qual garante que o planejamento familiar é parte integrante do conjunto de ações de atenção à mulher, ao homem ou ao casal, dentro de uma visão de atendimento global e integral à saúde. Pelo exposto, ressaltamos existir uma ruptura no sistema social, considerando que o nosso SUS ainda não dispõe desses métodos para contracepção, ao contrário da rede de saúde suplementar. Reforça-se a importância de apresentar e disponibilizar à mulher brasileira todo o arsenal de métodos contraceptivos disponíveis, permitindo-as, como donas de seu próprio corpo, em conjunto com o profissional de saúde que as está auxiliando na escolha, optar, conscientemente, por aquele que a melhor atenda (28) naquele momento, na garantia de seus direitos sexuais e reprodutivos.

Referências

1. Estatística SG, Em Saúde I. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher PNDS 2006 Dimensões do Processo Reprodutivo e da Saúde da Criança.; 2009.
2. E, F Viellas CE, Fernandes Viellas E, et al. Prenatal Care; Maternal and Child Health; Maternal-Child Health Services. doi:10.1590/0102-311X00126013.

3. Forrest JD. Epidemiology of unintended pregnancy and contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(5):1485–1489. doi:10.1016/S0002-9378(94)05008-8
4. FEBRASGO. Anticoncepção para Adolescentes. Série, Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 9, 2017. Acessado em março 16, 2021. https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/15-ANTICONCEPCAO_PAR_A_ADOLESCENTES.pdf
5. Sully EA, Biddlecom A, Darroch JE, et al. Adding It Up: Investing in Sexual and Reproductive Health 2019.; 2020. doi:10.1363/2020.31593.
6. Machado RB, et al. Contracepção reversível de longa ação. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2017;39(6):294–308. doi:10.1055/s-0037-1603647.
7. Festin MPR. Overview of modern contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;66:4–14. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.03.004.
8. Committee Opinion No. 642. *Obstet Gynecol.* 2015;126(4):e44–e48. doi:10.1097/aog.0000000000001106
9. Beatty MN, Blumenthal PD. The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(1):561–574. doi:10.2147/tcrm.s5624
10. Administrativa D, Vera :, Mota Da Fonseca L, et al. FEBRASGO-Manual de Anticoncepção FEBRASGO-Manual de Anticoncepção 4 5 DIRETORIA Presidente: Etelvino de Souza Trindade Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Acessado 16/03/2021. www.febrasgo.org.br
11. Mirena (levonorgestrel). Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura. Bayer Oy Turku – Finlândia. Bula de remédio. . Acessado em março 16, 2021. https://m.pharma.bayer.com.br/html/bulas/publico_geral/Mirena.pdf
12. Kyleena (levonorgestrel). Farm. Resp.:Dirce Eiko Mimura. Bayer Oy Turku – Finlândia. Bula de remédio. Acessado em março 16, 2021. https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/2021-02/Kyleena_Paciente.pdf
13. Ministério da Saúde. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel 52 mg para anticoncepção em mulheres de 15 a 19 anos de idade. 12/2015. Acessado em 16/03/2021. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_SIU_levonorgestrel_CP_36_2015.pdf
14. Suvisaari J, Lähteenmäki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception.* 1996;54(4):201–208. doi:10.1016/S0010-7824(96)00189-8.
15. Nelson AL. LNG-IUS 12: a 19.5 levonorgestrel-releasing intrauterine system for prevention of pregnancy for up to five years. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(9):1131–1140. doi:10.1080/17425247.2017.1353972.
16. Gemzell-Danielsson K, et al. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:22–28. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.11.022.

17. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril.* 2012;97(3). doi:10.1016/j.fertnstert.2011.12.003.
18. Schmidt EO, James A, Curran KM, Peipert JF, Madden T. Adolescent experiences with intrauterine devices: A qualitative study. *J Adolesc Heal.* 2015;57(4):381–386. doi:10.1016/j.jadohealth.2015.05.001.
19. Diedrich JT, et al.. Association of short-term bleeding and cramping patterns with long-acting reversible contraceptive method satisfaction. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):50.e1–50.e8. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.025
20. Merki-Feld GS, Caetano C, Porz TC, Bitzer J. Are there unmet needs in contraceptive counselling and choice? Findings of the European TANCO Study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2018;23(3):183–193. doi:10.1080/13625187.2018.1465546.
21. Beckert V, Ahlers C, Frenz A-K, Gerlinger C, Bannemerschult R, Lukkari-Lax E. Bleeding patterns with the 19.5 mg LNG-IUS, with special focus on the first year of use: implications for counselling. *Eur J Contracept Reprod Heal care Off J Eur Soc Contracept.* 2019; doi:10.1080/13625187.2019.1630817.
22. Gemzell-Danielsson K, et al. Evaluation of a new, low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system over 5 years of use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:22–28. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.11.022.
23. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Hauck B, et al. The effect of age, parity and body mass index on the efficacy, safety, placement and user satisfaction associated with two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: Subgroup analyses of data from a phase III trial. *PLoS One.* 2015;10(9). doi:10.1371/journal.pone.0135309.
24. Nelson A, Apter D, Hauck B, et al. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1205–1213. doi:10.1097/AOG.0000000000000019.
25. Achilles SL, Chen BA, Lee JK, Garipey AM, Creinin MD. Acceptability of randomization to levonorgestrel versus copper intrauterine device among women requesting IUD insertion for contraception. *Contraception.* 2015;92(6):572–574. doi:10.1016/j.contraception.2015.08.009.
26. Braniff K, Gomez E, Muller R. A randomised clinical trial to assess satisfaction with the levonorgestrel-releasing intrauterine system inserted at caesarean section compared to postpartum placement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(3):279–283. doi:10.1111/ajo.12335.
27. Brasil. Lei no 9263/1996 - Regula o § 7o do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar, estabelece penalidades e dá outras providências. Brasília, DF. 1996. Acessado em março 16, 2021. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19263.htm.
28. Brandão ER. Long-acting reversible contraception methods in the Brazilian Unified National Health System: The debate on women's (in) discipline. *Cienc e Saude Coletiva.* 2019;24(3):875–879. doi:10.1590/1413-81232018243.10932017.

Avaliação da eficácia da reposição hormonal na prevenção/tratamento da sarcopenia em mulheres no climatério

*Débora Marques de Araújo
Gabriela Figueiredo Güntzel
Marcelo Bender Angst
Mariana de Cássia Pereira Monteiro
Mauro Henrique Lehugeur Gross
Shanna Luiza de Castro
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Maria Celeste Osório Wender*

Menopausa e suas consequências

A menopausa é o evento fisiológico que sinaliza o término da função ovariana. Ela é um processo fisiológico decorrente do desgaste folicular que ocorre com o envelhecimento [1]. A menopausa faz parte do climatério, que abrange a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo. O climatério é composto das seguintes fases: pré-menopausa, que é caracterizada pelo início das alterações endocrinológicas decorrentes da perda de função ovariana, a perimenopausa, que é a etapa na qual aparecem sintomas decorrentes desse processo, e a pós menopausa, que é a fase que inicia um ano após a menopausa. A menopausa é identificada por um período de 12 meses de amenorreia [2].

Ao longo da vida, a reserva folicular vai se esgotando, o que implica reduções na quantidade e qualidade dos folículos, acarretando menor responsividade às gonadotrofinas. Isso causa ciclos menstruais e ovulações inconstantes que são características do período da transição menopausal. Eventualmente, a reserva folicular será depletada até o ponto em que não haverá capacidade de produzir estradiol suficiente para gerar o pico de hormônio luteinizante (LH) necessário para a ovulação, resultando na menopausa. Isso causa um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico: a progesterona,

devido à ausência de corpos lúteos, não será mais produzida e os níveis de estrogênio estarão muito diminuídos, visto que o ovário produzirá uma quantidade mínima de estradiol devido à carência de uma fonte folicular e, agora, a fonte principal de estrogênios será as estronas geradas por aromatização periférica [1, 2, 3].

As mudanças nos níveis de hormônios sexuais geram uma gama de mudanças e sintomas associados com a menopausa em vários sistemas, uma vez que seus receptores estão presentes em diversos locais do organismo. Sintomas vasomotores, os emblemáticos “fogachos”, ocorrem em até 80% das mulheres. Não se entende completamente ainda seus mecanismos, mas se acredita que são frutos de instabilidade do centro termorregulador hipotalâmico em função da queda dos níveis de estrogênio. A sensação de calor resulta de vasodilatação periférica inapropriada e aumento de fluxo sanguíneo cutâneo. Os fogachos também podem afetar a qualidade do sono visto que acontecem mais à noite, causando despertares noturnos, porém, dificuldade para dormir pode afetar também mulheres sem sintomas vasomotores [1, 2, 4]. Também há um maior risco de desenvolvimento de depressão durante o climatério [1, 2, 3].

A falta de estrogênio também acarreta a síndrome genitourinária da menopausa, que corresponde a uma constelação de sintomas envolvendo vagina, vulva e trato urinário baixo. Esses locais são ricos em receptores para estrogênio, cuja estimulação preserva o colágeno do epitélio, afetando elasticidade e espessura; promove secreção de ácido hialurônico e mucopolissacarídeos, que lubrificam a superfície; e mantém fluxo sanguíneo adequado para a área. Sem o estímulo dos hormônios ocorre atrofia vaginal e menor lubrificação em função da diminuição de secreção glandular, o que pode gerar ardência e dificuldade nas relações sexuais. O pH vaginal também fica mais alcalino e a redução de espessura do epitélio torna o local suscetível a infecções. O trato genitourinário também sofre atrofia, o que pode acarretar urgência urinária, disúria, propensão a infecções, perda de força de musculatura pélvica e suscetibilidade a prolapso [1, 2, 5].

A menopausa também determina maior risco cardiovascular, visto que o estrogênio tem efeitos protetivos sobre esse sistema. Existem receptores para estradiol no endotélio que promovem produção de óxido nítrico e prostaglandinas, assim gerando

vasodilatação e um perfil endotelial antitrombótico e anti-inflamatório, bem como os hormônios femininos inibem a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) [1, 2, 3, 6]. Após a menopausa, os riscos de doença isquêmica e perfil lipídico se tornam iguais ao do sexo masculino.

O metabolismo ósseo também é afetado: os estrogênios antagonizam o paratormônio (PTH), inibem a síntese de interleucinas que promovem a reabsorção óssea e a produção de RANKL (que aumenta a atividade osteoclástica), promovem atividade osteoblástica por meio da síntese de fatores de crescimento, estimulam a produção de osteoprotegerina, promovem a sobrevivência de osteócitos e a apoptose de osteoclastos, bem como suprimem sua diferenciação [6, 7]. Portanto, se conclui que, com a menopausa, há um desbalanço no processo de remodelamento ósseo que favorece sua absorção. Além disso, acredita-se existir uma associação entre menopausa e sarcopenia [8].

Sarcopenia

A primeira contribuição ao termo sarcopenia surgiu em 1988, através do trabalho de Irwin Rosenberg, que associou o aumento da idade com o declínio da massa corporal magra. O autor também notou que o declínio da massa muscular era menor em homens quando comparados às mulheres, as quais demonstram um declínio acentuado quando atingem a menopausa [8, 9].

Atualmente, a sarcopenia é definida como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado que envolve não só a perda acelerada de massa muscular, mas também o declínio de sua função. Tal definição foi proposta pelo European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), apoiado pelo Asian Working Group on Sarcopenia, e atualizado como EWGSOP2, em janeiro de 2019. Assim, na prática clínica, o EWGSOP2 sugere o diagnóstico de sarcopenia em casos de baixa massa muscular e baixa força e/ou baixa performance física [10].

O paciente sarcopênico pode ter uma apresentação clínica aguda (desenvolvida quando há uma doença aguda de base ou um cenário de imobilidade prolongada, como durante a internação hospitalar) ou crônica. Entre as comorbidades associadas à progressão da sarcopenia estão: fragilidade, declínio funcional, quedas, baixa qualidade de vida e mortalidade [10].

Em 2019, o EWGSOP2 atualizou seu algoritmo para detecção de casos, diagnóstico e determinação da gravidade da sarcopenia. As etapas desse algoritmo são representadas pelo acrônimo F-A-C-S, ou em inglês, *Find-Assess-Confirm-Severity* [11].

A letra “F” representa *find cases* (encontrando casos). O rastreio de pacientes com risco de sarcopenia envolve a suspeita clínica e a utilização do questionário SARC-F, demonstrado no Quadro 1 [11].

Quadro 1. Questionário SARC-F.

| Componentes | Perguntas | Pontuação |
|--|---|---|
| S (Strength): Força | O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5kg? | Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2 |
| A (Assistance in walking): Ajuda para caminhar | O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo? | Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita, usa apoios ou é incapaz: 2 |
| R (Rise from a chair): Levantar da cama/cadeira | O quanto de dificuldade você tem para se levantar de uma cama ou cadeira? | Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue sem ajuda: 2 |
| C (Climb stairs): Subir escadas | O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas (10 degraus)? | Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2 |
| F (Falls): Quedas | Quantas vezes você caiu no último ano? | Nenhuma: 0 1 a 3 quedas: 1 4 ou mais quedas: 2 |
| A pontuação dada a cada item é de 0 a 2 pontos, podendo chegar à soma de 0 a 10 pontos. Pacientes com um resultado maior ou igual a 4 são classificados como de risco para desenvolver sarcopenia. ^[12] | | |

A letra “A” representa *assess* (avaliar). Para buscar a presença de sarcopenia, recomenda-se o uso dos testes da força de preensão manual (grip strength) ou de levantar da cadeira (chair stand), cada um com seu respectivo ponto de corte. Em ensaios clínicos e em cenários específicos, pode-se fazer uso de outros métodos para mensuração da força muscular, por exemplo, por meio de testes de flexão ou extensão do joelho [11].

A letra “C” representa *confirm* (confirmar). Testes confirmatórios de sarcopenia envolvem exames de imagem que detectam baixa quantidade e qualidade muscular. No contexto clínico, pode-se utilizar a densitometria óssea (DEXA) e a

bioimpedância elétrica (BIA). Já em ensaios clínicos, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) também podem ser incluídas no diagnóstico [11]. Tanto a TC quanto a RM conseguem distinguir os diferentes tipos de gordura, por exemplo, a visceral da subcutânea. Contudo, um benefício da RM é o não uso de radiação ionizante, sendo, portanto, mais segura [13].

A letra "S" representa *severity* (determinar a gravidade). Essa última etapa visa aferir a gravidade da sarcopenia através de testes de desempenho que envolvam velocidade de marcha (*gait speed* - a sarcopenia grave é identificada por uma velocidade de corte menor ou igual a 0,8 m/s), bateria curta de performance física (*short physical performance battery*: SPPB - uma pontuação igual ou abaixo de 8 indica baixo desempenho físico), teste cronometrado de levantar e ir (*timed-up-and-go*: TUG - um tempo total acima de 20 segundos é sugestivo de sarcopenia) e teste de caminhada de 400 m (se a pessoa não completar o teste ou demorar 6 ou mais minutos para fazê-lo, há evidências de fraqueza muscular) [11].

O tratamento para sarcopenia envolve tanto medidas não-medicamentosas quanto farmacológicas. De acordo com diretrizes de prática clínica, a terapia de primeira linha consiste na realização de atividades físicas, especialmente exercícios de resistência, que vêm evidenciando benefícios quanto ao aumento da força e da massa muscular esquelética [9].

Quando comparadas às atividades físicas, as evidências relacionadas às intervenções nutricionais em pacientes com sarcopenia em geral demonstraram-se menos consistentes. Contudo, a suplementação nutricional de alta proteína pode beneficiar pacientes com sarcopenia e desnutrição [9].

No que tange às intervenções farmacológicas, atualmente não existe nenhum medicamento aprovado para o tratamento da sarcopenia. Todavia, há diversos fármacos sendo estudados, como vitamina D, combinação de estrogênio-progesterona (isto é, terapia de reposição hormonal [TH] pós-menopausa), fator de crescimento semelhante à insulina-1, hormônio do crescimento, testosterona, hormônio liberador do hormônio do crescimento, combinação de testosterona-hormônio do crescimento, deidroepiandrosterona, pioglitazona e inibidores da enzima conversora de angiotensina [9].

Relação entre tecido ósseo e muscular

Frequentemente, sarcopenia e osteoporose coexistem, originando o termo osteossarcopenia. Um ensaio clínico realizado no Reino Unido constatou que a prevalência de sarcopenia foi de 50% em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose [14]. Ademais, corroborando tal achado, um estudo conduzido na Itália observou que mulheres sarcopênicas com fratura de quadril tinham 80% de chance de possuir osteoporose de acordo com o T-score medido pela DEXA (IC de 95% para odds ratio entre 1,07 e 3,02) [14].

Desse modo, alguns fatores de risco são comuns para essas duas disfunções - como idade avançada, sedentarismo e queda dos níveis de estrogênio. A diminuição dos níveis deste hormônio, característica da menopausa, foi associada à acelerada perda muscular, existindo maior risco de desenvolvimento ou piora da sarcopenia, e à osteoporose nessa etapa da vida [15].

No entanto, apesar da relação dos níveis séricos de estrogênio com osteoporose ser bem reportada na literatura, o mesmo não ocorre com a sarcopenia, apesar de os músculos esqueléticos apresentarem receptores para o estrogênio [16]. De acordo com o Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa, a eficácia da TH em reduzir o número de fraturas e prevenir a perda óssea associada à osteoporose foi confirmada [17]. Portanto, a fisiopatologia em comum entre essas duas condições respalda a TH como um possível tratamento para sarcopenia na pós-menopausa [18].

Dessa forma, esta monografia é destinada à revisão da literatura para avaliar a eficácia da TH na prevenção e no tratamento da sarcopenia em mulheres no climatério.

Revisão da literatura

Esta revisão da literatura foi realizada a partir de ensaios clínicos randomizados encontrados no Pubmed por meio dos seguintes descritores: terapia de reposição de estrogênio E climatério E sarcopenia ou terapia de reposição de estrogênio E climatério E músculo.

Effects of hormone replacement therapy on muscle performance and balance in post-menopausal women [19]

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado no Reino Unido e publicado na revista "Clinical Science" em 1996. As participantes foram 116 mulheres caucasianas na faixa etária de 45 a 70 anos. Um importante critério de inclusão foi a presença de fratura prévia na porção distal do rádio ocorrida em algum momento das sete semanas anteriores ao início do estudo. As mulheres recrutadas eram pacientes das clínicas de fraturas do Hospital Universitário de Nottingham, no Reino Unido.

A intervenção foi feita com Prempak C® (composto por estrogênios naturais conjugados) nas participantes histerectomizadas ou Premarin® (constituído de estrogênios conjugados de equinos e medroxiprogesterona) nas pacientes não histerectomizadas. Esses fármacos foram administrados diariamente na dose de 0,625 mg. Além da reposição hormonal, as mulheres alocadas para o grupo intervenção (57 no total) receberam 1g de cálcio diário. Já o grupo controle (composto por 59 participantes) recebeu apenas 1g de cálcio por dia.

O estudo teve duração de um ano e seu desfecho primário foi: efeito da TH sobre o equilíbrio, a performance muscular e as quedas em mulheres na pós-menopausa. Esse desfecho foi avaliado por meio de cinco fatores: potência máxima de extensão da perna, equilíbrio, velocidade de caminhada, força de prensão manual e quedas.

Nos resultados, não foram encontradas diferenças significativas nas variações dos parâmetros neuromusculares entre o grupo intervenção e o grupo controle. A exceção foi em relação à força extensora da perna: houve aumento significativo na força das pernas nas participantes do grupo controle de 4,2% (intervalo de confiança de 95% 0,7-7,6%) em comparação ao grupo que recebeu TH, no qual a força das pernas permaneceu inalterada.

Com base nos resultados, os autores concluíram que a reposição de estrogênio ou estrogênio + medroxiprogesterona não foi uma medida eficaz para manter ou aumentar a força muscular de mulheres no climatério.

HRT and exercise: effects on bone density, muscle strength and lipid metabolism. A placebo controlled 2-year prospective trial on two estrogen-progestin regimens in healthy postmenopausal women [20]

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado na Finlândia e publicado na revista "Maturitas" em 1997. As participantes foram 78 mulheres na pós-menopausa na faixa etária de 49 a 55 anos; com 76 integrantes compondo a análise de eficácia. Os critérios de inclusão eram ser saudável, estar de 6 meses a 3 anos na pós-menopausa (confirmada pelos níveis de hormônio folículo estimulante [FSH]) e não ter feito tratamento prévio com TH, mas sem ter contraindicações para esta terapia.

As participantes foram randomizadas em três grupos: o grupo de tratamento I recebeu comprimidos de 2 mg de valerato de estradiol (E2V) por 11 dias, seguidos de 2 mg de E2V + 10 mg de medroxiprogesterona (MPA) por 10 dias e placebo por mais 7 dias; o grupo de tratamento II, 2 mg de E2V por 70 dias, 2 mg de E2V + 20 mg de MPA por 14 dias e placebo por 7 dias; e o grupo controle, placebo continuamente. Além disso, cada grupo foi subdividido para realizar ou não atividades físicas. A duração do estudo foi de 2 anos.

Através deste regime, os autores buscaram avaliar o efeito de combinações sequenciais de 1 ou 3 meses de E2V e nos sintomas do climatério, na densidade óssea, na força muscular e no metabolismo lipídico em mulheres na pós-menopausa.

Para avaliar a força muscular, foram realizados testes de limiar anaeróbico (através de prova de bicicleta ergométrica, na qual a carga era aumentada e os níveis de lactato sanguíneo aferidos) e medidas de força isométrica máxima para os músculos extensores e flexores das costas (avaliadas através do Aparelho Muskeli®), no início e aos 12 e 24 meses de estudo.

No que diz respeito aos resultados do estudo, observou-se que em ambos os grupos de intervenção houve aumento da contração isométrica em relação ao grupo controle. No grupo de tratamento II, as mulheres inicialmente possuíam menor força isométrica extensora e flexora em relação ao grupo I. Porém, ao término do seguimento, foi constatado maior aumento da força muscular no grupo II em relação ao grupo I. Dessa forma, quanto menor a contração isométrica no início do estudo, maior foi o

seu aumento ao final. É interessante perceber que a resposta principal ocorreu durante o primeiro ano. Quanto ao limiar anaeróbico, houve redução significativa ao longo dos 2 anos de acompanhamento, não sendo possível provar nenhum efeito da TH ou do exercício para este parâmetro.

Em síntese, os autores relataram um efeito benéfico da TH sobre a musculatura esquelética. Contudo, vale ressaltar que, apesar do aumento da contração isométrica das costas, houve redução do limiar anaeróbico. Além disso, a amostra participante do estudo era pequena e foram feitas múltiplas análises, o que pode comprometer a leitura dos resultados.

Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy [21]

Os autores do estudo publicado na revista "Obesity Research" em 2001 avaliaram, a partir de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, o efeito da TH combinada na pós-menopausa sobre a distribuição total e regional da massa magra e gordura corporal. Para tanto, foram estudadas 16 mulheres (média de idade: $55 \pm 2,6$ anos) cuja menopausa ocorrera há pelo menos 12 meses antes da inclusão no estudo, excluindo mulheres que tivessem história de doença debilitante, se houvesse contraindicação ao uso de estrogênios, ou se houvessem sido prescritos hormônios sexuais 3 meses antes da inclusão.

As participantes foram randomizadas em dois grupos definidos de acordo com a ordem do tratamento. Cada grupo recebeu três ciclos de TH, compostos por 17-beta estradiol (4 mg por 22 dias e 1 mg por 6 dias) e por acetato de noretisterona cíclico (1 mg por 10 dias de cada ciclo de 28 dias), durante um período de 12 semanas de tratamento, recebendo placebo em outro período de 12 semanas, sendo a diferença entre os dois grupos referente à ordem desses períodos, os quais foram intercalados por um período de 3 meses de "lavagem". Composição corporal (total e regional) foi medida por DEXA antes do início de tratamento (na linha de base e depois do período de "lavagem") e na 10ª semana antes do início da terapia combinada nos dois períodos de tratamento.

As alterações estatisticamente significantes foram a elevação da concentração de estradiol durante a TH em relação

ao placebo; redução da massa corporal magra durante o uso de placebo e elevação durante TH (-1,00 kg vs. + 0,35 kg, $p < 0,01$); e elevação da massa de gordura abdominal no grupo placebo e redução no grupo TH (+0,25 kg vs. -0,19 kg, $p < 0,04$), do mesmo modo como se identificou na porcentagem de gordura (+1,24% vs. -0,50%, $p < 0,01$); não sendo significantes diferenças concernentes ao peso corporal. Os autores, desse modo, concluíram que a TH se associou à reversão da obesidade e da perda de massa magra associadas à menopausa, sem, entretanto, alterar o peso corporal.

Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post- menopausal women: a randomized placebo-controlled study [22]

Esse ensaio clínico randomizado duplo-cego, realizado na Finlândia em 2001, buscou avaliar os efeitos da TH e dos exercícios de alto impacto na performance, composição e área de secção transversal muscular (ASM). Os participantes consistiram em mulheres de 50 a 55 anos que deveriam ter tido sua última menstruação há no mínimo 6 meses e no máximo 5 anos, FSH sérico superior a 30 UI l-1, sem contraindicação para exercício ou TH, sem doenças prévias importantes e que não tivessem tomado medicações que incluíssem estrogênio, calcitonina, bifosfonatos, esteroides e fluoreto. Tais mulheres foram recrutadas por meio de questionários enviados por correio e por meio de anúncio procurando voluntários no jornal local, o que culminou em 80 participantes que chegaram a ser randomizados. Não houve cálculo de tamanho de amostra necessária para conseguir poder estatístico.

A intervenção consistiu em 4 grupos: um controle, um que faria somente exercício, um que receberia somente TH e um que combinaria TH com exercício. Os participantes foram distribuídos igualmente entre os grupos. A TH consistiu em estradiol (2mg) + acetato de noretisterona (1mg) uma vez ao dia, durante um ano. Houve controle com placebo. O exercício consistiu em um programa de treinamento supervisionado duas vezes por semana e treino em casa 4 vezes por semana. Em relação aos desfechos, realizaram antropometria, que avaliou porcentagem de massa magra e composição corporal. Além

disso, a performance muscular foi mensurada por meio da variação do centro de gravidade em pulos verticais, para avaliar força explosiva, e também por meio do torque obtido através da força máxima de extensão do joelho em uma cadeira extensora equipada com um dinamômetro. Também foi avaliada a ASM por meio de TC da coxa, bem como proporção de gordura no quadríceps femoral e músculos inferiores da perna. Foram feitas medições iniciais e depois 6 e 12 meses após início do estudo.

No grupo controle, exercício, TH e TH + exercício, respectivamente, 15, 12, 15 e 10 participantes completaram o estudo. Os autores destacaram os seguintes resultados: houve aumento de massa magra em todos os grupos quando comparados com controle, do torque de extensão do joelho no grupo de intervenção mista em relação ao controle e da altura do pulo no grupo TH e de intervenção mista em relação ao controle. Houve incremento da ASM do quadríceps no grupo da intervenção mista em relação ao controle e, também, em relação ao grupo do exercício isolado. Dessa forma, os autores concluíram que tanto a TH quanto o exercício foram capazes de aumentar a ASM, força muscular e performance muscular explosiva e que tais incrementos foram maximizados combinando as intervenções.

Six months of hormone replacement therapy does not influence muscle strength in postmenopausal women [23]

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado na Suécia e publicado na revista "Maturitas" em 2002. As participantes foram 40 mulheres na pós-menopausa na faixa etária de 60 a 78 anos; com 34 delas completando o estudo. Os critérios de inclusão eram ter 60 anos ou mais, não possuir doenças que pudessem alterar os resultados do estudo e não ter realizado TH nos últimos 6 meses.

As participantes foram randomizadas em dois grupos: o grupo intervenção recebeu Menorest® 50 µg (estradiol 4,3 mg) e Gestapuran® 2,5 mg (medroxiprogesterona) diariamente, enquanto o grupo controle, placebo. A duração do estudo foi de 6 meses.

Os fatores - avaliados na análise por protocolo - foram: força de preensão manual (por meio de um dinamômetro

manual hidráulico JAMAR), contração isocinética dos músculos isquiotibiais e quadríceps (utilizando um dinamômetro Cybex II com braço de alavanca modificado) e grau de atividade física (avaliada através de um questionário autorreferido).

Os resultados demonstraram aumento significativo da força de preensão manual da mão direita em ambos os grupos (TH $P < 0,001$ e placebo $P < 0,01$) e da mão esquerda apenas no grupo intervenção (TH $P < 0,01$).

No entanto, não houve diferença significativa quanto à força muscular entre os dois grupos em nenhum dos casos. Em relação à força dos músculos isquiotibiais e quadríceps, nenhuma mudança significativa foi observada em nenhum dos grupos após 6 meses de estudo. Houve monitoramento da atividade física para controle de fatores confundidores. Dessa forma, como não houve alteração na rotina de exercícios das mulheres, esse fator não interferiu nos resultados.

Considerando-se os resultados desse estudo, os autores chegaram à conclusão de que a TH por 6 meses não exerceu efeito significativo quanto à força muscular em comparação com o placebo. Limitações deste artigo incluem a idade avançada das participantes, o que se reflete em um período prolongado de baixos níveis de estrogênio, e o tempo reduzido de intervenção. Além destas questões, vale a pena ressaltar o reduzido tamanho de amostra, o que pode ter contribuído para a ausência de efeitos significativos entre os dois grupos.

The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention [24]

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado na Finlândia e publicado na revista "Clinical Physiology and Functional Imaging" em 2005. A hipótese conceitual baseava-se na teoria de que a TH poderia ter uma ação anabólica indireta sobre o músculo ao estimular a lipólise através do aumento do hormônio de crescimento. Outro mecanismo envolveria a estimulação da oxidação lipídica por poupar glicogênio muscular, uma vez que o estrogênio influencia o metabolismo. Dessa forma,

com a TH poderia haver um aumento da atenuação do músculo esquelético, devido a redução da quantidade de lipídios dentro dos compartimentos musculares, resultando na preservação ou aumento do desempenho muscular em mulheres na pós-menopausa.

As participantes foram 80 mulheres na pós-menopausa na faixa etária de 50 a 57 anos; com 51 delas completando o estudo. Os critérios de inclusão eram: não possuir doenças cardiovasculares ou locomotoras sérias, não fazer uso por mais de 6 meses de medicamentos como estrogênio, flúor, calcitonina, bisfosfonatos ou esteroides ou ter cessado o uso destes pelo menos 2 anos antes do estudo, ter apresentado a última menstruação há mais de 6 meses, mas há menos de 5 anos, ter um índice de massa corporal (IMC) menor do que 33 kg/m², não ter contraindicações para atividades físicas e possuir um nível de FSH maior que 30 UI l-1.

As participantes foram randomizadas em quatro grupos: um grupo recebeu estradiol 2 mg e acetato de noretisterona 1 mg diariamente (grupo TH); outro, além da TH, também praticou exercícios físicos (grupo ExTH); um terceiro grupo apenas realizou exercícios físicos (grupo Ex); e o último grupo, o controle, recebeu placebo (grupo Co). A duração do estudo foi de 1 ano.

Os autores avaliaram vários parâmetros, que incluíam massa corporal magra, percentual de gordura corporal (ambos medidos por BIA), ASM dos quadríceps e músculos posteriores (analisada através da TC), atenuação do músculo esquelético em unidades Hounsfield (HU) (aferida por TC) e desempenho muscular (avaliado através de testes como força extensora do joelho, altura do salto vertical e velocidade de corrida por 20 m).

Quanto aos resultados encontrados no estudo, observou-se aumento significativo da massa corporal magra nos três grupos de intervenção quando comparados ao grupo Co; no entanto, não houve efeito sobre o percentual de gordura corporal em nenhum dos grupos. Em relação à ASM do quadríceps, houve aumento nos grupos TH e ExTH em comparação aos grupos Ex e Co. Já a ASM dos músculos posteriores apresentou aumento nos grupos TH e ExTH em relação aos grupos Co e Ex, respectivamente.

No que tange à atenuação muscular, ocorreu aumento significativo do HU para os compartimentos do quadríceps e os músculos quadríceps nos grupos intervenção quando comparados

ao Co. Já para o compartimento posterior notou-se aumento do HU para os grupos TH e ExTH em relação com o grupo Co; ao passo que, para os músculos posteriores, o HU do grupo ExTH foi significativamente maior do que para o grupo Co.

No que concerne ao desempenho muscular, não houve efeito significativo para força extensora do joelho. Porém, observou-se aumento da altura do salto vertical e da velocidade de corrida por 20m nos grupos TH e ExTH em comparação com o grupo Co. Cabe salientar que o único parâmetro que foi correlacionado com a atenuação muscular foi a velocidade de corrida de 20m para o compartimento posterior.

Os autores chegaram à conclusão de que um ano de TH, com ou sem prática de atividades físicas, em mulheres na pós-menopausa, resulta em um aumento significativo, mas modesto, da atenuação do músculo esquelético em comparação aos grupos que não receberam os hormônios.

Uma vez que a atenuação está correlacionada ao conteúdo lipídico das fibras musculares, a menor atenuação dos músculos posteriores indica um maior conteúdo de lipídios intramuscular. Assim, foi possível observar o HU maior para o quadríceps e músculos posteriores do que para os respectivos compartimentos.

Outro quesito a ser considerado é o HU mais alto nos músculos do quadríceps, o que pode ser explicado por uma demanda funcional maior exercida nos extensores do joelho nas atividades diárias.

Apoiando a hipótese conceitual, constatou-se que houve diminuição de 1 a 2% da atenuação para quadríceps e músculos posteriores e seus respectivos compartimentos nas mulheres do grupo controle ao final do estudo. Em contrapartida, a atenuação aumentou ou foi preservada especialmente no compartimento do quadríceps e tecido muscular nos grupos de intervenção.

Algumas limitações desse estudo são: pequeno tamanho de amostra, o que refletiu em uma população pouco heterogênea; estreita faixa etária das participantes, não sendo possível avaliar a eficácia da TH numa população pós-menopáusicas mais velha; e a incapacidade de determinar se o agente ativo era o estrogênio ou o progestagênio ou se resultados semelhantes seriam observados apenas com o uso de estrogênio.

Effects of ultra-low-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women [25]

O artigo publicado em 2005 é um ensaio clínico randomizado duplo-cego que investiga os efeitos da TH de dose ultrabaixa na massa muscular esquelética e desempenho físico em mulheres idosas na pós-menopausa. As participantes (critérios de inclusão e exclusão foram definidos em estudos prévios) foram aleatoriamente designadas para receber tratamento com 0,25mg de 17-beta estradiol, compondo o grupo intervenção (83 participantes), ou placebo (84 participantes), por 36 meses, sendo associada progesterona micronizada (100 mg/d por 2 semanas a cada 6 meses) a ambos os grupos.

Os fatores analisados por intenção de tratar incluíram massa muscular esquelética apendicular, massa corporal magra e porcentagem de gordura corporal, cujas medições foram realizadas por meio de DEXA. A sarcopenia, cuja prevalência no estudo foi de 13%, foi definida como massa muscular esquelética (massa muscular esquelética apendicular/altura²) igual a pelo menos 2 desvios-padrão menor do que a média da população de referência jovem e saudável. A atividade física foi definida a partir da “Escala de Atividade Física em Idosos” (PASE), sendo o desempenho físico e a função dos membros inferiores avaliados com a SPPB e o tempo de apoio unipodal.

Não houve mudanças estatisticamente significantes em massa muscular esquelética apendicular, massa corporal magra, porcentagem de gordura corporal ou desempenho físico após 3 anos de terapia com estrogênio em comparação ao grupo que recebeu placebo. Dessa forma, os autores do estudo concluíram que a TH em dose ultrabaixa não melhorou nem prejudicou a massa muscular esquelética apendicular, indicando a segurança de doses mais baixas de estrogênio em mulheres mais idosas na pós-menopausa, em contraposição à possibilidade aventada pelos autores de que a dose usual de estrogênio poderia acelerar a perda muscular, possivelmente pela diminuição dos níveis de testosterona.

Conclusão

A revisão dos sete ensaios clínicos randomizados selecionados leva à conclusão de que há heterogeneidade na literatura em relação

à eficácia da TH na prevenção/tratamento da sarcopenia em mulheres no climatério. Entre os artigos revisados, quatro (Heikkinen et. al, Sørensen et. al, Sipilä et. al e Taaffe et. al) encontraram benefício da TH sobre a manutenção da força e função muscular. Por outro lado, três estudos (Armstrong et al, Kenny et al e Ribom et al.) concluíram que a TH não impede a redução da massa, força e performance muscular e, portanto, não previne a sarcopenia. Destaca-se ainda que a maioria dos ensaios clínicos incluiu mulheres saudáveis, à exceção de Armstrong et. al, que selecionou participantes com fratura prévia de rádio distal e, por conseguinte, mais vulneráveis a quedas e fraturas. Por fim, o tempo de seguimento foi relativamente pequeno em todos os sete estudos - a maioria teve um ano de duração.

No que concerne aos resultados dos ensaios clínicos, alguns fatores podem explicar o porquê eles foram heterogêneos. Um deles é a faixa etária das participantes. Os três estudos que não verificaram benefício da TH na prevenção da sarcopenia incluíram mulheres no período pós-menopausa tardio - envolvendo participantes com mais de 60 anos. Em contrapartida, os ensaios clínicos cuja conclusão foi benefício da TH sobre a musculatura incluíram mulheres em período pós-menopausa inicial.

Além da diferença nas faixas etárias, o número de participantes também variou entre os estudos. Os dois ensaios clínicos com maior quantidade de participantes foram Kenny et al. (dados de 136 mulheres foram analisados) e Armstrong et al. (116 participantes); ambos não encontraram benefício da TH. Entre os que verificaram eficácia da TH, os de maior número de participantes foram Sipilä et al. e Taaffe et al. (ambos com 80 mulheres). Já Sørensen et al., no qual também encontraram benefício, foi o com menor quantidade de participantes (16 mulheres).

Ademais, a maneira como os desfechos foram medidos e os grupos musculares avaliados diferiram entre os ensaios clínicos. Armstrong et al. e Ribom et al. incluíram a medida da força de preensão manual e da potência máxima de extensão da perna (no caso de Armstrong et al.) e da força de extensão e de flexão dos joelhos (em Ribom et al). Já Kenny et al. e Sørensen et al. avaliaram a composição corporal por meio de DEXA e a variação gerada pela TH no valor da massa muscular esquelética. Heikkinen et al. avaliaram mudança na força muscular de músculos da região dorsal. Finalmente,

Sipilä *et al.* e Taaffe *et al.* usaram como medida a atenuação muscular no quadríceps e em músculos da região posterior da perna.

A terapia utilizada é outro fator que variou entre os estudos. É interessante detalhar dois dos sete ensaios clínicos: Kenny *et al.* e Sørensen *et al.* O primeiro deles, Kenny *et al.*, teve como intervenção dose ultra-baixa de 17-beta-estradiol associado a progesterona micronizada. Já no ensaio clínico de Sørensen *et al.*, as participantes também receberam 17-beta-estradiol, mas combinado a acetato de noretisterona. Esses dois estudos, embora tenham usado o mesmo tipo de terapia estrogênica (17-beta-estradiol), alcançaram resultados diferentes: Kenny *et al.* não encontraram benefício da TH na prevenção da sarcopenia e Sørensen *et al.* concluiu que a TH aumenta massa muscular. Nesse sentido, diferenças na dose, no tempo de seguimento (três anos no Kenny *et al.* e um ano no Sørensen *et al.*), na faixa etária das participantes (pós-menopausa tardia em Kenny *et al.* e pós-menopausa inicial em Sørensen *et al.*), além da quantidade de participantes incluídas (167 em Kenny *et al.* e 16 Sørensen *et al.*) são características que podem auxiliar a explicar os resultados diversos.

Os ensaios clínicos que avaliaram atividade física (Sipilä *et al.* e Taaffe *et al.*) concluíram que a combinação de exercício com TH potencializa a prevenção da sarcopenia. Acerca da massa e da DMO - que foram incluídas na medida de desfecho de três estudos (Armstrong *et al.*, Heikkinen *et al.* e Sørensen *et al.*) - observou-se que a TH aumentou a DMO (em Armstrong *et al.* e Sørensen *et al.*) e que ela preveniu perda de massa óssea (em Heikkinen *et al.*). Em um desses estudos (Armstrong *et al.*) a TH aumentou a DMO, porém não beneficiou a massa muscular. Os outros dois verificaram que a TH beneficiou tanto a massa óssea quanto a massa muscular.

Somado à heterogeneidade dos ensaios clínicos revisados, nota-se que os estudos selecionados para esta revisão são relativamente antigos (com datas de publicação variando entre 1996 e 2005). Nesse sentido, encontramos duas revisões sistemáticas com metanálise[18][26] cujos resultados vêm ao encontro da nossa constatação de que provavelmente poucos ensaios clínicos acerca do tema abordado foram publicados recentemente. A primeira delas - cuja publicação ocorreu em 2019 no "The Journal of the American Medical Association" (JAMA) - incluiu doze ensaios

clínicos randomizados. Entre eles, os publicados mais recentemente tiveram os anos de 2007 (Thornycroft *et al.*) e 2011 (Bea *et al.*) como momento de publicação. A metanálise desses estudos concluiu que a TH não gera benefício nem prejuízo significativos em mulheres na pós-menopausa. Já a segunda revisão - publicada no "The Journal of The North American Menopause Society" em 2020 - incluiu nove ensaios clínicos randomizados e concluiu que a reposição hormonal não está associada à melhoria da massa muscular em mulheres no climatério. Dos estudos incluídos nessa metanálise, os mais recentemente publicados têm como ano de publicação 2010, 2011 e 2012. Dois desses três estudos - diferentemente dos ensaios clínicos mais antigos - não consideraram como intervenção TH com estrogênio isolado ou associado a progestagênios. Um deles (Ribom *et al*, 2011) utilizou Tibolona como intervenção e o outro (Jacobsen *et al*, 2012), Tibolona e Raloxifeno.

Conclusão

Portanto, a revisão dos sete ensaios clínicos selecionados - uma vez que revelou resultados diversos entre os estudos - indica a manutenção de incertezas a respeito da associação entre TH e força muscular. Embora a presente revisão deixe dúvidas em relação à possibilidade de a TH prevenir a sarcopenia, duas recentes revisões sistemáticas com metanálise concluíram que a TH em mulheres no climatério não melhora a força e a função muscular. Por conseguinte, esses resultados - ainda que desanimadores no atual contexto de envelhecimento populacional - indicam que, além da TH, outras terapias necessitam ser pesquisadas para a prevenção da sarcopenia em mulheres no climatério.

Referências

1. Coney, P. Menopause. Medscape. Acessado em 23 de fevereiro de 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/264088-overview>.
2. Wender MCO, Freita F, Castro JAS, Agno MLD, Zandoná J. Capítulo 29: Climatério. In Passos EP, Ramos JGL, Martins-Costa SH, Magalhães JA, Menke CH, Freitas F. Rotinas em ginecologia. 7ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.

3. Casper, RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. Uptodate. Atualizado em 20 de março de 2020. Acesso em 23 de fevereiro de 2021. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause>.
4. Santen, RJ, Loprinzi, CL, Casper, RF. Menopausal hot flashes. Atualizado em 27 de abril de 2020. Acesso em 23 de fevereiro de 2021. https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes?search=menopause&topicRef=7395&source=see_link.
5. Bachmann, G, Santen, RJ. Genitourinary Syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy): Clinical manifestations and diagnosis. Atualizado em 30 de novembro de 2020. Acesso em 23 de fevereiro de 2021. https://www.uptodate.com/contents/genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=genitourinary%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de_fault&display_rank=2#H2.
6. Aires, MM. Fisiologia. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
7. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends EndocrinolMetab.* 2012;23(11):576- 581.
8. H Rosenberg, Irwin. "Summary comments". *The American Journal of Clinical Nutrition* vol. 50 (1989): 1231-1233. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231.
9. Drew, L. (2018). Fighting the inevitability of ageing. *Nature*, 555(7695).
10. Cruz-Jentoft, A. J., & Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia. *The Lancet*, 393(10191), 2636-2646.
11. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., & Zamboni, M. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16-31.
12. Parra, Bruna Fernanda Camargo Silva et al. SARCPRO: Proposta de protocolo para sarcopenia em pacientes internados. *Braspen Journal*, [S. l.], v. 34, p. 58-63, 2 abr. 2019.
13. Hu F. Measurements of Adiposity and Body Composition. In: Hu F, ed. *Obesity Epidemiology*. New York City: Oxford University Press, 2008; 53-83.

14. Clynes, M. A., Gregson, C. L., Bruyère, O., Cooper, C., & Dennison, E. M. (2021). Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology*, 60(2), 529-537.
15. Kaunitz, A. M., Pinkerton, J. V., & Manson, J. E. (2020). Hormone therapy and sarcopenia: implications for the prevention of frailty as women age. *Menopause*, 27(5), 496-497.
16. Yakabe, M., Hosoi, T., Akishita, M., & Ogawa, S. (2020). Updated concept of sarcopenia based on muscle–bone relationship. *Journal of bone and mineral metabolism*, 38(1), 7-13.
17. Pompei, Luciano de Melo; Machado, Rogério Bonassi; Wender, Maria Celeste Osório; Fernandes, César Eduardo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) - São Paulo: Leitura Médica, 2018.
18. Javed, A. A., Mayhew, A. J., Shea, A. K., & Raina, P. (2019). Association between hormone therapy and muscle mass in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*, 2(8), e1910154-e1910154.
19. Armstrong, A. L., Osborne, J., Coupland, C. A., MacPherson, M. B., Basse, E. J., & Wallace, W. A. (1996). Effects of hormone replacement therapy on muscle performance and balance in postmenopausal women. *Clinical Science*, 91(6), 685-690.
20. Heikkinen, J., Kyllönen, E., Kurttila-Matero, E., Wilén-Rosenqvist, G., Lankinen, K. S., Rita, H., & Väänänen, H. K. (1997). HRT and exercise: effects on bone density, muscle strength and lipid metabolism. A placebo controlled 2-year prospective trial on two estrogen-progestin regimens in healthy postmenopausal women. *Maturitas*, 26(2), 139-149.
21. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Højgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res*. 2001 Oct;9(10):622-6.
22. Sipilä, S., Taaffe, D. R., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., & Suominen, H. (2001). Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clinical science*, 101(2), 147-157.

23. Ribom, E. L., Piehl-Aulin, K., Ljunghall, S., Ljunggren, Ö., & Naessén, T. (2002). Six months of hormone replacement therapy does not influence muscle strength in postmenopausal women. *Maturitas*, 42(3), 225-231.
24. Taaffe, D. R., Sipilä, S., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., & Suominen, H. (2005). The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention. *Clinical physiology and functional imaging*, 25(5), 297-304.
25. Kenny, A. M., Kleppinger, A., Wang, Y., & Prestwood, K. M. (2005). Effects of ultra-low-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(11), 1973-1977.
26. Xu, Y., Deng, K. L., Xing, T. F., Mei, Y. Q., & Xiao, S. M. (2020). Effect of hormone therapy on muscle strength in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*, 27(7), 827-835.

ISBN: 978-65-00-23400-8

CD



9 786500 234008



Faculdade de
Medicina
Universidade Federal
do Rio Grande do Sul

120 anos

HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



fundmed
Pesquisa, Ensino e Inovação

CESGO

Centro de Estudos do Serviço
de Ginecologia e Obstetria