



# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Jaqueline Neves Lubianca  
Edison Capp  
organizadores

## Alunos

Aline Santiago Luiz  
Ana Paula Nascimento  
Anthony de Freitas de Sousa  
Ashiley Lacerda Ribeiro  
Bárbara Polli  
Brhayan Decosta da Silva  
Bruno Eduardo Lara da Silva  
Camila Barcellos  
Carolina Bonatto do Amarante  
Carolina Zanfir Ferreira  
Caroline dos Passos  
Christofer Adiel Bernstein  
Daniela Vargas de Souza  
Danielle Mattos Pereira  
Débora Milene Ferreira Alves  
Diéssy dos Santos Borniger  
Eduardo Rockenbach Cidade  
Eduardo Stürmer da Silva  
Eric do Nascimento Sutil  
Felipe Brittes Rott  
Felipe Jung Spielmann  
Felipe Schütz  
Fernanda Engel Gandolfi  
Gabriel Schuch Schulz  
Guilherme Fernandes Gonçalves  
Guilherme Gonzaga Vaz  
Gustavo Guimarães  
Gustavo Hauenstein  
Haniel Bispo de Souza Maranhão  
Hellen Dittrich de Assis  
Hilter Martin Silva Peña  
Igor Ongaratto Scherer

Isabel Meneghetti Coimbra  
Isabela Abreu Brinckmann  
Isabela Lazzarotto  
Ismael Roque Pereira  
Jeovana Ceresa  
Jéssica Limana  
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves  
Josué Faustini Centenaro  
Juliana Barros Rodrigues  
Julio Cesar F. Bertoloto  
Kandara Caroline Borges Souto  
Laércio Araújo  
Laís Santos Dias Gomes  
Larissa Horos Bueno  
Laura Chuang  
Laura Ferrarese Brum  
Laura Fontana Steinmetz  
Lia Grub Becker  
Lucas França Viana  
Lucas Uglione da Ros  
Marcelo Garroni  
Marcelo Henrique Machado  
Maria Isabel Schreiber  
Mayra Angélica de Souza Antunes  
Milena Nunes Pinto  
Nicole Mastella  
Paola Andressa Ribas  
Patrícia Gabriela Riedel  
Pedro Henrique Vargas Jesus  
Pedro Roberto Bandeira Garcia  
Rafael Lopes da Rosa  
Renata Fogaça Borges  
Ricardo Horn Oliveira

Rodrigo Martins Teixeira  
Rosa Maria Moreno Barbosa  
Stefon Kareem de Coteau  
Thiago Bastos Vasconcelos  
Victor Matheus O. Marques  
Vinícius Lovison  
Vitória Fedrizzi Sakai  
**Monitores PPSM 2021/2**  
Ariadne Garcia Leite  
Arthur Becker Simões  
Giovanna Sandi Maroso  
Juliana da Silva Uhlmann  
Júlia Stüker  
Laura Motta Bellan  
Leticia Zanotelli Fernandes  
**Professores**  
Adriani Oliveira Galão  
Ana Selma Bertelli Picoloto  
Alberto Mantovani Abeche  
Daniela Vanessa Vettori  
Eduardo Pandolfi Passos  
Helena von Eye Corleta  
Janete Vettorazzi  
Jaqueline Neves Lubianca  
João Sabino da Cunha Filho  
José A. de Azevedo Magalhães  
José Geraldo Lopes Ramos  
Márcia Appel Binda  
Maria Celeste Osório Wender  
Maria Lúcia Oppermann  
Ricardo Francalacci Savaris  
Sérgio H. de Almeida Martins Costa  
Solange Garcia Accetta

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

# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Porto Alegre 2022  
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 2024/2 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2022.

284p.

ISBN: 978-65-00-34362-5

E-Book: 978-65-00-34361-8

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

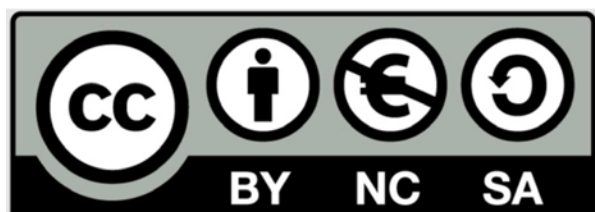
Rua Ramiro Barcellos, 2400/2º andar

CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS

E-mail: dgo@ufrgs.br

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Imagens da capa: [www.pexels.com](http://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.



ESTE LIVRO ESTÁ LICENCIADO SOB UMA  
LICENÇA CREATIVE COMMONS  
CC BY-NC-SA 4.0

Esta licença permite que outros distribuam,  
remixem, adaptem e criem a partir deste trabalho,  
menos para fins comerciais, desde que lhe  
atribuam o devido crédito pela criação original.

**Jaqueline Neves Lubianca**  
**Edison Capp**  
**Organizadores**

Adriani Oliveira Galão  
Alberto Mantovani Abeche  
Aline Santiago Luiz  
Ana Paula Nascimento  
Ana Selma Bertelli Picoloto  
Anthony de Freitas de Sousa  
Ariadne Garcia Leite  
Arthur Becker Simões  
Ashiley Lacerda Ribeiro  
Bárbara Polli  
Brhayan Decosta da Silva  
Bruno Eduardo Lara da Silva  
Camila Barcellos  
Carolina Bonatto do Amarante  
Carolina Zanfir Ferreira  
Caroline dos Passos  
Christofer Adiel Bernstein  
Daniela Vanessa Vettori  
Daniela Vargas de Souza  
Danielle Mattos Pereira  
Débora Milene Ferreira Alves  
Diéssy dos Santos Borniger  
Eduardo Pandolfi Passos  
Eduardo Rockenbach Cidade  
Eduardo Stürmer da Silva  
Eric do Nascimento Sutil  
Felipe Brittes Rott  
Felipe Jung Spielmann  
Felipe Schütz  
Fernanda Engel Gandolfi  
Gabriel Schuch Schulz  
Giovanna Sandi Maroso  
Guilherme Fernandes Gonçalves  
Guilherme Gonzaga Vaz  
Gustavo Guimarães  
Gustavo Hauenstein  
Haniel Bispo de Souza Maranhão  
Helena von Eye Corleta  
Hellen Dittrich de Assis  
Hilter Martin Silva Peña  
Igor Ongaratto Scherer  
Isabel Meneghetti Coimbra  
Isabela Abreu Brinckmann  
Isabela Lazzarotto  
Ismael Roque Pereira  
Janete Vettorazzi  
Jaqueline Neves Lubianca  
Jeovana Ceresá

Jéssica Limana  
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves  
João Sabino da Cunha Filho  
José A. de Azevedo Magalhães  
José Geraldo Lopes Ramos  
Josué Faustini Centenaro  
Júlia Stüker  
Juliana Barros Rodrigues  
Juliana da Silva Uhlmann  
Julio Cesar F. Bertoloto  
Kandara Caroline Borges Souto  
Laércio Araújo  
Laís Santos Dias Gomes  
Larissa Horos Bueno  
Laura Chuang  
Laura Ferrarese Brum  
Laura Fontana Steinmetz  
Laura Motta Bellan  
Leticia Zanotelli Fernandes  
Lia Grub Becker  
Lucas França Viana  
Lucas Uglione da Ros  
Marcelo Garroni  
Marcelo Henrique Machado  
Márcia Appel Binda  
Maria Celeste Osório Wender  
Maria Isabel Schreiber  
Maria Lúcia Oppermann  
Mayra Angélica de Souza Antunes  
Milena Nunes Pinto  
Nicole Mastella  
Paola Andressa Ribas  
Patrícia Gabriela Riedel  
Pedro Henrique Vargas Jesus  
Pedro Roberto Bandeira Garcia  
Rafael Lopes da Rosa  
Renata Fogaça Borges  
Ricardo Francalacci Savaris  
Ricardo Horn Oliveira  
Rodrigo Martins Teixeira  
Rosa Maria Moreno Barbosa  
Sérgio H. de Almeida Martins Costa  
Solange Garcia Accetta  
Stefon Kareem de Coteau  
Thiago Bastos Vasconcelos  
Victor Matheus Olaves Marques  
Vinícius Lovison  
Vitória Fedrizzi Sakai

## **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. Maria Lúcia Rocha Oppermann

Chefe Substituta: Profa. Helena von Eye Corleta

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. Brasil Silva Neto

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  
Ana Selma Bertelli Picoloto  
Alberto Mantovani Abeche  
Daniela Vanessa Vettori  
Eduardo Pandolfi Passos  
Helena von Eye Corleta  
Janete Vettorazzi  
Jaqueline Neves Lubianca  
João Sabino da Cunha Filho

José A. de Azevedo Magalhães  
José Geraldo Lopes Ramos  
Márcia Appel Binda  
Maria Celeste Osório Wender  
Maria Lúcia Oppermann  
Ricardo Francalacci Savaris  
Sérgio H. de Almeida Martins Costa  
Solange Garcia Accetta

### **Monitores PPSM 2021/2**

Ariadne Garcia Leite  
Arthur Becker Simões  
Giovanna Sandi Maroso  
Juliana da Silva Uhlmann

Júlia Stüker  
Laura Motta Bellan  
Leticia Zanotelli Fernandes

### **Alunos PPSM 2021/2**

Aline Santiago Luiz  
Ana Paula Nascimento  
Anthony de Freitas de Sousa  
Ashley Lacerda Ribeiro  
Bárbara Polli  
Brhayan Decosta da Silva  
Bruno Eduardo Lara da Silva  
Camila Barcellos  
Carolina Bonatto do Amarante  
Carolina Zanfir Ferreira  
Caroline dos Passos  
Christofer Adiel Bernstein  
Daniela Vargas de Souza  
Danielle Mattos Pereira  
Débora Milene Ferreira Alves  
Diéssy dos Santos Borniger  
Eduardo Rockenbach Cidade  
Eduardo Stürmer da Silva  
Eric do Nascimento Sutil  
Felipe Brittes Rott  
Felipe Jung Spielmann  
Felipe Schütz  
Fernanda Engel Gandolfi  
Gabriel Schuch Schulz  
Guilherme Fernandes Gonçalves  
Guilherme Gonzaga Vaz  
Gustavo Guimarães  
Gustavo Hauenstein  
Haniel Bispo de Souza Maranhão  
Hellen Dittrich de Assis  
Hilter Martin Silva Peña  
Igor Ongaratto Scherer  
Isabel Meneghetti Coimbra  
Isabela Abreu Brinckmann  
Isabela Lazzarotto  
Ismael Roque Pereira

Jeovana Ceresa  
Jéssica Limana  
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves  
Josué Faustini Centenaro  
Juliana Barros Rodrigues  
Julio Cesar F. Bertoloto  
Kandara Caroline Borges Souto  
Laércio Araújo  
Laís Santos Dias Gomes  
Larissa Horos Bueno  
Laura Chuang  
Laura Ferrarese Brum  
Laura Fontana Steinmetz  
Lia Grub Becker  
Lucas França Viana  
Lucas Uglione da Ros  
Marcelo Garroni  
Marcelo Henrique Machado  
Maria Isabel Schreiber  
Mayra Angélica de Souza Antunes  
Milena Nunes Pinto  
Nicole Mastella  
Paola Andressa Ribas  
Patrícia Gabriela Riedel  
Pedro Henrique Vargas Jesus  
Pedro Roberto Bandeira Garcia  
Rafael Lopes da Rosa  
Renata Fogaça Borges  
Ricardo Horn Oliveira  
Rodrigo Martins Teixeira  
Rosa Maria Moreno Barbosa  
Stefon Kareem de Coteau  
Thiago Bastos Vasconcelos  
Victor Matheus O. Marques  
Vinícius Lovison  
Vitória Fedrizzi Sakai



# Sumário

Apresentação .....	9
Planos de parto .....	15
Anemia na gestação .....	29
Síndrome de transfusão feto-fetal: uma revisão narrativa .....	47
Aconselhamento pré-concepcional de mulheres com diabetes mellitus pré-gestacional.....	63
Fatores de risco para a depressão pós-parto .....	83
Dose única para infecções urinárias na gestação: uma revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia do método .....	103
Episiotomia: uma revisão narrativa.....	115
Impacto psicológico no pós-aborto espontâneo: uma revisão narrativa .....	135
Síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual: uma revisão de sistema de tratamento farmacológico .....	151
Tratamentos do vaginismo: uma revisão da literatura.....	165
Perfil dos pacientes transexuais masculinos submetidos à cirurgia de afirmação de gênero no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.....	179
Eficácia e Segurança da pílula só de progestogênio (POP - <i>progestagen only-pill</i> ) de drospirenona: uma revisão sistemática.....	195
Infertilidade em pacientes com endometriose peritoneal .....	211
Saúde da mulher cisgênero homossexual e bissexual: abordagem ginecológica .....	229
Insuficiência ovariana precoce: alternativas para manutenção da fertilidade .....	243
Prática de atividade física na juventude é eficiente para aumentar a densidade óssea e prevenir complicações da osteoporose na pós-menopausa: revisão sistemática .....	255
Risco de DM na pós-menopausa: a TH pode prevenir?.....	267





## **Apresentação**

Seguimos durante todo o ano de 2021 com as consequências da pandemia da COVID-19. Persistimos com o distanciamento social e, com a vacinação ainda incipiente, na UFRGS e na FAMED foi mantido o ensino remoto. Assim, a disciplina MED 07707 – Promoção e Proteção da Saúde da Mulher foi ministrada, mais uma vez, de modo remoto. As aulas foram ministradas em plataformas virtuais, sem que fosse possível encontrar os alunos presencialmente e sem a possibilidades de atividades práticas em cenário hospitalar. Mesmo assim, os professores permaneceram próximos aos alunos. O processo ensino-aprendizagem seguiu, com as atividades de modo remoto, buscando apresentar, de alguma maneira, o que era visto nas aulas práticas presenciais. A realização de monografias se encaixou bem nesta proposta.

Os temas de interesse foram escolhidos pelos próprios alunos, monitores e professores orientadores. Como na disciplina, a base dos trabalhos foi a atenção primária e a prevenção à saúde da mulher. Com encontros de modo remoto e com frequência semanal, foi orientada busca da literatura, foram empregados conhecimentos de disciplinas anteriores, foram consultadas bases de dados, foram lidos e revisados artigos. Foi um momento de muita leitura, de integração de conhecimentos, de aprendizado. Também a formatação de uma monografia foi um bom exercício prático para a futura produção científica dos discentes. Foram produzidos textos excelentes, os quais merecem ser registrados neste livro. As apresentações orais foram de alta qualidade e muito agradáveis de assistir.

Apesar dos enfrentamentos que a pandemia causou, foi possível chegar ao final da disciplina convencidos de que nossos objetivos de ensino e aprendizado foram atingidos, com o reconhecimento do mérito de cada um para que o semestre acadêmico 2021/1 fosse produtivo.

Esse livro só foi possível com o esforço e dedicação coletiva de discentes e docentes. Parabéns à ATM 2024/2 e a todos que tornaram este livro possível em mais um semestre com tantos desafios!

Profa. Jaqueline Neves Lubianca  
Regente PPSM MED 07707



## **Apresentação DGO**

A disciplina MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher (PPSM) foi recriada em um modelo de sucesso, sob a regência da Prof. Jaqueline Neves Lubianca. Em 2021, seguimos com as consequências da pandemia da COVID-19. O distanciamento social foi mantido e, com a vacinação ainda incipiente, na UFRGS e na FAMED o ensino remoto emergencial persistiu. Mais uma vez, a disciplina MED 07707 – Promoção e Proteção da Saúde da Mulher foi ministrada, de modo remoto. A realização de monografias se prestou bem para esta atividade. Os temas abordados foram escolhidos pelos alunos na área de ginecologia e obstetrícia, com foco na promoção e proteção da saúde da mulher e são tópicos indispensáveis para sua formação pessoal e profissional. Foi uma excelente oportunidade para o exercício de estratégias de continuação do processo do aprender a aprender. Foi treinada a busca da melhor evidência científica para a melhor tomada de decisão, escolha dos textos, leitura e reflexão, redação. Com grande e ativa participação de discentes e docentes, o resultado foi um grupo de textos de excelente qualidade acadêmica, os quais merecem ser registrados aqui.

Nesta obra estão registradas as monografias da disciplina do semestre 2021/1. Com sucesso, os objetivos didáticos da PPSM foram alcançados com o aproveitamento de conhecimentos e habilidades prévios. Estes foram integrados, unindo e dando sentido ao que foi aprendido em disciplinas como anatomia, fisiologia, semiologia, patologia geral, introdução ao raciocínio clínico, epidemiologia. Várias facetas do atendimento integral das mulheres em suas diferentes fases da vida foram revisadas e estudadas.

A participação, o comprometimento e o entusiasmo dos discentes pode ser observado na qualidade dos textos apresentados. A supervisão e revisão criteriosas dos docentes resultou em um excelente grupo de textos sobre a saúde da mulher.

Parabéns a todos os autores: discentes e docentes!

Profª. Maria Lúcia Rocha Oppermann  
Profª. Helena von Eye Corleta  
Chefia DGO  
FAMED/UFRGS



## **Apresentação FAMED**

No início do ano de 2020, fomos todos surpreendidos pela instalação da pandemia da COVID-19, a qual já se estende por quase dois anos. A Faculdade de Medicina da UFRGS necessitou rapidamente adaptar-se em todas suas atividades de graduação, pós-graduação, inovação pesquisa e extensão, respeitando todas as medidas sanitárias preconizadas pelas instituições científicas. A segurança das pessoas era nosso objetivo principal.

No início de 2021, já com a vacinação tornando-se uma realidade, foi possível retomar várias atividades, algumas presenciais e muitas remotas. Os Departamentos aderiram à nova realidade e, através de atividades muito criativas, como a da MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, pudemos continuar de maneira mais integral no processo formativo de nossos acadêmicos.

A Profa. Jaqueline Neves Lubianca, foi muito feliz nesta disciplina: sem poder encontrar presencialmente os alunos e sem a possibilidade de atividades práticas em cenário hospitalar, as aulas foram ministradas em plataformas virtuais. Deste modo, professores e alunos ficaram próximos e seguiram no processo ensino-aprendizagem, suprimindo o que era visto nas aulas práticas. A proposta de desenvolvimento de monografias, dentro de uma metodologia ativa, centrada no aluno, atende às Diretrizes Curriculares do Curso de Medicina e permite o exercício de atividades e desenvolvimento de habilidades indispensáveis para uma boa formação médica: a ciência médica e o rigor científico para a produção de uma boa literatura profissional.

Ao elaborar as monografias, foram empregados e integrados conhecimentos de disciplinas anteriores, tais como epidemiologia, consulta a base de dados, análise crítica da literatura, redação de textos técnicos e científicos. Os temas foram escolhidos pelos alunos, monitores e professores orientadores. Focados em atenção primária e prevenção à saúde da mulher, foram realizadas orientações de forma remota, com encontros virtuais semanais.

Percebe-se pelos textos que foram momentos de muita leitura, de integração de conhecimentos e de aprendizado. Assim, temos aqui uma coletânea de monografias agradável de ler.

É com muita satisfação que a Direção da FAMED/UFRGS reconhece iniciativas criativas, práticas e produtivas como esta.

Parabéns aos alunos, monitores e professores, os quais tornaram este livro possível em mais um semestre de tantas perdas e desafios!

Profa. Lúcia Maria Kliemann  
Profa. Andréia Biolo  
Direção FAMED/UFRGS



## Planos de parto

*Joanna Thayná Campos Lopes Gonçalves  
Rosa Maria Moreno Barbosa  
Victor Matheus Olaves Marques  
Stefon Kareem de Coteau  
Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa*

Planos de parto (PP) são manifestações antecipadas de vontade das gestantes sobre os procedimentos que ela entende como mais adequados em relação ao seu trabalho de parto, parto e puerpério. À semelhança das diretivas antecipadas de vontade (DAV) que os pacientes manifestam antecipadamente sobre seus desejos em relação a tratamentos futuros e que devem ser levados em consideração pela equipe médica em momentos nos quais o paciente está impossibilitado de se manifestar, os planos de parto são manifestações da vontade das gestantes, feitas durante o período do pré-natal, sobre suas expectativas para o parto e que devem ser levadas em consideração pela equipe assistencial durante o processo de nascimento.

Historicamente, o atendimento do processo de parturição migrou de uma assistência domiciliar, na qual a parturiente recebia os cuidados de outras mulheres mais velhas com habilidades desenvolvidas ao longo do tempo (parteiras leigas) para um atendimento mais formal, em casas de saúde e hospitais, sob os cuidados de enfermeiras ou médicos especialistas em obstetrícia. Esta transferência do local de nascimento do domicílio para o hospital, e a adesão da participação médica no parto, teve grande incremento a partir da segunda metade do século XX e foi acompanhada por importante diminuição nas taxas de mortalidade materna e perinatal. Por outro lado, esse modelo, focado principalmente no atendimento hospitalar e nos cuidados médicos (modelo hospitalocêntrico), foi acompanhado por um incremento significativo na ocorrência de intervenções, tanto



medicamentosas como cirúrgicas, muitas delas desnecessárias e danosas. A disparada das taxas de cesariana, que no Brasil já ultrapassam 50% dos nascimentos, é a principal expressão de um dos para-efeitos desta visão do atendimento ao parto. Além disso, na hospitalização compulsória da parturiente, foi perdido o ambiente aconchegante do domicílio e que envolvia este processo que, embora encerre riscos não desprezíveis, é, na maioria das vezes, uma manifestação fisiológica e não patológica.

Como uma reação a este excesso de intervenções, no final do século XX iniciou o movimento Humanização do Parto, que visava, entre outras coisas, coibir o excesso de intervenções desnecessárias e devolver à mulher parturiente o comando das decisões sobre o modo do parto.

Frente às mudanças do paradigma do cuidado no trabalho de parto e parto, a equipe de enfermagem possui papel decisivo na tomada de decisão, já que estes são os profissionais que se encontram mais próximos da parturiente (FRELLO; CARRANO, 2010). Durante as consultas de pré-natal, o enfermeiro é responsável por realizar ações educativas para a gestante e sua família, acompanhar gestações de baixo risco, solicitar exames de rotina e orientar tratamento de acordo com o protocolo da instituição, e também coletar exame citopatológico. Foi conferido também ao enfermeiro, declarar os nascidos vivos dos partos realizados em instituições de saúde e domicílios, desde que estejam devidamente cadastrados pelas Secretarias Municipais de Saúde (SMS) como profissionais responsáveis por estes atendimentos (PEREIRA *et al.*, 2010; SILVA, 2014)

Planos de parto podem ser utilizados tanto para reduzir como aumentar intervenções médicas, no processo do parto. Deste modo, a resolução No 2.144/2016 do Conselho Federal de Medicina considerou ética a opção da mulher por uma cesariana sem indicação médica, com a ressalva de que ela não pode ser realizada antes de completada a 39ª semana de gestação, com o intuito de que a decisão unilateral da mulher, não venha a prejudicar o feto em relação ao seu nascimento prematuro.

## Exemplos de planos de parto

### Exemplo 1:

Acreditamos que o parto é um rito de passagem natural e não desejamos intervenções médicas desnecessárias. Abaixo listamos nossas preferências em relação ao parto e nascimento do nosso filho Antônio, caso tudo transcorra bem. Sempre que os planos não puderem ser seguidos, gostaríamos de ser previamente consultados a respeito das alternativas.

1. Presença do marido e da doula;
2. Sem raspagem dos pêlos pubianos;
3. Sem uso de soro na veia;
4. Sem uso de ocitocina;
5. Liberdade para caminhar e escolher a posição que quero ficar;
6. Não fazer monitoramento fetal: apenas se for necessário e nunca contínuo;
7. Não receber analgésicos e anestésicos;
8. Sem rompimento artificial da bolsa;
9. Sem realização de episiotomia.

### Exemplo 2:

Embora entenda que o trabalho de parto e o parto são, na maioria das vezes, eventos naturais e sem necessidade de intervenções médicas, desejo que seja respeitado minha vontade de evitar o nascimento por via vaginal, optando por uma cesariana realizada antes ou no início do trabalho de parto. Estou ciente dos riscos para minha saúde e para meu bebê. Deste modo solicito que o modo de nascimento de meu filho seja através de cesariana.

## Relação médico-gestante no plano de parto

A ideia de uso de plano de parto surgiu em 1970 para tentar evitar excesso de intervenções no trabalho de parto, e tornou-se uma prática recomendada pela Organização Mundial da Saúde em 1980, como uma reivindicação do movimento de saúde feminina (1). A relação médico-paciente nesse contexto é essencial, visto que, quando cumprida satisfatoriamente, os desfechos maternos e neonatais tendem a ser positivos. Contudo, há algumas controvérsias em relação a ele: alguns estudos ressaltam o seu aspecto positivo no laço entre o profissional de saúde e a gestante, enquanto outros destacam o fato do plano poder se tornar uma "barreira" para o relacionamento entre as duas partes (11).

Um acordo bem conduzido entre gestante e equipe assistencial está associado ao maior número de partos vaginais. Isso mostra o poder do plano de manter o momento do nascimento como um processo "fisiológico" e menos "medicalizado" (11). Além disso, o vínculo ótimo entre a paciente e o médico diminui o estresse e a ansiedade das parturientes, pois elas se sentem mais preparadas, melhor conduzidas e participativas no evento(11). O próprio fato de haver discussão sobre o trabalho de parto já tem efeitos benéficos, e não necessariamente há necessidade de haver documento escrito ou a verbalização dele(1). O trabalho de parto e o parto não são eventos previsíveis; por isso, é de suma importância que o laço entre ambas as partes esteja fortalecido, com o intuito de que as expectativas da gestante não sejam desprezadas caso haja algum problema ou complicação durante o evento.

Contudo, o plano pode prejudicar a relação médico-gestante: muitos profissionais de saúde consideram-no uma "perda de autonomia médica". Frequentemente, o obstetra considera as expectativas da paciente como "irracionais", tendo menor disposição em atendê-las(6). Também, um plano de parto com muitos requisitos está associado a menor satisfação da paciente, porque ele se torna difícil para ser cumprido integralmente (1). O médico pode não querer abrir mão de sua prática rotineira para servir ao plano. Em alguns casos o médico pode usar seu poder

de persuasão para tentar convencer a gestante a adotar algumas práticas que não têm necessariamente benefício comprovado. Portanto, é importante que a relação médico-gestante se dê dentro de rígidos conceitos da melhor prática, evitando-se ao máximo assustar ou carregar no risco potencial para obter o consentimento para gestante em relação às suas práticas habituais.

Portanto, a relação médico-gestante no plano de parto possui muitos vieses, porquanto não há consenso de que este seja benéfico para aquele. Apesar de todos esses pontos de vista, o médico obstetra deveria, pelo menos, cumprir essas 5 etapas numa conversa inicial com a gestante: compreender a experiência e as expectativas da paciente; construir parceria; discutir com evidência sobre as incertezas do processo; apresentar recomendações; verificar se a paciente entendeu os pontos da conversa e se concordou com eles. Essa interação é importante para que tanto o médico quanto a paciente tenham uma relação saudável nesse período tão importante para ela, além de mostrar que o plano de parto pode ser flexível, mas sempre visando ao bem-estar da paciente e de seu bebê (2).

## A perspectiva da parturiente

### *Diretiva antecipada de Vontade e interface com plano de parto*

A diretiva antecipada de vontade é um documento, de manifestação de vontade para tratamentos médicos, ou até mesmo a opção por não fazê-lo. Apesar de o Brasil não ter legislações bem estruturadas para DAV, em 31 de agosto de 2012, o Conselho Federal de Medicina (CFM) aprovou a Resolução CFM 1.995/13, reconhecendo o direito do paciente manifestar sua vontade sobre tratamentos médicos e designar representante para tal fim, bem como o dever de o médico cumprir a vontade do paciente. O documento não precisa ser feito por alguém da área jurídica, e tampouco requer aprovação. O paciente pode apenas escrever quais os tratamentos que deseja ou não deseja e entregar para o médico, que deve anexar ao prontuário. Não raramente, a família acaba sendo chamada para participar da discussão e ser

informada sobre o tratamento escolhido pelo paciente. Todavia, a autonomia do paciente deve ser respeitada, a família deve ratificar quais são os desejos do paciente quando este não tiver em condições de falar por si e o médico e/ou equipe deve garantir que as vontades manifestadas previamente sejam atendidas. As DAV podem passar por alterações sempre que o paciente quiser, desde que esteja pleno de suas capacidades quando as alterações forem feitas.

Embora a gestante não deva ser considerada uma paciente (pelo menos enquanto estiver com saúde), nem o atendimento ao parto um tratamento, pois não deve ser visto como patologia, os planos de parto têm muita semelhança com as DAV, pois expressam antecipadamente a vontade a gestante.

A partir dessa perspectiva, a Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza o Plano de Parto, em uma série de recomendações de incorporação de boas práticas de atenção ao parto e nascimento baseadas em evidências científicas no documento lançado em 1996: "Boas Práticas de Atenção ao Parto e Nascimento". Dessa forma, o plano de parto se configura como um documento escrito, de valor legal, onde as gestantes expressam antecipadamente suas preferências e expectativas em relação aos cuidados que gostariam de receber durante o trabalho de parto e parto, quais procedimentos elas autorizam. Essa tomada de decisões é fundamentada nos valores, nas vivências e culturas carregadas de ancestralidade de cada mulher. O médico tem o papel de fornecer informações de qualidade, para que a gestante possa exercer a autonomia, deixando espaço para subjetividade de cada paciente. Portanto, considera-se que essa seja uma ferramenta estratégica na promoção do empoderamento feminino e na protagonismo durante a parturição, o que contribui para melhorar a satisfação com a experiência de parto.

A dor do parto é algo natural, porém existe uma preocupação por parte das grávidas com a dor que irão passar, evidenciando assim na forma que ela quer seu parto (RONCONI et al., 2010). Alguns motivos que algumas mulheres alegam preferir a cesariana, têm relação com o medo da dor, risco para o bebê, parto rápido e uma grande parcela é em relação ao fato por

poder marcar a data para o nascimento, razões como estas são comprovadas por estudos (BONFANTE *et al.*, 2011). Os medos em relação ao parto podem estar potencializados pela

falta de confiança que surge quando a gestante não entende a fisiologia do corpo humano, as fases do trabalho de parto, sendo também fortalecidos quando ela se sente sozinha no parto, sem alguém que lhe ofereça alguma segurança.

É importante que o enfermeiro inicie o preparo da mulher para o parto ainda durante o pré-natal, mediante o fornecimento de informações acerca dos cuidados com o corpo, dor do parto e técnicas de relaxamento a serem utilizadas. (SILVA, 2014). Faz-se necessário estabelecer uma escuta ativa, aliada a uma prática de comunicação/informação prestada de forma adequada junto às gestantes, contribuindo para que essas mulheres ganhem autonomia, passando a participar da promoção da sua saúde e do conceito (MOURA; RODRIGUES, 2003).

O excesso de intervenção médica é muito evidente na prática médica própria do sistema de saúde suplementar no Brasil, mas nos serviços de saúde pública, as mulheres grávidas também podem sofrer manipulação excessiva. Pode ocorrer excesso de cesarianas, uso indevido de ocitocina e episiotomia, entre outras intervenções.

Nessa direção, um estudo aponta que as enfermeiras obstetras ativamente envolvidas na assistência ao parto são as profissionais ideais para apoiar a construção de um Plano de Parto, principalmente por terem clareza das reais possibilidades que poderão ser oferecidas às gestantes nos serviços(7;20). Ademais, é de suma importância que o documento construído pela mulher no período gestacional seja elaborado e/ou compartilhado com o profissional de saúde que a atenderá no momento do parto, uma vez que o sucesso de um Plano de Parto depende também da comunicação aberta e do vínculo construído entre mulheres e seus cuidadores (15).

Traçar um Plano de Parto que contemple não só a via de parto escolhida, mas também o desejo de se alimentar, se movimentar, ter acompanhante, escolher a posição de parir, discutir o uso de

ocitocina, ou anestesia, pode e deve ser benéfico. Tudo isso, com um canal de comunicação bem estabelecido entre a gestante, que deve ter autonomia e ser a protagonista de todo processo, e a equipe profissional responsável por promover a educação pré-natal, abordando mais abertamente as diferentes metodologias na prestação de cuidados nos diferentes contextos de parto, para que as mulheres estejam melhores orientadas para escolher pelo profissional e ambiente de parto mais adequado às suas crenças e necessidades. Isso faz do Plano de Parto é uma tecnologia potencializadora de cuidados humanizados à mulher e recém-nascido.

## A perspectiva do feto/neonato

O Plano de Parto, apesar de ser uma ferramenta favorável para um processo adequado, pode apresentar conflitos de interesses no que diz respeito às expectativas das gestantes, com planos de parto tidos como “exigentes” em alguns casos e difíceis de cumprir completamente, que podem também ir de encontro com a responsabilidade do médico e da equipe assistencial, em promover o bem-estar e garantir o direito à vida do feto. (15) Partindo desse exemplo, levanta-se então, análises do plano de parto, que incluem a autonomia da gestante, a atuação dos profissionais em analisar a melhor conduta e a proteção da vida do feto, onde todos os envolvidos possuem direitos ou códigos éticos a serem respeitados.

Sobre os direitos legais do nascituro/neonato, no Artigo II do Código Civil brasileiro temos que, a personalidade civil de alguém começa no nascimento com vida. Contudo, a Lei põe a salvo, desde a concepção, os direitos do nascituro, sendo primordial o direito à vida. Existem ainda, muitos conflitos de interpretação quanto a essa garantia de direitos antes e após o nascimento, seja por motivos científicos e biológicos, como por interpretações legais. Ainda assim, surgem questionamentos a respeito da autonomia materna e das decisões médicas, no pré-natal ou no momento do parto, sejam elas, qual momento certo para realizar uma intervenção fetal? Quais os direitos a mãe possui de negar-se aos procedimentos, sejam diagnósticos, terapêuticos

ou cirúrgicos? Como, por fim, o médico deve realizar quaisquer procedimentos intervencionistas no momento do parto?

Em relação à tomada de decisão materna, acredita-se que a maioria das mulheres tem tendência a concordar com os procedimentos, como também, a questão etnocultural e os princípios filosóficos influenciam mais profundamente na tomada de decisão do que experiências pessoais específicas de vida. (10) No entanto, existem casos onde a gestante ou familiares se negam a continuar tratamentos ou realizar exames por considerá-los desnecessários. Nesse caso, o médico deve insistir e adotar todos os meios possíveis para conseguir a adesão familiar, podendo intervir apenas em caso de risco à vida. Em situações de óbito fetal, caso ocorra por erros de conduta, é responsabilidade tanto dos profissionais, como também da instituição hospitalar, assumir todas as consequências é culpa pela situação. Já na situação de recusa da mulher em realizar os procedimentos diagnósticos, como em seguir as recomendações médicas evitando danos ao feto por maus hábitos, ações que promovam riscos ou permanência em condições desfavoráveis para sua saúde e do feto, não são problematizadas como direito.

No que visa procedimentos médicos no parto, estudos mostram que, as boas práticas durante o trabalho de parto ocorreram em menos de 50% das mulheres, sendo menos frequente em regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste. Ainda no mesmo estudo, algumas dessas práticas comuns podem ser citadas, como exemplos frequentes de intervenções obstétricas excessivas e algumas vezes desnecessárias, como o uso de ocitocina e amniotomia em 40% das mulheres, sendo elas em sua maioria de baixa escolaridade e em setores públicos, como também a episiotomia e litotomia, utilizadas respectivamente em 56% e 92% das mulheres. (13)

O CEM (Código de Ética Médica) no seu Art. 22, veda o médico deixar de obter o consentimento do paciente ou de seu representante legal após esclarecê-lo sobre o procedimento a ser realizado, salvo em caso de risco iminente de morte. Logo, assegura-se o direito da parturiente em decidir sobre procedimentos que podem ser feitos diante do seu conhecimento



total a respeito da necessidade e realização, incluindo a sua vontade, resguardando-se sua autonomia.

## **A perspectiva do médico/equipe assistencial**

No que prevê a ética médica, inicialmente, os tratamentos compassivos e baseados em evidências, devem visar os direitos humanos em geral e levar em consideração quais decisões sobre os cuidados devem ser tomadas. Segundo o Código de Ética Médica na resolução CFM no 1.931/09 inciso VII, Capítulo 1, temos que, o processo de tomada de decisões tanto do médico quanto da equipe assistencial, prevê a aceitação da escolha expressa pelo paciente, seja a respeito dos procedimentos diagnósticos como dos terapêuticos, desde que adequadas ao caso e tendo comprovações científicas reconhecidas. Com isso, temos que a autonomia da gestante em seu plano de parto, por exemplo, é assegurada e deverá ser respeitada pelo médico e equipe.

Em relação à tomada de decisão em si, as questões éticas preveem que os médicos têm a responsabilidade de assegurar uma boa comunicação com os pais. As informações devem ser esclarecidas, compartilhadas, em sua totalidade, com imparcialmente, apresentando pontos favoráveis e contrários, inclusive sobre ações alternativas em todos os seus cursos, de forma que os pais tomem suas próprias decisões. O Estatuto do Nascituro veda a realização de procedimentos no pré natal caso estes tragam à mãe ou ao nascituro riscos desproporcionais ou desnecessários. Quanto a intervenções fetais, é necessário avaliar o risco e o consentimento livre e esclarecido, isso inclui a propedêutica, aspectos éticos, direitos da mãe e do nascituro. A análise do risco se faz necessária primeiramente sobre a vida e saúde da gestante, quando descartado, avalia-se os riscos sobre a criança que nascerá.

## **Conclusões sobre os planos de parto**

Em qualquer plano de parto, é imprescindível que a gestante manifeste seus desejos sinceros em relação a todo o processo. Esse planejamento deve ser elaborado de modo que a paciente tenha voz ativa na tomada de decisões, visto que ela é a pessoa

interessada- e é seu corpo que passará pelos procedimentos. Qualquer decisão da parturiente deve ser discutida entre ela e a equipe assistencial, ou seja, não deve ser ignorada, tanto para ser acatada quanto para não ser preconizada, porquanto, em alguns casos, a paciente pode demandar uma atitude que não seja benéfica a ela ou ao feto, sem o conhecimento disso e, por isso, é importante que a equipe assistencial forneça as informações necessárias para tomada de decisões. Além disso, a gestante precisa estar ciente, desde o início do pré-natal, de que o plano de parto pode sofrer alterações, uma vez que o parto em si é um evento imprevisível- e é dever da equipe assistencial tranquilizar a gestante quanto a isso.

No que se refere a elaboração de Planos de Parto mais realistas, a educação pré-natal deve abordar mais abertamente as diferentes filosofias que cercam a prestação de cuidados nos diferentes contextos de parto, para que as mulheres estejam mais conscientes para escolher pelo profissional e ambiente de parto mais adequado às suas crenças e necessidades. Além disso, é preciso reduzir o potencial de resultados aparentemente decepcionantes ao considerar a condição clínica da gestante (fatores de risco), além das instalações e políticas do serviço, de modo a evitar desapontamentos e aumentar a compreensão de que o parto não pode ser planejado meticulosamente (WELSH; SYMON, 2014).

Durante a gestação, é primordial dentro do dever médico, assegurar a saúde do feto/neonato acima de qualquer decisão, sejam elas acerca de procedimentos cirúrgicos, diagnósticos ou medicamentosos. A relação médico-gestante deve se fazer presente, com a comunicação transparente para com a mãe, havendo a consulta da sua aprovação, entendimento pleno da situação, sempre respeitando o direito à vida do neonato.

A relação entre profissional e gestante é de extrema importância, o vínculo que se adquire muda como o trabalho de parto irá se desenvolver; vínculo este que se constrói desde o pré-natal. Nesta relação várias dúvidas são sanadas, e a mulher tranquilizada, podendo escolher com melhor clareza sua via de parto, e com isso fazer com que seu parto se transforme num acontecimento inesquecível, especialmente se optar por um parto

humanizado, garantindo a companhia da família durante todo o processo do nascimento (FREITAS, 2017).

## Referências

1. AFSHAR, Yalda; MEI, Jenny; FAHEY, Jacqueline; GREGORY, Kimberly D. Birth Plans and Childbirth Education: what are provider attitudes, beliefs, and practices?. *The Journal Of Perinatal Education*, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 10-18, 1 jan. 2019. Springer Publishing Company.
2. AFSHAR, Yalda; MEI, Jenny; GREGORY, Kimberly. Birth Plans: Birth Preferences or Labor Manifesto. *Gynecology & Obstetrics Case Report*. [S.L.], p. 125-132. fev. 2016.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Gravidez, parto e nascimento com saúde, qualidade de vida e bem-estar. Brasília, DF, 2013.
4. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. É ético o médico atender à vontade da gestante de realizar parto cesariano, garantida a autonomia do médico, da paciente e a segurança do binômio materno fetal. Resolução no 2.144, de 17 de março de 2016. Brasília, 2016
5. DADALTO, Luciana. Diretivas antecipadas de vontade: um modelo brasileiro. 2013. 14 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Ufmg, Belo Horizonte, 2013.
6. DECOSTER, Barry. Pushing for Empowerment: The Ethical Complications of Birth Plans. *Janus Head*. Charlottesville, p. 72-92. maio 2019.
7. DIVALL, Bernie; SPIBY, Helen; NOLAN, Mary; SLADE, Pauline. Plans, preferences or going with the flow: an online exploration of women's views and experiences of birth plans. *Midwifery*, [S.L.], v. 54, p. 29-34, nov. 2017.
8. FEITOSA, Rubia Mara Maia; PEREIRA, Ruana Daniela; SOUZA, Tamara Jéssica Costa de Paula; FREITAS, Rodrigo Jacob Moreira de; CABRAL, Sarah Azevedo Rodrigues; SOUZA, Lázaro Fabrício de França. Fatores que influenciam a escolha do tipo de parto na percepção das puérperas Factors that influence the choice of birth type regarding the perception of puerperal women. *Revista de Pesquisa Cuidado É Fundamental Online*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 717-726, 11 jul. 2017. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO.
9. FREITAS, Lucélia Pereira. Fatores que influenciam na decisão da

via de parto de gestantes: revisão da literatura. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Centro Universitário João Pessoa - Unipe, João Pessoa, 2017.

10. HAMMERMAN, C; KORNBLUTH, E; LAVIE, O; ZADKA, P; ABOULAFIA, Y; EIDELMAN, A I. Decision-making in the critically ill neonate: cultural background v individual life experiences.. *Journal Of Medical Ethics*, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 164-169, 1 jun. 1997. BMJ.

11. HARRIS, J. What is the good of health care? *Bioethics*, 10(4): 269-291, 1996.

12. HIDALGO-LOPEZOSA, Pedro; HIDALGO-MAESTRE, María; RODRÍGUEZ-BORREGO, Maria Aurora. Birth plan compliance and its relation to maternal and neonatal outcomes. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, [S.L.], v. 25, p. 53-66, 11 dez. 2017.

13. LEAL, Maria do Carmo; PEREIRA, Ana Paula Esteves; DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira; FILHA, Mariza Miranda Theme; DIAS, Marcos Augusto Bastos; NAKAMURA-PEREIRA, Marcos; BASTOS, Maria Helena; GAMA, Silvana Granado Nogueira da. Intervenções obstétricas durante o trabalho de parto e parto em mulheres brasileiras de risco habitual. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 17-32, ago. 2014.

14. MADI, José Mauro; ARAËJO, Breno Fauth de; ZATTI, Helen; ROMBALDI, Renato Luís; LORENCETTI, Jucemara; MARCON, Nathalia Oliva. Fatores de risco maternos associados à acidose fetal. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 341-347, set. 2010.

15. MEDEIROS, Renata Marien Knupp; FIGUEIREDO, Grazielle; CORREA, Áurea Christina de Paula; BARBIERI, Márcia. Repercussões da utilização do plano de parto no processo de parturição. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 24-40, 06 jun. 2019.

16. RECKZIEGEL, Janaína; DA SILVA, Simone Tatiana. Limites das intervenções fetais: uma análise ética e jurisprudencial. *Revista Brasileira de Direito*, Passo Fundo, v. 14, n. 3, p. 98-118, dez. 2018. ISSN 2238-0604. Disponível em: <https://seer.imed.edu.br/index.php/revistadedireito/article/view/2485/2031>. Acesso em: 09 set. 2021.

17. SAMSIOE, G; ABREG, A. Ethical issues in obstetrics. *International journal of fertility and menopausal studies*, Lund, v. 41, n. 3, p. 284-287, mai-jun. 1996.

18.SILVA, Maria Yasmin Bezerra da. A IMPORTÂNCIA DO ENFERMEIRO NO ACOMPANHAMENTO DA ASSISTÊNCIA PRÉ-NATAL. 2014. 17 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Uniceub, Brasília, 2014.

19. WEIDLE, Welder Geison; MEDEIROS, Cássia Regina Gotler; GRAVE, Magali Teresinha Quevedo; BOSCO, Simone Morelo dal. Escolha da via de parto pela mulher: autonomia ou indução?. Cadernos Saúde Coletiva, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 46-53, mar. 2014.

20.WELSH, Joanne V.; SYMON, Andrew G.. Unique and proforma birth plans: A qualitative exploration of midwives experiences, Midwifery. 2014. 6 f. Monografia (Especialização) - Curso de Enfermagem, Unidade de Pesquisa Materno-Infantil, Escola de Enfermagem e Obstetrícia, Universidade de Dundee, Cambridge, 2014.

## **Anemia na gestação**

*Isabela Abreu Brinckmann  
Josué Faustini Centenaro  
Laís Santos Dias Gomes  
Larissa Horos Bueno  
Juliana da Silva Uhlmann  
Alberto Mantovani Abeche*

Aproximadamente um quarto da população mundial é acometida pela anemia, que constitui um problema global de saúde pública. A etiologia da anemia é multifatorial, podendo envolver patologias genéticas, deficiência da ingestão de micronutrientes (como ferro, folato, vitamina B12) ou outras condições que induzem perda ou necessidade aumentada ou absorção diminuída desses nutrientes (1). A ocorrência da anemia ferropriva pode ser observada em diversas populações. Alguns grupos populacionais ainda apresentam altas prevalências, comprometendo diferentes funções do organismo. Dentre esses grupos com risco aumentado, devem ser citadas as gestantes, já que esse período envolve vulnerabilidade à carência e ao aumento das suas necessidades que não são acompanhadas por aumento suficiente no consumo ou na absorção de ferro (2).

Desse modo, as duas causas mais comuns de anemia na gestação e pós-parto são a deficiência de ferro e as perdas sanguíneas agudas. Nesse período ocorrem as mudanças fisiológicas que podem dificultar o diagnóstico das doenças hematológicas. Além disso, durante a gravidez, a deficiência de ferro está associada a vários efeitos adversos resultantes para mãe e para o bebê, incluindo um risco aumentado de hemorragia, sepse, mortalidade materna, mortalidade perinatal e baixo nascimento peso. Por isso é dever do agente de saúde estar atento à relevância desse tópico e saber identificar alterações patológicas (3).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia ferropriva acometia, em 2011, 21,3% (9,5 - 36,9) das gestantes entre 15 e 49 anos no Brasil, valor este que caiu para 19,1% em 2019 (4).

Sendo assim, este capítulo tem como objetivo fazer uma revisão a respeito da anemia na gestação, incluindo a sua definição, as principais repercussões para a gestante e para o recém-nascido, como se dá seu rastreamento, prevenção e tratamento, além de apresentar um painel com dados de estudos relevantes sobre anemia gestacional no Rio Grande do Sul e no Brasil comparando taxas entre regiões.

## **Metodologia**

Para o desenvolvimento desta revisão narrativa de literatura, foram utilizadas a Pubmed e a Scielo como bases de dados para pesquisa de artigos. Seguindo a divisão dos capítulos, as pesquisas foram realizadas por palavras-chaves, de maneira isolada ou em combinação, pertinentes ao tópico abordado. Não houve limitação por data de publicação, nem estipulação de uma quantidade de artigos previamente. Foram selecionados 41 artigos dentre os mais relevantes, através da leitura dos títulos e resumos, de acordo com o algoritmo de relevância da PubMed e da Scielo. Para extração dos dados da revisão, foi feita a leitura do texto completo dos artigos selecionados. Foram utilizados somente materiais nos idiomas português, inglês e espanhol. Além dos artigos selecionados, para complementar as informações necessárias aos tópicos discutidos nesta revisão, recorreremos ao UpToDate, a sites de instituições de saúde e a sites governamentais, tais como: publicações do Ministério da Saúde, do Planalto e IBGE.

## ***Definição de anemia na gestação***

Durante a gestação ocorrem algumas adaptações fisiológicas importantes que levam a um estado de anemia fisiológica da gravidez, e precisa ser diferenciada da definição patológica de anemia na gestante que será apresentada a seguir.

Durante esse período da vida da mulher, ocorre uma expansão do volume sanguíneo desde o primeiro trimestre, podendo atingir um aumento de 50% (1200mL a 1500mL) por volta da 30ª semana - isso ocorre por ação do estrogênio e da progesterona sob influência do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A massa de eritrócitos também sofre alterações, aumentando em menores proporções, de 20 a 30% (300mL). Então, ocorre, conseqüentemente, um aumento da demanda, com elevação do débito cardíaco em até 50%, e, para acomodar essa expansão volumétrica, a resistência vascular periférica reduz. Pelo aumento da taxa de absorção de ferro e também pelo aumento da transferrina circulante as adaptações gravídicas são possíveis. Porém, como a elevação do volume eritrocitário é desproporcional à expansão plasmática, irá ocorrer gradativamente uma queda da hemoglobina, do hematócrito, e da viscosidade do sangue levando a um estado de hemodiluição, gerando a anemia fisiológica da gravidez (3).

A anemia é definida, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), como aumento ou diminuição do tamanho das hemácias juntamente com a diminuição ou não da concentração de hemoglobina. A anemia nutricional é aquela cuja etiologia está relacionada à carência de um ou mais nutrientes, e a deficiência no consumo ou na absorção de ferro está entre as causas mais comuns (5). A OMS ainda estabelece para definição de anemia valores abaixo de 11,0 g/dL para as concentrações de hemoglobina (6), mas na gestação a definição varia de acordo com o trimestre. Ou seja, no primeiro trimestre se define com a concentração de hemoglobina abaixo de 11,0 g/dL, no segundo trimestre abaixo de 10,5 g/dL e no terceiro trimestre abaixo de 11,0 g/dL.

### **Repercussões para a gestante e seu filho**

Diversos estudos já demonstraram que a associação entre a anemia e a gestação pode ocasionar efeitos deletérios ao binômio materno-fetal; parecendo haver uma relação de proporção com o grau da anemia e a gravidade dos efeitos - mulheres com um nível de hemoglobina inferior a 7 g/dL (caracterizando uma anemia grave) apresentam taxas marcadamente elevadas de nascimento prematuro, e de baixo peso ao nascer (7-10). Também, segundo a OMS, em um guia sobre anemia por deficiência de ferro, de



2001, aproximadamente 40% das mortes maternas e perinatais eram ligadas à anemia (11).

Como a literatura sobre anemia na gravidez é amplamente baseada em estudos sobre populações que vivem em regiões caracterizadas por acesso precário a cuidados pré-natais e a desnutrição é prevalente, havia certa dificuldade em saber se os efeitos da anemia na literatura poderiam ser generalizados para pessoas que vivem em países onde o ambiente socioeconômico é mais elevado. Porém, um estudo recente do Canadá, em que analisou uma coorte de todas as mulheres grávidas na Colúmbia Britânica, no período entre 2004 e 2016, concluiu que a anemia materna na gravidez representa um fator de risco comum e potencialmente reversível associada à morbidade materna (anteparto, intraparto e pós-parto), e a morbidade e mortalidade perinatal (9).

Então, como já citado, pela ampla gama de apresentação da anemia na gestação - tanto em relação à severidade, quanto à causa etiológica -, há diversas repercussões relacionadas à gestante e ao seu filho. Dentre elas, estão: taxas mais elevadas de morte materna, de morte perinatal, de perdas gestacionais, de parto prematuro, de parto por cesárea, de pré-eclâmpsia, de baixo peso ao nascimento, de restrição de crescimento fetal (pequeno para a idade gestacional) (9,10). Também, há associação com o comprometimento do desempenho físico e mental da gestante, com anemia no primeiro ano de vida, com quadros infecciosos, e com alterações irreversíveis do desenvolvimento neurológico fetal. Ainda, vale ressaltar que a tolerabilidade a perdas sanguíneas no parto é diminuída (elevando as chances de necessidade de hemotransfusão) (10).

## Rastreamento

Devido às repercussões relacionadas à anemia para a gestante e seu filho, como já abordadas no capítulo anterior, é necessário que se faça um rastreamento precoce, a fim de diagnosticar, investigar a causa e, por meio de uma intervenção adequada, reduzir os riscos para ambos (6,12). Segundo o Caderno de Atenção Básica – Atenção ao Pré-Natal de Baixo Risco,

elaborado pelo Ministério da Saúde (MS), o rastreamento para anemia deve ser oferecido a toda gestante durante o pré-natal. Para realizá-lo, deve ser solicitado o mais precocemente possível (no momento do diagnóstico de gestação) um hemograma, no qual é realizado a dosagem de hemoglobina (Hb), e deve ser solicitado novamente quando atingir a 28ª semana de gestação (grau de recomendação A – nível de evidência II) (12).

Havendo alteração em algum dos exames mencionados, cuidados adicionais se fazem necessários. Caso seja verificada uma anemia grave ( $Hb < 8,0$  g/dL), a gestante deve ser referida ao pré-natal de alto risco. Já no caso de anemia leve a moderada ( $8,0$  g/dL  $< Hb < 11,0$  g/dL), deve-se iniciar o tratamento e repetir o hemograma após 60 dias. Se esse último exame demonstrar os níveis de Hb aumentados, recomenda-se manter o tratamento por mais 3 meses. Porém, se demonstrar a Hb em níveis estacionários ou em queda, a gestante deve ser referida ao pré-natal de alto risco. Ainda, quando nenhum exame estiver alterado ( $Hb > 11,0$  g/dL), deve-se também levar em consideração se existem fatores de risco para se definir se há ou não a necessidade de um tratamento profilático (12).

## Prevenção

A prevenção farmacológica para a anemia na gestante mais conhecida e utilizada no mundo é a suplementação de ferro por meio de vitaminas pré-natais. A profilaxia de rotina com ferro é comumente recomendada para mulheres grávidas. Os argumentos usados em apoio a esta prática incluíram valores decrescentes de hemoglobina (Hb) melhorados pelo ferro, cálculos do ferro extra necessário para o crescimento do feto e da placenta e pesquisas nas décadas de 1950 e 1960 que indicaram correlações entre a anemia materna e/ou baixo ferro sérico; pequeno tamanho; e sua mortalidade (13).

Segundo Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos e do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), deve-se fornecer de 27 a 30 mg de ferro oral por dia como suplemento para todas as gestantes. Esta dosagem é considerada uma suplementação de “dose baixa”

e corresponde à quantidade de ferro na maioria das vitaminas pré-natais (14). Entidades brasileiras recomendam que se faça a suplementação de ferro oral, do momento do conhecimento da gravidez até 3 meses após o parto, com uso de 30 mg/dia no período gestacional e com um acréscimo no período pós-parto, resultando na dose de 65 mg por dia (15).

Apesar do aumento nas necessidades de ferro durante a gravidez e da veemência das recomendações já existentes, há poucas evidências de alta qualidade de que a suplementação de ferro de rotina melhore os resultados de saúde e a qualidade de vida da mãe e do bebê. Uma revisão de 2015 das evidências da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (USPSTF) concluiu que “não há evidências suficientes de que a suplementação pré-natal de rotina, para anemia por deficiência de ferro, melhore os resultados de saúde clínica materna ou infantil, mas a suplementação pode melhorar os índices hematológicos maternos”. Uma outra revisão também de 2015, da Cochrane, chegou a conclusões semelhantes, afirmando que “a suplementação reduz o risco de anemia materna e deficiência de ferro na gravidez, mas o efeito positivo em outros desfechos maternos e infantis é menos claro”.

Um dos poucos estudos randomizados controlados existentes sobre o assunto, conduzido no departamento de ginecologia e obstetrícia da universidade Tarbiat Modarres, em Tehran, no Irã, sugeriu a hipótese de que, em virtude gravidez induzir hemodiluição e também dos cálculos de necessidade extra de ferro durante a gravidez geralmente não considerarem a diminuição da perda de ferro como resultado da menstruação parada e aumento da absorção de ferro durante a gravidez, a suplementação de ferro em mulheres não anêmicas poderia não ter efeitos benéficos. Tal estudo demonstrou que, embora não tenha havido diferenças significativas nas características demográficas e obstétricas entre os dois grupos antes de qualquer intervenção, a taxa de natalidade com pequena idade gestacional e o número de mulheres com distúrbio de hipertensão aumentaram significativamente no grupo caso em comparação com o grupo controle (57 [15,7%] versus 36 [10,3%],  $P = 0,035$ , 10 [2,7%] versus 3 [8%],  $P = 0,05$ , respectivamente). Portanto tal estudo teve como conclusão que a suplementação de ferro de

rotina em mulheres não anêmicas não apenas não é benéfica como pode ser prejudicial (13).

Ademais, uma revisão publicada em 2009 por Juan Pablo Peña-Rosas e Fernando E. Viteri, que analisou 49 ensaios clínicos, envolvendo 23.200 mulheres grávidas, evidenciou que há uma grande heterogeneidade entre os estudos analisados, mas concluiu que a suplementação pré-natal universal de ferro é eficaz para prevenir anemia e deficiência de ferro a termo, entretanto não foi encontrada associação entre a suplementação e a redução significativa nos resultados clínicos adversos maternos e neonatais substantivos (baixo peso ao nascer, atraso no desenvolvimento, parto prematuro, infecção, hemorragia pós-parto) (16).

Reverendo tais estudos, considerando efeitos colaterais e ganhos objetivos, sugere-se a necessidade de revisar as doses de ferro e os esquemas de suplementação durante a gravidez e ajustar as recomendações de suplementação preventiva de ferro.

Quanto ao tratamento não farmacológico, alguns guidelines estão focados na mudança de hábitos alimentares em relação a alimentos com alto teor de ferro e alta biodisponibilidade de ferro. Entretanto, não foram encontradas evidências fortes de que essa prática isolada é efetiva na prevenção da anemia ferropriva em gestantes (17).

Em um estudo realizado em Teresina, Piauí, no Brasil, foi colocada à prova a hipótese de que a fortificação da farinha, utilizada na alimentação das gestantes, com ferro ajudaria a reduzir os níveis de anemia ferropriva. Os resultados do estudo mostraram que os níveis médios de hemoglobina aumentaram significativamente de 11,7g/dL, DP=1,2 para 12,4g/dL, DP=1,3 ( $p<0,001$ ) após a fortificação. A prevalência de anemia caiu de 27,2% no grupo não fortificado para 11,5% no grupo fortificado ( $p<0,001$ ). Portanto, o estudo concluiu que houve melhora significativa no quadro de anemia após a fortificação das farinhas, o que sugere que a intervenção foi efetiva no controle da deficiência de ferro (18). Entretanto, como não foi possível considerar somente a suplementação da farinha na prevenção e não foram encontrados outros estudos secundários sobre o mesmo tema (evidenciando outras amostragens), a constatação é relativamente inconclusiva. O mesmo problema também ocorre

com outros estudos do mesmo viés, embora o embasamento teórico da hipótese (prevenção com mudanças alimentares) seja altamente relevante.

## Tratamento

Para a maioria dos especialistas, parece claro que os estados de deficiência de ferro e a anemia devem ser tratados. Uma vez que, muitas vezes, é impossível prever o curso da doença, a adesão ao tratamento é a opção mais segura. No entanto, deve ser apontado que, de acordo com a recente revisão feita por Cochrane Revisão da colaboração por Reveiz et al., não há evidências claras de que haja benefício no tratamento da deficiência de ferro durante a gravidez. Este resumo está em contraste com uma recente metanálise publicada sobre os efeitos do ferro oral na gravidez, que mostra uma correlação clara entre a administração de ferro e o impacto positivo no peso do recém nascido e na saúde materna (2).

Entretanto, como a recomendação atual é de que se realize o tratamento, nesta revisão abordaremos as opções mais utilizadas. O padrão de tratamento para anemia ferropriva durante a gestação, geralmente, consiste na administração de ferro em concentrações maiores que as encontradas em suplementos pré-natais. Entretanto, há casos em que outras medidas são necessárias, como a realização de transfusões e/ou encaminhamento para hematologia (17).

O uso de suplementação de ferro, seja oral ou intravenosa, leva cerca de duas semanas para aumentar a hemoglobina do sangue, portanto, em mulheres em que esse tempo signifique um aumento de mortalidade, é indicado o uso de outros tratamentos, principalmente a transfusão, como já citado anteriormente. Entretanto, estes casos representam a minoria (14).

Para mulheres que possam realizar o tratamento com suplementação de ferro, existem duas opções mais prevalentes: o uso de ferro oral e o intravenoso. O uso intravenoso possui como vantagens a correção mais rápida da anemia e resolução dos sintomas, a capacidade de se administrar grandes doses (até 1000 mg de ferro elementar) em uma única infusão, a conformidade garantida, a ausência de efeitos colaterais gastrointestinais e a

superioridade em tempo em relação ao ferro oral (segundo uma metanálise realizada pelo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Califórnia, as mulheres que recebem ferro IV são 2,7 vezes mais propensas a atingir a metade hemoglobina dentro do período de 4 semanas) (19). Com relação às desvantagens do uso IV, podemos citar o requerimento de infusão intravenosa monitorada, a possibilidade de reações alérgicas graves, o requerimento de equipamento e pessoal para tratar possíveis reações e os custos maiores. infusão intravenosa monitorada, a possibilidade de reações alérgicas graves, o requerimento de equipamento e pessoal para tratar possíveis reações e os custos maiores.

O uso oral possui como vantagens o risco muito baixo de efeitos adversos graves, o baixo custo e a comodidade do tratamento. Com relação às desvantagens do uso oral, podemos citar os efeitos colaterais gastrointestinais, a baixa conformidade, a inadequação para situações de perda de sangue grave ou contínua, a exigência de administração por vários meses e a possibilidade de custos totais maiores dependendo do tempo necessário de uso (14). A dosagem do ferro oral pode variar de 60 a 200 mg por dia (14). Esta dosagem pode ser alcançada com comprimidos de 325 mg (cada um contendo 50-65 mg de ferro elementar), que são os mais comumente encontrados no mercado, administrados de uma a três vezes por dia (20).

A indicação do tratamento depende de fatores maternos (acessibilidade, fatores gastrointestinais para a absorção do ferro, grau de anemia, história médica pregressa, perfil psicossocial, estágio de gravidez, etc) e do sistema de saúde em que ela está inserida (custos, mão de obra especializada, etc). A indicação do Comitê de Produtos Medicinais da Agência Europeia de Medicamentos para uso humano (CHMP) é de que, no primeiro trimestre de gestação, a deficiência de ferro seja tratada preferencialmente com ferro oral, reservando o ferro IV para após a 13ª semana, ademais um estudo publicado por Antonia W. Shand, revelou que o ferro intravenoso não é indicado no primeiro trimestre de gestação devido a possíveis repercussões com o desenvolvimento fetal (21). Entretanto, The US Food and Drug Administration (FDA) não restringe explicitamente o uso de ferro IV até após o primeiro trimestre (20). Nesse viés, como

não há um consenso formal estabelecido, a indicação depende majoritariamente da conduta do médico e do sistema de saúde envolvido, entretanto é de extrema relevância que estes estejam sempre atualizados e em concordância com as evidências mais relevantes sobre o assunto.

## Painel da região (PO, RS ou BR)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia ferropriva acometia, em 2011, 21,3% (9,5 - 36,9) das gestantes entre 15 e 49 anos no Brasil, valor este que caiu para 19,1% em 2019 (4). Isso significa que, ainda segundo a OMS, a anemia na gestação passou de um problema de saúde pública moderado para leve do início ao fim da década (11).

Os dados sobre a prevalência da anemia ferropriva na gestação são escassos e dispersos por região, o que dificulta a extrapolação desses dados para o país inteiro. Afinal, cada região do país vive diferentes realidades socioeconômicas e nem todas têm a mesma facilidade de acesso ao sistema de saúde - características que parecem estar diretamente relacionadas com a prevalência da anemia.

Um estudo transversal publicado em 2011, que utilizou dados de 772 gestantes (387 em 2006 e 385 em 2008) de 13 unidades básicas de saúde da Supervisão Técnica de Saúde do Butantã/SP, encontrou uma prevalência de anemia 10% ( $p < 0,05$ ) das gestantes em 2006 e 8,8% ( $p < 0,05$ ) em 2008 (22). Outro estudo transversal, também publicado em 2011, analisou a prevalência de anemia em gestantes usuárias de 9 das 11 unidades básicas de saúde de Campo Mourão/PR e da Santa Casa do mesmo município. A coleta de dados foi feita sobre 2054 prontuários de gestantes durante o pré-natal entre 2005 e 2008, e a prevalência de anemia encontrada foi de 6,18%. Ainda, a prevalência foi maior (55,12%) em mulheres entre 18 e 26 anos de idade (23).

Um estudo transversal publicado em 2013 investigou 146 gestantes que consultaram o ambulatório de pré-natal do Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM) da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso entre maio de 2008 e maio de 2009. A prevalência de anemia na gestação - considerada como níveis de hemoglobina abaixo de hemoglobina  $< 11$  g/dL encontrada foi de

4,8% , e não foi observada correlação entre IMC pré gestacional e gestacional com anemia na gestação (24).

Um estudo mais recente, publicado em 2015 em Pelotas/RS, incluiu 3419 gestantes e encontrou uma prevalência de 35,9% (IC95%: 34,3-37,5), isto é, uma prevalência moderada (11). Ainda nesse estudo, observou-se que a prevalência da anemia foi maior em mães com cor de pele preta (47,7%; IC95: 43,3-52), com menos de 20 anos de idade (47,3%; IC95%: 39,3-48,1), pertencentes às classes econômicas D e E (43%; IC95%: 39,1-46,9) e com 4 filhos ou mais (47,6%; IC95%: 41,4-53,8). Em relação ao critério de classes, a prevalência aumentou conforme a diminuição de renda das mães: na classe A, a prevalência foi de 28,6% (IC95%: 20,8-36,3); na classe B, 30,9% (IC95%: 27,8-34,1); na classe C, 36,5% (IC95%: 34,2-38,8), e na classe D e E conforme supracitado (24).

Ainda em 2015, foi publicado um estudo transversal que avaliou 428 gestantes usuárias do sistema público de saúde em Maceió/AL em 2014. A prevalência de anemia foi de 28,3%, isto é, um problema de saúde pública moderado segundo a OMS (11). Ainda, a prevalência foi maior em gestantes com 19 anos ou menos (razão de prevalência: 1,3; IC95% 0,9-1,8), que vivem com 5 ou mais membros no domicílio (razão de prevalência: 1,6; IC95%: 1,1 - 2,3) e que estão em situação de insegurança alimentar (razão de prevalência 1,4; IC95% 0,9-1,9) (25).

Mais recentemente, um estudo transversal publicado em 2018 analisou dados coletados entre 2009 e 2012 de 12283 gestantes em um banco de leite humano de uma maternidade referência de Belo Horizonte/MG. A prevalência encontrada foi de 29,2%, ou seja, um problema de saúde pública moderado (11). As gestantes com menos de 20 anos de idade e aquelas que não fizeram pré-natal apresentaram maior prevalência de anemia: 36,1% ( $p = 0,205$ ) e 60% ( $p = 0,153$ ), respectivamente. Ainda sobre o pré-natal, a prevalência da anemia parece estar relacionada com o número de consultas, de modo que as gestantes com menor número de consultas tiveram mais anemia do que as mães que consultaram mais: até 3 consultas, a prevalência foi de 53,6% ( $p=0,005$ ); de 4 a 6 consultas, a prevalência foi de 35% ( $p=0,005$ ) e acima de 6 consultas, a prevalência foi de 28% ( $p=0,005$ ) (26).

Considerando as dramáticas consequências<sup>3</sup> da anemia ferropriva na gestação, atualmente três estratégias de saúde



pública visam a prevenir a anemia na gestação, são elas: a fortificação obrigatória de farinhas de trigo e de milho (27); o Programa Nacional de Suplementação de Ferro (PNSF) (28) e a educação e orientação nutricional da população (15,29).

O Ministério da Saúde, por meio da resolução No 344, de 13 de dezembro de 2002, "torna obrigatória a fortificação de farinhas de trigo e das farinhas de milho com ferro e ácido fólico" (26), numa tentativa de diminuir a prevalência da anemia ferropriva no país. Na tentativa de avaliar os benefícios esperados da política instaurada, um estudo transversal publicado em 2011 avaliou a prevalência de anemia na gestação antes e depois da fortificação das farinhas com ferro. Foram investigadas 12119 gestantes usuárias da rede pública de saúde em 13 municípios das 5 regiões brasileiras. Os dados foram coletados entre 2006 e 2008, mas foram incluídas mulheres que deram à luz antes de junho de 2004 (pré-fortificação obrigatória) e que tiveram a data da última menstruação (DUM) após junho de 2005 (pós-fortificação obrigatória). Conforme a análise, não houve aumento significativo nos níveis de hemoglobina após a fortificação ( $p = 0,325$ ). Foi possível observar também que o nível de hemoglobina em gestantes do nordeste foi menor comparado ao das gestantes das demais regiões, que, em ordem crescente, apresentaram maior nível de hemoglobina: norte, sudeste e sul (30). Porém os dados são conflitantes. Outro estudo, publicado também em 2011, investigou 854 gestantes usuárias de rede pública de saúde nos serviços de maior demanda pré-natal em Teresina/PI, dentre as quais 427 gestantes tiveram o parto anterior a junho de 2004 formaram o grupo não fortificado; e 427 gestantes tiveram a DUM posterior a junho de 2005 formaram o grupo fortificado. Nesse estudo, foi observado aumento dos níveis de hemoglobina do grupo não fortificado para o fortificado: 11,7g/dL (desvio padrão: 1,2) para 12,4g/dL (desvio padrão: 1,3) ( $P < 0,001$ ), respectivamente. Com isso, houve também a diminuição da prevalência de anemia, que foi de 27,2% no grupo não fortificado para 11,5% no grupo fortificado ( $p < 0,001$ ) (18).

O PNSF, instituído pela portaria no 730, de 13 de maio de 2005, estipula a "suplementação de profilática de ferro para todas as crianças de seis a 24 meses de idade, gestantes ao iniciarem o pré-natal, independentemente da idade gestacional até o terceiro

mês pós-parto, e na suplementação de gestantes com ácido fólico” com o objetivo de diminuir a prevalência de anemia em crianças e gestantes e, conseqüentemente, mitigar as possíveis conseqüências dessa condição nessas fases da vida (28).

## Perspectivas

Modificações fisiológicas no corpo da mulher são esperadas durante a gestação: o aumento da volemia gera diluição dos eritrócitos, que, mesmo em produção aumentada, podem não conseguir atingir o limiar de 11 g/dL, causando uma anemia fisiológica. Essa situação, somada à deficiência de ferro, contribui para que a prevalência de anemia na gestação seja um tópico que merece atenção especial (3).

Uma vez que a anemia ferropriva está diretamente relacionada com a deficiência de ferro, é preciso que se coloque atenção em fatores que podem gerar essa deficiência: falta de orientação, falta de acesso a alimentos adequados, falta de acesso ao sistema de saúde. O ferro é adquirido, via de regra, pela alimentação; por isso, a educação nutricional é fundamental nesse processo, e é papel do profissional de saúde fazê-lo. Entretanto, a realidade do Brasil inclui desde hábitos alimentares inadequados, com consumo exagerado de alimentos ultraprocessados, até situações de insegurança alimentar, nas quais há carência alimentar. Além disso, o acesso ao sistema de saúde não é homogêneo em todas as partes do país.

Conforme consta na Lei de Segurança Alimentar e Nutricional (Lei Nº 11.346, de 15 de setembro de 2006), que cria o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional (SISAN), “a alimentação adequada é direito fundamental do ser humano, inerente à dignidade da pessoa humana e indispensável à realização dos direitos consagrados na Constituição Federal, devendo o poder público adotar as políticas e ações que se façam necessárias para a promover e garantir a segurança alimentar e nutricional da população” (31). Entretanto, segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2017-2018, 36,7% dos 68,9 milhões de domicílios brasileiros estavam com algum grau de insegurança alimentar (IA) durante os anos de 2017 e 2018: 24% em IA leve, 8,1% em moderada e 4,6% em grave. Ao todo,

isso representa cerca de 25 milhões de domicílios. Quando se analisa somente a IA grave, definida como “a forma mais severa de baixo acesso domiciliar aos alimentos”, isso representa cerca de 10,3 milhões de pessoas passando fome no país (32). Ainda, entre 2018 e 2020, menos de 2,5% da população esteve em situação de subnutrição, 3,5% da população esteve em situação de insegurança alimentar grave e 23,5% esteve em situação de insegurança alimentar moderada ou grave, segundo o relatório *The State of Food Security and Nutrition in the World 2021*, produzido em conjunto pela Unicef, pelo Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), pela International Fund for Agricultural Development (IFAD), pelo World Food Programme (WFP) e pela World Health Organization (WHO) (33).

A insegurança alimentar está relacionada à pobreza e à falha do poder público em garantir ao cidadão um direito constitucional. No contexto da pandemia de COVID-19, o Brasil assiste à 14,1% da sua população, ou 14,4 milhões de pessoas, em situação de desemprego durante o 2º trimestre de 2021, valor este que era de 11% ou 11,6 milhões de pessoas no último trimestre de 2019 (34). Isso significa diminuição na renda da família, que pode precisar fazer mudanças nos seus hábitos para se adequar à nova realidade. É o que mostram os dados divulgados pela Companhia Nacional de Abastecimento (CONAB): o brasileiro consumiu 26,4 kg de carne vermelha em 2020, cerca de 14% menos do que em relação a 2019, pré-pandemia. E esse valor já havia diminuído mais 4% em relação à 2020 nos primeiros 4 meses de 2021 (35). As causas dessa redução de consumo são, entre outros, a diminuição da renda, com perda de poder aquisitivo, associada ao aumento do preço da carne, especialmente a carne de boi, que está 17% mais cara (36). Entretanto, a carne é uma das principais fontes de ferro de alta biodisponibilidade na alimentação (37): é possível que isso tenha um forte impacto sobre a prevalência da anemia na gestação num futuro próximo.

Além disso, a alimentação da população brasileira piorou em qualidade durante a pandemia do COVID-19, o que também influencia o perfil nutricional e conseqüentemente o risco de anemia ferropriva (38). Em julho de 2020, 29% dos brasileiros responderam que aumentaram o consumo de alimentos industrializados - com

maior concentração de açúcar e gordura e menor qualidade nutricional - durante a pandemia, número que aumentou para 29% em novembro do mesmo ano, assim como o consumo de alimentos preparados em Fast Foods (julho/20: 16%ç novembro/20: 21%) e de refrigerantes e bebidas açucaradas também aumentou (julho/20: 17%; novembro/20: 29%) (38). A alimentação pobre em nutrientes reforça a necessidade de suplementação de ferro, especialmente na gestação, garantida pelo PNSP.

A assistência pré-natal é reconhecidamente uma estratégia essencial na prevenção da morbimortalidade materna e infantil.<sup>29</sup> Inclusive, foi observado que a prevalência de anemia é maior em gestantes que participam de menos de 3 consultas pré-natais quando comparada a das que participam de 4 a 5 e de 6 ou mais consultas, estando as gestantes com maior número de consultas menos suscetíveis a desenvolverem a condição (26). Entretanto, durante a atual crise sanitária vivida pelo país desde 2020, houve uma queda no número médio de consultas pré-natais em 2018 e 2019, procedimentos pré-natais (consultas com o parceiro, consultas pré-natais, consultas no puerpério, teste rápido para HIV tanto na gestante quanto no seu parceiro, teste rápido de gravidez, teste rápido para sífilis tanto na gestante quanto no parceiro) a cada 10 mil habitantes eram feitos mensalmente. Esse número caiu para 13,2 a cada 10 mil habitantes em dezembro de 2020. Isso mostra que houve uma redução global de 44% no número de procedimentos pré-natais durante o ano de 2020 em comparação com 2018 e 2019. Além disso, em alguns meses de 2020, a redução foi ainda mais marcante, como em maio, quando a redução chegou a 65% (IRR: 0,35; IC95%: 0,32 - 0,38;  $p < 0,001$ ) (39).

A anemia é um problema de saúde pública mundial, e há décadas esse assunto vem sendo discutido com o objetivo de se reduzir a prevalência da anemia.<sup>40</sup> Recentemente, a OMS colocou como meta diminuir em 50% a prevalência de anemia em mulheres em idade reprodutiva até 2025.<sup>41</sup> Para isso, é necessário garantir à gestante alimentação adequada e de qualidade e assistência pré-natal. Considerando esses fatores e o atual contexto do Brasil, as perspectivas convergem para um possível aumento da prevalência da anemia no futuro próximo.

## Referências

1. ANEMIA NA GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO. Accessed September 25, 2021. <http://www.htct.com.br/pt-pdf-S2531137920303199>
2. Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol.* 2015;52(4):339-347. doi:10.1053/j.seminhematol.2015.07.003
3. Rodrigues LP, Jorge SRPF. Deficiência de ferro na gestação, parto e puerpério. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2010;32:53-56.
4. Prevalence of anaemia in pregnant women (aged 15-49) (%). Accessed September 14, 2021. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-pregnant-women-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-pregnant-women-(-))
5. Côrtes MH, Vasconcelos IAL, Coitinho DC. Prevalência de anemia ferropriva em gestantes brasileiras: uma revisão dos últimos 40 anos. *Rev Nutr.* 2009;22(3):409-418. doi:10.1590/S1415-52732009000300011
6. Novas orientações da OMS ajudam a detectar deficiência de ferro na gravidez e proteger desenvolvimento do cérebro de crianças - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Accessed September 25, 2021. <https://www.paho.org/pt/noticias/21-4-2020-novas-orientacoes-da-oms-ajudam-detectar-deficiencia-ferro-na-gravidez-e>
7. Denise Williams M, Wheby MS. Anemia in pregnancy. *Med Clin North Am.* 1992;76(3):631-647. doi:10.1016/S0025-7125(16)30344-3
8. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):3-24.
9. Smith C, Teng F, Branch E, Chu S, Joseph KS. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1234-1244. doi:10.1097/AOG.0000000000003557
10. monografia-patricia-buono.pdf. Accessed September 26, 2021. <http://www.uezo.rj.gov.br/tccs/ccbs/monografia-patricia-buono.pdf>
11. ida\_assessment\_prevention\_control.pdf. Accessed September 20, 2021. [https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf)
12. Brazil, Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco.; 2012.
13. Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin  $\geq$  13.2 g/dl. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2007;114(6):684-688.
14. Anemia in pregnancy - UpToDate. Accessed September 3, 2021. [https://www.uptodate.com/contents/anemia-in-pregnancy?search=anemia%20in%20pregnancy&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1831177979](https://www.uptodate.com/contents/anemia-in-pregnancy?search=anemia%20in%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1831177979)
15. Como realizar a suplementação de ferro na gestação e pós-parto?

– BVS Atenção Primária em Saúde. Accessed September 20, 2021. <https://aps.bvs.br/aps/como-se-deve-realizar-suplementacao-de-ferro-na-gestacao-e-pos-parto/>

16. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. In: The Cochrane Collaboration, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2009:CD004736.pub3.

17. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol.* 2008;87(12):949-959. doi:10.1007/s00277-008-0518-4

18. Souza Filho MD de, Damasceno CVX, Szarfarc SC, Fujimori E, Araújo AA de M, Moreira-Araújo RS dos R. Fortificação das farinhas com ferro e controle da anemia em gestantes de Teresina, Piauí, Brasil. *Rev Nutr.* 2011;24:679-688. doi:10.1590/S1415-52732011000500002

19. Govindappagari S, Burwick R. Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2019;36(04):366-376.

20. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood.* 2017;129(8):940-949.

21. Shand AW. Iron preparations for iron deficiency anaemia in pregnancy: which treatment is best? *Lancet Haematol.* 2021;8(7):e471-e472.

22. Machado EH da S. Anemia em gestantes atendidas em Unidades Básicas de Saúde da região administrativa do Butantã, município de São Paulo, em 2006 e 2008. Published online 2011:71-71.

23. Americo SCM, Ferraz FN. Prevalência de anemias em gestantes do município de Campo Mourão – PR entre os períodos de 2005 a 2008. *Semina Ciênc Biológicas E Saúde.* 2011;32(1):59-68.

24. Camargo RMS de, Espinosa MM, Pereira SF, Schirmer J. Prevalência de anemia e deficiência de ferro: relação com índice de massa corporal em gestantes do Centro-Oeste do Brasil. *Med Ribeirão Preto.* Published online 2013. Accessed September 14, 2021. [http://revista.fmrp.usp.br/2013/vol46n2/AO\\_Preval%EAncia%20de%20anemia%20e%20defici%EAncia%20de%20ferro.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2013/vol46n2/AO_Preval%EAncia%20de%20anemia%20e%20defici%EAncia%20de%20ferro.pdf)

25. Oliveira ACMD, Barros AMRD, Ferreira RC. Fatores de associados à anemia em gestantes da rede pública de saúde de uma capital do Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia.* 2015;37:505-511.

26. Ferreira LB, Melo LF de, Melo MEF de, et al. Fatores assistenciais e gestacionais associados à anemia em nutrízes atendidas em um banco de leite humano. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2018;23:3567-3575.

27. Nacional I. RESOLUÇÃO - RDC Nº 150, DE 13 DE ABRIL DE 2017 - Imprensa Nacional. Accessed September 20, 2021. <https://www.in.gov.br/materia>

28. Brazil, Departamento de Atenção Básica. Programa nacional de suplementação de ferro: manual de condutas gerais.; 2013.

29. cadernos\_atencao\_basica\_32\_prenatal.pdf. Accessed September 19, 2021. [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos\\_atencao\\_basica\\_32\\_prenatal.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf)
30. Fujimori E, Sato APS, Szarfarc SC, et al. Anemia em gestantes brasileiras antes e após a fortificação das farinhas com ferro. *Rev Saúde Pública*. 2011;45:1027-1035. doi:10.1590/S0034-89102011005000078
31. lei-de-seguranca-alimentar-e-nutricional.pdf. Accessed September 19, 2021. <http://www4.planalto.gov.br/consea/conferencia/documentos/lei-de-seguranca-alimentar-e-nutricional>
32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, ed. Análise da segurança alimentar no Brasil. IBGE; 2020.
33. The State of Food Security and Nutrition in the World 2021. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO; 2021. doi:10.4060/cb4474en
34. Desemprego | IBGE. Accessed September 19, 2021. <https://www.ibge.gov.br/explica/desemprego.php>
35. Consumo de carne no Brasil cai ao menor nível em 25 anos com disparada de preços | CNN Brasil. Accessed September 19, 2021. <https://www.cnnbrasil.com.br/business/consumo-de-carne-no-brasil-cai-ao-menor-nivel-em-25-anos-com-disparada-de-precos/>
36. Com altas de até 17%, preços de carne e ovos devem continuar superando inflação. CNN Brasil. Accessed September 19, 2021. <https://www.cnnbrasil.com.br/business/com-altas-de-ate-17-precos-de-carne-e-ovos-devem-continuar-superando-inflacao/>
37. taco\_4\_edicao\_ampliada\_e\_revisada.pdf. Accessed September 26, 2021. [https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco\\_4\\_edicao\\_ampliada\\_e\\_revisada.pdf](https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/2017/03/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf)
38. Relatorio\_analise\_impactos-primarios-e-secundarios-da-covid-19-em-criancas-e-adolescentes\_segunda-rodada.pdf. Accessed September 19, 2021. [https://www.unicef.org/brazil/media/12546/file/relatorio\\_analise\\_impactos-primarios-e-secundarios-da-covid-19-em-criancas-e-adolescentes\\_segunda-rodada.pdf](https://www.unicef.org/brazil/media/12546/file/relatorio_analise_impactos-primarios-e-secundarios-da-covid-19-em-criancas-e-adolescentes_segunda-rodada.pdf)
39. Chisini LA, Castilhos ED de, Costa F dos S, D'Avila OP. Impact of the COVID-19 pandemic on prenatal, diabetes and medical appointments in the Brazilian National Health System. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;24:e210013. doi:10.1590/1980-549720210013
40. Freire WB. La anemia por deficiencia de hierro: estrategias de la OPS/OMS para combatirla. *Salud Pública México*. 1998;40(2):199-205.
41. WHO\_NMH\_NHD\_14.1\_eng.pdf. Accessed September 22, 2021. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/113048/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.1\\_eng.pdf?sf=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/113048/WHO_NMH_NHD_14.1_eng.pdf?sf=1)

## **Síndrome de transfusão feto-fetal: uma revisão narrativa**

*Fernanda Engel Gandolfi  
Laura Fontana Steinmetz  
Lia Grub Becker  
Vitória Fedrizzi Sakai  
Arthur Becker Simões  
José Antônio de Azevedo Magalhães*

A gravidez múltipla, definida como a presença de dois ou mais fetos na cavidade uterina durante a gestação, tem sua incidência crescente devido fatores predisponentes, principalmente pela maior abrangência dos procedimentos de reprodução assistida na população em geral. A gestação gemelar está associada a taxas mais altas de praticamente todas as complicações potenciais de gravidez única. A complicação mais relacionada ao aumento da mortalidade perinatal, neonatal e ao longo prazo em gêmeos é o parto prematuro. Além disso, o baixo peso neonatal também é um fator de aumento severo da mortalidade infantil em gestações múltiplas.

Maiores taxas em restrição ao crescimento fetal também são responsáveis por complicações. Ademais, as malformações fetais também são mais frequentes em gestações múltiplas, principalmente relacionadas a alterações de vascularização [1,2].

A corionicidade da gravidez é um dos principais indicadores em relação à presença de malformações vasculares. Isso porque gêmeos monocoriônicos – que compartilham uma placenta – tem uma probabilidade grande de complicações, justamente pela presença de anastomoses arteriovenosas (AAV) na placenta única. Essas AAVs são responsáveis pela formação de uma conexão vascular entre os fetos, predispondo-os a síndromes circulatórias como a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF), a Sequência



de Anemia Policitemia entre gêmeos (TAPS), a Restrição Seletiva de crescimento fetal (sFGR) e, em gêmeos monoamnióticos, sequelas do Entrelaçamento de cordão umbilical [1].

O trabalho visa uma revisão da literatura sobre a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF), que é uma das complicações em gestações múltiplas monócóricas mais prevalentes, afetando cerca de 10-15% das gestações gemelares. É caracterizada pela comunicação dos vasos da placenta na placa coriônica entre o gêmeo doador e o gêmeo receptor, gerando um desequilíbrio de fluxo sanguíneo. A síndrome tem apresentação muito variada, podendo causar, em diversos níveis, hipovolemia, oligúria e oligodrâmnio no feto doador e hipervolemia no feto receptor [1,3].

O prognóstico da STFF, sem o devido acompanhamento e tratamento, é ruim, podendo alcançar altos níveis de mortalidade das gestações. Entretanto, existem diversos tratamentos desenvolvidos durante as últimas décadas, sendo a ablação fetoscópica a laser (coagulação endoscópica por laser) o padrão ouro atualmente [3].

## Revisão da Literatura

### *Metodologia*

A presente revisão utilizou seguintes termos como critérios na pesquisa bibliográfica: STFF, TTTS, Twin-to-twin transfusion, multiple gestation, multiple pregnancy. Artigos com data de publicação inferior a 2006 foram excluídos. Foram considerados os artigos escritos na língua inglesa e portuguesa em revistas indexadas no PubMed, LILACS e SCIELO. Além disso, foi utilizado o último guideline de gestações múltiplas da Sociedade Internacional de ultrassonografia em ginecologia e obstetrícia (2016), artigos sobre STFF revisados do site UptoDate e dados obtidos diretamente do DATASUS.

### *Fisiopatologia*

Por compartilharem uma mesma placenta, os gêmeos monócóricos podem apresentar conexões vasculares de

três tipos: anastomoses arterioarteriais (AAA), anastomoses venovenosas (AVV) e anastomoses arteriovenosas (AAV). Estas últimas possuem fluxo sanguíneo unidirecional (de um feto para o outro) e estão localizadas na placa coriônica. Quando há um desequilíbrio na quantidade ou no tamanho das AAVs, com forças hidrostáticas e osmóticas não compensadas, ocorre o desbalanço da troca sanguínea entre fetos, fazendo com que um fique hipovolêmico (gêmeo doador) enquanto o outro torna-se hipervolêmico (receptor). Assim caracteriza-se a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, cuja fisiopatologia envolve não somente o desequilíbrio nas AAV, como também a liberação de mediadores vasoativos e a falta de AAA [1].

No gêmeo com hipovolemia (associada a oligâmnio e anemia), ocorre a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona com elevação dos níveis de vasopressina e endotelina I na tentativa de restaurar o volume intravascular e manter a pressão sanguínea. Esse processo leva a vasoconstrição (detectada ecograficamente pela ausência ou inversão do fluxo diastólico da artéria umbilical) e a oligúria ou anúria. Além disso, a ausência de líquido amniótico (anidrâmnio), em um estágio mais avançado, ocasiona o fenótipo de "stuck twin" [1], quando o feto doador fica envolto ou encolhido nas membranas, aposto à parede uterina superior, em vez de localizar-se na porção inferior do saco gestacional [21]. Pode ocorrer, também, lesão de órgãos-alvo, como cérebro e rim, além de restrição de crescimento [3].

Por sua vez, o gêmeo receptor, pletórico, tem suas cavidades cardíacas estiradas pelo aumento do volume intravascular. Como consequência, átrio e ventrículo liberam, respectivamente, peptídeo natriurético atrial e peptídeo natriurético cerebral. Esses hormônios promovem vasodilatação, natriurese e inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), resultando em poliúria e polidrâmnio. No entanto, apesar do rebaixamento do SRAA, a sobrecarga de volume além dos mediadores vasoativos (endotelina I e vasopressina) advindos da circulação sanguínea do gêmeo doador resulta em miocardiopatia hipertensiva e, posteriormente, hipertensão venosa. O edema e a obstrução linfática funcionais resultantes fazem parte da condição de hidropisia - acúmulo anormal de líquido no espaço

extravasular e em cavidades corporais fetais como o peritônio, pleura e pericárdio, podendo ocasionar anasarca [1].

Um número adequado de anastomoses arterioarteriais poderia corrigir esse desbalanço de volume entre os gêmeos, compensando o excesso de AAV em uma direção. No entanto, esse tipo de anastomose, mais superficial e com fluxo sanguíneo bidirecional entre a inserção dos cordões umbilicais, é raro ou inexistente em casos de Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, tendo seu número significativamente mais baixo (43%) nesses casos em comparação a gestações sem complicações (96%). Além disso, quando estão presentes, nos casos de Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, as AAA apresentam-se com diâmetro médio diminuído [5].

## ***Epidemiologia***

A Síndrome de Transfusão Feto-Fetal é uma complicação severa das gestações gemelares monozigóticas. Sua prevalência estimada varia entre 9 a 15% nas gestações monócóricas-diamnióticas, e é em torno de 6% nas monócóricas-monoamnióticas. Esses dados, no entanto, tendem a ser subestimados, uma vez que são baseados nos nascidos vivos ou nos sonogramas tardios da gravidez, deixando de incluir perdas gestacionais precoces, possivelmente relacionadas à STFF [1].

No Brasil, não há estimativas oficiais sobre a taxa de natalidade de gêmeos mono ou dizigóticos, mas globalmente estima-se que aproximadamente um terço dos gêmeos sejam monozigóticos, e  $\frac{3}{4}$  dos gêmeos monozigóticos sejam monócóricos-diamnióticos [6, 15]. Dados das estatísticas vitais mais recentes do nosso país, disponíveis no DATASUS, mostram que no ano de 2019 nasceram vivos 260.610 gêmeos no país, representando 2,13% dos nascidos vivos durante o período [15]. Com base nesses números e porcentagens estimados, pode-se calcular que a síndrome feto fetal ocorreu em cerca de 0,3% do total de nascidos vivos no Brasil no ano em questão.

A apresentação da STFF é bastante variável, e pode ser classificada em 5 estágios conforme o Estadiamento de Quintero, detalhado mais adiante nesta revisão. A prevalência em cada nível de severidade difere, e centros de terapia fetal reportaram de 11

a 15% dos casos no estágio 1, 20 a 40% no estágio 2, 38 a 60% no estágio 3, 6 a 7% no estágio 4 e 2% no estágio 5. Apesar dessa síndrome poder se apresentar em qualquer momento gestacional, a grande maioria é diagnosticada no segundo trimestre [6].

Quando não tratada, a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal resulta em perda da gravidez em aproximadamente 95% dos casos. Isso se deve a um parto prematuro, ao aborto espontâneo ou à morte de um ou ambos os fetos [20]. A incidência de anormalidades cromossômicas ou síndromes genéticas não é maior nas gestações em que ela ocorre. Além disso, não há um aumento no risco de recorrência da STFF em uma possível próxima gestação gemelar [8].

### ***Fatores de Risco***

A STFF, por ser uma complicação das gestações gemelares monocoriônicas, tem como fator de risco a própria gravidez gemelar. Ela, por si só, está associada com um maior risco de mortalidade e morbidade perinatal [4].

No entanto, a prevalência da gestação gemelar monozigótica, diferentemente da dizigótica, não é afetada por fatores próprios da paciente grávida - como idade, raça, IMC, estatura e histórico familiar. Os gêmeos monozigóticos têm uma prevalência estável mundialmente, sendo afetada apenas naquelas pacientes submetidas à fertilização in vitro [19].

Sendo assim, o único fator de risco identificável para a STFF é uma gravidez monocoriônica - por isso a importância da determinação da corionicidade e amnionicidade na gestação múltipla, que deve ser feita por ultrassonografia transabdominal ou transvaginal [4].

### ***Diagnóstico***

O diagnóstico de STFF é feito quando há desequilíbrio significativo do líquido amniótico entre os fetos. Um dos gêmeos é oligoidrâmnio, possuindo um maior bolsão vertical (MBV) < 2 cm,

sendo chamado de gêmeo doador, e o outro é o receptor, com MBV > 8 cm, sendo este polidrâmnio. Alguns especialistas usam critérios baseados na idade gestacional para definir polidrâmnios ( $\geq 6$  cm entre a 15a e 17a semana,  $\geq 8$  cm entre a 18a e 20a semana e  $> 10$  cm a partir da 20a semana) [8].

O diagnóstico precoce se faz importante uma vez que permite que seja realizada intervenção com ablação a laser, o que leva à melhora de prognóstico, resultando em 60 a 70% de sobrevivida de ambos os fetos e em 80 a 90% de sobrevivida de pelo menos um dos fetos [4]. Sendo assim, a partir da 16a semana gestacional em gestações gemelares monocoriônicas deve ser realizada a triagem para STFF, sendo repetida quinzenalmente a fim de detectar alterações.

### ***Diagnósticos diferenciais***

Fora a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, existem outras possíveis causas para a discordância do volume de líquido amniótico entre os fetos em uma gestação gemelar. A ruptura prematura da membrana fetal pré-termo (ROPREMA) pode causar tal diferença e ela é prontamente diagnosticada ou excluída por exames que avaliam a presença de líquido amniótico no fundo de saco vaginal [9]. Ainda pode-se ter anomalias congênitas como causa para a discordância do volume de líquido amniótico, sendo as anomalias renais de mais simples diagnóstico, e outras, como as gastrointestinais, são mais complicadas. Além disso, infecções congênitas, quando graves, podem levar a uma restrição de crescimento, com ou sem alterações no líquido amniótico.

Por fim, a restrição do crescimento fetal seletiva (RCF-S) ocorre em gestações gemelares quando existe discordância do peso fetal estimado  $> 25\%$  entre os gêmeos, e o peso estimado do menor feto está abaixo do percentil 10, com ou sem alterações no líquido amniótico [4,10]. Nem sempre é fácil diferenciar um caso de STFF complicada por restrição do crescimento intrauterino (RCIU) de uma RCF-S, pois em ambas situações pode haver oligodrâmnio. Nessas situações, deve-se levar em conta os achados ultrassonográficos do feto de tamanho normal, sendo que em gestações com RCF-S tal feto apresentará volume de líquido

amniótico dentro da normalidade (maior bolsão vertical  $> 2$  cm e  $< 8$  cm) e quando há STFF complicada por RCIU o feto de crescimento normal normalmente apresenta polidrâmnio (MBV  $> 8$  cm).

### ***Classificação da STFF***

Existem algumas formas de classificar a síndrome de transfusão feto-fetal, a fim de avaliar o nível de severidade da mesma, sendo o Estadiamento de Quintero muito utilizado [12].

Tal classificação mencionada acima consiste em 5 estágios:

- Estágio I: um dos fetos é oligoidrâmnio e o outro é polidrâmnio, a bexiga do doador é visível e o estudo doppler é normal;
- Estágio II: um dos fetos é oligoidrâmnio e o outro é polidrâmnio, a bexiga do doador não é visível e o estudo doppler é normal;
- Estágio III: um dos fetos é oligoidrâmnio e o outro é polidrâmnio e o doppler encontra-se alterado, apresentando uma ou mais das seguintes em pelo menos um dos gêmeos: diástole zero ou reversa na artéria umbilical, fluxo ausente ou reverso no ducto venoso, veia umbilical pulsátil;
- Estágio IV: um dos fetos é oligoidrâmnio e o outro é polidrâmnio e pelo menos um dos gêmeos apresenta sinais de hidropsia fetal;
- Estágio V: um dos fetos é oligoidrâmnio e o outro é polidrâmnio e morte fetal de pelo menos um dos gêmeos.

Os estágios II, III e IV são considerados graves e devem passar por intervenções a fim de tentar evitar que ocorra morte fetal.

Existem limitações para esse método de classificação das STFF, uma vez que podem haver casos atípicos, em que a gestação não se encaixa em nenhum dos estágios mencionados acima. Além disso, os estágios não são fixos, podendo ocorrer uma progressão ou regressão da doença [13], tornando o estadiamento quintero

limitado na previsão da progressão da doença. Em geral não é possível o diagnóstico no primeiro trimestre.

Outra classificação existente é o CHOP (Children's Hospital of Philadelphia) score, um sistema de avaliação cardiovascular fetal, baseado em achados ecocardiográficos e do Doppler fetal [14].

### ***Manifestações clínicas da gestante***

Na síndrome de transfusão feto-fetal, a gestante geralmente é assintomática. Entretanto, podem haver sintomas relacionados à distensão uterina excessiva, tais como saciedade precoce, desconforto em decúbito dorsal, ortopneia, dor abdominal inferior e pressão pélvica. A distensão uterina também pode estar associada a um encurtamento prematuro do colo.

Raramente, a gestante pode apresentar síndrome do espelho, a qual ocorre em casos em que há alterações hidrópicas no feto, que se espelham na mãe. Tal síndrome consiste em edema generalizado e hipertensão materna [16-18].

### ***Tratamento***

As possíveis opções para o manejo da STFF incluem tratamento conservador, amniorredução, septostomia, fotocoagulação a laser das anastomoses placentárias e redução seletiva. No primeiro trimestre da gestação, deve-se optar pelo tratamento conservador, que consiste em uma atitude expectante, sem intervenções a não ser o acompanhamento frequente da gestante. Exceções a essa opção incluem casos de encurtamento do colo uterino ou desconforto materno e ainda permanece controverso o tratamento para o Estágio I de Quintero, sendo que o uso do tratamento a laser parece não ter benefício [4].

A ablação a laser é a primeira escolha nos estágios Quintero II, III e IV [4]. Esse método fotocoagula as anastomoses, com a intenção de separar a placenta em duas regiões, cada uma suprindo um dos gêmeos. O critério para indicação de laser inclui gestações monócóricas diamnióticas entre a 16ª e a 26ª semana gestacional, já que antes da 16ª semana ainda não ocorreu a fusão

cório-âmnio e, após a 26ª semana, a visibilidade é dificultada pelo tamanho fetal. Além disso, o gêmeo receptor deve ter maior bolsão vertical superando 8 cm (se tiver menos que 20 semanas) ou superando 10 cm (se tiver mais que 20 semanas) e uma bexiga fetal distendida. Por outro lado, o gêmeo doador deve ter maior bolsão vertical menor que 2 cm, sem possível visualização de sua bexiga fetal [6].

Após o tratamento a laser, a taxa de recorrência de transfusão feto-fetal é de até 14%. Isso provavelmente se deve a anastomoses que não foram desfeitas no procedimento inicial. Todavia, o risco de recorrência é reduzido ao se usar a técnica Solomon (dicorionização equatorial), comparado à técnica altamente seletiva [4]. Ultrassonografias semanais devem ser realizadas durante as duas primeiras semanas após a terapia a laser e, em seguida, a cada duas semanas, para avaliar a resposta ao tratamento e possíveis complicações. A normalização do volume do líquido amniótico ocorre na semana 5 para o doador e na semana 8 para o receptor na grande maioria dos casos. Posteriormente, a partir da 30ª semana gestacional, as pontuações do perfil biofísico com gêmeos devem ser obtidas semanalmente [8].

Quando o tratamento a laser não está disponível, a amniorredução é uma alternativa aceitável depois da 26ª semana gestacional e consiste na remoção do fluido amniótico do saco do recipiente que apresenta polidrâmnio e normalmente é realizada somente quando o maior bolsão vertical supera 8 cm. A aspiração pode ser feita com seringa ou com um sistema a vácuo. É esperado que esse procedimento prolongue a gestação ao reduzir o risco de polidrâmnios, diminuir desconforto materno e ao reduzir a pressão transplacentar na circulação fetal. A amniorredução pode ser realizada como um procedimento único, mas muitas vezes é necessário que seja repetida seriadamente, conforme o maior bolsão vertical volte a aumentar. Entretanto, sabe-se que procedimentos repetidos aumentam a chance de complicações [4, 6]. Após a redução, o exame de ultrassom fetal deve ser realizado semanalmente para avaliar as complicações, a progressão para um estágio mais avançado de STFF e a resposta à terapia [8].



Septostomia envolve a perfuração das membranas amnióticas entre os dois sacos, com a ajuda de ultrassonografia, permitindo que aconteça um equilíbrio do volume do líquido amniótico entre os dois sacos. Porém, esse procedimento não é mais utilizado como tratamento atualmente, já que se acredita que não tenha vantagem sobre os outros métodos, além de ter maior chance de causar ruptura da membrana [6].

Outra opção é a terminação seletiva da gestação, na qual se interrompe propositalmente o fluxo do cordão umbilical de um dos gêmeos, causando sua morte, com o propósito de melhorar o prognóstico para o gêmeo sobrevivente. Pode ser feita com o uso de diatermia bipolar, de coagulação a laser ou de ablação por radiofrequência [4]. Entretanto, no Brasil não há amparo legal para o feticídio de um dos gemelares.

### ***Acompanhamento/Pré-natal***

O rastreamento para Síndrome de Transfusão Feto-Fetal deve ocorrer, em gestações monocoriônicas, a partir da décima sexta semana, com repetições do exame a cada duas semanas. Sendo assim, deve-se acompanhar o dobramento da membrana e medir o MBV - havendo anormalidades nesses parâmetros, uma investigação por ultrassom mais frequente pode ser necessária [4].

No caso de tratamento para Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, posteriormente realizam-se ultrassonografia e Doppler a cada uma semana até a resolução dos sinais e a normalização dos achados do Doppler. Em seguida, a realização de exames passa a ser em semanas alternadas, atentando para sinais de dano cerebral, recorrência da Síndrome de Transfusão Feto-Fetal ou desenvolvimento de anemia-policitemia gemelar [8]. Além do cérebro, efetua-se uma análise detalhada também dos membros, visto o aumento de chance de amputação secundária a trombose, e do coração. A cada ultrassonografia, deve-se analisar o MBV, biometria, a artéria umbilical, a artéria cerebral média e o Doppler de ducto venoso [4].

Ademais, gestações gemelares previamente tratadas com laser, para a resolução de Síndrome de Transfusão Feto-Fetal,

são consideradas de alto risco - ainda que haja a normalização do líquido amniótico. As evidências são limitadas em relação ao momento adequado e a via de parto. No entanto, o consenso geral preconiza a 34ª semana como sendo a ideal, após dois cursos de corticoide. Outras diretrizes para gêmeos monocoriônicos pós- tratamento com laser seriam 34 semanas nos casos de anormalidades persistentes e 37 semanas quando há resolução dos sinais de Síndrome de Transfusão Feto-Fetal [4]. Caso haja crescimento e Doppler normais em ambos os bebês, pode ser realizado parto vaginal [8].

Ainda, em caso de morte de um dos fetos pós-tratamento com laser, deve ser considerada a realização de exame de imagem para análise cerebral após quatro a seis semanas. Além disso, a avaliação do neurodesenvolvimento deve ser realizada entre dois a três anos de idade [4].

## Prognóstico

Com o tratamento fetoscópico a laser, a sobrevida média de ambos os gêmeos e de pelo menos um gêmeo aumentou significativamente de 35% para 65% e de 70% para 88%, respectivamente [5]. Entre os pacientes que sobrevivem após essa intervenção, até 85-87% terão uma avaliação cardíaca normal e, se o procedimento foi realizado com sucesso, a função cardíaca do gêmeo receptor tende a normalizar em torno de 4 semanas. Entretanto, se o tratamento escolhido for a amniorredução, o risco de insuficiência cardíaca é 2,7 vezes maior. De modo geral, foi relatado que 87% dos gêmeos receptores que sobreviveram tiveram ecocardiogramas normais em uma idade mediana de pouco menos de 2 anos [6, 11].

A sobrevivência com deficiência neurológica é uma seqüela grave da STFF em longo prazo, com ou sem tratamento, e tanto doadores quanto receptores correm o risco de desenvolver lesões. Podemos citar como fatores de risco para comprometimento do neurodesenvolvimento em sobreviventes a idade gestacional avançada na cirurgia a laser, o baixo peso ao nascer e STFF grave. Anormalidades cerebrais foram relatadas em 5% das gestações

após passarem pelo tratamento a laser, 14% após a redução em série e 21% após a conduta expectante. A morte fetal de um dos gêmeos está associada a sequelas neurológicas em 25% dos gêmeos sobreviventes [4, 6, 11].

## Conclusão

Ela ocorre majoritariamente nas gestações monocoriônicas-diamnióticas, com uma prevalência mundial estimada de 9 a 15%. Quando não tratada, resulta na perda da gravidez em cerca de 95% dos casos. A gravidez gemelar é o único fator de risco identificável para STFF, o que leva as pacientes submetidas à fertilização em vitro terem uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento da síndrome – uma vez que têm uma probabilidade de gestação gemelar aumentada em comparação à gestação decorrente de concepção natural.

Geralmente essa síndrome é assintomática, porém a gestante pode apresentar sintomas relacionados à distensão uterina excessiva. A partir da 16ª semana gestacional em gestações gemelares monocoriônicas, deve ser realizada triagem para STFF, com repetições do exame a cada duas semanas. O diagnóstico ocorre quando existe diferença primordial no volume do líquido amniótico entre os fetos, sendo importante sua realização precoce, uma vez que assim permite a intervenção com melhora do prognóstico. O Estadiamento de Quintero é a classificação mais utilizada para avaliar o risco da STFF, apresentando 5 estágios, sendo o primeiro o mais leve e o último o mais grave.

A escolha do tratamento depende da idade gestacional dos bebês e do estágio da classificação de Quintero. No primeiro trimestre, o tratamento conservador sem intervenções deve ser adotado, quando possível. No estágio I de Quintero, o tratamento permanece controverso e a ablação a laser parece não ter benefício. Já nos estágios II, III e IV, o laser é a primeira opção e pode ser realizado em gestações monocoriônicas diamnióticas entre a 16ª e a 26ª semana gestacional. Uma alternativa aceitável para quando não se pode realizar o procedimento a laser é a amniorredução, com a remoção de fluido amniótico do saco do

recipiente. O problema é que o maior bolsão vertical pode voltar a aumentar e a intervenção pode ser necessária seriadamente, aumentando os riscos de complicações. Uma última opção seria o feticídio de um dos gemelares, com a finalidade de melhorar o prognóstico para o gêmeo sobrevivente, entretanto não há amparo legal para essa conduta no Brasil.

Nos casos em que é feito o tratamento, deve-se realizar, logo após, ultrassonografia e Doppler a cada semana até a resolução dos sinais e a normalização dos achados do Doppler. Em seguida, a realização de exames passa a ser em semanas alternadas, atentando para sinais de dano cerebral, recorrência da STFF ou desenvolvimento de anemia-policitemia gemelar.

Em relação ao momento do parto, o consenso geral preconiza a 34ª semana como sendo a ideal, após duas doses de corticoide. No entanto, outras diretrizes para gêmeos monocoriônicos pós-tratamento com laser recomendam a 37ª semana nos casos em que há resolução total dos sinais de STFF.

Com relação ao prognóstico, o tratamento a laser aumenta significativamente a sobrevivência dos gêmeos que sofrem de STFF, sendo que, entre os pacientes que sobrevivem à essa intervenção, a grande maioria terá uma avaliação cardíaca normal. Outra preocupação relacionada a esses bebês diz respeito ao comprometimento de seu neurodesenvolvimento, e foi observado que gestações que passaram pelo procedimento a laser tiveram menores taxas de anormalidades cerebrais do que as tratadas com amniorredução em série e com conduta expectante.

## Referências

1. Papanna AR, Bergh E. Twin-twin transfusion syndrome and twin anemia polycythemia sequence : Screening , prevalence , pathophysiology , and diagnosis. [Internet]. 2021; UpToDate. [cited 2021 Set]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/twin-twin-transfusion-syndrome-and-twin-anemia-polycythemia-sequence-screening-prevalence-pathophysiology-and-diagnosis/print?search=TTTS&source=search\\_result&selectedTitle=1~40&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/twin-twin-transfusion-syndrome-and-twin-anemia-polycythemia-sequence-screening-prevalence-pathophysiology-and-diagnosis/print?search=TTTS&source=search_result&selectedTitle=1~40&usage_type=default&display_rank=1)

2. Ministério da Saúde. Gestação de Alto Risco Manual Técnico. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. [Internet]. 5a edição Série A. Normas e Manuais Técnicos Brasília, DF. 2010 [cited 2021 Set] Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao\\_alto\\_risco.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf)
3. Maia Catarina, Silva João, Veiga Mariana Novais, Pinho Manuela, Valente Francisco. Síndrome de transfusão feto-fetal. Acta Obstet Ginecol Port [Internet]. 2017 Out [citado 2021 Set 03] ; 11( 4 ): 264-273. Disponível em: [http://scielo.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1646-58302017000400006&lng=pt](http://scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302017000400006&lng=pt).
4. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(2):247–63.
5. Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2019;58:55–65. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.12.011>
6. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2013;208(1):3–18. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.880>
7. Papanna AR, Bergh E. Twin-twin transfusion syndrome: Management and outcome. [Internet]. 2021; UpToDate. [Cited 2021 Set]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/twin-twin-transfusion-syndrome-management-and-outcome?search=tts&source=search\\_result&selectedTitle=2~40&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/twin-twin-transfusion-syndrome-management-and-outcome?search=tts&source=search_result&selectedTitle=2~40&usage_type=default&display_rank=2)
8. Fetal abnormalities: multiple pregnancies. The fetal medicine foundation, 2021. MC twins: twin-to-twin transfusion syndrome. Disponível em: <https://fetalmedicine.org/education/fetal-abnormalities/multiple-pregnancies/mc-twins-twin-to-twin-transfusion-syndrome/>. Acesso em 4 de set. de 2021.
9. Liang DK, Qi HB, Luo X, et al. Comparative study of placental  $\beta$ -microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1 and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40:1555.

10. Khalil A, Beune I, Hecher K, et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53:47.
11. Moore LE. Twin-to-twin transfusion syndrome. [Internet]. 2020. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/271752-overview#a6>
12. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19:550.
13. Taylor MJ, Govender L, Jolly M, et al. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1257.
14. Rychik J, Tian Z, Bebbington M, et al. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:392.e1.
15. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS, Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC. Disponível em: <<https://datasus.saude.gov.br/nascidos-vivos-desde-1994>>
16. Chang YL, Chao AS, Chang SD, Wang CN. Mirror syndrome after fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome due to transient donor hydrops that resolved before delivery. A case report. *J Reprod Med* 2014; 59:90.
17. Hayashi S, Sago H, Hayashi R, et al. Manifestation of mirror syndrome after fetoscopic laser photocoagulation in severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21:51.
18. Chai H, Fang Q, Huang X, et al. Prenatal management and outcomes in mirror syndrome associated with twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2014; 34:1213.
19. Chasen ST. Twin pregnancy: Overview. [Internet]. 2021; UpToDate. [Cited 2021 Set]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/twin-pregnancy-overview?search=twin%20pregnancy%20overview&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/twin-pregnancy-overview?search=twin%20pregnancy%20overview&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

20. Kontopoulos, E., Chmait, R., & Quintero, R. (2016). Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment. *Twin Research and Human Genetics*, 19(3), 175-183. doi:10.1017/thg.2016.34

21. Jha, P., Morgan, T., Kennedy, A. US Evaluation of Twin Pregnancies: Importance of Chorionicity and Amnionicity. *RadioGraphics*, 2019; 39:7, 2146-2166. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/rg.2019190042>

## **Aconselhamento pré-concepcional de mulheres com diabetes mellitus pré-gestacional**

*Ashiley Lacerda Ribeiro*

*Bárbara Polli*

*Haniel Bispo de Souza Maranhão*

*Kandara Caroline Borges Souto*

*Leticia Zanotelli Fernandes*

*Maria Lúcia Oppermann*

A incidência de diabetes mellitus tipo 1 e 2 em mulheres com idade reprodutiva (definida como 15-44 anos) está em ascensão. Esse aumento reflete em grande parte o aumento da diabetes tipo 2 na população em geral em decorrência do aumento de fatores de risco relacionados, que incluem níveis crescentes de obesidade, dietas não saudáveis e sedentarismo (47). Nesse cenário, estima-se que 1 a cada 6 nascidos vivos em 2019 (20,4 milhões) tenha sido afetado pela hiperglicemia durante a gestação (47). O diabetes mellitus pré-gestacional (DMPG) é a hiperglicemia materna com diagnóstico prévio à gestação, sendo as pacientes classificadas como mulheres com diabetes complicando a gravidez (53). A DMPG pode ser classicamente classificada como DM tipo 1, DM tipo 2, doenças do pâncreas exócrino, diabetes induzido por medicamentos e outros tipos menos comuns (6).

Grávidas com diabetes descompensado têm maior risco de desfechos adversos na gestação como mortalidade perinatal, pré-eclâmpsia, aborto, nascimento prematuro e malformações congênitas, hipoglicemia neonatal e macrossomia (12). A partir das evidências disponíveis, está bem estabelecido que o emprego do planejamento e cuidado pré-gestacional pode reduzir esses riscos e obter melhores resultados para mãe e bebê seja durante a gestação ou pós-natal. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2018)<sup>39</sup>, o American Diabetes Association



(ADA 2020)<sup>33</sup> e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015) (18) recomendam o aconselhamento pré-concepção para todas as mulheres em idade reprodutiva com diabetes. Essas discussões devem ser iniciadas na puberdade e continuada para as mulheres com diabetes e potencial reprodutivo, de modo a incorporar o aconselhamento pré-concepção aos cuidados de rotina do diabetes (18,33).

Dessa forma, o cuidado pré-concepcional é a base para um resultado bem sucedido da gravidez em mulheres com diabetes pré-gestacional, entretanto ainda existem mulheres sem acesso a essa intervenção, muitas vezes por gestações não planejadas ou falta de informações e conhecimentos da importância desses cuidados preventivos (15,21). O presente trabalho tem o objetivo de evidenciar, com base na literatura, a importância do aconselhamento pré-gestacional de mulheres com diabetes mellitus, a partir das evidências de melhores resultados fetais, neonatais e obstétricos que são gerados por meio de um bom controle glicêmico durante a gestação. Ademais, o trabalho tem como meta elencar as principais recomendações e orientações voltadas para esse grupo específico de gestantes, baseadas nas indicações preconizadas pelas diretrizes de referência citadas acima.

## Metodologia

### *Bases de dados utilizadas*

Esta revisão da literatura buscou todas as publicações com as palavras chaves "prepregnancy", "care", "diabetes", "counseling", "diabetes in pregnancy", "diabetes pré gestacional", "miscarriage", "pregnancy outcomes", "perinatal outcomes", "preeclampsia" nos bancos de dados do PubMed, Medline, Embase, UpToDate, Scielo e Google Acadêmico. A partir dos artigos e estudos incluídos, foi realizada uma busca manual nas referências para identificar possíveis textos que não foram encontrados na pesquisa inicial. A busca dos artigos foi realizada pelos próprios autores a partir da seleção dos artigos pelo título e assunto, sendo excluídos os estudos duplicados e foram selecionados aqueles mais adequados para a revisão.

O objetivo era identificar principalmente revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes junto a outras fontes de informações sobre os cuidados e aconselhamentos pré-concepcionais de mulheres com diabetes mellitus já diagnosticados e como essa intervenção pode evitar desfechos desfavoráveis à mãe e ao bebê.

### ***Ano de pesquisa dos artigos***

Os artigos incluídos nesta revisão de literatura foram publicados entre os anos 2000 e 2021 em português ou inglês.

### ***Critérios de inclusão e exclusão***

Foram incluídos como elegíveis artigos relacionados ao tema da pesquisa que abordam o diabetes pré-gestacional em mulheres em idade fértil que buscam aconselhamento antes da gravidez, as complicações de diabetes na gestação, os benefícios do aconselhamento pré-concepcional, entre outros conceitos embasados nas diretrizes do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG 2018)<sup>39</sup>, o American Diabetes Association (ADA 2020) (33) e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015) (18).

## **Resultados**

### ***Definição de diabetes mellitus***

A gravidez pode representar um risco significativo para a mãe e o bebê em um contexto de diagnóstico de diabetes pré-gestacional, seja ela do tipo 1 ou 2 (1,2). Mulheres grávidas com diabetes mellitus pré-existente apresentam risco aumentado de malformações congênitas, mortalidade perinatal, prematuridade, macrossomia e aumento das taxas de cesariana (3). Ademais, tanto o diabetes pré-gestacional quanto o gestacional possuem um risco aumentado de morbidade materna e fetal (4).

O diabetes mellitus (DM) consiste em uma síndrome de múltiplas etiologias, decorrentes da falta de insulina e/ou incapacidade da insulina de desempenhar seu papel adequadamente

no organismo (6). O diabetes mellitus pré-gestacional (DMPG) ocorre quando há diagnóstico prévio de diabetes, anterior à gestação, e são pacientes classificadas como tendo “diabetes complicando a gravidez”. O diabetes mellitus gestacional (DMG), por sua vez, foi por muitos anos definido como qualquer nível de hiperglicemia com início ou diagnóstico durante a gestação. Entretanto, essa definição é muito limitada, pois a maioria dos casos de DMG consiste em hiperglicemia preexistente, que só é diagnosticada na triagem de rotina na gravidez porque as gestantes não realizaram rastreamento anteriormente na vida. Importante também ressaltar que, os riscos maternos e fetais estão clinicamente relacionados com a gravidade da hiperglicemia materna (53).

Classicamente, o diabetes mellitus é classificado em tipo 1 e tipo 2, apesar da doença possuir outros tipos menos frequentes, que não são o foco do trabalho em questão. O DM tipo 1 é aquele em que há a destruição da célula beta, de natureza idiopática ou autoimune, que geralmente leva ao déficit absoluto de insulina. O DM tipo 2 está ligado a fatores genéticos e comportamentais, e é a doença em que o corpo secreta insulina, porém esta não exerce sua função adequada, na grande maioria das vezes por um grau de resistência insulínica devido à um defeito pós-receptor, ou por defeito secretório com deficiência de insulina (secreção insuficiente) (6).

No primeiro trimestre da gestação, existe uma forte relação entre a hiperglicemia materna e malformações congênitas, cuja patogênese não está completamente elucidada. Acredita-se que o caráter teratogênico da hiperglicemia possa alterar o DNA embrionário, gerar excesso de espécies reativas de oxigênio e modificar a expressão ou função de genes embrionários, associados à organogênese, afetando mais frequentemente coração e tubo neural. (19,39). Assim, as complicações fetais estão relacionadas à hiperglicemia materna e não ao tipo de diabetes (9). A produção fetal de insulina se inicia em torno da sétima semana de gestação e pode ser afetada pela hiperglicemia materna, promovendo a hiperinsulinemia fetal capaz de aumentar o risco de diabetes e obesidade durante a vida adulta.

No segundo trimestre, com o desenvolvimento da placenta e maior síntese de hormônios, como progesterona, prolactina, cortisol e principalmente o hormônio de crescimento da placenta, há um aumento da resistência materna à insulina. Essa mudança fisiológica durante a gestação é similar à resistência insulínica da DM tipo 2, resultando em descontrole glicêmico e necessidade de remanejamento de insulino-terapia em mulheres previamente diagnosticadas com DM. Por fim, no último trimestre de gestação, a hiperglicemia materna pode levar à maior hiperinsulinemia fetal, criando um ambiente metabólico que predispõe à acidemia e risco de morte fetal (19,34,39).

### ***Quadro atual/epidemiologia***

Um artigo publicado em 2015 estimou que, no mundo, 24.1 milhões (16,9%) de 127,1 milhões de nascidos vivos de mulheres com idade entre 20 e 49 anos são afetados por hiperglicemia na gravidez. Isso denota uma faixa aproximada de um a cada seis nascidos vivos no mundo que é afetado pela doença.<sup>2</sup> Outro artigo de 2019 trouxe o dado de que 20,4 milhões (15,8%) dos nascidos vivos teve alguma forma de hiperglicemia durante a gravidez (47). O DMPG gera complicações em 1 a 2% de todas as gestações, sendo responsável por 13 a 21% dos casos totais de diabetes na gravidez, sendo o restante causado por DMG (48).

Os países de baixa e média renda são os que lideram o ranking de hiperglicemia na gravidez, com 86,8% dos casos. Nesses países, o acesso aos cuidados pré-natais é geralmente limitado. Devido às taxas de fertilidade serem mais altas em mulheres mais jovens, aproximadamente metade de todos os casos de hiperglicemia na gravidez (50,1%) ocorrem em mulheres com menos de 30 anos de idade. Observa-se que a prevalência do quadro hiperglicêmico na gestação aumenta rapidamente com o aumento da idade, sendo a menor prevalência observada em mulheres de 20-24 anos (10%), e a maior prevalência observada no grupo de mulheres de 45-49 anos (37%). É importante ressaltar que esta última faixa etária é a que representa o menor número de gestações, bem como a maior prevalência de diabetes em geral (47).

Em 2019, o Brasil foi o país da América Latina com maior número de pessoas diabéticas, com 16,8 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos sendo portadoras da doença (47). A proporção de pacientes gestantes com DM tipo 1 e DM tipo 2 reflete a prevalência das doenças na população específica em que as pacientes vivem. O diabetes tipo 2 é mais prevalente na maioria das populações, inclusive na população brasileira (48). Projeta-se que em 2030 cerca de 18 milhões de nascidos vivos serão afetados por hiperglicemia na gravidez (47).

## ***Riscos maternos e fetais***

### ***Riscos Maternos***

O diabetes preexistente à gravidez está associado a piores resultados obstétricos. Entre as principais complicações obstétricas observadas, o aborto espontâneo figura como um importante desfecho. A taxa de aborto espontâneo é de duas a três vezes maior nas gestações de mães diabéticas do que entre aquelas sem diabetes e possui relação direta com os altos níveis de hemoglobina glicada (HbA1C) (42).

Ao mesmo tempo, outra complicação obstétrica relatada é a pré-eclâmpsia (PE). A associação entre o diabetes mellitus pré-gestacional e a pré-eclâmpsia é bem reconhecida e está relacionada com uma taxa até quatro vezes maior que na população em geral (49,50). Vários fatores de risco e preditores clínicos de pré-eclâmpsia presentes no início da gestação em mulheres com diabetes tipo 1 foram identificados. A maior taxa de PE ocorreu em mulheres com diabetes de longa duração, com complicações microvasculares, hipertensão crônica e controle glicêmico deficiente durante a gravidez. O fator de risco mais importante foi a presença de nefropatia diabética evidente (OR de 3,7 a 3,25) e microalbuminúria (OR de 3,8 a 11,7) no início da gravidez (49). Ademais, as mulheres com pré-eclâmpsia tiveram uma taxa significativamente maior de partos prematuros e mais bebês internados em unidades de terapia intensiva neonatal (51).

Um terceiro agravante relacionado ao DMPG diz respeito ao polihidrâmnios (aumento excessivo de volume de líquido amniótico), e está associado ao desenvolvimento de parto pré-

termo e presença de malformações congênitas e restrição do crescimento fetal. Na população geral ele está presente em cerca de 1% das gestações. Já em gestações associadas ao DMPG o polihidrânio ocorre com maior frequência. Em um estudo publicado em 2010, que analisou 314 gestações de mães com DMPG (59), 18,8% foram complicadas por polihidrânios. Há diversas explicações para o mecanismo de desenvolvimento dos polidrânio e a etiologia mais provável é a hiperglicemia fetal com consequente poliúria (46).

### ***Riscos Fetais***

As complicações fetais e neonatais de mães com diabetes pré-gestacional variam em gravidade e podem ser de leve a fatais. Muitas dessas complicações possuem uma relação direta com o controle glicêmico durante a gravidez. Estima-se que a hiperglicemia no início da gravidez aumenta em nove vezes o risco de anomalias congênitas em comparação com a população com valores normais de glicemia (8), sendo responsáveis por aproximadamente 40% de todas as mortes perinatais.<sup>9</sup> As taxas gerais de malformações congênitas em pacientes grávidas com diabetes tipo 1 variam de 2,9 a 7,5%, em comparação com 2,1 a 12,3% naquelas com diabetes tipo 2 (10). O risco está relacionado ao controle do diabetes em longo prazo, refletido pelo nível de hemoglobina glicada (HbA1C). Quanto maior o valor da HbA1C, maior as chances de desenvolver anomalia congênita como demonstrado em uma análise de estudos de coorte onde o risco absoluto foi de 2 a 3% quando HbA1C 5,5%, 4% quando HbA1C 7,6% e 20% quando HbA1C maior que 14% (11).

Entre as principais anomalias congênitas observadas, as cardíacas - transposição de grandes vasos, defeitos do septo ventricular e atrial, coarctação de aorta e situs inversus - são as mais comuns, representado de 35 a 40% dos casos. O segundo grupo mais frequente de anomalias envolve defeitos do sistema nervoso central, representando 9,8% de todas as malformações observadas (26,27). Destacam-se a acrania, defeitos do tubo neural, anencefalia, microcefalia, espinha bífida, hidrocefalia e holoprosencefalia. Em dados observados em diversos artigos,

o risco de defeitos no tubo neural em gestações diabéticas é quase três vezes maior do que no grupo controle de mães sem diabetes (9,11). Ademais, malformações renais, gastrointestinais e geniturinárias também foram mais observadas em filhos de mães com DMPG (9).

A complicação mais comumente observada é a macrossomia fetal, definida como peso ao nascer entre 4.000 e 4.500g. Em um estudo conduzido em 2019 que avaliou 650.914 mulheres grávidas entre 18 e 55 anos, a prevalência de macrossomia em bebês nascidos de mulheres com diabetes mellitus pré-gestacional foi de 26%, de 22,3% em mulheres com diabetes tipo 1 e 21,7% em mulheres com diabetes tipo 2 (30,31).

A patogênese da macrossomia associada ao diabetes parece estar relacionada ao controle glicêmico deficiente já a partir do período pré-concepção e durante o primeiro trimestre de gravidez (32). Além disso, a variabilidade glicêmica, o ganho de peso gestacional e a obesidade pré-gestacional materna também desempenham um papel importante no peso do feto ao nascer (29). Ademais, bebês macrossômicos estão associados a complicações como trauma materno e/ou fetal durante o nascimento, distócia de ombro, problemas respiratórios e hipoglicemia neonatal.

Há um consenso de que gestações complicadas por diabetes mellitus pré-gestacional aumentam significativamente o risco de um nascimento prematuro, tanto espontâneo como por indicação médica (36,37). Em um estudo de coorte de base populacional realizado na Suécia com 2474 mulheres grávidas com diabetes mellitus tipo 1, a incidência global de nascimentos prematuros em mulheres com diabetes foi de 22,3%, enquanto que nas mulheres sem diabetes pré-gestacional foi de 4,7%. Ademais, a incidência de partos prematuros aumentou progressivamente de acordo com o nível de HbA1C (13% quando HbA1c < 6,5% e 37,5% quando HbA1C ≥ 9,1%) (38).

Crianças nascidas prematuramente estão sujeitas a diversas complicações a curto e longo prazo. A maioria das complicações são causadas por órgãos e sistemas orgânicos que não completaram seu desenvolvimento, como a síndrome

do desconforto respiratório que possui relação com a diminuição da produção de surfactantes. Além disso, os recém-nascidos prematuros de mães diabéticas são mais suscetíveis a complicações perinatais do que os prematuros de mães sem DMG, por apresentarem risco aumentado de retardo do crescimento, hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, cardiomiopatia hipertrófica e asfixia (30).

O diabetes mellitus pré-gestacional também tem sido associado ao aumento do risco de mortalidade perinatal. A mortalidade perinatal engloba óbitos fetais e óbitos neonatais precoces e é um indicador de saúde materno-infantil. As principais causas de morte neonatal relacionadas são prematuridade, pré-eclâmpsia, a síndrome do desconforto respiratório, asfixia e macrossomia (40,41). Não parece haver diferença no risco de morte perinatal entre mulheres com diabetes mellitus pré-gestacional tipo 1 e tipo 2 (42). No entanto, há diferenças significativas entre as principais causas de morte. Em um estudo prospectivo publicado em 2007, cerca de 75% das mortes relacionadas ao diabetes tipo 1 eram atribuídas a malformações congênitas ou prematuridade, enquanto que no grupo de diabetes tipo 2, mais de 75% das mortes foram atribuídas a asfixia e infecção intra amniótica (43).

### ***Resultado do planejamento e cuidado pré-concepcional bem sucedido e não/parcialmente realizado***

Nesse cenário, as mulheres com DM tipo 1 e tipo 2 em idade reprodutiva, aconselhadas a realizar preparação pré-concepção adequada, conseguem atingir melhores resultados na gestação ao reduzir o risco de malformações congênitas, reduzir os valores de hemoglobina glicada no primeiro trimestre da gestação, evitar parto prematuro, reduzir o risco de admissão de recém-nascidos em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIn) e reduzir o risco de mortalidade perinatal (8,10,17,22,23,52).

Uma revisão sistemática publicada em 2020, estudo mais recente que evidencia os benefícios do cuidado pré-concepcional, avaliou a eficácia dos cuidados pré-gravidez para mulheres em idade reprodutiva com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, chegando à conclusão de que o aconselhamento pré-concepcional em



mulheres diabéticas reduz o risco de malformações congênitas em aproximadamente 71%. Os resultados também mostram que os cuidados prévios à concepção podem reduzir em aproximadamente 1,27% a HbA1c no primeiro trimestre da gravidez. Além disso, sugere que esses cuidados podem levar a uma leve redução no risco de parto prematuro em 15%, podem reduzir o risco de admissão de recém-nascidos em unidade de terapia intensiva neonatal em 25% e resultar na redução do risco de mortalidade perinatal em 54% (8).

Revisão sistemática de 13 estudos observacionais de mulheres com DM tipo 1 e tipo 2 comparou o controle glicêmico pobre versus ótimo em relação aos resultados maternos, fetais e neonatais. Os resultados demonstram risco aumentado de malformações congênitas, abortamento espontâneo e mortalidade perinatal nas mulheres com mau controle glicêmico em comparação com mulheres com bom controle glicêmico no 1º trimestre (HbA1c  $\geq 7,5-9,3\%$  vs  $< 7,5-9,3\%$ ). A redução no risco relativo de malformações congênitas foi de 0,39 a 0,59 para cada 1% de redução na HbA1c (24).

Importante ponto do cuidado pré-concepção é a grande redução da razão custo benefício final para programas de saúde e para a própria sociedade. Ao investir em planejamento pré-concepcional de mulheres com diabetes reduz-se as complicações de mães, durante e após a gestação, e principalmente de neonatos, ao nascimento e na vida futura. O impacto calculado atestou um custo evitado na casa dos US\$ 5,5 bilhões com programa de aconselhamento em mulheres com diabetes já diagnosticado, e de adicionais US\$ 1,2 bilhão se estendido a mulheres com diabetes não diagnosticado (20,25).

Resultado semelhante foi obtido por um estudo brasileiro que avaliou a relação custo benefício e a taxa de rentabilidade social da hospitalização comparada ao atendimento ambulatorial em gestantes com diabetes ou com hiperglicemia leve. No grupo de 30 mulheres grávidas atendidas em um ambiente ambulatorial com monitorização doméstica da glicose, o tratamento bem sucedido com glicemia média  $\leq 120$  mg/dl, representou uma redução de 50,38% no custo total do atendimento em comparação com

tratamento mal sucedido. Além disso, com o acompanhamento adequado, as hospitalizações/visitas durante gravidez foram reduzidas junto à redução dos dias de hospitalização durante a gravidez e pós-parto (35).

## Discussão

### *Recomendações e cuidados na pré-concepção*

O aconselhamento pré-concepcional é a orientação da mulher com diabetes que deseja engravidar e que busca ajuda de profissionais da saúde para identificar doenças ou fatores de risco que possam prejudicar o crescimento saudável do futuro bebê. Contudo, os cuidados pré gestacionais podem ser oferecidos para qualquer mulher em idade reprodutiva visando diminuir os riscos de mortalidade e morbidade perinatal (6,7). Por isso, deve-se questionar as mulheres em idade reprodutiva se elas pensam em futuramente engravidar, para assim aconselhar e discutir antecipadamente sobre a saúde pré-concepcional e métodos de planejamento da gravidez ou uso de contracepção eficaz (12,16,33).

Logo, o *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* define aconselhamento pré-concepção como a discussão e educação das mulheres em idade reprodutiva sobre contracepção e gravidez e deve ser oferecido todos os anos nos cuidados primários e/ou especializados a todas as mulheres nessa faixa de idade (16).

O profissional da saúde deve abordar tópicos relacionados aos cuidados pré gestacionais nas primeiras consultas, orientando sobre hábitos de vida, prevenções e cuidados que devem ser tomados antes e durante a gestação (6,33). Logo, é importante conhecer cada paciente, seu estado de saúde atual, sua história e sua rede de apoio para realizar um aconselhamento adequado e individualizado para cada mulher (12).

#### 4.1.1 *Recomendações para mulheres com diabetes*

Segundo o *Clinical Obstetrics and Gynecology*, deve-se iniciar os cuidados de 3 a 6 meses antes da previsão de gravidez, para garantir tempo de realizar todos os exames e aconselhamentos, e proporcionar uma melhor qualidade de gestação com menores riscos ao feto (9). Os médicos podem aconselhar consultas regulares em intervalos de 1 a 2 meses e estabelecer outros meios de contato para facilitar a comunicação com a paciente (9,16).

Somente um terço das mulheres com histórico de diabetes mellitus buscam aconselhamento profissional para a gestação. É dever do profissional da saúde orientar sobre manter um controle adequado da glicemia antes e durante a gestação para reduzir os riscos de resultados indesejáveis na gravidez. Assim, segundo as diretrizes ADA e NICE, a HbA1C deve ser mantida em valores inferiores a 6,5%, e em valores inferiores a 6% segundo o ACOG. Associado ao controle glicêmico, dietas adequadas, reposição de ácido fólico, exercícios físicos e agentes hipoglicemiantes devem ser aconselhados. Para mulheres com DM1 também é importante atingir intervalos ideais da glicose plasmática capilar. Segundo o NICE, os níveis ao acordar em jejum são de 5 mmol/L - 7 mmol/L, antes das refeições e outros horários do dia são de 4 mmol/L - 7 mmol/L (18,33). Já o uso de ácido fólico é recomendado por todas as diretrizes durante o período de pré-concepção até atingir a décima segunda semana de gestação. A recomendação do NICE é o uso de 5 mg por dia de ácido fólico, já o ADA e o ACOG recomendam o consumo de 400µg diários (18,33,39).

O profissional deve estabelecer metas alcançáveis e personalizadas a cada paciente buscando valores próximos aos recomendados acima, evitando causar episódios de hipoglicemia grave. É importante salientar as mulheres que pequenas reduções nos níveis de HbA1c e glicose plasmática podem ter efeito benéfico na diminuição dos riscos de malformações congênitas no bebê. Até atingir níveis desejáveis de glicose, os médicos devem enfatizar a importância do planejamento para a gravidez e indicar métodos de contracepção seguros, conforme a preferência da paciente (18).

Além do controle glicêmico, o profissional da saúde precisa revisar os medicamentos usados pela mulher para diabetes. Deve-

se optar pelo uso da insulina no período pré concepcional quando comparada a outros fármacos orais que diminuem os níveis de glicose no sangue. A insulina NPH pode ser usada durante a gestação e costuma ser a primeira escolha de tratamento. Os análogos da insulina de ação prolongada também são opções de escolha para mulheres que atingiram um bom controle da glicose antes da gestação. Já os análogos de insulina de ação rápida também podem ser utilizados, pois não causam efeitos adversos na gestação (18,33).

Nas consultas pré-concepcionais, o médico deve oferecer para as mulheres diabéticas uma avaliação da retina e uma avaliação renal (valores da depuração da creatinina e níveis de excreção de proteínas) antes de iniciar a gravidez. Esses exames avaliam a presença de alterações causadas pelo diabetes. Outras doenças também devem ser investigadas, assim como complicações vasculares do diabetes. O eletrocardiograma e exames das enzimas hepáticas podem ser prescritos por alguns médicos (9,12,18,33).

### ***Recomendações gerais***

Toda futura gestante deve receber orientações nutricionais personalizadas e adaptadas para proporcionar um crescimento saudável ao bebê. Para mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) acima de  $27\text{kg/m}^2$  é aconselhado a perda de peso principalmente para aquelas com outras doenças associadas, como diabetes. A obesidade aumenta o risco de defeitos congênitos ao bebê, abortos espontâneos e complicações na gravidez, como hipertensão e diabetes (7,12) Nos casos de IMC abaixo do peso e deficiências nutricionais, é aconselhado melhorar a alimentação e realizar reposição, além de investigar possíveis distúrbios alimentares.

Também é válido orientar sobre a reposição de ácido fólico para todas as mulheres durante os três primeiros meses pré-gestação e primeiro trimestre da gestação a fim de evitar defeitos congênitos no bebê, pois a suplementação pode reduzir em 72% o risco da criança ter defeitos no tubo neural, segundo a revisão da Cochrane (7,12).

É importante explicar os riscos do tabagismo para o feto, que incluem diversos defeitos congênitos, abortos espontâneos,

baixo peso ao nascer ou parto prematuro. A cessação completa do tabagismo antes e durante a gestação pode prevenir mortes perinatais em 10% dos casos, parto prematuro em 15% e nascimento com baixo peso em 35%. Contudo, pequenas mudanças nos hábitos proporcionam resultados positivos, se a mulher deixa de fumar ao menos nos primeiros meses da gestação o risco de eventos adversos para a criança diminui, porém ainda é maior quando comparado a mulheres não fumantes. Conselhos médicos passados aos pacientes, de forma oral ou escrita, em cada consulta podem ajudar a diminuir a carga tabágica diária, além de aumentar em 6% a cessação do tabagismo (6,7,12,18,33).

Além do tabagismo, bebidas alcoólicas consumidas durante a gravidez podem afetar o crescimento do bebê e seu neurodesenvolvimento, além de aumentar as chances de aborto. Por isso, é aconselhado a suspensão completa da ingestão de álcool durante a gravidez. Outras drogas, como maconha, cocaína e heroína, devem ser aconselhadas a serem abandonadas porque também causam diversos prejuízos ao feto. Mulheres dependentes do álcool ou outras substâncias químicas com desejo de engravidar, devem buscar ajuda de profissionais médicos, psicólogos ou grupos de apoio para cessar o consumo e evitar recaídas antes da gestação (7). Ademais, muitas mulheres que trabalham em contato com substâncias tóxicas ao feto, devem ser aconselhadas quanto a proteção adequada e o afastamento durante a gestação (6,18,33).

Diversos medicamentos podem intervir no desenvolvimento normal do feto durante a gestação, sendo necessário descontinuar seu uso. Alguns exemplos comuns são as estatinas, inibidores da ECA (enalapril e captopril), bloqueadores do receptor de angiotensina, andrógenos e derivados de testosterona, varfarina, carbamazepina, aminopterina, lítio, fenitoína, tetraciclina, talidomida, primidona, ácido valpróico entre outros medicamentos. Contudo, existem situações em que os riscos maternos de cessar um tratamento específico são maiores do que os riscos potenciais causados pelo medicamento ao feto, colocando a saúde da mãe em risco, são exemplos disso a carbamazepina e o lítio, usados no tratamento de condições neurológicas e psiquiátricas. Dessa forma, é aconselhado analisar os fármacos usados pela mulher antes da gravidez e se possível substituí-los (7,12,18,33).

Somando a isso, é importante identificar comorbidades presentes na mulher que planeja engravidar, para assim realizar o tratamento e controle previamente. Além da obesidade comentada acima, a hipertensão pode ser um fator de risco materno e fetal quando descontrolada. A gestação deve idealmente ser efetivada quando a pressão arterial atingir os valores recomendados (pressão arterial sistólica 120 mmHg e pressão arterial diastólica 80 mmHg) com medicações seguras para o feto. Em casos de mulheres com epilepsia, adia-se a gravidez até a obtenção de bom controle com medicações seguras (7,12).

É importante investigar disfunções da glândula tireoide, como o hipotireoidismo, muito frequente em mulheres com diabetes tipo 1, pois quando presente durante a gravidez pode apresentar riscos ao feto, como retardo do crescimento, distúrbios cognitivos, anomalias congênitas e morte. Há também riscos maternos, como pré-eclâmpsia, abortos ou partos prematuros, e possíveis hemorragias após o parto. Como a doença pode ter uma apresentação clínica por vezes inespecífica, é aconselhado o rastreamento seletivo da doença por exames que avaliem os níveis hormonais TSH e T4 (18,22,33).

Há orientações sobre algumas imunizações que devem ser feitas antes da gestação, como hepatite B e rubéola, pois esta última, por exemplo, pode causar síndrome da rubéola congênita, resultando em diversos prejuízos ao feto. Alguns vírus também podem causar malformações congênitas no bebê. Também é necessário orientar a mulher e seu parceiro a realizarem os exames para rastreamento de infecções sexualmente transmissíveis (IST), como a sífilis, para fazer o tratamento antes da gravidez, caso se confirme o diagnóstico. Nos casos de HIV, deve-se minimizar a carga viral para reduzir as chances de transmissão vertical (6, 7, 12).

## **Conclusão**

O trabalho de revisão de literatura exposto demonstrou, a partir da leitura de artigos provenientes de diferentes bancos de dados, a relevância do aconselhamento pré concepcional de mulheres com DMPG.

Mulheres e gestantes com DMPG necessitam de acompanhamento antes e durante todo o período gestacional,

pois um mau controle glicêmico pode levar a diversos desfechos negativos. Apesar disso, uma minoria dessas pacientes procura orientação médica antes de engravidar, por fatores que incluem a falta de planejamento e até mesmo a falta de acesso à informação. Não obstante, muitos médicos não possuem treinamento adequado e não fornecem as orientações de cuidados necessários para os pacientes. É importante que a mulher que deseja gestar seja previamente orientada a respeito de bons hábitos de saúde, principalmente aquelas que já possuem diagnóstico de diabetes (18). O controle glicêmico, associado à redução do índice de massa corporal (IMC) em casos de obesidade prévia, ajuste de medicamentos, reposição de ácido fólico e recomendações nutricionais são fatores que, se abordados antes da gravidez, corroboram para reduzir os riscos fetais e maternos (33). Mudanças de hábitos danosos à saúde, como tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e afins, também são fundamentais para preservar a saúde do feto e do neonato (6). Uma boa relação médico paciente favorece aprofundar o conhecimento sobre a paciente quando esta comparece na primeira consulta de pré-concepcional, e compreender o contexto socio cultural e econômico no qual a gestante vive permite o estabelecimento de metas alcançáveis com relação ao seu comportamento e hábitos durante a gravidez (18).

Muitas das complicações fetais e neonatais estão diretamente relacionadas a quadros de hiperglicemia durante a gravidez. O diabetes descompensado pode ter desfechos graves, podendo causar até mesmo abortos espontâneos, e aumentar os riscos de morbimortalidade fetal e materna (4). Quadros de hiperglicemia no início do período gestacional aumentam as taxas de anomalias congênitas do feto, principalmente anomalias cardíacas e do SNC (26). Outras alterações fetais relacionadas à hiperglicemia materna presentes nos artigos citados foram malformações, macrossomia, anomalias músculo-esqueléticas, aumento do risco de nascimento prematuro e complicações perinatais (26,30,36). Como complicação obstétrica, pode se citar a relação da DMPG com pré-eclâmpsia, condição esta que tem quatro vezes mais chances de ocorrer em gestantes previamente diabéticas quando comparadas com a população geral, e que resulta em diversas complicações pós-parto tanto para a mãe quanto para o neonato (49).

Apesar da ausência de evidências diretas, pesquisas apontam que a melhora do ambiente uterino gera um efeito positivo à longo prazo na vida dos neonatos, impactando indiretamente sobre a pandemia de obesidade e DM presente no mundo atualmente. Sendo assim, fica evidente que é essencial o acompanhamento, cuidado e orientação pré-gestacional de mulheres com diabetes, objetivando reduzir os riscos fetais, neonatais e obstétricos ao longo de todo o processo. Essa é a base para uma gestação saudável e sem intercorrências, sempre seguindo as recomendações de saúde preconizadas pelos órgãos responsáveis, voltadas especificamente para este grupo - gestantes com DMGP. Por fim, essas discussões devem ser iniciadas na puberdade e continuadas para as mulheres com diabetes em idade reprodutiva, como forma de incorporar o aconselhamento pré concepcional aos cuidados rotineiros do diabetes mellitus (18,33).

## Referências

1. Egan, A. M., H. R. Murphy, and F. P. Dunne. "The management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy." *QJM: An International Journal of Medicine* 108.12 (2015): 923- 927.
2. McCance, David R. "Diabetes in pregnancy." *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 29.5 (2015): 685-699.
3. Ali, Dalal S., et al. "Pre-Gestational Diabetes and Pregnancy Outcomes." *Diabetes Therapy* 11.12 (2020): 2873-2885.
4. Abi-Abib, Raquel C., et al. "Diabetes na gestação." *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto* 13.3 (2014).
5. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. "Diabetes mellitus gestacional." *SciELO Brasil*. (2006)
6. Ministério da Saúde. *Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico*. Brasília, 2005.
7. Seshadri S, Oakeshott P, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Prepregnancy care. *BMJ*. 31 de maio de 2012; 344: e3467.
8. Wahabi, Hayfaa A et al. "Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of pre-pregnancy care for women with diabetes for improving maternal and perinatal outcomes." *PloS one* vol. 15,8 e0237571.
9. Reece EA, Homko CJ. Prepregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;50(4):990-7. 10. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital



- malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Oct;88(10):791-803.
11. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30(7):1920-5.
  12. Berghella, Vincenzo MD et al. Preconception Care, Obstetrical & Gynecological Survey: February 2010 - Volume 65 - Issue 2 - p 119-131
  13. Kjos, Siri L. "Pregestational (preexisting) and gestational diabetes: Intrapartum and postpartum glycemic control". Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/pregestational-preexisting-and-gestational-diabetes-intrapartum-and-postpartum-glycemic-control?search=pregestational%20diabetes&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pregestational-preexisting-and-gestational-diabetes-intrapartum-and-postpartum-glycemic-control?search=pregestational%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>
  14. Alexopoulos, Anastasia-Stefania et al. "Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review." *JAMA* vol. 321,18 (2019): 1811-1819.
  15. Nashita Patel et al. "Pre-existing type I and type II diabetes in pregnancy." *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, Volume 24. Issue 5, 2014, Pages 129-134, ISSN 1751-7214.
  16. McCance, David R. "Pregnancy and diabetes." *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 25.6 (2011): 945-958.
  17. Wahabi, H.A., Alzeidan, R.A. & Esmail, S.A. "Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis." *BMC Public Health* 12, 792 (2012).
  18. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ*. Published: 25 February 2015. Last Updated 16 December 2020
  19. Ali S, Dornhorst A. "Diabetes in pregnancy: health risks and management." *Postgraduate Medical Journal* 2011;87(1028):417-27.
  20. Scheffler, R M et al. "Prevention: the cost-effectiveness of the California Diabetes and Pregnancy Program." *American journal of public health* vol. 82,2 (1992): 168-75.
  21. Holmes VA et al. Women with Diabetes Project Team. Effect of implementation of a preconception counselling resource for women with diabetes: A population based study. *Prim Care Diabetes.* 2017 Feb;11(1):37-45.
  22. Lassi, Z.S., Imam, A.M., Dean, S.V. et al. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health. *Reprod Health* 11, S5 (2014). <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-S3-S5>
  23. J.G. Ray, T.E. O'Brien, W.S. Chan, Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis, *QJM: An International Journal of Medicine*, 94:8, 435-444.
  24. Inkster, Melanie E et al. "Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies." *BMC pregnancy and childbirth*, 6:30., 2006,

25. Peterson, Cora et al. "Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States." *American journal of obstetrics and gynecology* vol. 212,1 (2015): 74.e1-9.
26. Schaefer-Graf UM, et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):313-20.
27. Tinker SC, et al. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Feb;222(2):176.e1-176.e11.
28. Pavlinkova G, Salbaum JM, Kappen C. Maternal diabetes alters transcriptional programs in the developing embryo. *BMC Genomics.* 2009 Jun 18;10:274.
29. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med.* 1998 Nov Dec;7(6):292-5.
30. Gizzo S, et al. An update on diabetic women obstetrical outcomes linked to preconception and pregnancy glycemic profile: a systematic literature review. *ScientificWorldJournal.* 2013 Nov 6.
31. Yang GR, Dye TD, Li D. Effects of pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus on macrosomia and birth defects in Upstate New York. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Sep;155:107811.
32. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ; Diabetic Pregnancy Study Group. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia.* 2018 May;61(5):1012- 1021.
33. American Diabetes Association. "14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020." *Diabetes Care* 43.Supplement 1 (2020): S183- S192.
34. Kapur A, McIntyre HD, Hod M. Type 2 Diabetes in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):511-531.
35. Cavassini, Ana Claudia Molina et al. Cost-benefit of hospitalization compared with outpatient care for pregnant women with pregestational and gestational diabetes or with mild hyperglycemia, in Brazil. *São Paulo Medical Journal. Associação Paulista de Medicina - APM, v. 130, n. 1, p. 17-26, 2012.* Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/12097>>.
36. Sibai BM, et. al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National institute of Child health and Human Development Maternal- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Dec;183(6):1520-4.
37. Matsushita E, et al. Risk factors associated with preterm delivery in women with pregestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Oct;34(5):851-7.
38. Ludvigsson JF, et al. Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019 May 21;170(10):691-701.

39. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018
40. Melamed N, Hod M. Perinatal mortality in pregestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Mar;104 Suppl 1:S20-4.
41. Jensen DM, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jun;32(6):1046-8.
42. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population based study. *Diabetologia.* 2014;57(2):285-94.
43. Cundy T, et al. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2603-7.
44. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Olsen J. Long-term health outcomes in children born to mothers with diabetes: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2012;7(5):e36727.
45. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5 Pt 1):925-30.
46. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Sep;36(3):338-43.
47. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* Brussels, Belgium: 2019. Disponível em: <<https://www.diabetesatlas.org>>
48. Seely, Elen W, et al. "Pregestational (preexisting) diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management". Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/pregestational-preexisting-diabetes-preconception-counseling-evaluation-and-management?search=pregestational%20diabetes&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/pregestational-preexisting-diabetes-preconception-counseling-evaluation-and-management?search=pregestational%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)>
49. Lapolla A, Metzger BE (eds): *Gestational Diabetes. A Decade after the HAPO Study.* *Front Diabetes.* Basel, Karger, 2020, vol 28, pp 171–182
50. Vestgaard M, et al. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jul;31(14):1933-1939.
51. Sibai BM, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):364-9.
52. Murphy, Helen R et al. "Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control." *Diabetes care* vol. 33,12 (2010): 2514-20.
53. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes— 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S15–S33 2021.

## **Fatores de risco para a depressão pós-parto**

*Camila Barcellos  
Gustavo Guimarães  
Gustavo Hauenstein Rosa  
Patrícia Gabriela Riedel  
Juliana da Silva Uhlmann  
Daniela Vanessa Vettori*

A depressão pós-parto (DPP) é um problema de saúde mental sério e corrente que está associado ao sofrimento materno e a inúmeras consequências negativas para os filhos, sendo conhecido por afetar a qualidade de vida, o processo de pensamento e a autoestima das mães [1]. Além disso, altera o afeto materno em relação ao bebê, bem como a capacidade de sintonia da ligação, impedindo o desenvolvimento do vínculo mãe-filho. Os primeiros seis meses após o parto representam um período de alto risco para depressão. As estimativas de prevalência variam de 13% a 19% [2]. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5 (DSM) expandiu a definição de DPP para incluir episódios depressivos maiores com início perinatal como aqueles que começam na gravidez ou nas primeiras quatro semanas pós-parto [3]. Embora DPP e transtorno depressivo maior (TDM) tenham os mesmos critérios diagnósticos no DSM (ou seja, humor deprimido, anedonia, distúrbio do sono e de apetite, concentração prejudicada, distúrbio psicomotor, letargia, sentimentos de inutilidade ou culpa e ideação suicida), os sintomas de agitação psicomotora e letargia são mais proeminentes na DPP do que no TDM [4]. A DPP ainda pode incluir sintomas como instabilidade do humor e preocupação com o bem-estar do bebê, além de ansiedade, pensamentos ruminativos e ataques de pânico.

A DPP é distinta do “baby blues”, que é definido como “disforia leve que ocorre na primeira semana após o parto” [5], e da psicose pós-parto, que tem um início rápido associado

a alucinações ou delírios bizarros, alterações de humor, comportamento desorganizado e comprometimento cognitivo [6]. A DPP, como qualquer transtorno de humor, é melhor vista como uma integração clínica de fatores de risco e proteção que culminam no desencadeamento de um episódio de humor no contexto de um estado biológico (ou reprodutivo).

Esse trabalho se propõe a apresentar uma revisão narrativa dos principais fatores de risco associados ao desenvolvimento da depressão pós-parto descritos na literatura, abordando distúrbios hormonais, diabetes melito gestacional (DMG), privação de sono, fatores psicossociais e condição psiquiátrica prévia. O reconhecimento de tais riscos é fundamental para criação de uma estratégia realmente eficaz de prevenção e promoção da saúde.

## Metodologia

Essa revisão narrativa foi realizada a partir de artigos científicos coletados em diferentes bases de dados como PubMed, LILACS e EMBASE. Quanto aos fatores hormonais relacionados à DPP, utilizou-se apenas artigos oriundos da plataforma PubMed através da estratégia de busca: *(depression postpartum) AND (hormone), (depression postpartum) AND (oxytocin), (depression postpartum) AND (HPA axis), (depression postpartum) AND (baby blues), (depression postpartum) AND (reproductive hormones), (depression postpartum) AND (estrogen) e (depression postpartum) AND (progesterone)*. Não foi realizada delimitação de tempo para esta busca.

Com relação à DPP associada ao DMG, optou-se por manuscritos oriundos das plataformas PubMed - *(Depression, Postpartum[mh] OR Post-Natal Depression[tw] OR Post-Partum Depression[tw] OR Postnatal Depression[tw] OR Postpartum Depression[tw]) AND (Diabetes, Gestational[mh] OR Gestational Diabetes\*[tw]) AND (Risk factors[mh] OR risk factor\*[tw])* - obtendo 44 resultados; LILACS - *(mh:(C13.703.844.253\*) OR ti:("Post-Natal Depression" OR "Post-Partum Depression" OR "Postnatal Depression" OR "Postpartum Depression" OR "Depressão pós-parto" OR "Depresión Posparto") OR ab:("Post-*

Natal Depression" OR "Post-Partum Depression" OR "Postnatal Depression" OR "Postpartum Depression" OR "Depressão pós-parto" OR "Depresión Posparto")) AND (mh:(C13.703.170\*) OR ti:(*"Gestational Diabetes"* OR *"Diabetes gestacional"* OR *"Diabetes Induzida pela Gravidez"* OR *"Diabetes Induzida por Gravidez"* OR *"Diabetes Mellitus Gestacional"*) OR ab:(*"Gestational Diabetes"* OR *"Diabetes gestacional"* OR *"Diabetes Induzida pela Gravidez"* OR *"Diabetes Induzida por Gravidez"* OR *"Diabetes Mellitus Gestacional"*)) AND (mh:(E05.318.740.600.800.725\*) OR ti:(*"risk factor"* OR *"risk factors"* OR *"Fatores de risco"* OR *"Factores de Riesgo"*) OR ab:(*"risk factor"* OR *"risk factors"* OR *"Fatores de risco"* OR *"Factores de Riesgo"*)) - obtendo nenhum resultado; e por último a plataforma EMBASE - (*'postnatal depression'/exp* OR *'Post-Natal Depression':ti,ab,kw* OR *'Post-Partum Depression':ti,ab,kw* OR *'Postnatal Depression':ti,ab,kw* OR *'Postpartum Depression':ti,ab,kw*) AND (*'pregnancy diabetes mellitus'/exp* OR *'Gestational Diabetes\*':ti,ab,kw* OR *'pregnancy diabetes\*':ti,ab,kw* OR *'pregnancy in diabetics':ti,ab,kw*) AND (*'Risk factor'/exp* OR *'risk factor\*':ti,ab,kw*) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) - obtendo 46 resultados. Não foi delimitado período de tempo para as estratégias relacionadas com a DMG.

Para analisar a privação de sono associada à DPP, optou-se por artigos oriundos apenas da plataforma PubMed. A estratégia de busca escolhida foi a seguinte: (*Depression, Postpartum[mh]* OR *Postnatal Depression[tw]* OR *Post-Partum Depression[tw]* OR *Postpartum Depression[tw]* OR *Post-Natal Depression[tw]*) AND (*Sleep Deprivation[mh]* OR *Sleep Initiation and Maintenance Disorders[mh]* OR *Sleep Deprivation[tw]* OR *Sleep Insufficienc\*[tw]* OR *Insufficient sleep[tw]* OR *Inadequate Sleep[tw]* OR *Sleep Fragmentation[tw]* OR *Fragmented sleep[tw]* OR *Sleep Debt\*[tw]* OR *Sleep Initiation and Maintenance Disorder\*[tw]* OR *Disorders of Initiating and Maintaining Sleep[tw]* OR *DIMS[tw]* OR *Early Awakening[tw]* OR *Sleep Initiation Dysfunction\*[tw]* OR *Sleeplessness[tw]* OR *Insomnia\*[tw]*), obtendo-se 134 resultados, no período de 1997 a 2021.

A coleta de manuscritos que relacionassem fatores psicossociais e DPP foi realizada em 3 bases de dados. A primeira,

PubMed, teve como estratégia de busca (*Depression, Postpartum*[mh] OR *Post-Natal Depression*[tw] OR *Post-Partum Depression*[tw] OR *Postnatal Depression*[tw] OR *Postpartum Depression*[tw]) AND (*social support*[mh:noexp] OR *family support*[tw] OR *familial support*[tw] OR *husband support*[tw] OR *friends support*[tw] OR *less social support*[tw] OR *lack of social support*[tw]) AND (*Risk factors*[mh] OR *risk factor*\*[tw]), obtendo-se 392 resultados. Segundamente, pesquisou-se na base de dados LILACS, utilizando-se a estratégia (*mh:(C13.703.844.253\*)* OR *ti:("Post-Natal Depression" OR "Post-Partum Depression" OR "Postnatal Depression" OR "Postpartum Depression" OR "Depressão pós-parto" OR "Depresión Posparto")*) OR *ab:("Post-Natal Depression" OR "Post-Partum Depression" OR "Postnatal Depression" OR "Postpartum Depression" OR "Depressão pós-parto" OR "Depresión Posparto")*) AND (*mh:(I01.880.853.500.600)* OR *ti:("family support" OR "familial support" OR "husband support" OR "friends support" OR "less social support" OR "lack of social support" OR "Apoio social" OR "Apoyo social")*) OR *ab:("family support" OR "familial support" OR "husband support" OR "friends support" OR "less social support" OR "lack of social support" OR "Apoio social" OR "Apoyo social" OR "apoio da família" OR "apoio familiar")*) AND (*mh:(E05.318.740.600.800.725\*)* OR *ti:("risk factor" OR "risk factors" OR "Fatores de risco" OR "Factores de Riesgo")*) OR *ab:("risk factor" OR "risk factors" OR "Fatores de risco" OR "Factores de Riesgo")*), obtendo-se 15 resultados. Por último, na plataforma EMBASE, a partir da estratégia (*'postnatal depression'/exp* OR *'Post-Natal Depression':ti,ab,kw* OR *'Post-Partum Depression':ti,ab,kw* OR *'Postnatal Depression':ti,ab,kw* OR *'Postpartum Depression':ti,ab,kw*) AND (*'social support'/de* OR *'social support':ti,ab,kw* OR *'family support':ti,ab,kw* OR *'familial support':ti,ab,kw* OR *'husband support':ti,ab,kw* OR *'friends support':ti,ab,kw* OR *'less social support':ti,ab,kw* OR *'lack of social support':ti,ab,kw*) AND (*'Risk factor'/exp* OR *'risk factor\*':ti,ab,kw*) AND *[embase]/lim* NOT (*[embase]/lim* AND *[medline]/lim*), obteve-se 164 resultados. Em nenhum desses sítios escolhidos houve delimitação de período de tempo.

Por fim, a busca realizada para analisar a relação entre a DPP e o histórico de doença psiquiátrica prévia foi realizada somente na plataforma PubMed. A estratégia de busca

estabelecida foi (*postpartum depression*[MeSH Major Topic]) AND (*risk factor*[MeSH]) AND (“*history of depression*”) OR (“*depression history*”), obtendo-se 76 resultados com intervalo de tempo delimitado em 10 anos (2011 a 2021).

Cabe salientar que além das pesquisas realizadas a partir das estratégias de busca citadas também foram coletados artigos encontrados na aba “Artigos semelhantes” ou através de sugestões feitas pelas respectivas plataformas escolhidas.

## Fator hormonal

### *Estrogênio e Progesterona*

O período pós-parto é caracterizado por baixos níveis de estrogênio e de progesterona. Devido ao rápido declínio nos níveis de esteróides reprodutivos e neuroesteróides que ocorrem após o parto, este período também pode ser descrito como um período de retirada [1]. Os neuroesteroides são esteróides formados no tecido nervoso, tais como pregnenolona, dehidroepiandrosterona (DHEA), progesterona, e androstenediona [7]. Os hormônios reprodutivos podem contribuir para a DPP indiretamente, pois desempenham papel importante no processamento emocional básico, excitação, cognição e motivação e, portanto, influenciam os fatores de risco psicológico e social. Além de que, os hormônios reprodutivos regulam cada um dos sistemas biológicos implicados na depressão maior, o que sugere que os hormônios podem impactar o risco de uma mulher desenvolver DPP diretamente [6].

A progesterona regula a síntese, liberação e transporte de neurotransmissores, e regula positivamente a expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no hipocampo e no córtex cerebral [6]. Durante a gravidez, os níveis de progesterona e de estradiol são mais altos (20 e 200-300 vezes respectivamente) e ambos os hormônios diminuem com a expulsão da placenta [8]. Essa queda drástica de estradiol após o parto leva à hipótese de que um “estado de abstinência de estradiol” durante as primeiras semanas após o nascimento do bebê contribuiria para a DPP [9]. Em seu estudo, Frokjaer et al. encontraram níveis diminuídos de estradiol



e níveis aumentados do transportador de serotonina (SERT) no neocórtex de mulheres [10]. Esses dados ilustram que nos primeiros momentos do pós-parto ocorrem flutuações dramáticas de estradiol, com variações de níveis elevados para níveis hipogonadais. Essas flutuações estão associadas a um humor reduzido, correlacionado com níveis elevados de SERT, resultando, provavelmente, em níveis reduzidos de serotonina. Níveis insuficientes de serotonina têm sido muito relacionados com a etiologia da depressão [11].

Os hormônios da tireoide também foram propostos como biomarcadores da DPP principalmente devido à relação presumida entre a disfunção da tireoide e a depressão maior. O estrogênio aumenta a globulina ligadora de tiroxina (TBG) e, conseqüentemente, aumenta os níveis circulantes de tiroxina (T4). A disfunção tireoidiana está associada à gravidez e pode contribuir para DPP em algumas mulheres [12].

### ***Eixo HPA***

A disfunção do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) também foi implicada na patogênese da depressão pós-parto. Na neuroendocrinologia da depressão, a hiperatividade do eixo HPA é um dos achados mais consistentes [13]. O hipercortisolismo está associado a sintomas depressivos e é corrigido com tratamento antidepressivo. Ademais, o eixo HPA é desregulado por estresse e trauma, ambos precipitantes conhecidos da DPP. Os níveis de hormônio liberador de corticotropina (CRH), ACTH e cortisol aumentam substancialmente durante a gravidez e caem quatro dias após o parto [6]. A função do eixo HPA se normaliza em aproximadamente 12 semanas após o parto [14]. Os efeitos da gravidez na função do eixo HPA podem ser pelo menos parcialmente atribuíveis aos efeitos do estrogênio na globulina de ligação a corticosteróides, expressão do gene CRH e concentrações de corticotropina circulante [14].

No estudo de Bloch et al, mulheres que anteriormente sofriam de DPP relataram mais sintomas depressivos e mostraram maiores respostas de cortisol durante a exposição a um hormônio simulado de gravidez [15], sugerindo que, em mulheres vulneráveis, o eixo HPA e o humor são alterados em resposta aos hormônios da gravidez.

## Ocitocina

Os hormônios lactogênicos regulam não apenas a síntese e a secreção do leite, mas também o comportamento e o humor materno. A ocitocina tem um papel predominante nas interações sociais, apego de pai para filho e no desenvolvimento de um cuidado parental adaptado [16]. No nível central, a ocitocina desempenha um papel de neurotransmissor, sendo transmitida a outras estruturas no sistema nervoso central via líquido cefalorraquidiano e via projeções de axônio de neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo [1]. Esses neurônios se projetam em várias regiões do cérebro envolvidas em emoções e relações sociais, como o sistema límbico, o hipocampo, a amígdala e o núcleo accumbens. Graças a esta ação central, a ocitocina é conhecida em mulheres e homens por promover interações sociais.

O estrogênio e a progesterona modulam a expressão do mRNA da ocitocina em regiões do cérebro associadas ao comportamento materno e à lactação [6]. Níveis mais baixos de ocitocina durante o terceiro trimestre estão associados ao aumento dos sintomas depressivos durante a gravidez e no período pós-parto imediato. Portanto, sugere-se que a ocitocina e os glicocorticóides possam interagir durante a gravidez e no pós-parto aumentando a vulnerabilidade ao humor depressivo e que o estresse crônico durante a gravidez possa impedir algumas das adaptações neurobiológicas no sistema da ocitocina necessárias aos aspectos gratificantes da maternidade. Assim, é importante ter em mente que as reduções na plasticidade do hipocampo e, talvez em outras regiões, pode contribuir para a vulnerabilidade de certas mulheres à depressão pós-parto [11].

## Diabetes gestacional

O diabetes é uma complicação comum da gravidez, afetando em torno de 7% de todas as gestações nos EUA [17]. O DMG é hiperglicemia detectada pela primeira vez na gravidez [18], e associa-se a riscos maternos conhecidos tais como pré-eclâmpsia e maior taxa de cesariana. Entretanto, se o diabetes aumenta o risco de depressão pós-parto, permanece uma

questão controversa [19]. Depressão e intolerância à glicose com frequência ocorrem simultaneamente entre não grávidas. No entanto, a relação temporal entre DMG e depressão na gravidez e no período pós-parto é menos compreendida [20].

Há estudos que apontam associação entre DMG e DPP [19, 20, 21], enquanto outro não encontrou tal associação [16]. No estudo prospectivo de Azami et al., as pacientes com diabetes pré-gestacional, e não as com DMG, apresentaram maiores riscos de desenvolver DPP [19].

O estudo longitudinal de Hinkle et al., o qual evidenciou que mulheres com DMG tinham maior risco de desenvolver DPP, também sugere que a depressão melancólica possa ativar o sistema nervoso simpático e o eixo HPA, levando a aumento dos níveis de glicocorticoide e cortisol que, por sua vez, promoveriam efeitos responsivos no fígado e no tecido adiposo, aumentando os níveis circulantes de ácidos graxos não esterificados e glicose e, subsequentemente, levando à resistência insulínica e ao DMG [20]. Outro estudo corrobora com essa hipótese, além de estados inflamatórios, desordens na regulação serotoninérgica, os efeitos da hiperinsulinemia na tireoide e o estresse mental causado pelo tratamento de uma doença crônica como a diabetes [19].

Uma meta-análise de estudos de coorte encontrou que o tratamento do DMG seria capaz de diminuir o risco de DPP [21]. Um grande ensaio clínico randomizado, que incluiu 1000 mulheres com DMG, investigou os efeitos do tratamento do DMG (na forma de aconselhamento dietético, monitoramento da glicose e terapia com insulina) nos resultados da gravidez. Após três meses pós-parto, as mulheres do grupo intervenção tiveram menor incidência de sintomas depressivos comparativamente àquelas com apenas cuidados de rotina (8% x 17%) e o efeito do tratamento ajustado também foi significativo. Esse achado, em estudo de alto nível de evidência, apoia uma relação causal entre DMG e DPP [22].

## Privação de sono

Um obstáculo que assola cada vez mais a sociedade atual por diferentes motivos - pessoais, familiares, profissionais - é a privação de sono. Entre as pessoas afetadas pelos distúrbios do sono estão as gestantes que, previamente hípidas ou não, podem sofrer com esse contratempo durante a fase gestacional, e com suas possíveis consequências no período pós-parto. Atualmente, dados demonstram que mais da metade das grávidas sofrem com problemas no sono, referindo-o com qualidade não satisfatória [23]. Um estudo longitudinal, que incluiu 2427 mulheres, apontou que 76% das gestantes relatam má qualidade de sono [24]. Ademais, identificou-se que sintomas de insônia e privação de sono no terceiro trimestre de gestação - especialmente, no período final - podem estar relacionados com o desenvolvimento de DPP [25]. Porém, é preciso ressaltar que ainda são escassos os estudos que tenham sido concluídos envolvendo a análise dos hábitos de sono durante todo o período gestacional [26].

Dentre os principais fatores associados à privação de sono durante a gestação estão as alterações respiratórias durante o descanso, a síndrome das pernas inquietas, o impedimento para achar uma acomodação adequada na cama [24]. Além disso, questões de ordem fisiológica relacionadas à gravidez podem também gerar insônia no período pós-parto, como a redução do efeito de sedação proporcionado pela progesterona [27]. Por fim, perturbações como o adormecimento atrasado [28] também podem estar associadas a esse transtorno. Em outros termos, estão envolvidas questões físicas, psicológicas e biológicas.

Mas em que esses distúrbios do sono nas gestantes e puérperas podem contribuir para a sua saúde mental? Já se têm apontamentos sobre a associação da privação de sono com a DPP a partir de estudos multicêntricos, análises secundárias de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Um estudo de caso-controle, realizado a partir do National Health Database de Taiwan, encontrou que a presença de distúrbios do sono no período pré-natal contribuiu para um risco 5,3 vezes maior de DPP [29]. Além disso, há análises que apontam essa relação até mesmo antes

da gestação, tal como um estudo retrospectivo realizado no Japão, envolvendo 15.314 mulheres, que detectou que intervalos breves de sono em períodos anteriores à gestação estão relacionados à alta pontuação na Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS) [29]. Da mesma forma, um estudo de base populacional, que avaliou 2.816 gestantes na 32ª semana, a partir da Escala de Insônia de Bergen (BIS) e da EDPS, constatou que mulheres com duração de sono menor que 5 horas, que pontuaram menos que 75% em relação à eficiência de seu sono, com demora para início do sono e com prejuízos fora do horário noturno estavam mais ligados à sintomatologia depressiva pós-parto [30].

Em contrapartida, há estudos que utilizaram técnicas semelhantes, porém obtiveram resultados discretamente diferentes. Um estudo longitudinal norueguês, analisando o sono de 2.088 mulheres em dois períodos (na 32ª semana de gestação e 8 semanas depois do parto), não conseguiu evidenciar a insônia como fator preditor da DPP nas mulheres que não tinham histórico de depressão anteriormente à gestação [31]. Outro estudo longitudinal, desenvolvido em Portugal com 581 mulheres, também não conseguiu mostrar a insônia no período gestacional como fator preditor da DPP, mas apenas de sintomas relacionados à DPP [32].

Outrossim, além de ser ou não possível fator de risco para a DPP, a privação de sono pode vir como uma consequência desta intempérie. É o que demonstra o estudo de caso-controle da Universidade Drexel na Filadélfia - EUA que, após análise de 46 mulheres entre 6 e 26 semanas de período pós-parto identificou que as participantes que apresentaram sintomatologia de DPP (medida a partir da Escala de Triagem de Depressão Pós-parto) foram as que também apresentaram qualidade inferior de sono (medido a partir de actigrafia de pulso por 7 dias) quando comparadas às participantes que não foram diagnosticadas com DPP [33]. Frente a isso, entende-se que é imprescindível que haja terapêutica adequada para alívio de sintomas como o da insônia nessas mulheres.

Ainda, além da DPP, a privação de sono também está possivelmente relacionada a outros resultados adversos na gestação, como aumento de risco de parto prematuro, elevados

índices de partos cesáreos, baixo peso ao nascimento, maior risco de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e DMG [34].

Dessa forma, é importante destacar a avaliação da qualidade do sono da gestante, principalmente na etapa final da gravidez, a partir do terceiro trimestre, visto que isso pode beneficiar no reconhecimento da possibilidade de desenvolver DPP e contribuir para ações preventivas.

## Fatores psicossociais

O suporte social pode ser entendido como o apoio emocional ou prático fornecido pela família e/ou amigos, na forma de afeto, companhia, assistência e informação, incluindo tudo o que gera no indivíduo a sensação de ser amado, estimado, cuidado, valorizado e seguro. Sendo assim, a percepção de suporte social, enquanto medida subjetiva dessa sensação pode estar afetada pela presença de sintomas depressivos durante a gravidez [35].

Há diferentes tipos de suportes sociais: suporte informacional (no qual conselhos e guias são oferecidos), suporte instrumental (ajuda prática em termos de ajuda material ou com realização de tarefas) e suporte emocional (expressões de carinho e consideração). Parece haver uma correlação negativa entre DPP e suporte instrumental e emocional durante a gravidez, sugerindo assim que as mulheres que não receberam um bom suporte social durante a gravidez, são mais propensas a desenvolver DPP [36].

Também parece haver um risco aumentado de DPP em mulheres que tiveram problemas conjugais durante a gravidez. Isso se refletiria em sentimentos de isolamento e falta de apoio. Os efeitos da paternidade em todos os aspectos do funcionamento psicossocial da mãe não devem ser subestimados. Em muitos casos, o sistema familiar deve ser reorganizado e muitos casais adotam papéis mais tradicionais. A mãe geralmente tende a fazer a maior parte das tarefas parentais, e os pais devem decidir como seus novos papéis afetarão seus padrões de trabalho anteriores e implementar as mudanças necessárias. Com a carga adicional de cuidar dos filhos, o relacionamento entre os parceiros

costuma ser prejudicado e há menos tempo para a socialização. Um relacionamento de apoio com o pai pode ajudar a mitigar o estresse de ser mãe pela primeira vez. Esses estresses devem ser levados em consideração ao avaliar o papel dos fatores no desenvolvimento da DPP [36].

No que diz respeito aos fatores de exposição de suporte social profissional, tanto ter tido apoio da equipe quanto ter sido acompanhada durante a internação se mostram como fatores de proteção para DPP. Segundo estudo de Hartmann et al, gestantes que consideraram o apoio da equipe no momento do parto como bom ou ótimo apresentaram uma redução do risco de DPP de 23%. Quanto ao acompanhamento ao longo da internação, foi observado um aumento do efeito protetor na medida em que este era intensificado, havendo uma redução de risco de DPP de 18% com acompanhamento parcial e de 53% quando permanente, comparadas com gestantes que não foram acompanhadas [37].

Identificou-se uma associação significativa, com um efeito protetor, entre o suporte oferecido à gestante pela equipe de saúde e a DPP, tanto no que diz respeito à percepção do apoio oferecido pela equipe quanto ao acompanhamento recebido. Esses achados mostram a importância de a gestante ser acolhida durante toda a sua internação, não apenas pela família e amigos, mas também pela equipe de saúde, pois poderia reduzir o risco de depressão [37].

## Condição psiquiátrica prévia

### *Histórico de depressão*

Quando se trata de DPP, a presença de uma história prévia de depressão se mostrou consistentemente entre os principais fatores de risco para a saúde mental materna nos primeiros meses do puerpério [37–43]. Essa relação é clinicamente importante para estabelecer o monitoramento adequado de mulheres com histórico de depressão frente ao maior risco de desenvolvimento de DPP, e, para tanto, é necessário sempre investigar o passado psicossocial da gestante [40].

Entre os estudos que buscaram estabelecer essa relação de risco, a maioria é de natureza retrospectiva e utiliza a escala EPDS como forma de rastreamento para DPP - por ser amplamente utilizada e de fácil aplicação [44] - e perguntas sobre sintomas depressivos anteriores para o estabelecimento de histórico de depressão. Hartmann et al., em um estudo realizado no extremo Sul do Brasil, encontraram uma razão de prevalência de 1,48 (95% CI 1,2-1,8) entre mulheres com e sem o histórico de depressão anterior à gravidez [37], e Dennis et al. encontraram uma razão de prevalência de 1,87 (95% CI 1,43-2,45) entre as puérperas canadenses [41]. Entre os estudos longitudinais que utilizaram o EPDS, um estudo alemão argumentou que estudos transversais podem não englobar todos os casos de DPP, pois estão restritos a um espaço de tempo, enquanto que a DPP pode ter sintomas iniciais em diferentes períodos do puerpério. Assim, por meio de um acompanhamento longitudinal das pacientes, o estudo pôde estabelecer a razão de prevalência entre mulheres com histórico de depressão em diferentes momentos do puerpério [39].

Entretanto, a relação de risco entre os fatores preditores e a DPP pode variar dependendo do método de rastreamento que se usa, uma vez que a EPDS não confirma o diagnóstico de DPP, apenas a probabilidade diagnóstica a partir de sintomas. Um estudo australiano buscou estabelecer o diagnóstico de DPP usando dois métodos diferentes, EPDS e os critérios diagnósticos do DSM, e encontrou diferenças nas razões de prevalência para história prévia de depressão quando utilizando um, o outro ou ambos os métodos para estabelecer diagnósticos de DPP. No entanto, mesmo com métodos diagnósticos diferentes, a história de depressão continuou sendo um dos preditores mais importantes para a DPP [45]. Em 2017, Silverman et al. publicaram o maior estudo de fatores de risco para a DPP, com uma população de mais de 700.000 mulheres com partos entre 1997 e 2008, usando como base de dados o Registro Nacional de Pacientes da Suécia e o Registro Médico de Nascimento. Esse estudo teve como achados um risco relativo de 21,0 (95% CI 19,7-22,4) de desenvolvimento de DPP em mulheres com história de depressão anterior ao parto em relação a mulheres sem história prévia, e seus pontos fortes foram a enorme amostra populacional e o uso de diagnósticos já estabelecidos tanto para o estabelecimento da história de depressão quanto para a classificação de DPP [38].



Um estudo que buscou refinar a relação de risco de saúde mental materna com a DPP foi o estudo longitudinal australiano por Chojenta *et al.*, que estabeleceu a razão de prevalência entre diversos fatores psicológicos e o aparecimento da doença; dentre eles, a história de depressão prévia, com uma razão de prevalência de 1,53 (95% CI 1,24-1,88) [42]. Johansen *et al.* também buscaram a relação não só da história prévia de depressão, mas também de diversas outras condições psiquiátricas com a DPP, com uma razão de prevalência de 2,7 (95% CI 2,6-2,8) [40].

Apesar dessa relação entre a história de depressão como forte fator de risco para a DPP, ainda restam dúvidas se essa relação de risco é maior devido a uma maior facilidade de mecanismos fisiopatológicos próprios do período perinatal ocasionarem a DPP em mulheres com histórico de depressão ou se a DPP em mulheres com depressão prévia não é majoritariamente uma recidiva natural de episódios depressivos que ocasionalmente ocorreram durante o puerpério [38,46]. Essa dúvida é aumentada pela dificuldade de estabelecer classificações precisas para doenças psiquiátricas em geral, de modo que a própria classificação da DPP diferencia do transtorno depressivo muito mais pelo período em que ocorre o transtorno do que por mecanismos fisiopatológicos compreendidos, visto que distúrbios de humor são complexos e, muitas vezes, heterogêneos [47].

Em 2019, Silverman *et al.*, usando a mesma base de dados de seu estudo de 2017, buscaram esclarecer se a probabilidade de uma mulher com histórico de depressão prévia ter um transtorno depressivo é maior durante o puerpério. Para isso, o estudo utilizou das datas de diagnósticos prévios de depressão das pacientes para estabelecer datas aleatórias para uma gravidez hipotética que poderia ter acontecido em outros momentos da sua vida e comparou as chances de essa data da gravidez hipotética coincidir com um episódio de transtorno depressivo, de modo que esse transtorno depressivo poderia ser confundido com a DPP puramente por acontecer próximo ao período gravídico hipotético. Analisando o risco relativo de depressão nessa gravidez hipotética, o estudo não encontrou diferenças significativas entre o risco de mulheres com história de depressão prévia desenvolverem gravidez durante o puerpério em relação a qualquer outro momento da vida. Os

autores acreditam que isso pode ser um indicativo de que muitas mulheres com história prévia de depressão podem não estar tendo um caso de DPP, mas sim uma recidiva do transtorno depressivo maior, com causas fisiopatológicas não relacionadas às alterações biológicas do puerpério [46].

É conhecido que, durante a gravidez, o corpo feminino passa por mudanças dramáticas que podem ser a gênese da DPP. Mesmo assim, poucos estudos tentaram entender como tais mudanças biológicas específicas da gravidez podem desencadear a DPP, o que poderia ser um método de diferenciá-la dos transtornos depressivos em outros momentos da vida. Além disso, fatores psicossociais não são exclusivos do período gravídico-puerperal, estando presentes entre os fatores de risco para outros transtornos depressivos, o que não exclui a possibilidade desses fatores contribuírem para a recidiva de transtornos depressivos prévios em mulheres com histórico de depressão [47]. Outra fraqueza na elaboração dessa relação de risco está no fato de que muitos estudos se utilizam de perguntas para estabelecer a história prévia de depressão da paciente ao longo de sua vida, um método que está sujeito a viés de recordação [38,46]. O mais provável é que, dentro do grupo de mulheres com DPP com história de depressão haja dois subgrupos de mulheres: um que teve uma recidiva ocasional de transtorno depressivo maior durante o puerpério e outro que teve o transtorno de DPP causado por mecanismos fisiopatológicos próprios do período gravídico-puerperal. A importância do estabelecimento da diferença entre esses dois subgrupos está na possibilidade de haver manejos e tratamentos diferentes para a DPP e o transtorno depressivo com recidiva durante o puerpério [47].

## Conclusão

Inúmeros prováveis fatores podem predizer um quadro de DPP. Esse trabalho buscou minuciar as relações entre alguns desses fatores citados como de maior relevância e/ou prevalência na população gestacional conforme a revisão bibliográfica realizada. Ainda há uma enorme quantidade de fatores não bem compreendidos pela literatura ou que não foram abordados aqui, mas que não deixam de ser relevantes para a saúde mental das puérperas.

A importância de se conhecer as relações entre esses fatores e a DPP está principalmente no manejo de pacientes com preditores bem estabelecidos, já que a DPP pode ser dar de formas heterogêneas e os diferentes métodos de rastreamento para a doença podem gerar diferentes razões de prevalência para a condição e dificultar o diagnóstico. Nesse sentido, a prevenção de DPP pode ser facilitada quando pacientes com fatores de risco são melhor acompanhadas pelo serviço de saúde durante a gestação e nos meses que seguem o parto, evitando as consequências físicas e psicológicas que a doença pode trazer para a mãe e para o recém-nascido.

A DPP possui preditores biológicos e psicossociais, o que implica que ela pode não ter uma causa única. O mais provável é que o aparecimento da doença seja fortemente influenciado pela interação entre esses fatores biológicos e os psicossociais, sendo o rastreamento adequado da DPP nas puérperas e desses fatores preditores nas gestantes e mulheres que pretendem engravidar necessário para o melhor direcionamento do tratamento.

## Referências

- [1] Cardaillac C, Rua C, Simon EG, El-Hage W. [Oxytocin and postpartum depression]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:786–95. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.05.002>.
- [2] O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:379–407. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612>.
- [3] Jeste PDV, Lieberman P-EJA, Fassler TD, Peele SR, Akaka J, Bernstein CA, et al. *American Psychiatric Association* n.d.:992.
- [4] Bernstein IH, Rush AJ, Yonkers K, Carmody TJ, Woo A, McConnell K, et al. Symptom features of postpartum depression: are they distinct? *Depress Anxiety* 2008;25:20–6. <https://doi.org/10.1002/da.20276>.
- [5] O'Hara MW. *Depressão pós-parto, Texto original: Causas e Consequências*. Nova York: Springer-Verlag; 1995.
- [6] Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The Role of Reproductive Hormones in Postpartum Depression. *CNS Spectr* 2015;20:48–59. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000480>.

- [7] Rahmani B, Ghasemi R, Dargahi L, Ahmadiani A, Haeri A. Neurosteroids; potential underpinning roles in maintaining homeostasis. *Gen Comp Endocrinol* 2016;225:242–50. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2015.09.030>.
- [8] Brett M, Baxendale S. Motherhood and memory: a review. *Psychoneuroendocrinology* 2001;26:339–62. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00003-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00003-8).
- [9] Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry* 2003;44:234–46. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00034-8](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00034-8).
- [10] Frokjaer VG, Pinborg A, Holst KK, Overgaard A, Henningsson S, Heede M, et al. Role of Serotonin Transporter Changes in Depressive Responses to Sex-Steroid Hormone Manipulation: A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry* 2015;78:534–43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.015>.
- [11] Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav* 2016;77:153–66. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.08.008>.
- [12] Pedersen CA, Johnson JL, Silva S, Bunevicius R, Meltzer-Brody S, Hamer RM, et al. Antenatal thyroid correlates of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:235–45. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.12.010>.
- [13] Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34:13–25. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00653-0).
- [14] Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:136–49. <https://doi.org/10.1196/annals.1290.016>.
- [15] Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:924–30. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.6.924>.
- [16] Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav* 2012;61:380–91. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.01.008>.
- [17] Miller ES, Peri MR, Gossett DR. The association between diabetes and postpartum depression. *Arch Womens Ment Health* 2016;19:183–6. <https://doi.org/10.1007/s00737-015-0544-x>.
- [18] American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes. 2009. *Diabetes Care*, 32 Suppl: 13-61.

- [19] Azami M, Badfar G, Soleymani A, Rahmati S. The association between gestational diabetes and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;149:147–55. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.01.034>.
- [20] Hinkle SN, Buck Louis GM, Rawal S, Zhu Y, Albert PS, Zhang C. A longitudinal study of depression and gestational diabetes in pregnancy and the postpartum period. *Diabetologia* 2016;59:2594–602. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4086-1>.
- [21] Arafa A, Dong J-Y. Gestational diabetes and risk of postpartum depressive symptoms: A meta-analysis of cohort studies. *J Affect Disord* 2019;253:312–6. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.001>.
- [22] Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477–86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>.
- [23] Silvestri R, Aricò I. Sleep disorders in pregnancy. *Sleep Sci* 2019;12. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190098>.
- [24] Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med* 2015;16:483–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.006>.
- [25] Wu M, Li X, Feng B, Wu H, Qiu C, Zhang W. Poor Sleep Quality of Third-Trimester Pregnancy is a Risk Factor for Postpartum Depression. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2014;20:2740–5. <https://doi.org/10.12659/MSM.891222>.
- [26] Plancoulaine S, Flori S, Bat-Pitault F, Patural H, Lin J-S, Franco P. Sleep Trajectories Among Pregnant Women and the Impact on Outcomes: A Population-Based Cohort Study. *Matern Child Health J* 2017;21:1139–46. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2212-9>.
- [27] Khazaie H, Ghadami MR, Knight DC, Emamian F, Tahmasian M. Insomnia treatment in the third trimester of pregnancy reduces postpartum depression symptoms: a randomized clinical trial. *Psychiatry Res* 2013;210:901–5. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.08.017>.
- [28] Goyal D, Gay CL, Lee KA. Patterns of sleep disruption and depressive symptoms in new mothers. *J Perinat Neonatal Nurs* 2007;21:123–9. <https://doi.org/10.1097/01.JPN.0000270629.58746.96>.
- [29] Chung T-C, Chung C-H, Peng H-J, Tsao C-H, Chien W-C,

Sun H-F. An analysis of whether sleep disorder will result in postpartum depression. *Oncotarget* 2018;9:25304–14. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25219>.

[30] Dørheim SK, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M. Insomnia and depressive symptoms in late pregnancy: a population-based study. *Behav Sleep Med* 2012;10:152–66. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.660588>.

[31] Dørheim SK, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M. Can insomnia in pregnancy predict postpartum depression? A longitudinal, population-based study. *PLoS One* 2014;9:e94674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094674>.

[32] Marques M, Bos S, Soares MJ, Maia B, Pereira AT, Valente J, et al. Is insomnia in late pregnancy a risk factor for postpartum depression/depressive symptomatology? *Psychiatry Res* 2011;186:272–80. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.06.029>.

[33] Posmontier B. Sleep quality in women with and without postpartum depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN* 2008;37:722–35; quiz 735–7. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2008.00298.x>.

[34] Reid KJ, Facco FL, Grobman WA, Parker CB, Herbas M, Hunter S, et al. Sleep During Pregnancy: The nuMoM2b Pregnancy and Sleep Duration and Continuity Study. *Sleep* 2017;40. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx045>.

[35] Konradt CE, Silva RA da, Jansen K, Vianna DM, Quevedo L de A, Souza LD de M, et al. Depressão pós-parto e percepção de suporte social durante a gestação. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* 2011;33:76–9. <https://doi.org/10.1590/S0101-81082011005000010>.

[36] Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:289–95. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2004.02.006>.

[37] Hartmann JM, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA. Depressão entre puérperas: prevalência e fatores associados. *Cad Saúde Pública* 2017;33. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00094016>.

[38] Silverman ME, Reichenberg A, Savitz DA, Cnattingius S, Lichtenstein P, Hultman CM, et al. The risk factors for postpartum depression: A population-based study. *Depress Anxiety* 2017;34:178–87. <https://doi.org/10.1002/da.22597>.

[39] Pataky EA, Ehlert U. Longitudinal assessment of symptoms of postpartum mood disorder in women with and without a history

of depression. *Arch Womens Ment Health* 2020;23:391–9. <https://doi.org/10.1007/s00737-019-00990-4>.

[40] Johansen SL, Stenhaug BA, Robakis TK, Williams KE, Cullen MR. Past Psychiatric Conditions as Risk Factors for Postpartum Depression: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19m12929. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12929>.

[41] Dennis C-L, Heaman M, Vigod S. Epidemiologia dos sintomas depressivos pós-parto entre mulheres canadenses: resultados regionais e nacionais de uma pesquisa transversal. *Can J Psychiatry* 2012;57:537–46. <https://doi.org/10.1177/070674371205700904>.

[42] Chojenta CL, Lucke JC, Forder PM, Loxton DJ. Maternal Health Factors as Risks for Postnatal Depression: A Prospective Longitudinal Study. *PloS One* 2016;11:e0147246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147246>.

[43] Giallo R, Cooklin A, Nicholson JM. Risk factors associated with trajectories of mothers' depressive symptoms across the early parenting period: an Australian population-based longitudinal study. *Arch Womens Ment Health* 2014;17:115–25. <https://doi.org/10.1007/s00737-014-0411-1>.

[44] Cox JL, Chapman G, Murray D, Jones P. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in non-postnatal women. *J Affect Disord* 1996;39:185–9. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(96\)00008-0](https://doi.org/10.1016/0165-0327(96)00008-0).

[45] Parker GB, Hegarty B, Paterson A, Hadzi-Pavlovic D, Granville-Smith I, Gokiert A. Predictors of post-natal depression are shaped distinctly by the measure of "depression." *J Affect Disord* 2015;173:239–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.066>.

[46] Silverman ME, Reichenberg A, Lichtenstein P, Sandin S. Is depression more likely following childbirth? A population-based study. *Arch Womens Ment Health* 2019;22:253–8. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0891-5>.

[47] Di Florio A, Meltzer-Brody S. Is Postpartum Depression a Distinct Disorder? *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:76. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0617-6>.

## **Dose única para infecções urinárias na gestação: uma revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia do método**

*Felipe Jung Spielmann  
Felipe Schütz  
Gabriel Schuch Schulz  
Lucas Uglione da Ros  
Júlia Stüker  
José Geraldo Lopes Ramos*

Estima-se que cerca de 10% das gestantes serão acometidas por, pelo menos, um episódio de infecção do trato urinário (ITU) durante a gestação. As ITUs podem ser classificadas em: baixa - cistite e bacteriúria assintomática (BA) - ou alta - pielonefrite. Nas gestantes, mesmo a ITU baixa representa risco importante de progressão para uma pielonefrite aguda, o que, por sua vez, pode ocasionar morbidade materna e perinatal, tendo relação direta com a prematuridade (1,2,3).

Entre os principais fatores de risco para BA, encontram-se baixo nível socioeconômico, multiparidade, atividade sexual, diabetes, hemoglobinopatias, anormalidades do trato urinário, ITU prévia à gestação e tabagismo (4). Quanto ao agente etiológico, em cerca de 80-90% dos casos, a *Escherichia coli* é o patógeno associado à ITU na gestante (5).

Deve-se destacar que existem evidências de que mesmo pacientes com BA, a forma mais branda das ITUs, apresentam incidência aumentada de anemia, hipertensão, aborto, ruptura prematura de membranas, prematuridade, crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer (4,6). Ademais, entre as gestantes com BA não tratadas, de 30 a 40% poderão apresentar ITU sintomática, e de 25 a 50% poderão desenvolver pielonefrite.



Por outro lado, o tratamento da BA é capaz de diminuir em 90% a incidência de pielonefrite.

Em vista desses dados, fica evidente a importância do tratamento da ITU, mesmo que assintomáticas, na gravidez. Portanto, devem ser buscadas maneiras de aumentar a adesão à antibioticoterapia, evitando-se, conseqüentemente, desfechos desfavoráveis. Nesse sentido, podem ser empregados antibióticos administrados em dose única - a exemplo da fosfomicina -, que garantem maior aderência ao tratamento. Esta revisão sistemática e meta-análise (RSM) tem por objetivo justamente avaliar a eficácia microbiológica de antibioticoterapias em dose única em comparação a regimes mais longos em mulheres grávidas, buscando propor evidências que fundamentem a prática clínica.

## Métodos

Este estudo foi conduzido de acordo com as recomendações do *Guideline Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (7).

### *Estratégia de busca*

Conduzimos uma revisão sistemática de agosto a setembro de 2021 com base na literatura médica publicada desde janeiro de 1975 até agosto de 2021 nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, Embase e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A busca de artigos foi feita utilizando descritores em Medical Subject Headings (MeSH) e em Health Sciences Descriptors (DeCS), que foram combinados por meio de operadores booleanos. As palavras-chave que guiaram a pesquisa foram "single drug dose", "antibiotic", "fosfomicin", "amoxicillin", "trimethoprim", "pregnancy" e "urinary tract infection", sendo que a estratégia de busca completa encontra-se no apêndice. Também foram buscados artigos nas listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados e de revisões sistemáticas já publicadas a respeito do tema. Não foram aplicadas restrições de idioma.

## ***Crítérios de inclusão e de exclusão***

Artigos elegíveis foram inicialmente selecionados a partir da estratégia de busca e das referências bibliográficas da literatura caso fossem publicados a partir de 1975 até 2021 e correspondessem a todos os critérios a seguir: (1) o estudo fosse um ensaio clínico randomizado, (2) a população contemplasse mulheres grávidas, (3) houvesse confirmação microbiológica ou suspeita clínica de bacteriúria assintomática ou infecção do trato urinário inferior sem complicação (cistite) durante a gravidez, (4) ao menos um dos tratamentos avaliados fosse antibioticoterapia de dose única. Estudos publicados apenas como resumos foram excluídos, assim como resultados preliminares, teses e dissertações publicadas como artigos. Caso mais de uma publicação do mesmo estudo estivesse disponível, foi incluída aquela com maior período de seguimento e maior detalhamento dos desfechos. Esta revisão sistemática não requereu aprovação ética.

## ***Seleção dos estudos e extração de dados***

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, foi feito um rastreamento dos títulos e resumos para identificação e seleção de artigos potencialmente elegíveis com base nos critérios de inclusão definidos a priori, seguida de uma análise dos textos na íntegra. Essa primeira seleção foi feita por dois autores (GSS e LUDR) da revisão, trabalhando de maneira independente e em duplicata. Em caso de qualquer discrepância, houve resolução por meio de consenso. A seguir, os estudos selecionados foram submetidos à leitura completa, à análise de vieses e à extração de dados, que foi realizada por quatro autores (FJS, FS, JS e LUDR) da revisão sistemática, trabalhando de maneira independente e em duplicata. Em caso de qualquer discordância, houve resolução por meio de consulta a outro autor do estudo (JGLR).

A extração dos dados foi feita obedecendo a uma tabela estruturada construída pelos autores, e todas informações foram colhidas na forma acordada padronizada. A extração incluiu informações para identificação do título, autores, população do estudo (lugar, ano e características demográficas), tamanho

amostral, desenho de estudo, critérios de inclusão e exclusão, características da intervenção e controle (droga, doses e tempo de tratamento), desfechos primários, desfechos secundários e medidas de associação com seus intervalos de confiança referentes aos desfechos.

### ***Análise de risco de vieses e da qualidade dos estudos***

Utilizamos a Ferramenta de Colaboração da Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados traduzida para o português por Carvalho *et al.* (8). A ferramenta avalia os estudos em 7 itens: (1) viés de seleção - geração da sequência aleatória, (2) viés de seleção - ocultação de alocação, (3) viés de performance - cegamento de participantes e profissionais, (4) viés de detecção - cegamento de avaliadores de desfecho, (5) viés de atrito - desfechos incompletos, (6) viés de relato - relato de desfecho seletivo e (7) outras fontes de viés. Cada item foi caracterizado como sendo de baixo risco de viés, de alto risco de viés ou de risco incerto de viés. Após, foi construído um gráfico de farol congregando todos os estudos.

### ***Medidas de desfecho***

O desfecho primário foi a cura microbiológica materna após o seguimento do tratamento antibiológico, definida como uma resposta bacteriológica ( $<10^3$ /mL Unidades formadoras de colônia) e medida por meio de urocultura. Desfechos secundários de interesse foram ocorrência de pielonefrite, recorrência de infecções urinárias sem complicação e ocorrência de parto prematuro.

### ***Análise estatística***

Os dados extraídos dos artigos foram analisados utilizando o pacote "rmeta" para o software RStudio (versão 3.3.3). Os dados brutos foram transformados em suas respectivas razões de chances e intervalos de confiança de 95% a fim de avaliar a eficácia dos tratamentos de antibioticoterapia em dose única em comparação a regimes mais longos de outros antibióticos para tratamento de infecções urinárias sintomáticas não complicadas e bacteriúria assintomática durante a gestação. Também conduzimos

outra análise estatística para avaliar apenas a eficácia da dose única de fosfomicina no tratamento de bacteriúria durante a gestação comparada a outros antibióticos em regime mais longo. Os gráficos de floresta foram construídos empregando tanto o modelo de efeitos fixos quanto o modelo de efeitos aleatórios, sendo o último feito com base no método de DerSimonian-Laird. O nível de heterogeneidade nos dados foi calculado com base no método de Mantel-Haenszel, empregando o teste de  $\chi^2$  para calcular o valor p.

## Resultados

### *Seleção e características dos estudos*

Os mecanismos de busca identificaram um total de 43 artigos, sendo 27 na base de dados Medline, 15 na base de dados EMBASE e 1 artigo na base de dados da LILACS. Além disso, a procura por outras publicações nas referências bibliográficas de artigos selecionados identificou mais 5 títulos. A seleção primária, feita por meio da leitura de títulos e resumos, elegeu 19 dos artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão. Ao analisar o texto completo, 10 artigos foram excluídos; finalmente, 9 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática com metanálise (figura 1). Ao todo, o tamanho amostral foi de 1063, e todas as intervenções foram administradas por via oral. Ao considerarmos as antibioticoterapias de dose única, 5 artigos utilizaram fosfomicina, 2 utilizaram amoxicilina, 1 utilizou ampicilina e outro utilizou trimetropim e sulfametoxazol. As drogas controle incluíram beta-lactâmicos e cefalosporinas (amoxicilina e clavulanato, ampicilina, ceftibuteno, axetilcefuroxima), nitrofuranos (nitrofurantoína), ácido pipemídico e trimetropim e sulfametoxazol.

### *Qualidade dos estudos incluídos*

Para averiguar a qualidade dos nove estudos incluídos nesta metanálise foi utilizado o modelo de avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados da Colaboração Cochrane (Figura 2). Por meio dessa ferramenta, quanto à geração de sequência aleatória, cinco estudos foram classificados como baixo risco, três como risco incerto e um como alto risco. Quanto ao critério de

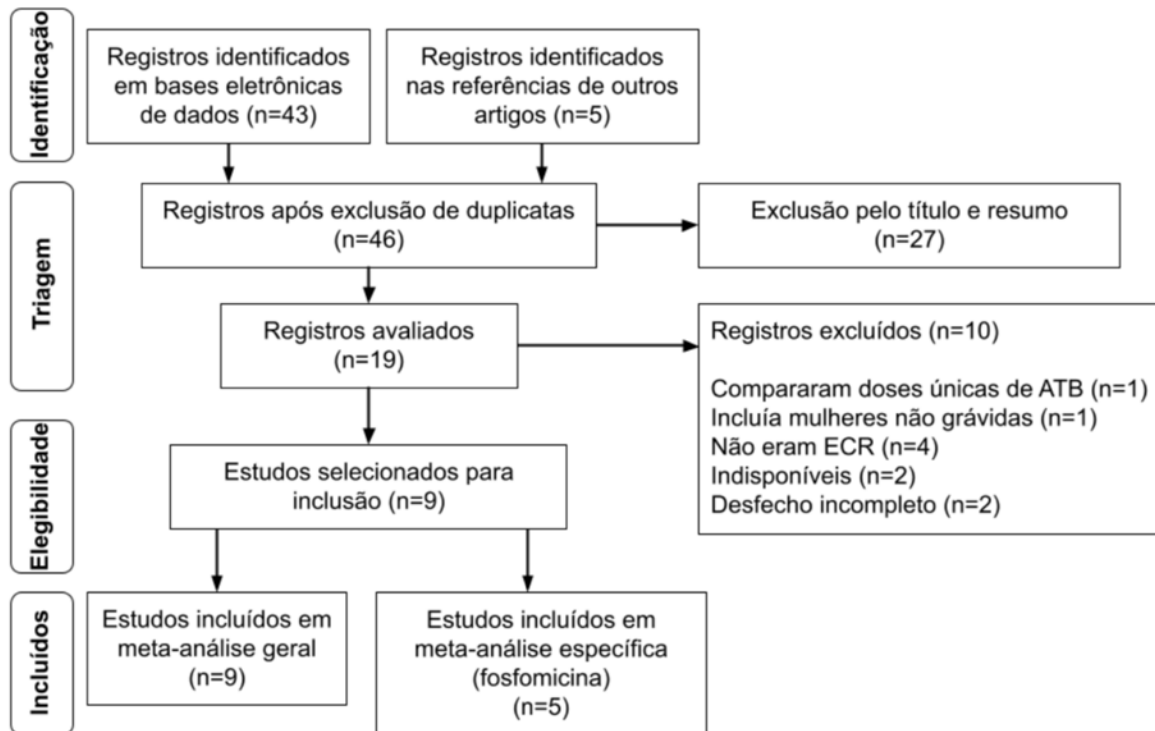


Figura 1. Fluxograma de inclusão de estudos.

ocultação de alocação, um foi classificado como alto risco e os demais oito como risco incerto. Em relação ao cegamento de participantes e profissionais, um artigo foi classificado como risco incerto e os outros oito como alto risco. Já, no critério cegamento de avaliadores de desfecho, um artigo foi enquadrado como baixo risco, quatro como risco incerto e quatro como alto risco. No item desfechos incompletos, os nove artigos apresentaram baixo risco. Quanto ao item relato de desfecho seletivo, seis foram classificados como baixo risco e três como risco incerto. Por fim, quanto a outras fontes de vies, três foram classificados como baixo risco, quatro como risco incerto e dois como alto risco.

Como se depreende desse breve relato, o pior desempenho foi verificado quanto aos vieses de performance (cegamento de profissionais e participantes) e de detecção (cegamento de avaliadores de desfecho). Os autores creditam esse fato a data de publicação dos artigos, pois seis deles são do ano de 1990 ou anteriores, época em a preocupação com a divulgação sobre as práticas adotadas para eliminação de vieses não era tão disseminada quanto o é hoje.

Artigo	Viés de Seleção		Viés de Performance	Viés de Detecção	Viés de Atrito	Viés de Relato	Outros Vieses
	1. Geração de sequência Aleatória	2. Ocultação de alocação	3. Cegamento de participantes e profissionais	4. Cegamento de avaliadores de desfecho	5. Desfechos Incompletos	6. Relato de Desfecho Seletivo	7. Outras fontes de Viés
Krcmery, S. et al.							
Masterton, R. G. et al.							
Usta, T. A. et al.							
Zinner, S.							
Bayrak, O. et al.							
Estebanez, A. et al.							
Adelson, M. D. et al.							
Bailey, R.R. et al.							
Grestner, G. J. et al.							

Legenda: 
  
 Baixo Risco    Risco Incerto    Alto Risco

Figura 2. Gráfico de Sinaleira.

### Eficácia microbiológica

Dado que tanto infecções urinárias sintomáticas quanto a bacteriúria assintomática são avaliadas e diagnosticadas por meio de urocultura, todas as 1063 (a população total do estudo foi de 1.105 mulheres, no entanto, 42 mulheres não concluíram o estudo.) pacientes grávidas dos 9 estudos selecionados foram analisadas quanto à cura microbiológica e foram divididas em dois grupos para a análise primária: pacientes tratadas com dose única de qualquer antibioticoterapia (n = 554) e pacientes tratadas com regimes prolongados de qualquer antibioticoterapia (n = 509). A razão de chances relativa à eficácia microbiológica entre os dois grupos não alcançou diferenças estatísticas por meio da análise de modelo de efeitos aleatórios (OR 1,02, 95% IC 0,73-1,44, heterogeneidade  $I^2 = 1\%$  e  $\tau^2 = 0,0017$ ).

Quatro estudos compararam a intervenção de 3g de dose única de fosfomicina com outros antibióticos - ceftibuteno 400mg - (1x/dia por 3 dias), ácido pipemídico 400mg (1x/dia por 7 dias), acetilcefuroxima 250mg (1x/dia por 5 dias) e amoxicilina e clavulanato 500mg (4x/dia por 7 dias) - no que tange à cura microbiológica (9,10,11,12). Usta et al. comparou dose única de 3g de fosfomicina com dois grupos controle distintos: amoxicilina

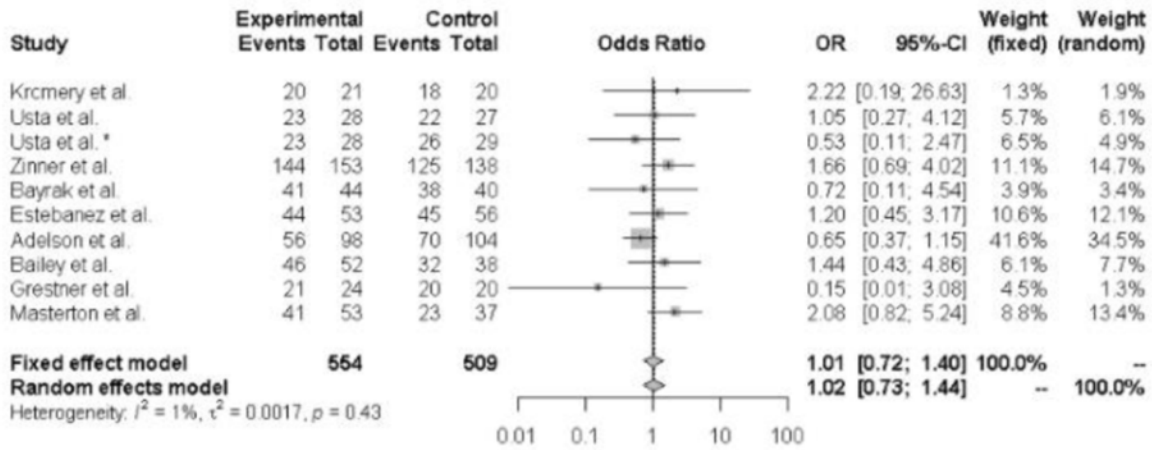


Figura 3. Meta-análise da eficácia microbiológica de todos estudos incluídos, apresentado em Odds Ratio.

625mg 1x/dia por 5 dias e acetilcefuroxima 500mg 1x/dia por 5 dias (13). Analisando os 5 estudos, que envolveram 637 mulheres grávidas, os níveis de cura microbiológica atestada por cultura não diferiram estatisticamente entre os grupos tratados com dose única de fosfomicina e os outros tratados por regimes mais longos com outros antibióticos na análise de modelo de efeitos aleatórios (OR 1.18, 95% IC 0.71–1,98, heterogeneidade  $I^2 = 0\%$  e  $\tau^2 = 0\%$ ).

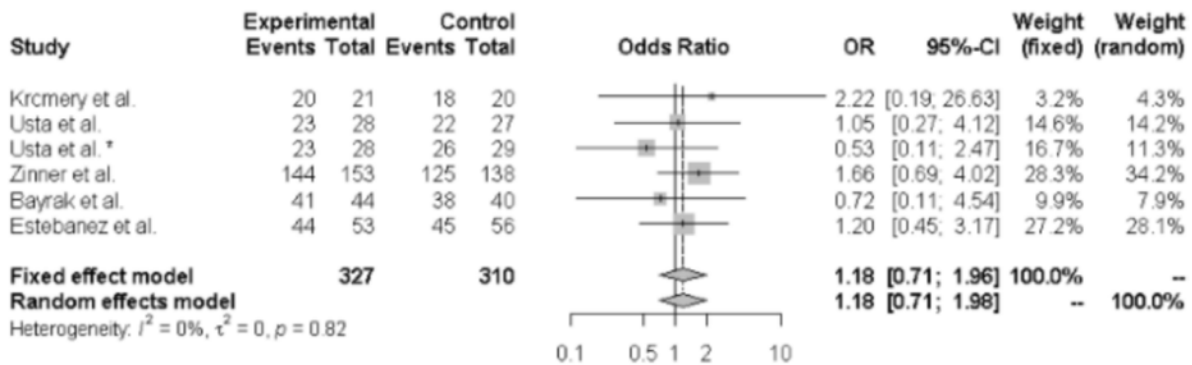


Figura 4. Meta análise da eficácia microbiológica dos estudos com fosfomicina, apresentado em Odds Ratio.

Dois estudos utilizaram como intervenção uma única dose de amoxicilina de 3g, dos quais um utilizou como comparador 500 mg de ampicilina 4x ao dia por 7 dias para tratamento de bacteriúria sintomática e assintomática e outro, 750mg de amoxicilina 3x ao dia por 4 dias para tratamento de bacteriúria assintomática (14,15). Quando comparado ao regime de 7 dias de ampicilina, a dose única de amoxicilina mostrou 88% de cura

microbiológica após uma semana de tratamento, enquanto o grupo da ampicilina alcançou 84% (teste de  $\chi^2=0,34$ ). Já quando comparado ao regime de 4 dias da própria amoxicilina, a dose única alcançou 77% de cura microbiológica após 1 semana de fim do tratamento, ao passo que o regime mais longo alcançou 62%.

Um único artigo comparou uma dose única de 3,5g de ampicilina mais 1g de probenecida a um regime de ampicilina 500mg 4x ao dia por 10 dias para tratamento de bacteriúria sintomática e assintomática (16). A amostra que recebeu dose única da terapia dupla demonstrou 57,1% de cura microbiológica após 2 semanas do início do tratamento, enquanto a amostra comparadora obteve 67,3%. Outro estudo comparou dose única de 1,92g de co-trimazol (320mg de trimetropim e 1600mg de sulfametoxazol) com 0,96g de co-trimazol 2x ao dia por 5 dias para tratamento de bacteriúria assintomática (17). O grupo de dose única atingiu 81% de cura microbiológica, ao passo que o grupo de regime prolongado alcançou 100%.

## Discussão

A finalidade desta RSM foi avaliar a eficácia e a segurança do uso de antibioticoterapia em dose única para o tratamento de infecções do trato urinário em mulheres grávidas, tendo em vista trazer à tona uma medida de associação que auxiliasse na prática clínica. Até o momento, à luz do nosso conhecimento, há apenas duas RSM com objetivos similares, mas uma conta com menos artigos incluídos, avaliando apenas a fosfomicina e avaliando também mulheres não grávidas, enquanto a outra incluiu estudos que foram excluídos da presente RSM por alto risco de viés e exposição de resultados preliminares, além de utilizar outros desfechos primários mais passíveis de viés (8,18).

Em um primeiro momento, fizemos o agrupamento de 9 ensaios clínicos randomizados que compararam dose única à dose por regimes mais prolongados de algum antibacteriano (independentemente do fármaco utilizado). Após análise, foi visto que o uso de antibioticoterapia em dose única teve eficácia estatisticamente semelhante à observada no grupo tratado por regime mais longo. Além disso, foram analisados 5 estudos que



comparam dose única de fosfomicina 3g a outros antibacterianos administrados em múltiplas doses durante o curso de dias. Nesse caso, a eficácia de dose única de fosfomicina também foi estatisticamente similar à observada nos grupos tratados pelo regime prolongado de outras antibioticoterapias.

Dois estudos incluídos nesta metanálise compararam a administração de dose única de fosfomicina 3g ao uso de amoxicilina-clavulanato em múltiplas doses (9,13). Nessa situação, concluiu-se que não houve diferença importante de eficácia entre o grupo intervenção e controle. Em um dos ECR, observou-se que a adesão ao tratamento foi maior no grupo que utilizou antibioticoterapia em dose única, sendo esse resultado estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) (13). Ainda, em um dos outros estudos, o número de reinfecções foi menor no grupo que fez uso de fosfomicina 3g em dose única, também sendo esse resultado estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) (9).

Esta revisão sistemática dotada de metanálise apresenta pontos fortes. Em primeiro lugar, foram examinados apenas estudos que fossem ensaios clínicos randomizados e avaliassem o uso de terapia em dose única de antibacterianos em comparação a regimes prolongados em mulheres grávidas. Além disso, todos ECR incluídos nesse estudo utilizaram urocultura como método de avaliação da presença de infecção, que é o padrão ouro para diagnóstico, garantindo que a cura microbiológica tivesse sido atingida também nos casos de bacteriúria assintomática; ao utilizar critérios de cura clínicos, os estudos tornam-se ainda mais subjetivos e passíveis de vieses. Ainda, houve pouca heterogeneidade estatística entre os estudos. Por fim, também foi feita análise de subgrupo em separado na qual a fosfomicina, comumente escolhida como terapia antibacteriana contra infecções urinárias, em dose única de 3g foi comparada com diferentes tipos de antibióticos.

Apesar disso, esse estudo possui pontos negativos. Como em grande parte das revisões sistemáticas, as principais limitações residem na metodologia e potenciais vieses dos artigos selecionados em si. Os ECRs incluídos avaliaram diferentes antibióticos em doses múltiplas como grupos intervenção, e também diferentes agentes em diferentes doses e períodos nos grupos controles; portanto o grupo comparador foi bastante variável, ainda que isso não tenha

significado heterogeneidade estatística. Além disso, o período de acompanhamento e de detecção da cura microbiológica variou entre os estudos; assim, efeitos adversos e complicações podem não ser comparáveis entre os ensaios clínicos randomizados, na maior parte das vezes nem sendo mencionados, impedindo uma análise secundária no que tange ao assunto. Boa parte dos estudos dessa revisão sistemática com metanálise datam da década de 1980 e 1990, um período em que as medidas de associação e a análise estatística estavam surgindo, tampouco havia diretrizes bem aceitas sobre como reportar e conduzir ensaios clínicos randomizados a fim de reduzir potenciais vieses, fato que faz com que nossos resultados possam ter sido influenciados pela ausência de descrição de muitos artigos, que apresentam qualidade intermediária. Por fim, já que os artigos são mais antigos, alguns dos antibióticos podem já ter caído em desuso, assim como suas posologias também podem se encontrar defasadas, e resistência bacteriana aos antibióticos testados pode ter surgido desde então.

## Conclusão

Em conclusão, a presente revisão sistemática apresentou os dados atualmente disponíveis sobre o tratamento de infecção urinária na gravidez com dose única de antibiótico, que não mostram nenhuma diferença significativa dessa terapêutica em comparação com cursos mais longos de antibioticoterapia. Portanto, nossos resultados sustentam a instituição do uso de dose única de antibioticoterapia, especialmente de fosfomicina e amoxicilina associada a clavulanato, em contexto clínico de infecção urinária baixa na gravidez. Esses achados têm ainda mais importância visto que essa medida apresenta potencial benefício na adesão das mulheres ao tratamento, porém carecem de qualidade metodológica. Ainda assim, é de suma importância que o tratamento em dose única de antibiótico seja avaliado em estudos melhor delimitados para comprovar a semelhança na sua eficácia quando comparado com o tratamento padrão para infecção urinária na gestação.

## Referências

1. Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA. Rotinas e Obstetria. 2011. 893 p.

2. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic Bacteriuria and Symptomatic Urinary Tract Infections During Pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:35–42.
3. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *Fetal Neonatal Med.* 2009 Feb;22(2):124–8.
4. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2008;30(2):93–100.
5. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105(1):18–23.
6. Figueiró-Filho EA, Bispo AMB, Vasconcelos MM, Maia MZ, Celestino FG. Infecção do trato urinário na gravidez: aspectos atuais. *Femina.* 2009;37(3):165–71.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde.* 2015;24(5).
8. Carvalho AP V., Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Trat.* 2013;18(1):38–44.
9. Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez Barba C. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin–clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009 2812 . 2009 Sep 20;28(12):1457–64.
10. Zinner S. Fosfomycin trometamol versus pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy.* 1990;36 Suppl 1(SUPPL. 1):50–2.
11. Bayrak O, Cimentepe E, Inegöl I, Atmaca AF, Duvan CA, Koç A, et al. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct .* 2007;18(5):525–9.
12. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents .* 2001;17(4):279–82. 13. Usta TA, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet .* 2011;114(3):229–33.
14. Masterton RG, Evans DC, Strike PW. Single-dose amoxicillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium--a controlled clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol .* 1985;92(5):498–505.
15. Gerstner GJ, Müller G, Nahler G. Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin. *Gynecol Obstet Invest .* 1989;27(2):84–7.
16. Adelson MD, Graves WL, Osborne NG. Treatment of urinary infections in pregnancy using single versus 10-day dosing. *J Natl Med Assoc .* 1992;84(1):73.
17. Bailey RR, Bishop V, Peddie BA. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol .* 1983;23(3):139–41.
18. Wang T, Wu G, Wang J, Cui Y, Ma J, Zhu Z, et al. Comparison of single-dose fosfomycin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents .* 2020 Jul 1;56(1).

## **Episiotomia: uma revisão narrativa**

*Anthony de Freitas de Sousa  
Hellen Dittrich de Assis  
Jeovana Ceresa  
Juliana Barros Rodrigues  
Lucas França Viana  
Arthur Becker Simões  
Laura Motta Bellan  
Adriani Oliveira Galão*

As melhorias das técnicas cirúrgicas podem estar relacionadas ao aumento expressivo da taxa de parto cesariano no Brasil (1). Sendo assim, o Brasil é conhecido mundialmente por ser um dos países com maiores porcentagens de parto cesáreo em relação ao parto vaginal, chegando a quase 70% em algumas localidades em 2018 (2). Todavia, as taxas recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) são de aproximadamente 15% para partos cesáreos, o que é equivalente às complicações maternas e fetais impeditivas de partos vaginais (3).

Nesse sentido, ainda há muita discussão em relação aos motivos desse aumento das taxas no Brasil, porém existem alguns fatores de complicação ligados ao parto vaginal que podem explicar em parte essa situação. O medo das gestantes relacionado à técnica de episiotomia pode ser um desses princípios que será melhor esclarecido ao longo da narrativa.

Apesar de não ser recomendada de rotina pela OMS, a episiotomia é uma técnica cirúrgica de incisão perineal pré-expulsão do feto muitas vezes necessária para evitar injúrias lacerativas de períneo, principalmente relacionadas ao esfíncter anal (4). Segundo a OMS, há indicação de realização do procedimento em 10% dos partos normais (5). Apesar disso, há uma inversão em relação às taxas de episiotomia no Brasil, que chegam a valores de 56% em dados de 2010-2011 (6).

Portanto, o paradoxo da incisão para evitar a laceração de tecidos e a realização da técnica de episiotomia nos centros obstétricos no Brasil, são fatores que podem ser aprofundados em relação a conscientização das gestantes e, principalmente, dos profissionais da saúde que devem orientar os procedimentos baseados em evidências científicas.

## Revisão da Literatura

### *Metodologia*

A presente revisão utilizou seguintes termos como critérios na pesquisa bibliográfica: episiotomy, vaginal birth, episiotomia, parto vaginal. Foram considerados os artigos escritos na língua inglesa e portuguesa em revistas indexadas no PubMed, LILACS e SCIELO. Após isso, foram selecionados artigos mais pertinentes ao foco do estudo. Além disso, foram utilizadas referências de leis federais referentes ao parto, livros consagrados sobre o assunto, guias da Organização Mundial da Saúde e documentos oficiais do Ministério da Saúde e da Defensoria Pública de São Paulo.

### *Definição*

Episiotomia é uma técnica cirúrgica, constituída em uma incisão na área muscular do períneo, realizada com o objetivo de aumentar o diâmetro do canal do parto no final do período expulsivo do parto vaginal, facilitando a passagem do feto. Posteriormente, o corte é reparado por suturas absorvíveis. É primariamente utilizada para prevenção de rupturas perineais graves, desse modo evitando a laceração de camadas mais profundas da musculatura do assoalho pélvico.

A incisão do períneo foi introduzida na prática obstétrica em 1972 pelo Fielding Ould na Finlândia, mas foi no início do século XX com Pomeroy (1918) e Joseph DeLee (1920) que a prática foi amplamente difundida como rotina na realização de partos. Pomeroy publicou um artigo intitulado: “Deveríamos cortar e reparar o períneo de todas as primíparas?” Em que defendia a realização da técnica de maneira profilática para evitar lacerações do assoalho pélvico e proteger a mulher do esforço do

parto. DeLee defendeu na Sociedade Americana de Medicina, o conceito de parto como processo patológico, sendo necessário a utilização do fórceps profilático e conseqüentemente a realização da episiotomia médio lateral precoce (7).

Sendo uma prática muito difundida desde então, estudos demonstram uma taxa de realização de 90% na América Latina nos anos 90, sendo no Brasil uma taxa de 94,2% em primíparas (8). Nos anos 80 a prática começou a ser questionada por vários pesquisadores, uma vez que não havia evidências suficientes dos benefícios da sua realização, abrindo caminho para discussão dos seus riscos e benefícios. Sendo assim, a OMS declarou que a episiotomia não é recomendada rotineiramente para mulheres submetidas a parto vaginal espontâneo. As recomendações apresentadas nesta diretriz são específicas de país ou região e reconhecem as variações que existem globalmente quanto ao nível de serviços de saúde disponíveis dentro e entre os países (9).

## ***Técnicas***

A episiotomia deve ser considerada uma cirurgia sobre o assoalho pélvico com o objetivo de facilitar e/ou encurtar o período expulsivo. Também pode ser utilizada para tentar evitar uma ruptura obstétrica do esfínter anal.

A episiotomia pode ser lateral, médio lateral ou mediana (perineotomia). A técnica lateral foi praticamente abandonada por relacionar-se a maiores frequências de feixes musculares lesados e de sangramento. Assim, tem-se por opção a realização da episiotomia mediolateral e da perineotomia (10).

O procedimento da episiotomia médio lateral é atualmente o mais indicado, sendo feita uma incisão de 60 graus, abrangendo a pele, a mucosa vaginal, a aponeurose superficial do períneo e as fibras dos músculos bulboesponjoso e transverso superficial do períneo. Na realização da técnica é necessário que o ângulo resultante após o parto seja maior que 45 graus em relação à linha média, com o objetivo de causar menos lesões perineais de terceiro ou quarto grau (11).

Na perineotomia, são incisadas a mucosa vaginal, a pele e as fâscias superficial e profunda do períneo, é um técnica mais fácil, a incisão é realizada na linha média do períneo até o limite do ânus, no entanto, só deve ser indicada quando se observa que o tamanho do feto e a distância entre a fúrcula vaginal e o ânus são suficientes para que não ocorram lacerações perineais de terceiro e de quarto grau (10).

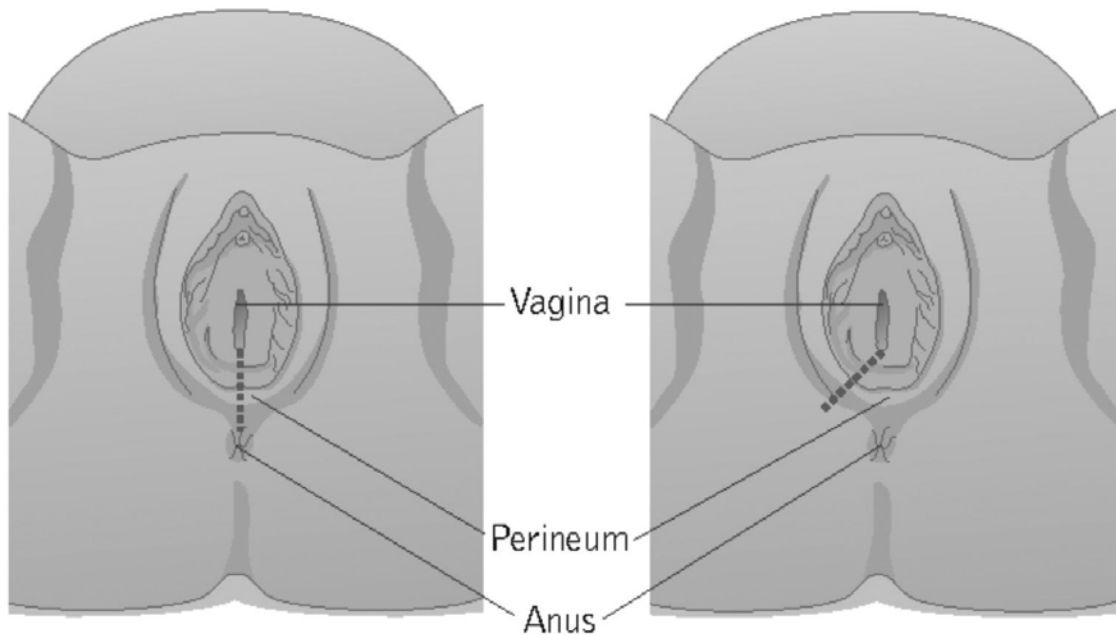


Figura 1: Tipos de episiotomia. A: perineotomia; B: episiotomia mediolateral. Adaptado de Gould D. Perineal tears and episiotomy. Nurs Stand, 2007 (12).

Um anestésico neuroaxial (peridural ou raquianestesia) bloqueando o pudendo ou anestésico local, pode fornecer anestesia adequada para a realização do procedimento (13).

O tipo de técnica utilizada na reparação da lesão perineal possui grande impacto na prevenção da morbidade pós parto, uma vez que estudos demonstram associação entre o tipo de sutura e diferentes queixas e patologias em mulheres. Existem vários tipos de suturas, sendo que as mais utilizadas seriam as suturas interrompidas e contínuas. São realizadas preferencialmente suturas contínuas, uma vez que suturas interrompidas estão relacionadas a uma maior necessidade de analgesia, dor e consumo de insumos (14).

## Indicações

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a taxa de episiotomia fique em torno de 10%, o que já é uma realidade em muitos países europeus. Mormente, o uso de episiotomia deve ser restrito e os médicos são encorajados a usar seu julgamento clínico para decidir quando o procedimento é necessário (15). Ademais, o uso rotineiro de episiotomia não é mais recomendado devido à insuficiência de dados objetivos baseados em evidências que demonstram o benefício ou definem o critério para seu uso.

Em estudos mais recentes, os dados sobre o efeito protetor da episiotomia sobre lesão anal são conflitantes, fato que talvez possa ser explicado pela diferença de técnicas na sua realização. Episiotomias medianas aumentam o risco de lesão perineal de 3o e 4o graus. Na técnica mediolateral, as menores taxas de lesão esfinteriana são encontradas em casos com ângulo de incisão de 60o que correspondem a ângulos pós-parto de mais de 45o. Em estudo de coorte com 214.256 pacientes, os autores encontraram efeito protetor da episiotomia apenas em partos instrumentados com vácuo-extrator (número necessário para tratar [NNT] 23; IC 95%, 19,8-27,5) (16).

Dessa forma, o uso seletivo de episiotomia tem sido mais recomendado, haja vista diminuir o risco de lacerações obstétricas graves, ou seja, de terceiro e quarto Grau (15,17).

Portanto, cabe citar a classificação de graus de lacerações perineais.

Tabela 1. Classificação de graus de laceração. Adaptado de ACOG (18).

Primeiro Grau	Lesão apenas na pele perineal.
Segundo Grau	Lesão do períneo envolvendo os músculos perineais, mas não envolve o esfíncter anal.
Terceiro Grau	Lesão do períneo envolvendo o esfíncter anal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3a: Menos de 50% da espessura do esfíncter anal externo comprometido;</li> <li>• 3b: Mais de 50% da espessura do esfíncter anal externo comprometido;</li> <li>• 3c: Rompimento do esfíncter anal externo e do esfíncter anal interno.</li> </ul>
Quarto Grau	Lesão do períneo envolvendo complexo do esfíncter anal e epitélio anal.



Além disso, a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) apresenta em suas recomendações por intermédio de um estudo coorte, que foi também referenciado pela Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), quais seriam os fatores de risco de lacerações perineais graves (17,19).

Tabela 2 – Fatores de Risco de Lacerações Perineais Graves de 3º e 4º. Adaptado de BAGHESTAN *et al.*, 2012 *apud* FEBRASGO, 2019 (16).

Fatores de Risco de Lacerações Perineais Graves 3º e 4º	OR	IC 95%
Etnia Asiática	2,27	2,14 - 2,41
Nuliparidade	6,97	5,40 - 8,99
Peso do recém-nascido acima de 4 kg	2,27	2,18 - 2,36
Distocia de ombro	1,9	1,72 - 2,08
Variedade de Posição Occipito posterior	2,44	2,07 - 2,89
Período expulsivo prologando entre 2 e 3 h	1,47	1,20 - 1,79
Período expulsivo prologando entre 3 e 4 h	1,79	1,43 - 2,22
Período expulsivo prologando > 4 h	2,02	1,62 - 2,51
Parto com Vácuo extrator sem episiotomia	1,89	1,74 - 2,51
Parto com Vácuo extrator com episiotomia	0,57	0,51 - 0,63
Parto com Fórcepe sem episiotomia	6,53	5,57 - 7,64
Parto com Fórcepe com episiotomia	1,34	1,21 - 1,49

Conforme apresentado na Tabela 2, o fator de risco de lacerações Perineais Graves, se tornam uma indicação para a episiotomia. Dessa maneira, o parto vaginal operatório – com uso de fórcepe ou extrator a vácuo –, por exemplo, pode obter benefício da realização da episiotomia.

Em uma revisão sistêmica de Lund *et al.* que comparou episiotomia mediolateral ou lateral sem episiotomia em mulheres primíparas submetidas a parto assistido a vácuo, episiotomia mediolateral ou lateral foi associada a uma redução de aproximadamente cinquenta por cento no risco de laceração do esfíncter anal em comparação com nenhuma episiotomia (20). Além disso, em alguns casos de distocia do ombro a realização de uma episiotomia pode aumentar o espaço para os dedos do operador e, assim, facilitar a colocação do ombro posterior e outros procedimentos internos, mas não parece prevenir a distocia de ombro ou liberar o ombro anterior impactado.

Portanto, a decisão de realizar a episiotomia depende muito da avaliação do médico responsável pelo parto e se baseia no cenário clínico no momento do nascimento e baseada em conhecimento científico adquirido e pode ser resumido no Quadro abaixo (21). É uma opção razoável quando o médico acredita que aumentar o canal de passagem do feto facilitaria o parto e que iria beneficiar a mãe e ou bebê.

Quadro 1: Indicações de episiotomia. Adaptado de Martins-Costa, S. Rotinas em Obstetrícia ( 7ªed.)

Corpo perineal < 3 cm
Condição fetal não tranquilizadora
Macrossomia fetal
Distocia de ombro
Variedades posteriores da apresentação (relativa)
Parto instrumentado (relativa)
Doenças maternas que impeçam puxos vigorosos*

\*Miocardiopatia, pneumopatia.

Os danos perineais são classificados em 1º grau, quando atinge somente pele e mucosa, 2º grau, quando afeta músculos e fascia do períneo, 3º grau, quando compromete o esfíncter anal e 4º grau, quando a mucosa retal é lesada. As lesões de 1º e 2º graus são consideradas leves, enquanto as de 3º e 4º graus são classificadas como severas e podem levar à incontinência urinária e fecal (Tabela 1).

A principal indicação para realização da episiotomia de forma rotineira é que ela protege o períneo no período expulsivo, pois o corte impediria a ruptura das fibras musculares que compõem o assoalho pélvico (5,22,23).

Entretanto, este procedimento por si só já pode ser considerado uma lesão de segundo grau, podendo ser um agravante para as lacerações severas quando realizadas na linha média, representando mais um fator de risco do que de proteção (24,25).

Observou-se que a realização da episiotomia rotineira não protege o assoalho pélvico, sendo causa de maior dor, sangramento e complicações intra e pós-operatórias (26), podendo ter como complicações a incontinência fecal, estreitamento excessivo do intróito vaginal, hematoma, edema, infecção e deiscência de sutura (24).

Em partos operatórios (fórceps e vácuo extrator) anteriormente a episiotomia era mandatória, porém de acordo com revisões da OMS (27) e outros estudos recentes (28), o uso da técnica tem sido questionado, já que a combinação de parto instrumental, particularmente o fórceps e episiotomia, resulta em aumento das lacerações graves de períneo, com possibilidade de comprometimento da função anal. Outro estudo recomenda que essa combinação de técnicas no parto seja evitada pelos riscos (29). As lacerações podem ocorrer mesmo quando a episiotomia é realizada (30).

É necessário que a equipe, durante o parto, avalie as chances de ocorrer laceração. Quando houver risco de laceração graus 1 ou 2, a episiotomia pode ser desnecessária, pois além de não prevenir posteriores transtornos ao assoalho pélvico (e em alguns casos, aumentá-los) pode provocar maior perda sanguínea. Além das consequências no pós-parto como dor, dispareunia e sensação de que o corte não foi suturado, a mulher pode também ter acometimento do assoalho pélvico, provocando perda parcial ou total do controle dos esfíncteres urinário e anal (31).

### ***Plano de parto: definição e objetivo***

O parto, na história humana, foi considerado como evento da esfera privada. No entanto, entre o fim do século XIX e início do século XX, gradativamente, o processo foi passando para a área de estudo da medicina e assim, portanto, da ciência (32). Na atualidade, ocorrem no Brasil, por ano, aproximadamente

3 milhões de nascimentos, sendo 98% destes em ambiente hospitalar, o que constata a consolidação do parto em ambiente hospitalar em nossa cultura e meio social (33).

O avanço das técnicas obstétricas contribuiu muito para a redução de morbimortalidade tanto materna, quanto perinatal também no Brasil. Porém, algumas intervenções presentes de maneira corriqueira no momento do parto, como a episiotomia, uso de ocitocina, aspiração nasofaringeana, entre outras acabaram por serem postas à análise, sob alegação de não considerarem, de maneira adequada, aspectos emocionais, humanos e culturais envolvidos no processo além do parir e do nascer (33).

Buscando a humanização do parto, políticas públicas no Brasil passaram a procurar estabelecer diretrizes para o bem estar da gestante durante este processo e, concomitantemente, permitir o exercício médico obstétrico baseado em evidências, de maneira a garantir que a vontade da gestante seja respeitada pela equipe profissional que a atender durante o evento e, igualmente, intervenções possam - e devam - ser realizadas, sempre que necessárias, visando o bem estar de mãe e filho (33).

Na assistência ao parto, o termo humanizar é utilizado há muitas décadas, com sentidos os mais diversos. Fernando Magalhães, o Pai da Obstetrícia Brasileira, o empregou no início do século 20 e o professor Jorge de Rezende, na segunda metade do século. Ambos defendem que a narcose e o uso de fórceps vieram humanizar a assistência aos partos (34).

A humanização da assistência, nas suas muitas versões, expressa uma mudança na compreensão do parto como experiência humana e, para quem o assiste, uma mudança no "que fazer" diante do sofrimento do outro humano (da mulher) (35).

No Brasil, após leis federais serem aprovadas, como as de no 8.080/1990 (36) ("dispõe sobre condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências"), no 11.108/2005 (37) ("garante às parturientes direito a acompanhante durante todo o trabalho de parto, parto e pós-parto, no Sistema Único de Saúde, da rede própria ou conveniada") e no 11.634/2007

(38) (“garante à gestante o direito de ser informada anteriormente, pela equipe do pré-natal, sobre qual é a Maternidade de referência para seu parto e de visitar o serviço antes do parto”), instituiu-se, em 2011, a chamada “Rede Cegonha”, visando compilar os direitos à gestante e ao bebê de acordo com o disposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1994, garantindo o direito ao planejamento, com autonomia do paciente - um dos pilares da bioética médica - desde a gestação até o parto e o puerpério, sempre pautando as práticas médicas no que há de mais atual em termos de evidências científicas para o emprego de quaisquer procedimentos (39,40).

A OMS, desde 1996, preconiza que as redes de assistência obstétrica criem políticas que contemplem o plano de parto, onde a mulher poderá ter maior controle e esclarecimento acerca dos acontecimentos durante o processo de parir, visando assim, um resgate do parto enquanto processo fisiológico (39,40).

O plano de parto é um documento oficial, com valor legal, redigido pela mulher grávida após ser devidamente esclarecida acerca de todos aspectos referentes ao pré-parto, parto e puerpério, preferencialmente junto com sua equipe assistente. Alguns sistemas de saúde, inclusive, dispõem de modelos de planos de parto à disposição das gestantes, com fins guiar a mesma em suas escolhas, bem como, sanar eventuais dúvidas mais básicas, buscando evitar ao máximo, desta maneira, que a gestante saia da consulta obstétrica ao longo do período pré-natal com dúvidas (41).

A mulher, neste contexto, poderá ter à sua disposição um acompanhante de sua confiança ao longo de todo este período, poderá optar por receber analgesia não farmacológica durante o processo, terá garantida liberdade de movimentação durante o parto, terá sua privacidade respeitada - restando o acompanhamento de profissional capacitado -, optará por qual posição deseja parir, bem como, terá assegurado direito a ser a primeira pessoa a segurar e conhecer o bebê. Assim, o plano de parto busca a valorização dos valores e cultura da gestante (42).

De acordo com estes preceitos, “O plano de parto é o eixo da relação clínica estabelecida entre as mulheres grávidas e o

profissional”(43). Parte das informações que poderão constar em um plano de parto são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3 - Exemplo de um plano de parto. Plano de parto, Defensoria Pública SP (41).

Identificação da gestante (nome, idade, número de gestações prévias, número de partos prévios)	Se já escolheu nome do bebê
Data provável do parto	Local de preferência para o parto
Nome e contato da pessoa de confiança que a gestante pretende contar como companhia	Contato do médico/equipe que a acompanha
Se há desejo de ingerir líquidos e comer livremente	Se deseja se locomover durante o parto
Se deseja fazer uso de fármacos analgésicos e anestésicos, bem como, se há o desejo de utilizar métodos não-farmacológicos para analgesia (por exemplo banho, massagens, exercícios, etc.)	Ser informada dos procedimentos realizados em meu corpo. Se deseja receber banho de imersão
Usar bola de parto	Receber compressas quente/fria
Escutar música durante o processo	Se deseja fazer uso de ocitocina
Se autoriza o médico obstetra a romper a bolsa, bem como, realizar episiotomia	Se deseja que haja raspagem de pêlos pubianos ou lavagem intestinal

### *Episiotomia no plano de parto*

Como já discutido, na atualidade, as mulheres estão mais envolvidas em seu processo de parto; desse modo, o plano de parto é uma ferramenta que pode contribuir para este fato, pois se trata um documento escrito que a mulher apresenta antes do parto aos profissionais que irão atendê-la e refletem suas preferências, expectativas e temores sobre o seu próprio processo de parto. O plano de parto facilita, assim, a comunicação com os profissionais, melhora a satisfação das mulheres, e promove sua participação e a tomada de decisões em seu próprio processo de parto (44). O plano de parto, elaborado pela gestante com auxílio do obstetra durante a gravidez, contempla a menção da gestante com relação a intervenções como a episiotomia.

O primeiro modelo de plano de parto foi elaborado por Sheila Kitzinger, em 1980, nos Estados Unidos (43) e em 1985, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi instada a se manifestar e a revisar a gravidez no modelo de assistência biomédica ao parto, citado como caracterizado pelo aumento do intervencionismo e

medicalização nos países desenvolvidos – assim, OMS apresentou recomendações destacando a importância de respeitar o curso normal desses processos, limitando as intervenções, tais como a episiotomia; além disso, a episiotomia em uso sistemático foi descrita como não justificada (45).

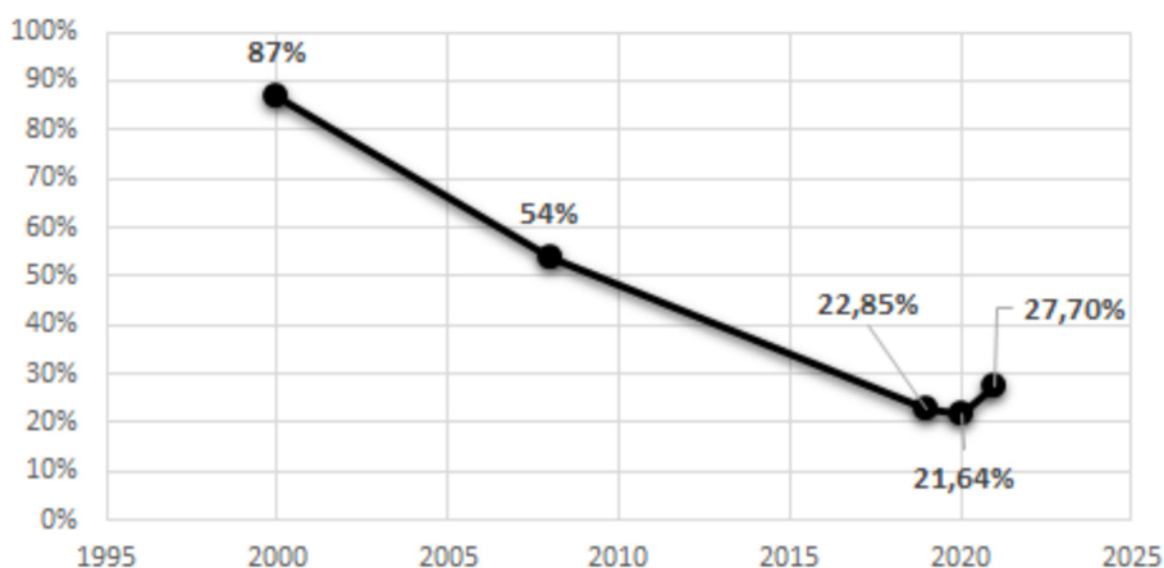
Para Hidalgo-Lopezosa *et al.* (44), o uso do plano de parto é atualmente recomendado por instituições como a OMS, já que incentiva um processo mais natural de parto e evita que procedimentos de intervenção possam se tornar rotineiros – exemplos de procedimentos são a episiotomia e a amniotomia precoce. Assim, a episiotomia está presente no plano de parto de instituições hospitalares – na maioria das instituições hospitalares brasileiras existe um plano de parto criado pela própria instituição e que também pode ser redigido integralmente pela gestante. Um dos itens a serem respondidos pela gestante nos planos de parto é sobre a permissão para a realização da episiotomia – assim, como é amplamente divulgado em campanhas para gestantes, tais como a campanha “Quem Espera, Espera”, da UNICEF Brasil, realizada em 2017, ainda que o corte do períneo seja realizado somente em caráter excepcional e com indicação médica precisa, necessita da autorização da gestante para ser empreendido – a episiotomia desnecessária ou de rotina pode não proteger o períneo e, assim, aumentará chance de complicações e ainda poderá tornar o pós-parto mais doloroso.

A satisfação da gestante após o parto é, indubitavelmente, proporcional ao grau de cumprimento das expectativas atendidas e cumpridas pela equipe em relação ao parto (42,46– 48), e uma destas expectativas é o cumprimento do acordo relacionado com a realização do corte de períneo; curiosamente, altos números de solicitações em planos de parto foi inversamente associado à satisfação com a experiência do parto pela gestante (48). Para Hidalgo-Lopezosa *et al.* (45), um dos requisitos mais frequentemente solicitados em planos de parto por gestantes é evitar a episiotomia, bem como evitar uso de ocitocina e cesariana, já as medidas mais frequentemente citadas como permitidas são aquelas relacionadas com a ingestão de líquidos, liberdade de movimentos e monitoramento intermitente, posição expulsiva confortável, contato imediato com o recém-nascido e

amamentação precoce. Entretanto, ainda que a episiotomia seja frequentemente citada em planos de parto, não são encontradas diferenças significativas em taxas de episiotomia em primíparas com plano de parto e grávidas que não redigiram o documento (45,49), do mesmo modo, não existem diferenças significativas em rupturas de 3° e 4° graus e partos instrumentalizados; em oposição às taxas de cesariana, que eram notadamente inferiores em primíparas com planos de parto (45). Alguns estudos indicam que planos de parto não estão relacionados com maior incidência de parto vaginal ou necessidade de episiotomia (50,51).

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a partir de 2000, quando foi adotada a recomendação para uso restrito da episiotomia, sua frequência passou de 87% para 54% dos partos em 2008 (52). Entre os indicadores assistenciais do HCPA, avalia-se a taxa de episiotomia (Gráfico 1). Estes dados são de domínio público e avaliados e discutidos mensalmente junto ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Nos últimos três anos têm taxas de 22,9%, 21,6% e 27,7% respectivamente (2019, 2020 e 2021 - dados até julho).

Gráfico 1: Taxas de Episiotomia no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. No ano de 2021 os dados são até julho de 2021. Fonte: HCPA, 2021.





Em suma, planos de parto foram desenvolvidos para melhorar a tomada de decisão com base na informação prestada pelas mães e para melhorar a comunicação e a cooperação entre os profissionais de saúde e as gestantes (52). No entanto, o formato dos planos de parto e a abordagem para o uso do plano de parto, com todas suas particularidades, incluindo a menção à episiotomia, ainda são um assunto de debate na atualidade (52,53), mesmo sendo uma ferramenta que pode melhorar a comunicação entre profissionais da saúde e gestantes e diminuir a realização de procedimentos intervencionistas não desejados pela gestante. A preparação do plano de parto é também uma atividade educativa, pois aumenta o conhecimento das mães sobre o parto (47,54) e possíveis intervenções necessárias ao decorrer do processo, tais como a episiotomia. Profissionais da saúde, devem, assim, adotar estratégias educativas durante o pré-natal e parto para facilitar as conversas sobre o plano de parto com as mães e ajudá-las a tomar decisões relacionadas ao nascimento de seu filho e intervenções possíveis de serem realizadas excepcionalmente e com indicação, tais como a episiotomia (55,56).

## Conclusão

A episiotomia foi inicialmente proposta por um médico irlandês, Sir Fielding Ould, em 1742, visando facilitar partos normais difíceis e tornou-se popular nos Estados Unidos a partir dos anos 1920, já que a incisão teria como objetivo proteger o períneo contra lesões por laceração desordenadas, além de abreviar o tempo de desprendimento de modo a evitar o sofrimento fetal. Este procedimento foi muito comum ao longo do século passado, porém, por ter sido introduzido na prática médica sem evidências científicas robustas acerca de sua efetividade, em âmbito mundial, tal procedimento foi progressivamente tornando-se restrito e não-rotineiro.

Esta revisão narrativa discutiu o papel da episiotomia no parto, bem como discorreu acerca de possíveis complicações da intervenção, indicações e seu papel no plano de parto – o conhecimento baseado em evidências e que reconhece o valor deste procedimento por médicos e por outros profissionais da

saúde é de fundamental importância para melhorar a qualidade do atendimento em saúde da gestante: urge que médicos em formação, assim como profissionais da saúde estejam abertos a discussões fundamentadas sobre técnicas intervencionistas utilizadas na medicina na atualidade de modo a visar uma assistência mais efetiva e não menos humanizada.

Infelizmente, ainda que a episiotomia não seja uma técnica de intervenção obsoleta, por dificuldades de interação interprofissional e dificuldades na comunicação com a gestante, a obtenção do melhor padrão de atendimento para mulheres e seus bebês em gestação por vezes é inalcançável; desse modo, como foi longamente discorrido ao longo desta revisão narrativa, antes da realização da episiotomia e se possível durante o preenchimento do plano de parto, é imprescindível obter o consentimento da paciente e orientar a gestante acerca das indicações e desmentir mitos que perpetuam a ideia de que a episiotomia é sempre desnecessário para a assistência ao parto; é necessária, assim, uma comunicação fundamentada acerca dos riscos, benefícios e alternativas para o procedimento, abordando também as preocupações e incertezas da gestante. É consenso, que o procedimento não deve ser realizado, se possível, sem o consentimento da parturiente, e sem esclarecimentos dos porquês que justificam seu emprego no período de preenchimento do plano de parto, sendo fundamental assegurar a compreensão da gestante sobre a necessidade do procedimento, solicitando o seu consentimento, antes da realização da episiotomia e antes do início do período expulsivo.

Indubitavelmente, a episiotomia, quando empregada de modo seletivo e bem justificado, aliado com técnica correta, pode proteger contra lacerações perineais graves e a realização de episiotomia rotineira e indiscriminada pode não ser benéfica – entretanto, urge informar médicos e profissionais da saúde que, por outro lado, a falha na indicação do procedimento por motivos não fundamentados em situação clínica em que é evidente a sua necessidade, é igualmente prejudicial à gestante e ao processo de parto.

## Referências

1. Victora CG, Aquino EML, do Carmo Leal M, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges [Internet]. Vol. 377, *The Lancet*. 2011. p. 1863–76.
2. Guimarães NM, de Souza Freitas VC, de Senzi CG, Gil GT, dos S. Cintra Lima LD, Frias DFR. PARTOS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS) BRASILEIRO: PREVALÊNCIA E PERFIL DAS PARTURIENTES / CHILDBIRTHS UNDER THE UNIFIED HEALTH SYSTEM (SUS) OF BRAZIL: PREVALENCE AND PROFILE OF PARTURIENTS [Internet]. Vol. 7, *Brazilian Journal of Development*. 2021. p. 11942–58.
3. World Health Organization Human Reproduction Programme, 10 April 2015. WHO Statement on caesarean section rates. *Reprod Health Matters* [Internet]. 2015 May;23(45):149–50.
4. Sultan AH, Thakar R, Ismail KM, Kalis V, Laine K, Räisänen SH, et al. The role of mediolateral episiotomy during operative vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2019 Sep;240:192–6.
5. Organization TWGWH, Technical Working Group, World Health Organization. *Postpartum Care of the Mother and Newborn: A Practical Guide* [Internet]. Vol. 26, *Birth*. 1999. p. 255–8.
6. Leal M do C, Pereira APE, Domingues RMSM, Filha MMT, Dias MAB, Nakamura- Pereira M, et al. Intervenções obstétricas durante o trabalho de parto e parto em mulheres brasileiras de risco habitual. *Cad Saúde Pública*. 2014 Aug [cited 2021 Sep 14];30:S17–32.
7. Bento PA de SS, de Souza São Bento PA, da Silva Santos R. Realização da episiotomia nos dias atuais à luz da produção científica: uma revisão [Internet]. Vol. 10, *Escola Anna Nery*. 2006. p. 552–9.
8. Lôbo SF. O uso da episiotomia e sua associação com as alterações maternas e neonatais. 2010 Mar 24 [cited 2021 Sep 14].
9. World Health Organization. WHO Recommendations on Intrapartum Care for a Positive Childbirth Experience [Internet]. World Health Organization; 2018. 208 p. Available from: [https://books.google.com/books/about/WHO\\_Recommendations\\_on\\_Intrapartum\\_Care.html?hl=&id=hHOyDwAAQBAJ](https://books.google.com/books/about/WHO_Recommendations_on_Intrapartum_Care.html?hl=&id=hHOyDwAAQBAJ)
10. Zugaib M. Zugaib: obstetrícia [Internet]. 2012. 1322 p. Available from: <https://books.google.com/books/about/Zugaib.html?hl=&id=l-lygAACAAJ>
11. Eogan M, Daly L, O’Connell PR, O’Herlihy C. Does the angle of episiotomy affect the incidence of anal sphincter injury? *BJOG* [Internet]. 2006 Feb;113(2):190–4.

12. Gould D. Perineal tears and episiotomy. *Nurs Stand* [Internet]. 2007;21(52):41–6.
13. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth. *Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors* [Internet]. 2000.
14. Martínez-Galiano JM, Arredondo-López B, Molina-García L, Cámara-Jurado AM, Cocera-Ruiz E, Rodríguez-Delgado M. Continuous versus discontinuous suture in perineal injuries produced during delivery in primiparous women: a randomized controlled trial [Internet]. Vol. 19, *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019.
15. Melo I, Katz L, Coutinho I, Amorim MM. Selective episiotomy vs. implementation of a non episiotomy protocol: a randomized clinical trial. *Reprod Health* [Internet]. 2014 Aug 14;11:66.
16. Jangö H, Langhoff-Roos J, Rosthøj S, Sakse A. Modifiable risk factors of obstetric anal sphincter injury in primiparous women: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Jan 1;210(1):59.e1–59.
17. Pandit B. The Management of Third- and Fourth-Degree Perineal Tears [Internet]. *Manual on Vaginal Surgery*. 2013. p. 119–119.
18. Practice Bulletin No. 165 Summary: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery: Correction. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Aug;128(2):411.
19. Febrasgo. Recomendações Febrasgo parte II - Episiotomia [Internet]. [cited 2021 Sep 14]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/715-recomendacoes-febrasgo-parte-ii-episiotomia>
20. Lund NS, Persson LKG, Jangö H, Gommesen D, Westergaard HB. Episiotomy in vacuum-assisted delivery affects the risk of obstetric anal sphincter injury: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016 Dec;207:193–9.
21. Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhaes JA. Rotinas em Obstetricia [Internet]. 7a edição, 2017, ARTMED; 904 p.
22. Thacker SB, David Banta H. Benefits and Risks of Episiotomy. Vol. 38, *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1983. p. 322–38.
23. American College of Obstetricians-Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Episiotomy. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 71, April 2006. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Apr;107(4):957–62.

24. Santos J de O, de Oliveira Santos J, Bolanho IC, da Mota JQC, Coleoni L, de Oliveira MA. Freqüência de lesões perineais ocorridas nos partos vaginais em uma instituição hospitalar [Internet]. Vol. 12, Escola Anna Nery. 2008. p. 658–63.
25. Landy HJ, Katherine Laughon S, Bailit JL, Kominiarek MA, Gonzalez-Quintero VH, Ramirez M, et al. Characteristics Associated With Severe Perineal and Cervical Lacerations During Vaginal Delivery [Internet]. Vol. 117, Obstetrics & Gynecology. 2011. p. 627–35.
26. Carvalho CCM de, de Carvalho CCM, Souza ASR, Filho OBM. Prevalência e fatores associados à prática da episiotomia em maternidade escola do Recife, Pernambuco, Brasil [Internet]. Vol. 56, Revista da Associação Médica Brasileira. 2010. p. 333–9.
27. Organization TWGWH, Technical Working Group, World Health Organization. Care in Normal Birth: A Practical Guide [Internet]. Vol. 24, Birth. 1997. p. 121–3.
28. Murphy DJ, Macleod M, Bahl R, Goyder K, Howarth L, Strachan B. A randomised controlled trial of routine versus restrictive use of episiotomy at operative vaginal delivery: a multicentre pilot study. BJOG [Internet]. 2008 Dec;115(13):1695–702; discussion 1702–3.
29. Kudish B, Blackwell S, Mcneeley SG, Bujold E, Kruger M, Hendrix SL, et al. Operative vaginal delivery and midline episiotomy: a bad combination for the perineum. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2006 Sep;195(3):749–54.
30. Previatti JF, Souza KV de. Episiotomia: em foco a visão das mulheres. Rev Bras Enferm [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Sep 14];60(2):197–201.
31. Oliveira SMJV de, de Oliveira SMJV, Miquilini EC. Freqüência e critérios para indicar a episiotomia [Internet]. Vol. 39, Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2005. p. 288– 95.
32. Maia MB. Humanização do parto: política pública, comportamento organizacional e ethos profissional [Internet]. 2010. Available from: <http://dx.doi.org/10.7476/9788575413289>
33. Brasil, da Saúde (MS) M. Diretrizes nacionais de assistência ao parto normal: versão resumida. Ministério da Saúde Brasília (DF); 2017.
34. De Rezende Filho J, Montenegro CAB. Rezende - Obstetrícia Fundamental [Internet]. 1012 p. Available from: [https://books.google.com/books/about/Rezende\\_Obstetr%C3%ADcia\\_Fundamental.html?hl=&id=AAoDtAEACAAJ](https://books.google.com/books/about/Rezende_Obstetr%C3%ADcia_Fundamental.html?hl=&id=AAoDtAEACAAJ).

35. Diniz CSG. Humanização da assistência ao parto no Brasil: os muitos sentidos de um movimento [Internet]. Vol. 10, Ciência & Saúde Coletiva. 2005. p. 627–37.
36. Lei no 8.080 de 19 de Setembro de 1990 [Internet]. [cited 2021 Sep 14]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/setembro/30/Lei-8080.pdf>
37. LEI No 11.108, DE 7 DE ABRIL DE 2005 [Internet]. 2005 [cited 2021 Sep 14]. Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2005/lei/l11108.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11108.htm)
38. LEI No 11.634, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2007 [Internet]. 2007 [cited 2021 Sep 14]. Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2007-2010/2007/lei/l11634.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2007/lei/l11634.htm)
39. da Saúde M. PORTARIA No 1.459, DE 24 DE JUNHO DE 2011 [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 14]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459\\_24\\_06\\_2011.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt1459_24_06_2011.html)
40. World Health Organization. Technical Working Group on Essential Newborn Care. Essential Newborn Care: Report of a Technical Working Group [Internet]. 1996. 19 p. Available from: [https://books.google.com/books/about/Essential\\_Newborn\\_Care.html?hl=&id=AQavzQEACAAJ](https://books.google.com/books/about/Essential_Newborn_Care.html?hl=&id=AQavzQEACAAJ)
41. Defensoria Pública do Estado de São Paulo NE de I e. J e. NE de P e. D dos D das M. Plano de Parto [Internet]. 11/2018 [cited 2021 Sep 14]. Available from: [https://www.defensoria.sp.def.br/dpesp/Repositorio/41/Documentos/Plano\\_Parto\\_A5.pdf](https://www.defensoria.sp.def.br/dpesp/Repositorio/41/Documentos/Plano_Parto_A5.pdf)
42. Suárez-Cortés M, Armero-Barranco D, Canteras-Jordana M, Martínez-Roche ME. Use and influence of Delivery and Birth Plans in the humanizing delivery process. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2015 May;23(3):520–6.
43. Santos FS de R, de Resende Santos FS, de Souza PA, Lansky S, de Oliveira BJ, Matozinhos FP, et al. Os significados e sentidos do plano de parto para as mulheres que participaram da Exposição Sentidos do Nascer [Internet]. Vol. 35, *Cadernos de Saúde Pública*. 2019.
44. Hidalgo-Lopezosa P, Hidalgo-Maestre M, Rodríguez-Borrego MA. Birth plan compliance and its relation to maternal and neonatal outcomes. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2017 Dec 11;25:e2953.
45. Hidalgo-Lopezosa P, Cubero-Luna AM, Jiménez-Ruz A, Hidalgo-Maestre M, Rodríguez-Borrego MA, López-Soto PJ. Association between Birth Plan Use and Maternal and Neonatal Outcomes in Southern Spain: A Case-Control Study [Internet]. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. p. 456.

46. Kuo S-C, Lin K-C, Hsu C-H, Yang C-C, Chang M-Y, Tsao C-M, et al. Evaluation of the effects of a birth plan on Taiwanese women's childbirth experiences, control and expectations fulfilment: a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2010 Jul;47(7):806–14.
47. Aragon M, Chhoa E, Dayan R, Klufftinger A, Lohn Z, Buhler K. Perspectives of Expectant Women and Health Care Providers on Birth Plans [Internet]. Vol. 35, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2013. p. 979–85.
48. Mei JY, Afshar Y, Gregory KD, Kilpatrick SJ, Esakoff TF. Birth Plans: What Matters for Birth Experience Satisfaction. *Birth*. 2016 Jun;43(2):144–50.
49. Deering SH, Heller J, McGaha K, Heaton J, Satin AJ. Patients Presenting with Birth Plans in a Military Tertiary Care Hospital: A Descriptive Study of Plans and Outcomes [Internet]. Vol. 171, *Military Medicine*. 2006. p. 778–80.
50. Afshar Y, Mei JY, Gregory KD, Kilpatrick SJ, Esakoff TF. Birth plans-Impact on mode of delivery, obstetrical interventions, and birth experience satisfaction: A prospective cohort study. *Birth* . 2018 Mar;45(1):43–9.
51. Hadar E, Raban O, Gal B, Yogev Y, Melamed N. Obstetrical outcome in women with self-prepared birth plan. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012 Oct;25(10):2055– 7.
52. Penny Simkin P. Birth plans: after 25 years, women still want to be heard. *Birth* [Internet]. 2007 Mar;34(1):49–51.
53. DeBaets AM. From birth plan to birth partnership: enhancing communication in childbirth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jan;216(1):31.e1–31.e4.
54. Waller-Wise R. Birth Plans: Encouraging Patient Engagement. *J Perinat Educ* [Internet]. 2016;25(4):215–22.
55. Anderson CJ, Kilpatrick C. Supporting patients' birth plans: theories, strategies & implications for nurses. *Nurs Womens Health* [Internet]. 2012 Jun;16(3):210–8.
56. White-Corey S. Birth plans: tickets to the OR? *MCN Am J Matern Child Nurs* [Internet]. 2013 Sep;38(5):268–73; quiz 274–5.

## **Impacto psicológico no pós-aborto espontâneo: uma revisão narrativa**

*Christofer Adiel Bernstein  
Marcelo Henrique Machado  
Paola Andressa Ribas  
Pedro Henrique Vargas Jesus  
Thiago Bastos Vasconcelos  
Arthur Becker Simões  
Ricardo Francalacci Savaris*

O aborto espontâneo é uma condição que ocorre em cerca de 20% das gestações. Estima-se que 23 milhões de abortos espontâneos ocorrem todos os anos no mundo, traduzindo-se em 44 perdas gestacionais a cada minuto (1).

Apesar do aumento do interesse pela saúde mental da população e suas manifestações como questão de saúde pública nos últimos anos, o impacto psicológico do abortamento sobre as pacientes é pouco investigado. O processo da gravidez e do parto abrangem mudanças físicas e psicológicas, onde há expectativas afetivas e emocionais para a maioria das mulheres. Ao ocorrer a perda, este processo é quebrado e trazer sequelas. As alterações de humor como a depressão, a ansiedade, a quebra do vínculo familiar, o sentimento de culpa, entre outros distúrbios, são frequentemente relatados pelas pacientes.

Nesta revisão, abordaremos a incidência das morbidades psicológicas no pós-aborto, os seus fatores de risco, métodos de rastreamento pré-procedimento e diagnóstico.

Esta revisão utilizou a base de dados PubMed, LILACS e SCIELO utilizando os seguintes termos para a pesquisa bibliográfica: *miscarriage, psychological, posttraumatic stress, anxiety, depression*. Foram considerados somente os artigos escritos na língua inglesa e portuguesa, em gestações em



humanos. Foram excluídos os artigos anteriores a 1990, e os que não correlacionam ansiedade, TEPT (transtorno estresse pós-traumático) ou depressão com aborto.

## Definição e Incidência do abortamento

O Ministério da Saúde do Brasil define o aborto como interrupção da gravidez até a 20<sup>a</sup> ou 22<sup>a</sup> semana de gestação e com peso fetal menor que 500 gramas (2). As anomalias cromossômicas representam 50% a 60% dos abortos clínicos iniciais (3). O aborto ocorre em cerca de 10% das perdas gestacionais nas mulheres de 25 a 29 anos; na medida que a idade materna avança, esta perda aumenta para 53% das gestantes com mais de 45 anos (Magnus *et al.* 2019), sendo que, no Brasil, estes resultados são semelhantes (4)

A perda do feto traz efeitos psicológicos e é vista como um tabu em muitos locais do mundo, como é o caso de alguns países africanos. O feto morto não é nomeado, é proibido mencionar o fato corrido e não há nenhum processo oficial de luto. As mulheres costumam associar um feto morto com "Ogbanje malévolos", um ser voltado para a vingança engajado em repetidos ciclos de nascimento, morte e reencarnação (5). O Ministério da Saúde do Brasil, no seu manual técnico voltado para a atenção humanizada ao abortamento, comenta sobre a abordagem dos impactos psicológicos no abortamento espontâneo (6).

Em um estudo de caso-controle aninhado, usando pacientes com aborto recorrente, comparado com mulheres que tiveram seu primeiro aborto, foi identificado que as pacientes com perda gestacional recorrente apresentavam uma chance de até 2.9 tanto para depressão quanto para ansiedade graves (7). Isto pode ser questionado para as pacientes antes do procedimento. Ferramentas para triagem e tratamento para auxiliar neste processo foram desenvolvidas para este propósito e serão revistas a seguir.

## Ferramentas utilizadas para avaliação de distúrbio de estresse pós-traumático e Escala de Depressão e Ansiedade hospitalar

Existem questionários para a avaliação do estresse pós-traumático. Por exemplo, temos a escala de auto-avaliação de depressão de Zung (Chagas et al. 2010), de Edimburgo (Lima et al. 2016) para o diagnóstico de distúrbio emocional pós-abortamento, são eles o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (Posttraumatic Stress Disorder Checklist 5 - PCL-5) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. Originalmente, o Posttraumatic Stress Disorder Checklist foi publicada em 1993 (8); ela possui duas versões: a PCL-M, especificamente desenvolvida para a avaliação das consequências de experiências militares (9), e a PCL-C, desenvolvida para a população civil, que avalia as consequências de diversos tipos de experiências traumáticas (10). Ambas as versões têm como base os critérios diagnósticos do DSM-III-R para o TEPT (11). A versão civil já foi validada para o português (12). A versão civil número 5 é a mais atual, a qual abordaremos a seguir.

### ***Posttraumatic Stress Disorder Checklist 5 (PCL-5)***

O PCL-5 é um questionário de 20 itens que analisa os 20 sintomas de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) do Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM-5), o qual já foi validado para o português brasileiro (13). A finalidade é monitorar a mudança dos sintomas durante e após o tratamento, estabelecer uma triagem de indivíduos para TEPT e fazer um diagnóstico provisório de TEPT. O padrão ouro para o diagnóstico de TEPT compõe de uma entrevista clínica organizada de acordo com a escala de TEPT pelo médico (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 - CAPS-5) (14).

O PCL-5 deve ser respondido pela própria paciente, ou lido para ela, seja pessoalmente, ou por telefone, podendo ser completado em 5 a 10 minutos (15). O questionário não deve ser utilizado como única ferramenta para diagnóstico. O PCL-5 apresenta 2 extensões: Lista de eventos de vida para o DSM-5 e Critério A. O questionário lida com qualquer experiência muito estressante que a paciente possa ter tido, por exemplo, morte real ou ameaçada, ferimentos graves, violência sexual, seja ele único, como num

acidente de carro, ou vários eventos semelhantes, como o abuso sexual repetido. A tabela 1 apresenta a lista de verificação do PCL-5.

Tabela 1. Lista de verificação do transtorno de estresse pós-traumático para o DSM-5 Versão autorizada, traduzida e adaptada para o português do Brasil em junho 2016 (13).

No último mês, quanto você foi incomodado por:	De modo nenhum	Um pouco	Moderadamente	Muito	Extremamente
1. Lembranças indesejáveis, perturbadoras e repetitivas da experiência estressante?	0	1	2	3	4
2. Sonhos perturbadores e repetitivos com a experiência estressante?	0	1	2	3	4
3. De repente, sentindo ou agindo como se a experiência estressante estivesse, de fato, acontecendo de novo (como se você estivesse revivendo-a, de verdade, lá no passado)?	0	1	2	3	4
4. Sentir-se muito chateado quando algo lembra você da experiência estressante?	0	1	2	3	4
5. Ter reações físicas intensas quando algo lembra você da experiência estressante (por exemplo, coração apertado, dificuldades para respirar, suor excessivo)?	0	1	2	3	4
6. Evitar lembranças, pensamentos, ou sentimentos relacionados à experiência estressante?	0	1	2	3	4
7. Evitar lembranças externas da experiência estressante (por exemplo, pessoas, lugares, conversas, atividades, objetos ou situações)?	0	1	2	3	4
8. Não conseguir se lembrar de partes importantes da experiência estressante?	0	1	2	3	4
9. Ter crenças negativas intensas sobre você, outras pessoas ou o mundo (por exemplo, ter pensamentos tais como: "Eu sou ruim", "existe algo seriamente errado comigo", "ninguém é confiável", "o mundo todo é perigoso")?	0	1	2	3	4
10. Culpar a si mesmo ou aos outros pela experiência estressante ou pelo que aconteceu depois dela?	0	1	2	3	4
11. Ter sentimentos negativos intensos como medo, pavor, raiva, culpa ou vergonha?	0	1	2	3	4
12. Perder o interesse em atividades que você costumava apreciar?	0	1	2	3	4
13. Sentir-se distante ou isolado das outras pessoas?	0	1	2	3	4
14. Dificuldades para vivenciar sentimentos positivos (por exemplo, ser incapaz de sentir felicidade ou sentimentos amorosos por pessoas próximas a você)?	0	1	2	3	4
15. Comportamento irritado, explosões de raiva ou agir agressivamente?	0	1	2	3	4
16. Correr muitos riscos ou fazer coisas que podem lhe causar algum mal?	0	1	2	3	4
17. Ficar "super" alerta, vigilante ou de sobreaviso?	0	1	2	3	4
18. Sentir-se apreensivo ou assustado facilmente?	0	1	2	3	4
19. Ter dificuldades para se concentrar?	0	1	2	3	4
20. Problemas para adormecer ou continuar dormindo?	0	1	2	3	4

O PCL-5 varia entre 0 - 80 pontos. Um escore de 31-33 pontos ou mais sugere que a paciente possa se beneficiar de um tratamento para TEPT. Valores abaixo de 31 podem indicar que a paciente possa ter sintomas que estejam abaixo do limiar para TEPT, ou que ela não preencha os critérios para TEPT; esta informação deve ser incorporada no planejamento do tratamento. Os escores devem estar de acordo com os objetivos estabelecidos, um limiar mais baixo, aumenta a sensibilidade de diagnóstico de TEPT, enquanto que escores maiores reduzem os falso-positivos (15).

### ***Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)***

A HADS é uma escala de rastreio que foi inicialmente estruturada para ser aplicada em pacientes de serviços não-

psiquiátricos de um hospital geral para o rastreio de sintomas de ansiedade e depressão nas pacientes (16), sendo que foi validado para o português brasileiro (17). O questionário tem 14 questões do tipo múltipla escolha com duas subescalas, para ansiedade e depressão, com sete itens cada (Figura 1). A pontuação global em cada subescala vai de 0 a 21 (17) A escala é preenchida em cerca de 4 minutos. A interpretação dos escores da HADS adota um referencial, sendo entre 0 a 7 (ausência de sintomas); 8 a 10 (possível caso de depressão ou ansiedade) e, de 11 a 20 (caso provável) (16,17).

ORIENTAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO TESTE			
Assinale com "X" a alternativa que melhor descreve sua resposta a cada questão.			
<b>1. Eu me sinto tensa (o) ou contraída (o):</b>			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo[3]	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo[2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando[1]	<input type="checkbox"/> nunca [0]
<b>2. Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:</b>			
<input type="checkbox"/> sim, do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> não tanto quanto antes [1]	<input type="checkbox"/> só um pouco [2]	<input type="checkbox"/> já não consigo ter prazer em nada [3]
<b>3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer</b>			
<input type="checkbox"/> sim, de jeito muito forte [3]	<input type="checkbox"/> sim, mas não tão forte [2]	<input type="checkbox"/> um pouco, mas isso não me preocupa [1]	<input type="checkbox"/> não sinto nada disso[1]
<b>4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas</b>			
<input type="checkbox"/> do mesmo jeito que antes[0]	<input type="checkbox"/> atualmente um pouco menos[1]	<input type="checkbox"/> atualmente bem menos[2]	<input type="checkbox"/> não consigo mais[3]
<b>5. Estou com a cabeça cheia de preocupações</b>			
<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo[3]	<input type="checkbox"/> boa parte do tempo[2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando[1]	<input type="checkbox"/> raramente[0]
<b>6. Eu me sinto alegre</b>			
<input type="checkbox"/> nunca[3]	<input type="checkbox"/> poucas vezes[2]	<input type="checkbox"/> muitas vezes[1]	<input type="checkbox"/> a maior parte do tempo[0]
<b>7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:</b>			
<input type="checkbox"/> sim, quase sempre[0]	<input type="checkbox"/> muitas vezes[1]	<input type="checkbox"/> poucas vezes[2]	<input type="checkbox"/> nunca[3]
<b>8. Eu estou lenta (o) para pensar e fazer coisas:</b>			
<input type="checkbox"/> quase sempre[3]	<input type="checkbox"/> muitas vezes[2]	<input type="checkbox"/> poucas vezes[1]	<input type="checkbox"/> nunca[0]
<b>9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:</b>			
<input type="checkbox"/> nunca[0]	<input type="checkbox"/> de vez em quando[1]	<input type="checkbox"/> muitas vezes[2]	<input type="checkbox"/> quase sempre[3]
<b>10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:</b>			
<input type="checkbox"/> completamente[3]	<input type="checkbox"/> não estou mais me cuidando como eu deveria[2]	<input type="checkbox"/> talvez não tanto quanto antes[1]	<input type="checkbox"/> me cuido do mesmo jeito que antes[0]
<b>11. Eu me sinto inquieta (o), como se eu não pudesse ficar parada (o) em lugar nenhum:</b>			
<input type="checkbox"/> sim, demais[3]	<input type="checkbox"/> bastante[2]	<input type="checkbox"/> um pouco[1]	<input type="checkbox"/> não me sinto assim[0]
<b>12. Fico animada (o) esperando animado as coisas boas que estão por vir</b>			
<input type="checkbox"/> do mesmo jeito que antes[0]	<input type="checkbox"/> um pouco menos que antes[1]	<input type="checkbox"/> bem menos do que antes[2]	<input type="checkbox"/> quase nunca[3]
<b>13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</b>			
<input type="checkbox"/> a quase todo momento[3]	<input type="checkbox"/> várias vezes[2]	<input type="checkbox"/> de vez em quando[1]	<input type="checkbox"/> não senti isso[0]
<b>14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:</b>			
<input type="checkbox"/> quase sempre[0]	<input type="checkbox"/> várias vezes[1]	<input type="checkbox"/> poucas vezes[2]	<input type="checkbox"/> quase nunca[3]
<b>RESULTADO DO TESTE</b>			
<b>OBSERVAÇÕES:</b>			
Ansiedade: [ ] questões (1,3,5,7,9,11,13)		Escore: 0 – 7 pontos: improvável	
Depressão: [ ] questões (2,4,6,8,10,12 e 14)		8 – 11 pontos: possível – (questionável ou duvidosa)	
		12 – 21 pontos: provável	

Figura 1. Escala Hospitalar de Ansiedade de Depressão. Baseado em Botega et al. (17)

## Saúde mental pós-aborto: impactos psicológicos

Os eventos psicológicos relacionados à saúde mental feminina após um aborto englobam aumento de da chance de desenvolver ansiedade e depressão durante a próxima gravidez (18) e de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), sendo que, para cada mulher que não teve aborto, a chance de desenvolver depressão é 2,5 vezes de desenvolver depressão, caso ela engravide antes de 12 meses (19).

Em uma revisão sistemática, foi identificado que mulheres que tiveram abortamento apresentam evidências de depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático após o primeiro mês do evento (20).

Corroborando estes dados, um estudo prospectivo de coorte mostrou que um mês após uma perda gestacional precoce, foram observadas altas proporções de mulheres que preencheram os critérios para estresse pós-traumático (29%), ansiedade moderada/grave (24%) e depressão moderada/grave (11%) (21). Embora a prevalência de cada distúrbio tenha diminuído ao longo do tempo, as proporções ainda permaneceram altas 9 meses após a perda precoce da gravidez (18% para estresse pós-traumático, 17% para ansiedade moderada/severa, 6% para depressão moderada/severa).

Após 1 mês, 28% (95%IC=18% a 39%) das mulheres que tiveram uma perda gestacional precoce tinham o diagnóstico de TEPT moderado a grave. A prevalência foi alta tanto nos casos de após aborto espontâneo, como nos casos de e gravidezes ectópicas.

Em um estudo controlado avaliando os efeitos psicológicos do aborto espontâneo por meio de questionários, dentre estes o HADS, verificou-se que as mulheres tiveram um grau mais significativo de ansiedade no momento inicial da entrevista e seis semanas depois, em comparação com um grupo controle. Entretanto, os achados para a depressão foram menos claros (22).

Foram encontradas taxas consideravelmente mais altas de depressão no grupo de aborto espontâneo em comparação às do grupo pré-natal. Porém, nenhuma diferença foi encontrada na Escala de Depressão Hospitalar (22).

## **Transtornos emocionais após o abortamento**

Durante a gestação e o parto, expectativas são criadas pela gestante. O abortamento interrompe estas expectativas, gera um abalo emocional e altera as perspectivas da paciente. Entre os fatores que afetarão o impacto emocional do abortamento há o nível de apoio emocional, a existência de outros eventos prévios e o quão inesperada terá sido a perda; entretanto algum grau de aflição é um achado praticamente universal (20,23). O modo como o choque e o luto progredirem pode determinar eventos psicológicos de grande relevância a curto e a longo prazo. Em um estudo transversal, cerca de um terço das mulheres rastreadas, duas semanas após o abortamento, foi positivo para depressão (23).

A seguir apresentaremos os principais transtornos que surgem no pós-aborto, e a sua incidência de acordo com diferentes estudos.

### ***Depressão***

A depressão é um dos transtornos psiquiátricos mais incapacitantes para o paciente. Não há exames complementares para confirmar o diagnóstico, o qual é essencialmente clínico. Dessa forma, para apresentar o quadro clínico de depressão maior unipolar, segundo o DSM-5, o paciente deve apresentar 5 ou mais dos seguintes sintomas durante 2 semanas seguidas, sendo que o primeiro ou o segundo são obrigatórios: Humor deprimido na maior parte do dia; Anedonia, perda ou ganho de peso significativo, insônia ou sono excessivo; agitação ou lentidão psicomotora; fadiga ou perda de energia; sentir-se sem valor ou com culpa excessiva; habilidade reduzida de pensar ou se concentrar; pensamentos recorrentes sobre morte, pensamentos suicidas sem um plano, tentativa de suicídio ou plano para cometer suicídio (24).

A depressão é uma consequência menos prevalente, contudo seu impacto é ainda mais significativo. A vulnerabilidade a ela parece variar pouco com fatores socioambientais: estudos realizados no Quênia e na Nigéria, onde as condições precárias de educação e assistência à saúde tornam os índices de abortamento e de mortalidade infantil mais altos, as taxas de depressão encontradas utilizando a escala de depressão pós-parto de Edimburgo e a Escala de depressão autoavaliada de Zung foram de 34,1% e 16,9% respectivamente (5, 23).

A depressão é uma complicação potencialmente duradoura e altamente prejudicial. "Pensamentos de automutilação estão presentes em cerca de um terço" das mulheres com exame positivo para depressão em uma população estudada (23).

### ***Transtorno de ansiedade***

Os transtornos de ansiedade são síndromes psiquiátricas que causam prejuízo funcional para a paciente. O diagnóstico é essencialmente clínico. Segundo o DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos mentais, 5a edição), para o diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada (TAG), a paciente deve preencher os seguintes critérios: ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional) considera difícil controlar a preocupação. A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses): Inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele; Fatigabilidade; Dificuldade em concentrar-se ou sensações de "branco" na mente; Irritabilidade.; Tensão muscular; Perturbação do sono (dificuldade em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto). A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas e a perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos de uma substância (droga de abuso, medicamento) ou a outra condição médica (hipertireoidismo). A perturbação não é melhor explicada por outro transtorno mental (24).

O transtorno de ansiedade é apontado por vários estudos como uma complicação frequente. Em estudos que compararam os efeitos nas mulheres com os em seus parceiros, evidenciaram-se proporções muito maiores de mulheres afetadas. As pontuações nos escores de ansiedade tendem a diminuir com o decorrer do tempo, equiparando-se aos grupos de controle entre 6 e 12 meses após o abortamento, exceto nas situações em que houve aumento dos níveis de ansiedade relacionados a novas tentativas de engravidar (20).

Poucos estudos quantificam a incidência de transtornos de ansiedade em mulheres que sofreram um abortamento. Em uma coorte realizada em Londres, foi encontrado uma taxa de 24% de ansiedade moderada a grave em mulheres que sofreram aborto, utilizando a escala HADS (25). Em um estudo realizado em São Paulo, foram comparados dois grupos de mulheres, as que sofreram aborto espontâneo e aborto provocado, em relação ao escore obtido pela escala HADS. O grupo de aborto espontâneo teve menores médias em relação aos questionário aplicado a ansiedade (8,7) e a depressão (6,1) em relação ao grupo com aborto provocado (11 e 8,3, respectivamente) (26).

### ***Transtorno de estresse pós-traumático***

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma patologia psiquiátrica relacionada com ansiedade. Tem como característica principal os efeitos somáticos e cognitivos desencadeados por lembranças de um evento traumático estressor passado. O diagnóstico é clínico, baseado nos critérios do DSM-5 (24): Exposição a episódio concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual; Presença de um (ou mais) dos sintomas intrusivos associados ao evento traumático, começando depois de sua ocorrência; Evitação persistente de estímulos associados ao evento traumático; Alterações negativas em cognições e no humor associadas ao evento traumático começando ou piorando depois da ocorrência de tal evento; Alterações marcantes na excitação e na reatividade associadas ao evento traumático, começando ou piorando após o evento; Persistência das alterações por mais de 1 mês; A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo



e prejuízo social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo; A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo e prejuízo social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Um estudo multicêntrico sueco verificou que poucas mulheres desenvolveram TEPT ou sintomas após o abortamento (27). Entretanto, em outro estudo o TEPT ocorre em 28% das mulheres que tiveram aborto espontâneo ou gravidez ectópica, no primeiro mês, e 39% em 3 meses (21). Da mesma forma que no estudo de coorte inglês reportou que 29% preencheram requisitos para Transtorno de estresse pós-traumático utilizando a ferramenta Posttraumatic stress Diagnostic Scale, após um mês da perda (18).

### ***Resumo das incidências das morbidades pós abortamento***

As morbidades mais estudadas são ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático, cujos achados nos principais estudos analisados são apresentados a seguir (Tabela 2).

Números semelhantes foram replicados em outros estudos; contudo, não é possível determinar se o aborto causou a morbiade emocional (29).

A atenção do profissional de saúde após a ocorrência de um aborto espontâneo é necessária. Uma pesquisa transversal apontou as incongruências entre a relevância atribuída pelos profissionais aos eventos de perda gestacional em contraste com a percepção de mulheres gestantes e seus parceiros - grupo sujeito ao risco estudado. Revelou-se que uma parcela substancialmente menor dos profissionais (38,3% em comparação a 59%,  $P > 0,001$ ) acreditavam que o impacto poderia afetar seriamente as mulheres. Também revelou que a maioria das gestantes não considerava que o profissional primário de saúde possuía o preparo necessário para oferecer esses cuidados (30).

Pesquisas que buscam reunir dados sobre as condutas esperadas ou sugeridas pelas pacientes nesta situação já foram realizadas, embora tenham sido feitas em pequena escala e sejam,

Tabela 2. Incidência de ansiedade, depressão e Transtorno de Estresse Pós-trauma (TEPT) em mulheres após o abortamento, de acordo com diferentes estudos.

Estudo	Incidência (%)			Observações
	Ansiedade	Depressão	TEPT	
Farren et al (21)	32	16	28	No 1º mês de seguimento
	20	5	38	Aos 3 meses de seguimento
Farren et al (25)	24	11	29	No 1º mês de seguimento
	17	6	18	Aos 9 meses de seguimento
Giannandrea et al (28)	45	45	11	Tempo não especificado
Cumming et al(29)	28,3	10	-	Até 13 meses de seguimento
Engelhard, van den Hout, Arntz (27)	-	-	25	No 1º mês de seguimento
	-	-	7	Aos 4 meses de seguimento
Obi, Onah, Okafor (5)	-	16,9	-	Até 3 meses após o episódio
Mutiso, Murage, Mukaido (23)	-	34,1	-	2 semanas após o episódio
Benute et al (26)	11,4	0	-	A ansiedade foi medida somente em mulheres que tiveram aborto provocado

portanto, mais sujeitas a imprecisões. Os dados que reuniram, contudo, são bastante claros e reforçam a necessidade de uma investigação mais profunda com esse enfoque: Numa população na França, Mais de 90% das participantes declararam sugerir fortemente que algum tipo de apoio fosse prestado, e número semelhante declarou que o teria desejado pessoalmente, e ainda classificaram como úteis todas as propostas de intervenção sugeridas no questionário (31). Outro estudo em pequena escala sugere que a insensibilidade e a falta de tato dos profissionais contribuíram ainda com um impacto psicológico negativo (32). É altamente sugerível que estudos mais aprofundados sejam feitos para delinear tais achados, cujas implicações têm grande peso na escolha de uma conduta.

## Discussão

O transtorno de ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático são os distúrbios psicológicos mais comumente encontrados após um processo de abortamento, médias de incidência de 25,38 e 22,28%, respectivamente, entre os artigos pesquisados. Não há diretrizes sobre o rastreio e manejo do aborto espontâneo e morbidades psicológicas.

Outra lacuna explorável é a referente ao preparo do profissional para lidar com essas situações dentro do contexto da saúde pública brasileira. O profissional deve alertar aos casais desde o início da gestação para a possibilidade de uma perda espontânea, e amenizar o sentimento de culpa das famílias.

Inferese que a atenção de uma equipe multidisciplinar, poderia oferecer um atendimento mais extensivo no decorrer da gestação, período de grandes transformações e no acompanhamento em casos de pós-aborto espontâneo. No entanto, tais medidas são possíveis com os recursos disponíveis na grande maioria das unidades de saúde brasileiras.

Nesses casos, os profissionais de saúde devem saber identificar fatores de risco para morbidades psicológicas (como as situações de aborto recorrente por exemplo) a fim de intervir quando necessário. Para tais situações, pode-se fazer o uso de ferramentas desenvolvidas justamente para o rastreio e o acompanhamento dos sintomas, como HAS e PCL5. A aplicação de tais medidas viria a favorecer o redirecionamento dos investimentos em saúde pública para as áreas de maior impacto nesse âmbito.

Ao se identificar algum grau de sofrimento psicológico, deve ser feita uma abordagem tentando compreender os motivos pelos quais a paciente está tendo depressão (se é um problema de culpa, informação incorreta sobre o abortamento, ter uma noção incorreta se poderá engravidar de novo). Cabe ao profissional abordar estes aspectos e aplicar a uma escala para o acompanhamento ao longo das consultas pós-aborto. Se não houver boa evolução na resolução do mental disfuncional, sugere-se o encaminhamento para consulta especializada.

As diretrizes de atendimento seriam de suma importância nesse momento para orientar como proceder diante dessa demanda específica, a qual deve levar em conta o contexto social, econômico e cultural do local onde serão implementadas, a fim de abranger a população local. Diferenças sócio-culturais podem incorrer em diferentes formas de se experienciar eventos traumáticos, de maneira que medidas regionalizadas podem ter maior probabilidade de sucesso na resolução dos problemas.

Assim, fica evidente a necessidade de estudos locais para avaliar o custo/benefício das intervenções possíveis, bem como valorizar a melhor instrução possível do profissional da atenção primária, que muitas vezes será a linha de frente e a única fonte de apoio das pacientes.

## Conclusão

O abortamento é uma complicação frequente e há evidências de impacto emocional principalmente nos primeiros 6 meses. Devido aos dados conflitantes na literatura, o rastreamento ativo de casos e a verificação da incidência de transtornos de estresse, bem como a aplicação das ferramentas HAD e PCL-5 em mulheres que sofreram abortamento por um período de 6 meses após o fato, abre oportunidade para futuras pesquisas. Assim, as ferramentas utilizadas tiveram a finalidade de monitoramento das alterações dos sintomas durante e após o tratamento, além de estabelecer uma triagem e fazer um diagnóstico provisório, de acordo com a organização de cada escala. Considerando a escassez de estudos brasileiros sobre os aspectos psicológicos em mulheres que tiveram aborto, um estudo de coorte prospectivo auxiliaria uma abordagem na formação de diretrizes. Deste modo, abre-se uma oportunidade de avaliar o impacto psicológico e a necessidade de intervenções neste grupo de pacientes.

## Referências

1. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–67.

2. Brazil, Health Ministry. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. [Humanized care in abortion: technical guidelines]. 2nd ed. 201, p. 60. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao\\_humanizada\\_abortamento\\_norma\\_tecnica\\_2ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_humanizada_abortamento_norma_tecnica_2ed.pdf)
3. Marqui ABT de. Anormalidades cromossômicas em abortos recorrentes por análise de cariótipo convencional. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2018;18(2):265–76.
4. Soares AM, Cançado FMAA. Profile of women with gestational loss. *Rev Assoc Med Minas Gerais*. 2018; 28:e1930.
5. Obi SN, Onah HE, Okafor II. Depression among Nigerian women following pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(1):60–2.
6. Atenção humanizada ao abortamento: norma técnica. 2005. 32 p. Disponível em: [https://books.google.com/books/about/Aten%C3%A7%C3%A3o\\_humanizada\\_ao\\_abortamento.html?hl=&id=2li0kgEACAAJ](https://books.google.com/books/about/Aten%C3%A7%C3%A3o_humanizada_ao_abortamento.html?hl=&id=2li0kgEACAAJ)
7. Wang Y, Meng Z, Pei J, Qian L, Mao B, Li Y, et al. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):78.
8. Foa EB, Riggs DS, Dancu CV, Rothbaum BO. Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder [Internet]. Vol. 6, *Journal of Traumatic Stress*. 1993. p. 459–73.
9. Weathers FW, Litz BT, Herman DS, Huska JA, Keane TM. PTSD Checklist-Military Version [Internet]. *PsycTESTS Dataset*. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1037/t05198-000> doi: 10.1037/t05198-000
10. Weathers FW, Litz B, Herman D, Juska J, Keane T. PTSD Checklist—Civilian Version [Internet]. *PsycTESTS Dataset*. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1037/t02622-000> doi: 10.1037/t02622-000
11. O’Shea B. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition - Revised)*. American Psychiatric Association. Washington, D.C.: A.P.A.1987. Pp 567 . Vol. 6, *Irish Journal of Psychological Medicine*. 1989. p. 54–54.
12. Berger W, Mendlowicz MV, Souza WF, Figueira I. Equivalência semântica da versão em português da Post-Traumatic Stress Disorder Checklist - Civilian Version (PCL- C) para rastreamento do transtorno de estresse pós-traumático. *Rev psiquiatr Rio Gd Sul*. 2004;26(2):167.

13. Osório FL, Silva TDADA, Santos RGDOS, Chagas MHN, Chagas NMS, Sanches RF, et al. Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): transcultural adaptation of the Brazilian version. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2017;44(1):10–9.
14. Oliveira-Watanabe TT, Ramos-Lima LF, Santos RC, Mello MF, Mello AF. The Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS-5): adaptation to Brazilian Portuguese. *Braz J Psychiatry*. 2019;41(1):92–3.
15. Weathers FW, Litz BT, Keane TM, Palmieri PA, Marx BP, Schnurr PP. Using the PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) [Internet]. National Center for Posttraumatic Stress Disorder; 2018. Disponível em: <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/documents/using-PCL5.pdf>
16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 ;67(6):361–70.
17. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saúde Pública*. 1995;29(5):359–63.
18. Wallin Lundell I, Georgsson Öhman S, Frans Ö, Helström L, Högberg U, Nyberg S, et al. Posttraumatic stress among women after induced abortion: a Swedish multi-centre cohort study. *BMC Womens Health*. 2013;13:52.
19. Gong X, Hao J, Tao F, Zhang J, Wang H, Xu R. Pregnancy loss and anxiety and depression during subsequent pregnancies: data from the C-ABC study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 2013;166(1):30..
20. Farren J, Mitchell-Jones N, Verbakel JY, Timmerman D, Jalmbraant M, Bourne T. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2018;24(6):731–49.
21. Farren J, Jalmbraant M, Ameye L, Joash K, Mitchell-Jones N, Tapp S, et al. Post- traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016 ;6(11):e011864.
27. Engelhard IM, van den Hout MA, Arntz A. Posttraumatic stress disorder after pregnancy loss. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(2):62–6.
22. Thapar AK, Thapar A. Psychological sequelae of miscarriage: a controlled study using the general health questionnaire and the hospital anxiety and depression scale. *Br J Gen Pract*. 1992;42(356).

23. Mutiso SK, Murage A, Mukaindo AM. Prevalence of positive depression screen among post miscarriage women- A cross sectional study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):32.
24. American Psychiatric Association (APA). DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais [Internet]. Artmed Editora; 2014. 992 p. Disponível em: <https://play.google.com/store/books/details?id=QL4rDAAAQBAJ>
25. Farren J, Jalmbant M, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memar M, et al. Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Obstet Gynecol*;222(4):367.e1–367.
26. Benute GRG, Nomura RMY, Pereira PP, Lucia MCS de, Zugaib M. Abortamento espontâneo e provocado: ansiedade, depressão e culpa. *Rev Assoc Med Bras*. 2009 [citado 21 de setembro de 2021];55(3):322–7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/ZQts56b4FZsbG8CjKXgSy6C/?format=pdf&lang=pt> doi: 10.1590/S0104-42302009000300027
28. Giannandrea SAM, Cerulli C, Anson E, Chaudron LH. Increased risk for postpartum psychiatric disorders among women with past pregnancy loss. *J Womens Health*. 2013;22(9):760–8.
29. Cumming GP, Klein S, Bolsover D, Lee AJ, Alexander DA, Maclean M, et al. The emotional burden of miscarriage for women and their partners: trajectories of anxiety and depression over 13 months. *BJOG*. 2007;114(9):1138–45.
30. Kong GWS, Lok IH, Lam PM, Yip ASK, Chung TKH. Conflicting perceptions between health care professionals and patients on the psychological morbidity following miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010;50(6):562–7.
31. Séjourné N, Callahan S, Chabrol H. Support following miscarriage: what women want [Internet]. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*. 2010;28(4):403–11.
32. Bellhouse C, Temple-Smith M, Watson S, Bilardi J. “The loss was traumatic... some healthcare providers added to that”: Women’s experiences of miscarriage. *Women Birth*. 2019;32(2):137–46.

## **Síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual: uma revisão de sistema de tratamento farmacológico**

*Bruno Eduardo Lara da Silva  
Daniela Vargas de Souza  
Felipe Brittes Rott  
Igor Ongaratto Scherer  
Pedro Roberto Bandeira Garcia  
Giovanna Sandi Maroso  
Solange Garcia Accetta*

A síndrome pré-menstrual (SPM) foi cientificamente descrita em 1931, pelo ginecologista Robert Frank, que classificou sintomas cíclicos de 15 mulheres como “tensão pré-menstrual”. A SPM é caracterizada como um distúrbio crônico que ocorre na fase lútea do ciclo menstrual, podendo estender-se até os primeiros dias de menstruação, sendo constituída por sintomas comportamentais e físicos, que podem causar interferência no cotidiano da mulher. Cerca de 70% a 90% [1] das mulheres relatam ter um ou mais sintomas pré-menstruais durante a vida reprodutiva e estudos demonstram que 20% a 40% [2] sofrem com SPM.

A etiologia exata dessa síndrome é desconhecida, no entanto existem algumas hipóteses como vulnerabilidade genética, sensibilidade a flutuações de esteroides gonadais e mudanças nas atividades de neurotransmissores, como a serotonina e a modulação dos receptores do ácido gama-aminobutírico - GABA [1]. Além disso, existem estudos sugerindo que o neurotransmissor fator neutrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês brain-derived neurotrophic factor) está associado a etiologia da SPM [3].



A SPM tipicamente inclui sintomas como alteração de humor, sensibilidade nas mamas, desejo por alimentos, fadiga, irritabilidade, inchaço e depressão. Segundo pesquisa realizada nas seis maiores cidades do Brasil e do Distrito Federal avaliou 1.053 mulheres, das quais 65,4% experimentaram sintomas de SPM e 60,7% acreditavam estar com sintomas de SPM no momento [4]. Essa pesquisa também revelou que os sintomas mais relatados foram ansiedade (76,5%) [4] e alterações de humor (55,7%) [4].

Atualmente, presume-se que as alterações patogênicas que ocorrem na SPM estejam relacionadas a mudanças nos hormônios esteroides das gônadas. Além disso, considera-se também que essa síndrome tenha laço com alterações nas relações entre os hormônios gonadais e o funcionamento de neurotransmissores centrais [5]. Assim, considera-se que a serotonina tenha um papel importante no decorrer da SPM, ao passo que também se considera que o GABA, a beta-endorfina e o sistema nervoso autônomo tenham relação com a síndrome. Evidências suportam que alterações na concentração sérica de progesterona e estrógenos não sejam a principal causa da SPM, uma vez que se observou que as pacientes que sofriam com a síndrome não tinham níveis desses hormônios fora do padrão de normalidade. Nessa lógica, depreende-se que, portanto, as alterações da síndrome advenham de uma resposta anormal aos hormônios - e não por concentrações desses fora da faixa de normalidade [5]. Ademais, também é importante ressaltar que são necessários mais estudos, uma vez que muitas incógnitas acerca da patogenia ainda existam.

Já o transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), o qual é uma variação mais grave da SPM, é uma condição que faz com que surjam sintomas incapacitantes, que interferem nas atividades cotidianas, atingindo cerca de 3% a 8% das mulheres em idade reprodutiva [2]. Esse transtorno leva a pessoa a desenvolver alterações comportamentais e emocionais como crise de ansiedade, tristeza extrema, dificuldade de concentração, além dos sintomas característicos da tensão pré-menstrual.

O diagnóstico do TDPM é baseado em sintomas que interferem ou trazem prejuízo no trabalho, escola, em atividades cotidianas ou em relacionamento social. Essas interferências são

resultado de humor deprimido, ansiedade acentuada, tensão, instabilidade afetiva, irritabilidade persistente, interesse diminuído pelas atividades habituais, dificuldade de concentração, letargia, alteração acentuada de apetite, hipersonia ou insônia, descontrole emocional, além de outros sintomas físicos que são classicamente encontrados na síndrome pré-menstrual, como seios doloridos, inchaço abdominal, dor de cabeça, fadiga, ganho de peso, dor nos músculos ou articulações

A International Society for Premenstrual Disorders reconhece a existência de mais de 150 sintomas relacionados à SPM, no entanto ainda se questiona acerca da fisiopatologia por trás dessa síndrome. A etiologia do TDPM tem sido relacionada a fatores hormonais, psicológicos e ambientais, no entanto, não há ainda conclusões precisas que justifiquem essa patologia. Desse modo, é importante que nos casos graves seja feito um diagnóstico diferencial com patologias psiquiátricas, uma vez que pode ocorrer exacerbação de quadros pré-existentes neste período do ciclo menstrual. Não obstante, é importante ressaltar a presença do TDPM no DSM-5, de 2013, representando um avanço na visibilidade e na busca pela compressão desse transtorno.

Embora a fisiopatologia não esteja bem definida é de suma importância o tratamento dessas manifestações clínicas que interferem de maneira significativa na vida de mulheres afetadas. As alternativas de tratamento propostas atualmente são baseadas em hormônios e antidepressivos. Além destes, estão sendo estudados outros tratamentos como suplementação de zinco, vitamina D, ômega 3, e vitamina B6.

## Diagnóstico

A SPM e a TDPM sempre devem ser diferenciadas de outros sintomas psiquiátricos que se exacerbam no período pré-menstrual, além de outras doenças médicas como hipertireoidismo e hipotireoidismo. Alguns sintomas são exacerbados próximo ao período menstrual, no entanto, esses sintomas não coincidem com a fase lútea. Dessa maneira, é necessário fazer uma avaliação prospectiva acurada para realizar o diagnóstico.

É indicada pela International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD) a realização de diários durante dois ou três meses consecutivos [6] como o questionário DRSP (Daily Record of Severity of Problems [Registro Diário da Intensidade dos Problemas]), considerado por muitos profissionais a melhor ferramenta para diagnóstico de SPM.

Além disso, existe o PSST (The premenstrual tension syndrome rating scales), que é uma escala de gravidade (nada, leve, moderado e grave) considerada efetiva no rastreamento de SPM, no entanto, com sua aplicação, deve-se descartar hipóteses de diagnóstico psiquiátricos.

Uma pesquisa realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em que foi verificado que o PSST é eficaz como ferramenta de rastreio do SPM e, ao ser comparado com o padrão-ouro do DRSP, apresentou sensibilidade de 79% e especificidade de 33% [7].

É usada também a classificação de acordo com os critérios diagnósticos do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) para SPM (Quadro 1). Assim como há a classificação segundo os critérios da DSM-5 (Quadro 2), para diagnosticar a TDMP, sendo a labilidade de humor e irritabilidade listadas em primeiro lugar, já que são sintomas mais comuns, incluindo também sintomas de estresse que devem estar presentes em escola, trabalho, nas atividades sociais e relacionamentos.

## Tratamento

O tratamento de pacientes com SPM é individualizado, o manejo inicial consiste em educação e orientação do paciente e familiares acerca da patologia e o tratamento deve incluir uma intervenção ao estilo de vida, em que a mulher seja incentivada a hábitos saudáveis, como alimentação equilibrada e prática de exercícios físicos. Ademais, o manejo inicial consiste em educação e orientação do paciente e familiares acerca da patologia.

A terapia cognitivo-comportamental é um tratamento não-farmacológico que tem se mostrado um grande aliado, ajudando

## Quadro 1. Critérios para o diagnóstico de síndrome pré-menstrual, de acordo com o ACOG.

- Presença de um ou mais sintomas afetivos ou somáticos durante os 5 dias antes da menstruação em cada 1 de 3 ciclos menstruais prévios.
  - Sintomas afetivos – Depressão, raiva, ansiedade, confusão, introversão
  - Sintomas somáticos – Mastalgia, distensão abdominal, cefaleia, edema das extremidades
- Sintomas aliviados pelo início da menstruação (sintomas aliviados em 4 dias do início da menstruação sem recorrência até pelo menos o dia 13 do ciclo)
- Sintomas presentes na ausência de qualquer terapia farmacológica, consumo de hormônios ou abuso de drogas ou álcool
- Sintomas ocorrem reprodutivamente durante 2 ciclos de registros prospectivos
- Paciente apresenta disfunção identificável do desempenho social ou econômico

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists.

## Quadro 2. Critérios para diagnóstico de transtorno disfórico pré-menstrual, de acordo com o DMS-5.

- A. Na maioria dos ciclos menstruais, pelo menos cinco sintomas devem estar presentes na semana final antes do início da menstruação e tornar-se *mínimos* ou ausentes na semana pós-menstrual
- B. Um (ou mais) dos seguintes sintomas deve estar presente
1. Labilidade afetiva acentuada (p. ex., mudança de humor; sentir-se repentinamente triste ou chorosa ou sensibilidade aumentada à rejeição)
  2. Irritabilidade ou raiva acentuadas ou aumento nos conflitos interpessoais
  3. Humor deprimido acentuado, sentimentos de desesperança ou pensamentos autodepreciativos
  4. Ansiedade acentuada, tensão e/ou sentimentos de estar nervosa ou no limite
- C. Um (ou mais) dos seguintes sintomas deve adicionalmente estar presente para atingir um total de *cinco* sintomas quando combinados com os sintomas do Critério B
1. Interesse diminuído pelas atividades habituais (p. ex., trabalho, escola, amigos, passatempos)
  2. Sentimento subjetivo de dificuldade em se concentrar
  3. Letargia, fadiga fácil ou falta de energia acentuada
  4. Alteração acentuada de apetite; comer em demasia; ou avidez por alimentos específicos
  5. Hipersonia ou insônia
  6. Sentir-se sobrecarregada ou fora de controle
  7. Sintomas físicos como sensibilidade ou inchaço das mamas, dor articular ou muscular, sensação de inchaço” ou ganho de peso
- D. Os sintomas estão associados a sofrimento clinicamente significativo ou a interferência no trabalho, na escola, em atividades sociais habituais ou relações com outras pessoas (p. ex., esquiva de atividades sociais; diminuição da produtividade e eficiência no trabalho, na escola ou em casa)
- E. A perturbação não é meramente uma exacerbação dos sintomas de outros transtornos, como transtorno depressivo maior, transtorno de pânico, transtorno depressivo persistente (distímia) ou um transtorno de personalidade (embora possa ser concomitante a qualquer um desses transtornos)
- F. O Critério A deve ser confirmado por avaliações prospectivas diárias durante pelo menos dois ciclos sintomáticos (**Nota:** O diagnóstico pode ser feito provisoriamente antes dessa confirmação)
- G. Os sintomas não são consequência dos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou de outra condição médica (p. ex., hipertireoidismo)

**Nota:** Os sintomas nos Critérios A-C devem ser satisfeitos para a maioria dos ciclos menstruais que ocorreram no ano precedente.

DSM-5, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (do inglês Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); TDPM, transtorno disfórico pré-menstrual.

Fonte: American Psychiatric Association.

a manejar a irritabilidade e a maneira de lidar com momentos de estresse. Enquanto isso, para o tratamento farmacológico, são seguidas duas linhas de tratamento: uma que influencia no sistema nervoso central e outra que suprime a ovulação. A primeira está relacionada, principalmente, com moduladores do neurotransmissor de serotonina, como benzodiazepínicos e antidepressivos serotoninérgicos; a segunda trata-se da supressão da ovulação utilizando anticoncepcionais orais combinados, danazol e agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.

## Revisão da literatura

Essa revisão busca na literatura por ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados e metanálises sobre tratamento farmacológico disponíveis para síndrome pré-menstrual e transtorno disfórico pré-menstrual publicados nos últimos 5 anos sem restrição de país ou idioma. Foi utilizado a base de dados eletrônica PubMed e utilizados os seguintes termos de busca: premenstrual syndrome"[MeSH Terms] OR premenstrual syndrome[Text Word].

Os artigos foram divididos em subgrupos de intervenções conforme a seguir amostrados:

### - *Zinco*

Dois artigos estudaram a relação entre a suplementação de zinco e os sintomas da SPM. O primeiro desses estudos[8] mostrou, após 12 semanas de suplementação de 30 mg de zinco por dia, que o score de qualidade de vida teve aumento no grupo intervenção, porém em comparação ao controle não houve diferença estatisticamente significativa. Esse estudo também mostrou aumento dos aspectos físicos da qualidade de vida e da qualidade do sono. Todavia, o tamanho pequeno da amostra (n=60), os critérios de seleção dos participantes e o tempo curto de duração do estudo impedem de chegar à mesma conclusão dos autores dos benefícios da suplementação de zinco.

O segundo estudo [9] comparou suplementação de 50 mg diárias de zinco com placebo (sacarose), mostrando redução dos

sintomas da SPM em ambos os grupos, porém maior redução dos sintomas no grupo intervenção. O estudo possui uma amostragem maior (n=142), entretanto os critérios de inclusão e exclusão carecem de mais clareza, o tempo de duração da pesquisa também não foi suficiente para determinar os riscos da ingestão do composto sulfato de zinco a longo prazo. Por fim, os autores concluíram que são necessários mais estudos para comprovação do efeito e da segurança da suplementação em longo prazo.

### **- Vitamina D**

Dois estudos avaliaram a relação da suplementação de vitamina D com a SPM. Um deles[10] avaliou o efeito da suplementação desta nos sintomas propriamente ditos, não encontrando diferença estatisticamente significativa entre grupos intervenção e placebo, enquanto que o outro estudo[11] estudou o efeito desta suplementação nos níveis séricos de marcadores inflamatórios (IL10- IL12), encontrando redução desses marcadores no grupo intervenção, porém sem estudar diretamente os sintomas da SPM ou a melhora de qualidade de vida das participantes.

### **- Contraceptivos orais**

Múltiplas estratégias de uso de contraceptivos orais combinados (COCs) tiveram suas eficácias estudadas para o tratamento tanto da SPM quanto do TDPM. Algumas opções possíveis e aqui a seguir citadas são o uso isolado de COC de forma intermitente ou contínua ou o uso associado de COC com antidepressivos.

Um dos estudos [12] encontrados pela busca sistemática compara a apresentação da síndrome pré-menstrual em mulheres em idade fértil com ciclos regulares que utilizam contracepção hormonal cíclica por meio de COCs sem drospirenona e mulheres que não utilizam nenhuma forma de contracepção hormonal. Foram analisadas avaliações diárias dos sintomas por meio da escala DRSP em mulheres que requisitaram participação ou foram randomizadas em um estudo para síndrome pré-menstrual, tendo uma coorte randomizada de 41 usando CHC e 211 não usando, e uma outra coorte das pessoas que requisitaram participação com 103 usando CHC e 387 não usando. Com relação aos resultados,

as diferenças foram pequenas na severidade dos sintomas da síndrome pré-menstrual entre as mulheres que utilizavam COC ou não, tendo menor probabilidade das mulheres que usam COC de se enquadrar nos critérios de síndrome pré-menstrual moderada a severa. No entanto, a janela mais sintomática e a resposta ao tratamento foram as mesmas em mulheres com síndrome pré-menstrual moderada a severa, independente do uso de COC.

Estudo duplo-cego, randomizado, de três braços e controlado por placebo [13], comparou placebo, dosagem intermitente de contraceptivos orais e dosagem contínua de contraceptivos para o tratamento de TDPM. A população do estudo foram 55 mulheres entre 18 e 40 anos, com disforia pré-menstrual confirmada prospectivamente, ciclos menstruais regulares, que não estivessem em tratamento psiquiátrico, as quais foram randomizadas para três meses de placebo, drospirenona/etinilestradiol intermitente administrado em um esquema 21-7 ou drospirenona/estradiol contínua após um mês de avaliação inicial. Com relação aos resultados deste estudo, todos os três grupos demonstraram reduções robustas semelhantes nos sintomas pré-menstruais ao longo do tempo, incluindo o grupo placebo, sem diferenças significativas na comparação entre uso contínuo e intermitente.

Outro estudo [14] comparou aumento de dose de antidepressivos já previamente utilizados pela paciente associado com contracepção oral combinada ou placebo no tratamento da exacerbação de sintomas depressivos no período pré-menstrual. Trinta e duas mulheres de 18 a 45 anos (ou 18 a 34 anos se tabagistas), com ciclos menstruais regulares nos últimos 6 meses, foram randomizadas para receber, além do aumento da dose do seu antidepressivo, ou drospirenona associada a etinilestradiol ou um placebo idêntico por 2 meses. 25 mulheres completaram o estudo, que não demonstrou eficácia na redução dos sintomas com o tratamento proposto.

### **- Antidepressivos**

Apenas um estudo correspondendo aos critérios de inclusão estudou o uso de antidepressivos para o tratamento dos sintomas de SPM, um ECR[15], duplo-cego, controlado por placebo, de três braços conduzido nos hospitais universitários de

Cairo e Benisuef, onde trezentas mulheres com SPM severa, entre 20 e 40 anos, com ciclo menstrual regular, foram randomizadas em três grupos. Grupo 1 recebeu fluoxetina oral 20 mg em conjunto com COC contendo drospirenona por 21 dias. Grupo 2 recebeu COC contendo drospirenona por 21 dias, em conjunto com placebo oral diário. Grupo 3 recebeu um placebo similar ao COC e placebo similar a fluoxetina oral. Foi requisitado que as mulheres seguissem esse tratamento por 6 meses, utilizando o DSRP para registrar os sintomas e possíveis efeitos colaterais como náusea, astenia, insônia, fadiga, sangramento irregular, dor no peito e diminuição da libido. Os resultados mostram que a adição de fluoxetina aos COC reduziu significativamente os escores de DRSP nos 5 dias que antecedem a menstruação e a diferença entre os escores da fase lútea e proliferativa quando comparado com os COC sozinhos. Aumentou a proporção de mulheres com melhora da síndrome pré-menstrual e melhora da severidade da SPM. Os mesmos resultados foram encontrados na comparação do COC versus placebo.

### **- Moduladores hormonais**

Alguns estudos testaram a eficácia de moduladores hormonais para a melhora dos sintomas da SPM e de sua forma mais agressiva (TDPM). O primeiro estudo[16] trata-se de um ECR, no qual é testada a Sepranolona (UC1010) – um antagonista esteróide modulador do receptor GABA(A) – como uma possibilidade de tratamento para redução dos sintomas da PMDD. Tinha-se por objetivo testar se a inibição da alopregnanolona, por meio do tratamento com Sepranolona (UC1010), durante o período pré-menstrual, poderia reduzir os sintomas do TDPM. Foram incluídas 152 mulheres e obtidos resultados promissores para UC1010 como um potencial tratamento para PMDD. O tamanho do efeito foi comparável ao dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs) e de COC contendo drospirenona. UC1010 foi bem tolerado e considerado seguro. A medida de resultado primário foi a soma de todos os 21 itens no DRSP. Os desfechos secundários foram a pontuação negativa de humor, ou seja, as classificações dos 4 principais sintomas em PMDD (raiva/irritabilidade, depressão, ansiedade e labilidade) e o grau de prejuízo (impacto na vida diária).



Outros dois estudos avaliaram a eficácia do acetato de ulipristal (UPA), um modulador seletivo do receptor de progesterona, no tratamento da TDPM. Um destes estudos [17] realizado com 95 mulheres evidenciou, após três ciclos com 28 dias, utilizando 5 mg/dia do UPA para o grupo tratamento, comparado ao grupo placebo, remissão total ou parcial de sintomas psiquiátricos em 85% das mulheres do grupo tratamento e teve-se uma melhora média de 41% no grupo do princípio ativo, no Diário de Gravidade dos Problemas, em comparação com 22% da melhora ocorrida no grupo placebo. Além disso, também foram observados para a subescala de sintomas depressivos de DRSP (42% em comparação com 22% do placebo). O segundo [18] ECR estudou 30 mulheres utilizando as mesmas doses de UPA por 3 meses contínuos ou placebo, relatando pontuações mais baixas no DRSP para o grupo UPA comparado com o placebo, embora a irritabilidade tenha sido pouco significativa ( $p = 0,055$ ). A resposta à UPA foi maior (93,3%) em comparação ao placebo (53,3%).

No entanto, se faz necessário mais estudos para elucidar o uso de acetato de ulipristal (UPA), uma vez que o tamanho da amostra foi pequeno em ambos os estudos citados.

### **- Demais fármacos**

Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego [19], realizado na Alemanha, objetivou-se mensurar o quão benéfico pode ser a ingestão diária de fosfatidilserina e de ácido fosfatídico por mulheres, entre 18-45 anos, com ciclos menstruais regulares e diagnosticadas com SPM. Foram randomizadas 40 mulheres para o grupo intervenção (400mg de fosfatidilserina e 400 mg de ácido fosfatídico) e o grupo controle (placebo) e foram acompanhadas por 4 ciclos, responderam à escala DRSP e realizaram coletas de saliva entre as fases folicular e lútea e coletas de sangue em 5 visitas locais com registro de pressão arterial (PA) e índice de massa corporal (IMC).

Os resultados mostraram melhora dos sintomas da SPM no grupo intervenção. Além disso, as mulheres tratadas também relataram melhoras em sintomas físicos e depressivos. Ademais, no que se refere a marcadores bioquímicos, apenas o

cortisol mostrou diferença significativa entre os grupos - sendo consideravelmente menor ao término do último ciclo no grupo intervenção em relação ao grupo placebo. Todavia, é válido ressaltar que no grupo placebo o cortisol inclusive aumentou seus níveis séricos.

## Conclusão

A SPM e a TDPM são patologias que interferem na vida de muitas mulheres, acarretando adversidades que prejudicam significativamente suas atividades cotidianas. Assim, busca-se por alternativas de tratamento que melhorem a qualidade de vida de pacientes que sofrem com esses distúrbios.

O presente trabalho conclui, dessa forma, que muitas das intervenções têm potencial para se tornarem possíveis tratamentos ou terapias auxiliares na redução dos sintomas da SPM e TDPM. Entretanto, muitos dos tratamentos carecem de mais estudos para comprovar sua eficácia. Algumas terapias como a suplementação de zinco, acetato de ulipristal e sepranolona mostraram resultados promissores, porém necessitam de mais estudos para serem opções comprovadas de tratamento. Outras terapias como a fosfatidilserina e ácido fosfatídico mostraram resultados bastante expressivos e são candidatas a serem incorporadas no tratamento de SPM e TDPM nos próximos anos. Estudos anteriores sobre o uso de antidepressivos demonstraram eficácia nos sintomas da SPM, mas nos critérios de inclusão dessa revisão constam artigos que foram publicados em até 5 anos, incluindo assim, somente um artigo sobre o tema. No que concerne aos estudos sobre vitamina D analisados, os resultados não foram satisfatórios para o tratamento sintomático da SPM. Com relação aos resultados dos artigos analisados sobre o uso de COC nos sintomas da SPM, foram encontrados reduções semelhantes ao uso do placebo, demonstrando um efeito placebo consistente, como já havia sido documentado em diversos estudos, onde o placebo tem um efeito significativo em transtornos psiquiátricos no geral.

Em relação à fosfatidilserina e de ácido fosfatídico, observou-se uma considerável melhora sintomática entre as participantes que receberam os compostos ativos - fato que foi

exposto pelo questionário DRSP e por marcadores bioquímicos, como o cortisol. Assim, depreende-se o potencial terapêutico possível para as pacientes que sofrem de SPM e de PMDD. Todavia, mais ensaios clínicos são necessários, uma vez que observa-se uma carência de dados científicos acerca de uma patologia com um alto grau de prevalência. Isto é, sabe-se que a saúde da mulher, historicamente, nem sempre teve a devida importância, condição essa que possivelmente corrobora com a falta de dados sobre o tema.

## Referências

1. Heidari H, Amani R, Feizi A, Askari G, Kohan S, Tavasoli P. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2019;9(1):14939.
2. Martins-Costa, Sérgio. Rotinas em Obstetrícia. 7 ed. Artmed, 2017 - Porto Alegre.
3. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPMMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health.* 2011.
4. Petta, C.A., Osis, MJD, de Padua, K.S., Bahamondes, L. Makuch, M.Y. Premenstrual Syndrome as Reported by Brazilian Women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2010; 108, 40-3.
5. Epidemiology and pathogenesis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder Authors: Kimberly A Yonkers, MD, Robert F Casper, MD Section Editors: Robert L Barbieri, MD, William F Crowley, Jr, MD Deputy Editor: Kathryn A Martin, MD All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Aug 2021. | This topic last updated: May 26, 2021.
6. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria,

measurement and trial design of the premenstrual disorders: The ISPMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health*. 2011 Feb;14(1):13-21.

7. Henz A. Premenstrual syndrome diagnosis: a comparative study between Problems Intensity Daily Record of Severity Problems (DRSP) and The Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST) [Internet; dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016 [capturado em 30 nov. 2016]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/139773>.

8. Jafari F, Tarrahi MJ, Farhang A, Amani R. Effect of zinc supplementation on quality of life and sleep quality in young women with premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Sep;302(3):657-664.

9. Siahbazi S, Behboudi-Gandevani S, Moghaddam-Banaem L, Montazeri A. Effect of zinc sulfate supplementation on premenstrual syndrome and health-related quality of life: Clinical randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(5):887-94.

10. Abdollahi R, Abiri B, Sarbakhsh P, Kashanian M, Vafa M. The Effect of Vitamin D Supplement Consumption on Premenstrual Syndrome in Vitamin D-Deficient Young Girls: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Complement Med Res*. 2019;26(5):336-42.

11. Heidari H, Amani R, Feizi A, Askari G, Kohan S, Tavasoli P. Vitamin D Supplementation for Premenstrual Syndrome-Related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):14939.

12. Yonkers KA, Cameron B, Gueorguieva R, Altemus M, Kornstein SG. The Influence of Cyclic Hormonal Contraception on Expression of Premenstrual Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(4):321-8.

13. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, Schmidt PJ, Rubinow DR. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: Results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017;34(10):908-17.

14. Peters W, Freeman MP, Kim S, Cohen LS, Joffe H. Treatment of Premenstrual Breakthrough of Depression With Adjunctive Oral Contraceptive Pills Compared With Placebo. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(5):609-14.
15. Shehata NAA, Moety G, El Wahed HAA, Fahim AS, Katta MA, Hussein GK. Does Adding Fluoxetine to Combined Oral Contraceptives Containing Drospirenone Improve the Management of Severe Premenstrual Syndrome? A 6-Month Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Three-Arm Trial. *Reprod Sci.* 2020;27(2):743-50.
16. Bixo M, Ekberg K, Poromaa IS, Hirschberg AL, Jonasson AF, Andréén L, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABA(A) receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)-A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;80:46-55.
17. Comasco E, Kopp Kallner H, Bixo M, Hirschberg AL, Nyback S, de Grauw H, Epperson CN, Sundström-Poromaa I. Ulipristal Acetate for Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 2021 Mar 1;178(3):256-265. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030286. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33297719.
18. Kaltsouni E, Fisher PM, Dubol M, Hustad S, Lanzenberger R, Frokjaer VG, et al. Brain reactivity during aggressive response in women with premenstrual dysphoric disorder treated with a selective progesterone receptor modulator. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46(8):1460-7.
19. Schmidt K, Weber N, Steiner M, Meyer N, Dubberke A, Rutenberg D, Hellhammer J. A lecithin phosphatidylserine and phosphatidic acid complex (PAS) reduces symptoms of the premenstrual syndrome (PMS): Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;24:22-30.

## Tratamentos do vaginismo: uma revisão da literatura

*Danielle Mattos Pereira  
Eduardo Stürmer da Silva  
Milena Nunes Pinto  
Ricardo Horn Oliveira  
Leticia Zanotelli Fernandes  
Janete Vettorazzi*

Classicamente, o vaginismo era definido estritamente como um transtorno caracterizado pela contração involuntária dos músculos da vagina que acaba dificultando ou até mesmo impossibilitando a relação sexual. Nas últimas décadas, alguns estudos que usaram essa definição de vaginismo não encontraram reais evidências da ocorrência obrigatória de um espasmo muscular vaginal (11). Hoje, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, em sua versão mais recente (DSM-5), define vaginismo como um Transtorno de Dor Gênero-Pélvica/Penetração (DGPP), classificação que também inclui dispareunia (45). Medo, ansiedade e pânico podem ou não se manifestar conjuntamente a essa condição (11).

As estimativas de prevalência ficam em torno de 5-17% (3), embora não tenham sido realizados estudos epidemiológicos de grande escala, o que gera discrepâncias nos números. Enquanto alguns autores afirmam que se trata de uma condição rara, outros (como Simons e Carey, 6) alegam que o vaginismo é um transtorno sexual extremamente prevalente entre as mulheres (22).

Ao realizarmos essa revisão de literatura, procuramos captar e resumir o que há de mais relevante no que diz respeito ao vaginismo. O foco principal da revisão foi o tratamento dessa patologia e suas aplicações no Sistema Único de Saúde (SUS), dando atenção à comparação entre os tratamentos clássicos e as formas

menos tradicionais. Por fim, objetivou-se criar um possível modelo de atendimento para as participantes em um contexto de SUS.

## Diagnóstico

Esse transtorno já contou com diversos métodos de diagnóstico ao longo dos anos, não existindo consenso em relação ao papel da contração muscular na confirmação de vaginismo e nem sobre quais músculos estariam envolvidos, além de não existir um protocolo de diagnóstico empírico e padronizado para avaliar o espasmo muscular vaginal (11). Tem-se, nos dias de hoje, a confirmação de DGPP na presença de um ou mais dos sintomas a seguir por mais de seis meses: importante dificuldade de penetração vaginal durante a relação sexual, dor na região vulvovaginal/pélvica durante a relação sexual, ansiedade/medo de sentir dor na região vulvovaginal/pélvica durante a penetração, contração dos músculos da pelve durante uma tentativa de penetração (45).

Os critérios adicionais são similares àqueles presentes em outras disfunções sexuais: os sintomas não serem explicados por outro distúrbio não-sexual e causarem sofrimento e problemas de relacionamento significativos, além de não serem atribuídos a efeitos de alguma substância ou condição médica (33).

## Classificação

Quanto à classificação, Lamont, JA. propôs, em 1978, uma divisão em quatro graus, baseando-se no exame ginecológico e na história apresentada pela paciente (1):

- grau 1: paciente é capaz de relaxar para o exame pélvico;
- grau 2: paciente não é capaz de relaxar para o exame pélvico;
- grau 3: paciente recua com a tentativa de exame pélvico; há a elevação das nádegas;
- grau 4: paciente recua com vigor durante tentativa de exame pélvico, aduzindo as coxas e movimentando-se para trás.

Há, ainda, a definição de “grau 5”, elaborada por Pacik, PT., na qual é descrita a forma mais severa de vaginismo. Nesse último nível, a paciente recua vigorosamente em tentativa de exame pélvico, apresentando uma ou mais das seguintes manifestações: palpitação, hiperventilação, transpiração, tremor, grito, histeria, desejo de pular da maca/cama, sentimento de inconsciência, náusea, êmese, desejo de atacar o profissional de saúde, entre outras (25).

Não obstante, o DSM-V2 traz também a classificação de vaginismo em dois subtipos: ao longo da vida (quando a perturbação esteve presente desde que a mulher se tornou sexualmente ativa) e adquirido (quando a perturbação iniciou depois de um período de função sexual relativamente normal) (2). Pode-se, ainda, enquadrar o transtorno em leve, moderado e grave, dependendo de quanto sofrimento a condição causa na paciente (2).

## Metodologia

A fim de coletar os artigos que iriam compor a base de dados desta revisão de literatura, buscou-se produções bibliográficas em algumas plataformas - são elas: PubMed®, MEDLINE®, LILACS®, Portal de Periódicos CAPES® e Google Scholar®. Inicialmente, pesquisou-se por artigos que foram publicados a partir do ano de 2010 nas línguas portuguesa e inglesa. Logo após, abriu-se uma exceção para algumas poucas produções divulgadas antes dessa data, apenas para fins de coleta de artigos com dados epidemiológicos e de classificação.

Ainda na procura de produções científicas, selecionamos os textos de acordo com algumas palavras/locuções chaves que foram utilizadas nas pesquisas efetuadas. São elas: “vaginismus”, “vaginismus treatment”, “vaginismus epidemiology”, “vaginismus review”, “vaginismus diagnosis”, “vaginismus case report”. Utilizamos estudos com ensaios clínicos, relatos de caso, estudos transversais e outros formatos de artigo.



## Resultados

Um dos maiores problemas subjacentes à implementação de diretrizes padronizadas para o tratamento de vaginismo é a já mencionada imprecisão do termo, decorrente em grande parte do fato de o diagnóstico ser realizado a partir de um agrupamento de sintomas, o que destoia da prática médica tradicional, como já pontuado por Thomas Insel, ex-diretor do National Institute of Mental Health (37) (inclusive, a revisão da literatura realizada por Reissing et al em 1999, cujo título “O vaginismo existe?”(4) questiona a própria existência da doença). A falta de consenso em torno de uma definição específica, sinais e sintomas patognomônicos e, conseqüentemente, de uma concordância em relação a o que constitui um quadro clínico de vaginismo tem ramificações extensas: dificulta a pesquisa orientada para o esclarecimento de uma etiologia específica e para o descobrimento de tratamentos eficientes e acessíveis. Em função disso, uma ampla gama de condutas já foi e ainda é estudada (11), variando desde práticas fundamentadas na concepção de vaginismo como uma condição primariamente psicossomática (como psicoterapia de diversas vertentes e hipnotismo) a tratamentos que agem quase que exclusivamente sobre processos biológicos e mecânicos (fisioterapia da região pélvica, tratamentos farmacológicos, dilatação e intervenção cirúrgica, embora a última tenha caído em desuso). A associação de diferentes formas de tratamento também se mostrou eficiente em alguns casos.

Dada essa conjuntura, a busca por um tratamento adequado é realizada de forma multidisciplinar, com intervenções de diversas áreas tendo obtido resultados positivos. Nessa seção do texto, discorreremos acerca de diversos estudos que analisaram a eficácia dessa variada série de condutas a fim de esclarecer quais são hoje as medidas mais acessíveis e eficazes na diminuição ou eliminação de sintomas.

### - *Psicoterapia*

A primeira linha mencionada, psicoterapia, hipnose e outras intervenções de saúde mental, sofreu muitas alterações nas

últimas décadas. Na década de 70, durante a re-popularização da concepção de doenças mentais como primariamente biológicas em sua natureza (37), ocorreu uma guinada em direção ao uso de terapia cognitivo-comportamental (TCC) como principal prática terapêutica no tratamento de vaginismo (11). Isso ocorreu em detrimento da utilização de terapia psicanalítica, uma vez que se observou que o tratamento do transtorno, quando orientado pelas práticas de TCC, era mais eficiente e mais simples de ser realizado. Tendo sua base teórica orientada primariamente à resolução de problemas (diferentemente de práticas humanistas (30) e psicanalíticas (24), por exemplo), a TCC, sendo da linhagem de técnicas baseadas em evidências (21), utiliza técnicas de raciocínio hoje muito associadas à medicina (16) para a investigação da doença e determinação de tratamento. No caso do vaginismo, o tratamento inclui educação sexual, exercícios de relaxamento, exposição gradual e terapia cognitiva (8). A utilização de intervenções nessa área é estruturada pela concepção teórica de vaginismo como sendo causado por, entre outras coisas, medo ou aversão a relações sexuais possivelmente enraizado em casos de abuso, trauma ou normas sociais em relação a sexo em diferentes culturas, tanto societárias quanto familiares (9). Nota-se que a utilização de psicoterapia como conduta única de tratamento demonstra melhores resultados em casos menos graves, enquanto em casos mais severos normalmente se mostra necessário algum outro tipo de intervenção associada a fim de se obter uma reversão completa do quadro (11).

### **- Fisioterapia**

A abordagem fisioterápica apresentou alguns dos resultados mais universalmente positivos entre mulheres com vaginismo (15), sendo que diversas modalidades de tratamentos podem ser aplicadas, como exercícios de Kegel, exercícios de relaxamento por respiração, biofeedback, movimentos com as mãos e dedos (do profissional, parceiro, ou da própria paciente) e uso de dilatadores (20, 31, 41, 45). O sucesso parece explicado não somente por reversão dos processos orgânicos do assoalho pélvico que resultam em contração excessiva e dor (35), mas também por estabelecer uma associação saudável entre a mulher e sua sexualidade, fazendo-se uso de sessões educativas sobre a

anatomia da vulva e da vagina e sobre a fisiologia do ato sexual (20). Essa abordagem se mostrou importante no enfrentamento do pânico relacionado à penetração, um dos sintomas centrais da doença.

Apesar de ser uma grande aliada no tratamento, percebemos uma falta de ensaios clínicos randomizados de larga escala que buscassem comprovar os benefícios da fisioterapia como tratamento exclusivo do vaginismo. Em ensaio clínico randomizado de 2018 (39) foi encontrado melhores resultados para o tratamento com fisioterapia (método combinado de: educação sobre anatomia, massageamento da região perineal, exercícios respiratórios e inserção dos dedos na vagina), quando comparado ao tratamento com toxina botulínica, que vem sendo testado e será abordado posteriormente nessa revisão.

### **- Procedimentos**

Na última década, um dos procedimentos mais explorados no tratamento do vaginismo vem sendo a aplicação de neurotoxina botulínica (BoNT) na musculatura da parede vaginal. Além da função paralítica que pode inibir as contrações involuntárias da musculatura pélvica, a BoNT também apresentou resultados no controle da dor neuropática (32) e, com isso, justifica-se seu uso experimental no tratamento das disfunções sexuais com dor. Assim como os demais tratamentos encontrados, há uma carência de ensaios clínicos randomizados em larga escala que elucidem o papel dessa intervenção no tratamento do vaginismo. Um ensaio clínico não controlado feito em 2017 (31) com uma grande coorte de 241 mulheres, muitas com tentativas de tratamento fracassadas, obteve bons resultados (71% realizaram relação sexual penetrativa sem dor) no uso conjunto da BoNT (2 aplicações de 50U) sob sedação, injeção de anestésico e de dilatação com uso de dilatadores imediatamente no pós procedimento e após a alta para casa por até um ano. Outro ensaio clínico randomizado já apresentado anteriormente (39), realizado em 2018 com 74 mulheres diagnosticadas com vaginismo grau III, comparou o uso isolado da BoNT (150 à 400U) com o tratamento fisioterápico, sendo que os resultados favoreceram a fisioterapia.

Além da neurotoxina botulínica, diversos outros procedimentos foram experimentados ao longo da história do tratamento das disfunções sexuais, incluindo cirurgias invasivas como himenotomia e episiotomia. Esses métodos, atualmente, são reservados para casos em que é confirmado a presença de rigidez do hímen como causa de dor, e não parecem beneficiar a grande maioria das mulheres com vaginismo (5). Outras novas intervenções surgiram na tentativa de tratar essa condição, sendo que um relato de caso publicado na Revista Brasileira de Anestesiologia em 2017, apresentou uma paciente com vaginismo tratada com infiltração do nervo pudendo e radiofrequência fracionada, mas o sucesso do tratamento foi somente parcial, com persistência da dor limitada ao fundo vaginal. No 13º mês pós-procedimento, a intervenção foi repetida por intensificação dos sintomas, com sucesso (27). Adicionalmente, um ensaio clínico piloto de 2020 (42) avaliou 15 mulheres diagnosticadas com vaginismo, tratadas por meio de bloqueio do plano do eretor da espinha (ESPB), técnica que consiste em injeções de anestésico local guiadas por ultrassom profundamente aos eretores da espinha (40). O ESPB foi combinado com dilatação vaginal progressiva com uso de dilatadores, e obteve sucesso de 73% após a primeira aplicação e 93% após a segunda aplicação. Contudo, devido à pequena amostra do estudo, não é possível determinar a eficácia do método sem informações adicionais.

## Discussão

Essa revisão da literatura sobre os tratamentos do vaginismo levantou algumas questões a serem aprofundadas no que diz respeito à falta de consenso sobre a definição da doença, aos parâmetros de sucesso do tratamento, à qualidade das evidências encontradas, à viabilidade de reprodução dos resultados no contexto sócio-econômico do sistema de saúde brasileiro e ao desenvolvimento de um plano de tratamento eficaz e flexível.

### *Dificuldades acerca da definição do vaginismo*

Como antes apresentado, a definição do vaginismo enquanto disfunção sexual sofreu diversas modificações no último século, o que parece ser consequência de um conjunto de fatores. Primeiramente,

Tabela 1. Revisão dos achados em estudos sobre o tratamento do vaginismo, de 2011 a 2021.

Autor (ano)	Delineamento do estudo	Amostra (n)	Método diagnóstico	Avaliação da severidade (Lamont)	Tratamento (n)	Desfecho primário	Taxa de desistência	Resultado	Seguimento
Reza Pourbozain & Zeynab Bahrami Ehsan (2011)	relato de caso	1	já estabelecido no momento do estudo	não	técnica de relaxamento por uma semana, seguida de hipnoterapia e transe positivo	relação sexual penetrativa	não se aplica	sucesso	3 meses, sucesso mantido
Harish <i>et al.</i> (2011)	relato de caso	1	já estabelecido no momento do estudo	não	5 sessões de terapia sexual (modelo de Keith Havnton), além de exercícios de Kegel, dilatação vaginal com inserção dos dedos, e uso de anestesia local com gel de lidocaina (5%). Pareado com prescrição de Escitalopram 10mg.	relação sexual penetrativa sem dor	não se aplica	sucesso	9 meses, paciente pode cessar o uso do anestésico e dos antidepressivos
Ravising <i>et al.</i> (2013)	estudo transversal retrospectivo	49	já estabelecido no momento do estudo	não	sessão educativa, biofeedback, exercícios de fisioterapia com método "stop", uso de dilatares (média 29 sessões)	relação sexual penetrativa	não informado	sucesso de 100%	não informado
Ter Kuala <i>et al.</i> (2013)	ensaio clínico randomizado	70	questionário padronizado e exame ginecológico	não	3 sessões de 2 horas de terapia expostiva assistida por terapeuta, em hospital	relação sexual penetrativa	10%	sucesso de: 88,6% no grupo intervenção 0% no grupo controle	3 meses, sucesso mantido
Zaraki <i>et al.</i> (2017)	estudo piloto randomizado	77	DSM-IV-TR	não	10 sessões guiadas de autoajuda, pela internet	relação sexual penetrativa	31,17%	sucesso de: 34,48% no grupo intervenção 20,69% no grupo controle	6 meses, dados pouco confiáveis por perda de amostra
Pacik <i>et al.</i> (2017)	ensaio clínico não controlado	241	questionário padronizado, FSFI, consulta online	sim, sem estratificação para a análise dos resultados	aplicação de toxina botulínica e bupivacaína; uso de dilatares sob anestesia e no pós-procedimento, com aconselhamento em grupo	relação sexual penetrativa sem dor	não informado	71% coito sem dor 97,2% coito em um ano	mínimo de um mo, sem informação de mudança em resultados
Carvalho <i>et al.</i> (2017)	relato de caso	1	exame ginecológico	não	radiofreqüência fracionada e infiltração de ropivacaína e acetado de metilprednisolona	cessação dos sintomas	não se aplica	sucesso parcial, diminuição da intensidade dos sintomas	13 meses, procedimento realizado novamente após por recidiva dos sintomas
Yaraghi <i>et al.</i> (2018)	ensaio clínico randomizado	74	DSM-V	sim, pacientes somente com grau 3 ou 4	aplicação de toxina botulínica (intervenção) comparado com fisioterapia (controle)	"relação sexual bem-sucedida"	21,22%	sucesso de: 66,67% no grupo intervenção 92,86% no grupo controle	não informado
Zarab <i>et al.</i> (2019)	série de relatos de casos	caso 01 caso 02 caso 03 caso 04	exame ginecológico já estabelecido história sexual história sexual	não	terapia cognitivo-comportamental individual e em família terapia cognitivo-comportamental individual e em casal terapia cognitivo-comportamental individual e em casal terapia cognitivo-comportamental individual	gravidez vida sexual satisfatória relação sexual penetrativa cessação do pânico sexual	não se aplica	sucesso sucesso sucesso sucesso parcial	não informado
Boksis Mahabid & Bostani Khalaei Zahra. (2019)	série de relatos de casos	6	não especificado	não	4-6 sessões de 45-60 minutos de psicoterapia em casal	relação sexual penetrativa	0%	sucesso de 83,33%	4 semanas, sucesso mantido
Aylan <i>et al.</i> (2020)	ensaio clínico randomizado	62	avaliação psiquiátrica, exame ginecológico, FSFI	sim (Lamont & Pacik), pacientes somente com grau 2 ou maior	dilatação com uso dos dedos (FTG) comparada com dilatação com uso de dilatares de vidro (DTG)	relação sexual penetrativa sem dor	15,62% FTG 43,33% DTG	sucesso de: 84,27% com dilatares 56,67% com dedos	não informado
Yilmaz <i>et al.</i> (2020)	estudo piloto não controlado	15	descrição de impossibilidade de relação sexual por dor	sim (Lamont-Pacik), sem estratificação para análise dos resultados	bloqueio do plano do ereter da espinha, seguida de dilatação progressiva com dilatares de plástico	relação sexual penetrativa	0%	sucesso inicial de 73,33% 4 pacientes necessitaram de reintervenção, 3 destas com sucesso	não informado
Sevil Kiremitli & Tunay Kiremitli. (2021)	ensaio clínico não controlado	91	DSM-V, FSFI	sim, com estratificação para análise dos resultados	4 sessões com ginecologista, exercícios de Kegel e exercícios de respiração; dilatação com os dedos, mídias informativas sobre masturbação e posições sexuais (91) sessões extras com uso de dilatares de silicone	relação sexual penetrativa sem dor	2,20%	grau 1 = 100% grau 2 = 95,2% grau 3 = 92,1% grau 4 = 92% total = 93,4%	12 semanas pós-coito, mudanças somente nos desfechos secundários (FSFI)

existe uma lacuna na comunidade médica na área de distúrbios sexuais, mais notável ao falarmos de distúrbios femininos, reflexo tanto da pouca importância dada à saúde sexual como marcador da qualidade de vida, quanto do conservadorismo que por tanto tempo travancou a existência de espaços para pesquisas sobre o assunto.

A inexatidão da etiologia única do vaginismo também prejudica o estabelecimento de uma definição clara. Os fatores etiológicos podem ser divididos entre biológicos, psicológicos e relacionais, e frequentemente coexistem (33). Normalmente, mulheres com DGPP têm maior probabilidade de possuírem um histórico de abuso físico, sexual ou emocional (28). Junto a isso, existe também a hipótese de que há uma desregulação do sistema nervoso central induzida por estresse, causando o aumento da percepção da dor, sintoma importante da DGPP. Essa hipervigilância somática junto com a dor, o medo e pensamentos negativos relacionados a experiências sexuais prévias levam a um padrão de evitação da penetração (33). O contexto cultural e religioso tem papel importante nessa desregulação, sendo que em sociedades nas quais a virgindade é abertamente valorizada e o sexo é assunto evitado, quando não proibido, as taxas de vaginismo se acentuam, e o tratamento se torna mais complicado (34).

Assim, torna-se mais transparente a necessidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas completas, que levem em consideração os diversos aspectos, aqui mencionados, envolvidos no desenvolvimento do vaginismo.

### ***Parâmetros de um tratamento bem sucedido***

Outro ponto a ser problematizado é o uso da ocorrência de relação sexual penetrativa como desfecho primário em artigos que analisam o tema. Ter sido possível a penetração não exclui a existência de dor e não indica aumento da qualidade de vida da mulher em tratamento. A satisfação sexual em mulheres é complexa, e determinar melhora dos padrões que a compõem requerem conjunto de instrumentos bem aplicados, principalmente em mulheres com vaginismo, em que a dor e a incapacidade de realizar penetração são acompanhadas por sentimentos de pânico e nojo da própria genitália e da autoexploração (14).

Uma das soluções para a necessidade de um método objetivo de medição de qualidade sexual em mulheres, foi o desenvolvimento do Female Sexual Function Index (FSFI), um questionário composto por 19 questões divididas em quatro esferas (Desejo, Excitação, Lubrificação, Orgasmo, Satisfação, Desconforto/Dor), gerando uma escala mais completa para a avaliação da função sexual (7). Uma parte dos estudos revisados utilizou a comparação dos resultados do FSFI como desfecho secundário (29, 39, 41, 45), o que gerou resultados mais completos, com os quais foi possível perceber que tratamentos combinados, que focam tanto nas questões fisiológicas quanto nos valores sexuais de cada mulher, conseguem repercussões positivas em mais esferas.

### ***Qualidade das evidências***

Como já mencionado, há uma falta de ensaios clínicos randomizados duplo-cego feitos em larga escala que forneçam evidências confiáveis sobre o tratamento das disfunções sexuais em geral e especificamente sobre o vaginismo.

Quanto à fisioterapia, a maioria das informações disponíveis associaram exercícios fisioterápicos com outras medidas multidisciplinares (13, 31, 45), o que dificulta a conclusão definitiva de que a fisioterapia por si só é o melhor tratamento do vaginismo. Assim como os artigos sobre aplicação de BoNT, que não geram resultados irrefutáveis mas demonstram que a neurotoxina botulínica parece ser uma opção promissora para o tratamento do vaginismo, principalmente em casos refratários e quando aliada a outras terapêuticas que objetivem intervir nos sintomas psicológicos da doença.

### ***Reprodução dos resultados no SUS***

Assim como o contexto cultural tem influência no desenvolvimento do vaginismo, o contexto sócio-econômico dita quais técnicas de tratamento podem ser realisticamente utilizadas em grande escala. A grande maioria dos estudos aqui revisados não foi desenvolvida no Brasil e, com isso, é necessário levar em consideração as dificuldades impostas pelo cenário em que as mulheres brasileiras e suas parcerias muitas vezes se encontram.

Procedimentos como a injeção de neurotoxina botulínica (31, 39), a radiofrequência pulsada (27) e o ESPB (42), além de representarem mais riscos por serem invasivos, são financeiramente custosos ao sistema de saúde e, em um país onde o atendimento é garantia universal, a aplicabilidade generalizada desses tratamentos não é viável. Tais procedimentos, portanto, são boas opções para mulheres com vaginismo refratário a esquemas iniciais, que normalmente apresentam formas mais graves de disfunção (45). Atenção especial também deve ser dada ao fato de o ensaio clínico de 2017 (31) realizar a aplicação da BoNT nas participantes sob sedação, o que vai de encontro com a valorização do consentimento da paciente, passo importante para a superação do medo da penetração (20).

Por outro lado, em mulheres com vaginismo de grau leve a moderado, a melhor opção terapêutica parece ser a associação de abordagens de diferentes modalidades, sem necessidade de métodos invasivos, e valorizando alguns pontos cruciais: o autoconhecimento da mulher sobre sua sexualidade, com sessões informativas sobre anatomia e fisiologia, e sessões de autoexploração íntima; o envolvimento do(a) parceiro(a) nos passos do tratamento; o foco na saúde psicológica, lidando com os sentimentos de nojo e pânico, quando presentes; e as técnicas de dessensibilização gradual.

## **Conclusão**

O vaginismo é sabidamente um transtorno que afeta a qualidade de vida de diversas mulheres, mas que tem resolução. Para avaliar os tratamentos para tal condição, é essencial levar em consideração marcadores além de somente a ocorrência (ou não) da relação sexual, como a existência de dor no momento da penetração e a cessação de ansiedade e/ou pânico em torno do sexo. Concluiu-se que o modelo de tratamento mais efetivo é o multimodal - aquele que aborda a condição de maneira ampla e flexível, levando em consideração a realidade socioeconômica e cultural com manejo multiprofissional, sendo que mais estudos bem aplicados são necessários para a elucidação definitiva do melhor tratamento.



## Referências

1. Lamont, J. A. 1978. "Vaginismus." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 131 (6): 633–36.
2. American Psychiatric Association, and American Psychiatric Association. Task Force on Nomenclature and Statistics. 1980. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
3. Spector, I. P., and M. P. Carey. 1990. "Incidence and Prevalence of the Sexual Dysfunctions: A Critical Review of the Empirical Literature." *Archives of Sexual Behavior* 19 (4): 389–408.
4. Reissing, E. D., Y. M. Binik, S. Khalifé. 1999. "Does Vaginismus Exist? A Critical Review of the Literature." *Journal of Nervous and Mental Disease* 187 (5): 261–74.
5. Katz, Ditzia, and Ross Lynn Tabisel. 2001. "Is Surgery the Answer to Vaginismus?" *Obstetrics & Gynecology* 97 (4): S27.
6. Simons, J. S., and M. P. Carey. 2001. "Prevalence of Sexual Dysfunctions: Results from a Decade of Research." *Archives of Sexual Behavior* 30 (2): 177–219.
7. Hentschel, Heitor, Daniele Lima Alberton, Edison Capp, José Roberto Goldim, and Eduardo Pandolfi Passos. 2007. "Validação Do Female Sexual Function Index (FSFI) Para Uso Em Língua Portuguesa." *Revista HCPA*. Porto Alegre. Vol. 27, N. 1 (2007), P. 10-14. <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/164528>.
8. Kuile, Moniek M. ter, Jacques J. D. M. van Lankveld, Ellen de Groot, Reinhilde Melles, Janneke Neffs, and Maartje Zandbergen. 2007. "Cognitive-Behavioral Therapy for Women with Lifelong Vaginismus: Process and Prognostic Factors." *Behaviour Research and Therapy* 45 (2): 359–73.
9. Van Lankveld, Jacques J. D. M., Michal Granot, Willibrord C. M. Weijmar Schultz, Yitzchak M. Binik, Ursula Wesselmann, Caroline F. Pukall, Nina Bohm-Starke, and Chahin Achtrari. 2010. "Women's Sexual Pain Disorders." *The Journal of Sexual Medicine* 7 (1, Part 2): 615–31.
10. Binik, Yitzchak M. 2010. "The DSM Diagnostic Criteria for Vaginismus." *Archives of Sexual Behavior* 39 (2): 278–91.
11. Lahaie, Marie-Andrée, Stéphanie C. Boyer, Rhonda Amsel, Samir Khalifé, and Yitzchak M. Binik. 2010. "Vaginismus: A Review of the Literature on the Classification/ Diagnosis, Etiology and Treatment." *Women's Health* 6 (5): 705–19.
12. Pourhosein, Reza, and Zeynab Bahrami Ehsan. 2011. "Using Hypnosis in a Case of Vaginismus: A Case Report." *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 15 (January): 3886–89.
13. Harish, Thippeswamy, Krishnaprasad Muliya, and Pratima Murthy. 2011. "Successful Management of Vaginismus: An Eclectic Approach." *Indian Journal of Psychiatry* 53 (2): 154–55.
14. Fageeh, Wafa M. K. 2011. "Different Treatment Modalities for Refractory Vaginismus in Western Saudi Arabia." *The Journal of Sexual Medicine* 8 (6): 1735–39.
15. Reissing, Elke D. 2012. "Consultation and Treatment History and Causal Attributions in an Online Sample of Women with Lifelong and Acquired Vaginismus." *The Journal of Sexual Medicine* 9 (1): 251–58.

16. Patel, V. L., J. F. Arocha, and J. Zhang. 2012. "Medical Reasoning and Thinking". <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199734689.013.0037>.
17. Basson, Rosemary. 2012. "The Recurrent Pain and Sexual Sequelae of Provoked Vestibulodynia: A Perpetuating Cycle." *Journal of Sexual Medicine* 9 (8): 2077–92.
18. Both, Stephanie, Rik van Lunsen, Philomeen Weijnenborg, and Ellen Laan. 2012. "A New Device for Simultaneous Measurement of Pelvic Floor Muscle Activity and Vaginal Blood Flow: A Test in a Nonclinical Sample." *The Journal of Sexual Medicine* 9 (11): 2888–2902.
19. Melnik, Tamara, Keith Hawton, and Hugh McGuire. 2012. "Interventions for Vaginismus." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12 (December): CD001760.
20. Reissing, Elke D., Heather L. Armstrong, and Caroline Allen. 2013. "Pelvic Floor Physical Therapy for Lifelong Vaginismus: A Retrospective Chart Review and Interview Study." *Journal of Sex & Marital Therapy* 39 (4): 306–20.
21. Hofmann, Stefan G., Gordon J. G. Asmundson, and Aaron T. Beck. 2013. "The Science of Cognitive Therapy." *Behavior Therapy* 44 (2): 199–212.
22. Cherner, Rebecca A., and Elke D. Reissing. 2013. "A Comparative Study of Sexual Function, Behavior, and Cognitions of Women with Lifelong Vaginismus." *Archives of Sexual Behavior* 42 (8): 1605–14.
23. Ter Kuile, Moniek M., Reinhilde Melles, H. Ellen de Groot, Charlotte C. Tuijnman-Raasveld, and Jacques J. D. M. van Lankveld. 2013. "Therapist-Aided Exposure for Women with Lifelong Vaginismus: A Randomized Waiting-List Control Trial of Efficacy." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 81 (6): 1127–36.
24. Freud, S. 2014. "Conferências Introdutórias à Psicanálise (1916-1917)." *Obras Completas*.
25. Pacik, Peter T. 2014. "Understanding and Treating Vaginismus: A Multimodal Approach." *International Urogynecology Journal* 25 (12): 1613–20.
26. Flanagan, Esther, Katherine A. Herron, Ciarán O'Driscoll, and Amanda C. de C. Williams. 2015. "Psychological Treatment for Vaginal Pain: Does Etiology Matter? A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Journal of Sexual Medicine* 12 (1): 3–16.
27. Carvalho, Joana Chaves Gonçalves Rodrigues de, Luís Miguel Agualusa, Luísa Manuela Ribeiro Moreira, and Joana Catarina Monteiro da Costa. 2017. "Multimodal Therapeutic Approach of Vaginismus: An Innovative Approach through Trigger Point Infiltration and Pulsed Radiofrequency of the Pudendal Nerve." *Revista Brasileira de Anestesiologia* 67 (6): 632–36.
28. Meana, Marta, Evan Fertel, and Caroline Maykut. 2017. "Treating Genital Pain Associated with Sexual Intercourse." *The Wiley Handbook of Sex Therapy*. <https://doi.org/10.1002/9781118510384.ch7>.
29. Zarski, Anna-Carlotta, Matthias Berking, Christina Fackiner, Christian Rosenau, and David Daniel Ebert. 2017. "Internet-Based Guided Self-Help for Vaginal Penetration Difficulties: Results of a Randomized Controlled Pilot Trial." *The Journal of Sexual Medicine* 14 (2): 238–54.
30. Rogers, Carl R. 2017. *Tornar-se pessoa*. WWF Martins Fontes.
31. Pacik, Peter T., and Simon Geletta. 2017. "Vaginismus Treatment: Clinical Trials Follow Up 241 Patients." *Sexual Medicine Today* 5 (2): e114–23.
32. Park, Junghyun, and Hue Jung Park. 2017. "Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain." *Toxins* 9 (9). <https://doi.org/10.3390/toxins9090260>.

33. Dias-Amaral, Ana, and André Marques-Pinto. 2018. "Female Genito-Pelvic Pain/Penetration Disorder: Review of the Related Factors and Overall Approach." *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetricia: Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades de Ginecologia E Obstetricia* 40 (12): 787–93.
34. Zgueb, Yosra, Uta Ouali, Radhouane Achour, Rabaa Jomli, and Fethi Nacef. 2019. "Cultural Aspects of Vaginismus Therapy: A Case Series of Arab-Muslim Patients." *The Cognitive Behaviour Therapist* 12. <https://doi.org/10.1017/S1754470X18000119>.
35. Stein, Amy, Sara K. Sauder, and Jessica Reale. 2019. "The Role of Physical Therapy in Sexual Health in Men and Women: Evaluation and Treatment." *Sexual Medicine Reviews* 7 (1): 46–56.
36. Weinberger, James M., Justin Houman, Ashley T. Caron, and Jennifer Anger. 2019. "Female Sexual Dysfunction: A Systematic Review of Outcomes Across Various Treatment Modalities." *Sexual Medicine Reviews* 7 (2): 223–50.
37. Harrington, Anne. 2019. *Mind Fixers: Psychiatry's Troubled Search for the Biology of Mental Illness*. W. W. Norton & Company.
38. Bokaie, Mahshid, and Zahra Bostani Khalesi. 2019. "Couple Therapy and Vaginismus: A Single Case Approach." *Journal of Sex & Marital Therapy* 45 (8): 667–72.
39. Yaraghi, Mansooreh, Shirin Ghazizadeh, Fariba Mohammadi, Elahe Miri Ashtiani, Mahmood Bakhtiyari, Sayeda Mahjabeen Mareshi, Fatemeh Sadat Sarfjoo, and Tahereh Eftekhari. 2019. "Comparing the Effectiveness of Functional Electrical Stimulation via Sexual Cognitive/behavioral Therapy of Pelvic Floor Muscles versus Local Injection of Botulinum Toxin on the Sexual Functioning of Patients with Primary Vaginismus: A Randomized Clinical Trial." *International Urogynecology Journal* 30 (11): 1821–28.
40. Pourkashanian, Araz, Madan Narayanan, and Arun Venkataraju. 2019. "Bloqueio Do Plano Do Eretor Da Espinha: Uma Revisão de Evidências Atuais," December. [https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/414\\_portuguese.pdf](https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/414_portuguese.pdf).
41. Aslan, Melike, Şeyda Yavuzkır, and Sema Baykara. 2020. "Is 'Dilator Use' More Effective Than 'Finger Use' in Exposure Therapy in Vaginismus Treatment?" *Journal of Sex & Marital Therapy* 46 (4): 354–60.
42. Topdagi Yilmaz, Emsal Pinar, Elif Oral Ahiskalioglu, Ali Ahiskalioglu, Serkan Tulgar, Muhammed E. Aydin, and Yakup Kumtepe. 2020. "A Novel Multimodal Treatment Method and Pilot Feasibility Study for Vaginismus: Initial Experience With the Combination of Sacral Erector Spinae Plane Block and Progressive Dilatation." *Cureus* 12 (10): e10846.
43. Levandoski, Nathália Torres, and Magda Patrícia Furlanetto. 2020. "Physiotherapeutic resources in vaginismus." *Fisioterapia Brasil* 21 (5): 525–34.
44. Dick, Brian, Caleb Natale, Amit Reddy, Kole Prasad Akula, Ayad Yousif, and Wayne J. G. Hellstrom. 2021. "Application of Botulinum Neurotoxin in Female Sexual and Genitourinary Dysfunction: A Review of Current Practices." *Sexual Medicine Reviews* 9 (1): 57–63.
45. Kiremitli, Sevil, and Tunay Kiremitli. 2021. "Examination of Treatment Duration, Treatment Success and Obstetric Results According to the Vaginismus Grades." *Sexual Medicine Today* 9 (5): 100407.

## **Perfil dos pacientes transexuais masculinos submetidos à cirurgia de afirmação de gênero no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

*Isabela Lazzarotto  
Laura Chuang  
Marcelo Garroni  
Vinícius Lovison  
Júlia Stüker  
Márcia Appel Binda*

Registros de transexualidade e não binarismo de gênero datam da idade antiga (1,2). No entanto, o reconhecimento da sua legitimidade ganhou visibilidade apenas recentemente nos países ocidentais. A introdução do termo disforia de gênero na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (3) e o conhecimento de que intervenções medicamentosas e cirúrgicas podem reduzir o desconforto gerado pela percepção do próprio indivíduo sobre a incongruência existente entre o seu gênero expresso e o designado ao nascimento, despertou um novo olhar sobre o assunto.

Na América Latina, o acesso pioneiro, via sistema público de saúde, às terapias destinadas à afirmação de gênero (TAG) iniciou em Cuba em 2008 (4). No Brasil, o atendimento público tem se estruturado através de centros multidisciplinares, constituídos por psiquiatras, psicólogos, urologistas, ginecologistas, mastologistas, otorrinolaringologistas, que de forma organizada, programada e periódica tem como objetivo oferecer uma abordagem global ao indivíduo transexual. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) destaca-se nesse cenário e conta com o Programa de Transtorno de Identidade de Gênero (PROTIG) que atua desde o diagnóstico e suporte psicológico até intervenções cirúrgicas para

adequação corporal. No caso de homens trans (i.e. assinalados do sexo feminino ao nascimento), a TAG inclui tratamentos hormonais de base androgênica (testosterona isolada ou em associação com progesterona) e cirurgias de afirmação sexual (mastectomia, histerectomia e anexectomia, colpectomia até construção da genitália externa – metoidioplastia) (5).

Estudos observacionais recentes demonstram um aumento expressivo da procura por tratamento hormonal e intervenções cirúrgicas relacionadas à disforia de gênero (6,7). Diante disso, o objetivo geral deste trabalho é descrever o perfil epidemiológico e os dados cirúrgicos dos pacientes transexuais masculinos submetidos à TAG no HCPA.

## Métodos

Foi realizado um estudo transversal. Os dados foram obtidos a partir da revisão de prontuários médicos. Foram incluídos pacientes transexuais masculinos submetidos à cirurgia de afirmação de gênero no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019. Todos os pacientes estavam inseridos no Programa de Transtorno de Identidade de Gênero (PROTIG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e utilizando terapia androgênica por um período mínimo de 2 anos.

Para caracterização da população analisada foram descritas as seguintes variáveis: (1) demográficas e psicossociais (idade, etnia, escolaridade, IMC, sexo do parceiro); (2) clínico-laboratoriais (comorbidades, Ht/Hb, perfil lipídico, testosterona sérica) e, (3) cirúrgicas (tipo de cirurgia, tempo cirúrgico e complicações trans e pós-operatórias).

Para descrição das intervenções cirúrgicas, utilizamos as seguintes definições: (1) pan-histerectomia como a retirada do útero, incluindo colo e corpo, associada a salpingo-ooforectomia bilateral; (2) colpectomia como a retirada da vagina em toda sua extensão (a partir do colo uterino até 2 cm da abertura do intróito vaginal); (3) mastectomia com a retirada das mamas (incluindo pele e com enxerto livre do complexo aréolo-mamilar).

Em relação às vias cirúrgicas, foram utilizadas: (1) via laparoscópica com uso de manipulador e extrator uterino (Edlo®); (2) via incisional com abertura de parede de tipo Pfannenstiel, (3) via combinada, caracterizada por incisão tipo Pfannenstiel para retirada do útero e anexos associada à via vaginal para colpectomia.

Foram definidas como complicações cirúrgicas maiores aquelas que determinaram cirurgia adicional ou reinternação, sendo as menores aquelas solucionadas com medidas de intervenção de caráter ambulatorial. O volume de sangue perdido foi estimado por meio de pesagem de compressas e gazes no transoperatório.

## **Análise estatística**

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para avaliar as associações entre as variáveis, o teste da correlação de Spearman foi utilizado. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

## **Resultados**

### ***Perfil psicossocial e história médica progressa***

Todas as variáveis demográficas e psicossociais estão descritas na Tabela 1. Foram avaliados 23 pacientes. A idade média foi 35,4 anos ( $\pm 9,8$ ). Cerca de 90% dos pacientes eram autodeclarados brancos ( $n=21$ , 91,3%). O nível de escolaridade predominante foi segundo grau incompleto ( $n=6$ , 26,1%). O IMC médio de 28,9 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 6,1$ ), definindo sobrepeso. Doze pacientes eram hígidos (52,2%). Nos demais, encontramos uma prevalência de 4,3% ( $n=1$ ) de Hipertensão Arterial Sistêmica, 4,3% ( $n=1$ ) de pacientes com múltiplas comorbidades e 39,1% ( $n=9$ ) com outras condições médicas associadas. Constatamos que 39,1% ( $n=9$ ) dos pacientes utilizavam medicamentos psiquiátricos.

Tabela 1. Caracterização da amostra.

<b>Variáveis</b>	<b>n=23</b>
<b>Idade (anos) – média ± DP</b>	35,4 ± 9,8
<b>Raça – n(%)</b>	
Branca	21 (91,3)
Parda	1 (4,3)
Não consta no prontuário	1 (4,3)
<b>Escolaridade – n(%)</b>	
Primeiro grau incompleto	4 (17,4)
Primeiro grau completo	3 (13,0)
Segundo grau incompleto	6 (26,1)
Terceiro grau incompleto	1 (4,3)
Terceiro grau completo	1 (4,3)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) – média ± DP</b>	28,9 ± 6,1
<b>Comorbidades – n(%)</b>	
HAS	1 (4,3)
Outras	9 (39,1)
Sem comorbidades	12 (52,2)
Múltiplas	1 (4,3)
<b>Uso de medicamentos psiquiátricos– n(%)</b>	
Sim	9 (39,1)
Não	14 (60,9)
<b>Sexo do parceiro – n(%)</b>	
Feminino	18 (78,3)
Não consta no prontuário	5 (21,7)
<b>Tempo de hormonização antes da cirurgia (meses) – mediana (P25-P75)</b>	48 (34-78)
<b>Tipo de tratamento hormonal – n(%)</b>	
Testosterona	19 (82,6)
Testosterona + Progesterona	3 (13,0)
Outro	1 (4,3)

Dos 23 pacientes, dezoito pacientes (78,3%) tinham parceiras do sexo feminino e em cinco casos essa informação não constava em prontuário.

### *Variáveis laboratoriais*

Todas as variáveis laboratoriais estão descritas na tabela 2. O tempo de hormonização antes da realização da cirurgia foi uma mediana de 48 meses (34-78). O tipo de tratamento hormonal

Tabela 2. Exames laboratoriais e resultados da intervenção cirúrgica.

Variáveis	n=23
<b>Dados laboratoriais</b>	
Hemoglobina antes da cirurgia (mg/dL) – média ± DP	14,6 ± 2,0
Hematócrito antes da cirurgia (mg/dL) – média ± DP	42,8 ± 5,9
Colesterol total (mg/dL) – média ± DP	184,8 ± 40,3
HDL (mg/dL) – média ± DP	49,3 ± 14,6
Triglicerídeos (mg/dL) – média ± DP	122,4 ± 65,2
Nível de testosterona sérico – mediana (P25 – P75)	2,04 (0,68 – 6,93)
<b>Dados cirúrgicos</b>	
<b>Tipo de cirurgia – n(%)</b>	
Pan-Histerectomia	4 (17,4)
Mastectomia	3 (13,0)
Pan-Histerectomia + Mastectomia	9 (39,1)
Pan-Histerectomia + Mastectomia + Colpectomia	4 (17,4)
Pan-Histerectomia + Colpectomia	3 (13,0)
<b>Via cirúrgica – n(%)</b>	
Laparoscopia	9 (39,1)
Laparotomia	14 (60,9)
<b>Tempo cirúrgico (min) – média ± DP</b>	262,4 ± 97,3
<b>Perda sanguínea – n(%)</b>	5 (21,7)
<b>Quantidade de perda sanguínea (ml) – média ± DP</b>	1502 ± 750
<b>Transfusão sanguínea* – n(%)</b>	3 (13,0)
<b>Hímen íntegro – n(%)</b>	
Sim	6 (26,1)
Não consta no prontuário	17 (73,9)
<b>Episiotomia para retirada do útero – n(%)</b>	
Sim	3 (13,0)
Não	10 (43,5)
Não consta no prontuário	10 (43,5)
<b>Tempo de internação (dias) – mediana (P25 – P75)</b>	3 (3 – 9)
<b>Quantos dias após cirurgia teve a primeira revisão – média ± DP</b>	9,9 ± 4,2
<b>Reintervenção – n(%)</b>	1 (4,3)
<b>Complicações menores – n(%)</b>	
Ferida Operatória	3 (13,0)
Infecção urinária	2 (8,7)
Flebite	1 (4,3)
Sem complicação	17 (73,9)
<b>Complicações maiores – n(%)</b>	
Abscesso abdominal	1 (4,3)
Sem complicação	22 (95,7)
<b>Tempo de acompanhamento pós-cirúrgico (meses) – média ± DP</b>	32,1 ± 18,6



utilizado foi a Testosterona injetável intramuscular (n=19, 82,6%), Testosterona + Progesterona (n=3, 13%) e outro fármaco (n=1, 4,3%). Na avaliação pré-cirúrgica, a hemoglobina e o hematócrito antes da cirurgia eram de 14,6 mg/dL ( $\pm$  2,0) e 42,8 mg/dL ( $\pm$  5,9), respectivamente. O colesterol teve um valor médio de 184,8 mg/dL ( $\pm$  40,3), HDL 49,3 mg/dL ( $\pm$  14,6) e triglicerídeos 122,4 mg/dL ( $\pm$  65,2). O nível de testosterona sérico tinha mediana de 2,04 (0,68 - 6,93)

### ***Dados da cirurgia***

Todas as variáveis cirúrgicas podem ser vistas na tabela 2. Quatro pacientes (17,4%) realizaram exclusivamente pan-histerectomia, três (13%), exclusivamente mastectomia, nove (39,1%), pan-histerectomia e mastectomia, quatro (17,4%), pan-histerectomia com mastectomia e colpectomia e três (13,1%), pan-histerectomia e colpectomia. A via laparoscópica foi utilizada em nove pacientes (39,1%), a via incisional em sete (30,45%) e os outros sete pacientes (30,45%) foi utilizada a via combinada (incisional mais vaginal). O tempo cirúrgico médio foi 262,4 min ( $\pm$  97,3 min). Perda sanguínea ocorreu em cinco pacientes, sendo a média estimada de 1502 ml ( $\pm$  750 ml). Apenas três pacientes (13%) necessitaram de transfusão sanguínea. A episiotomia foi realizada em três pacientes (13%), sendo que tivemos perda dessa informação em dez pacientes. Seis pacientes (26,1%) tinham a descrição, em prontuário, da integralidade do hímen e nos demais não havia relato nos registros.

### ***Dados do pós-operatório e complicações***

A mediana do tempo de internação foi de 3 dias (3-9 dias). Apenas um paciente (4,3%) apresentou complicação maior (abscesso intra-abdominal), necessitando de reintervenção cirúrgica. Entre as complicações menores, a infecção de ferida operatória foi a intercorrência mais comum (n=3, 13%), seguida por infecção urinária (n=2, 8,7%) e flebite (n=1, 4,3%). O tempo médio para a primeira revisão pós-operatória foi de 9,9 dias ( $\pm$  4,2 dias) dias. O tempo de acompanhamento pós-cirúrgico médio em ambulatório foi de 32,1 meses ( $\pm$  18,6 m).

## Discussão

O DSM-5 define a disforia de gênero como o sofrimento emocional decorrente da incongruência entre o gênero expresso/percebido e o gênero designado ao nascimento, com tempo de duração mínimo de seis meses. Suas principais manifestações clínicas são: forte desejo pelas características sexuais primárias e/ou secundárias do outro gênero; forte desejo de pertencer ao outro gênero (ou a algum gênero alternativo diferente do designado); forte desejo de ser tratado como o outro gênero (ou como algum gênero alternativo diferente do designado). Isto, associado a sofrimento clinicamente significativo com prejuízo do funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. A disforia de gênero é, portanto, uma condição que impacta a qualidade de vida das pessoas afetadas. Medidas terapêuticas que oportunizem alívio das tensões e adequação de gênero são hoje bastante difundidas e incorporadas ao atendimento do paciente transexual.

Esse estudo descreve a experiência do HCPA no atendimento aos pacientes transexuais acompanhados junto ao PROTIG, programa referência nacional no atendimento da disforia de gênero.

Foram coletados dados diversos sobre características demográficas. Constatamos que a etnia dos pacientes foi predominantemente autodeclarada branca. Inúmeras podem ser as justificativas para isso: maior dificuldade de acesso a serviços de saúde por populações mais marginalizadas (8); preenchimento inadequado dos prontuários; confundidores na autodeclaração racial, visto que ainda é recente o estigma da autodeclaração de pessoas pardas como brancas no censo demográfico brasileiro (9).

A população de transexuais masculinos apresenta sérias questões em relação à sua própria imagem corporal (10). Além dos aspectos relacionados à disforia de gênero, encontramos uma taxa de outros transtornos psiquiátricos, como de humor e de ansiedade, mais elevada que a média brasileira, sendo essa de 25% (11), enquanto nos dados dos prontuários coletados, encontramos 39% dos pacientes em uso de algum medicamento psiquiátrico.

Esses achados estão em concordância com estudos brasileiros e estrangeiros que sugerem aumento do estresse psicossocial e a elevada taxa de depressão de 63,5% nessa população (12,13). Esse panorama é agravado também pela negligência em relação à saúde mental dessa população, sugerido no trabalho de Lane e cols. (10), no qual apenas 50% dos participantes com transtornos mentais tinham o diagnóstico realizado. Esse fenômeno decorre, em parte, do fato de indivíduos transexuais evitarem, em geral, buscar atendimento no sistema de saúde (14,15).

Por conta da disforia de gênero, muitos homens transexuais têm sua vida e saúde sexual afetadas por fatores como aversão e tristeza em relação ao sexo, além de frequentemente evitar o uso de suas genitálias durante o ato sexual ou até mesmo a abstenção total de relações sexuais (16). Nesse aspecto, a cirurgia de afirmação de gênero se mostrou beneficiar essa população, pois após a realização desse procedimento, há uma melhora significativa na vida e saúde sexual dos pacientes, evidenciado pelo aumento da frequência em geral de atividades sexuais, tanto sozinhos quanto com parceiros, e o uso das genitálias nessas práticas (17). Entretanto, é importante salientar que nem todos os homens transexuais têm o desejo de realizar a cirurgia para aceitarem seus corpos e expressarem sua sexualidade - a qual é fluida e pode também mudar ao longo do processo de transição (18). Portanto, é essencial realizar uma anamnese abordando também as práticas sexuais do indivíduo para a escolha da terapia ou cirurgia mais adequadas.

A hormonização é a intervenção médica inicial na terapia de afirmação de gênero. Para a realização de procedimentos cirúrgicos de redesignação sexual, é necessário que o indivíduo trans esteja vivendo como o gênero expresso por no mínimo 24 meses através de hormonização androgênica (19). O principal tratamento hormonal utilizado foi a testosterona injetável intramuscular, uma ampola a cada 21-30 dias. Três pacientes que permaneceram com perda de sangue menstrual persistente durante a terapia com testosterona foram tratados com progestágenos adicionais.

Nos dados coletados, o tempo de hormonização antes da cirurgia obteve uma mediana de 48 meses, sugerindo um retardo entre o acesso ao serviço de saúde especializado e a execução

cirúrgica. Uma explicação possível para esse atraso pode ser o aumento da prevalência da disforia de gênero e da procura pelo atendimento especializado ao longo dos anos (6), aumentando o tempo de espera em nosso centro. De fato, no Brasil, apenas 5 hospitais públicos são habilitados a realizar procedimentos cirúrgicos de redesignação sexual via SUS, sendo a oferta menor que a demanda existente. Entre os desafios para a ampliação desses serviços estão a habilitação de novos locais e otimização do fluxo nos hospitais que realizam o procedimento. Finalmente, o intervalo de tempo da amostra pode refletir a incerteza dos pacientes quanto a realização de medidas invasivas, dado que, novamente, nem todos os transgêneros masculinos consideram a cirurgia essencial para expressão de sua identidade.

O impacto do tratamento androgênico sobre biomarcadores de risco cardiovascular dos pacientes é um assunto recorrente na literatura (20). Em nosso estudo, encontramos uma associação direta entre o tempo de hormonização e o aumento do nível de colesterol ( $rs=0,575$ ;  $p=0,008$ ), porém o baixo número de participantes ( $n=23$ ) e a provável magnificação de efeitos confundidores (e.g., IMC médio da amostra de  $28,9 \pm 6,1$ ) não permitem a avaliação fidedigna dessa relação. Os achados da literatura são ainda limitados e inconclusivos em relação ao papel da testosterona sobre a alteração do perfil lipídico, pressão arterial e outros marcadores associados a desfechos cardiovasculares (e.g., glicemia, insulinemia). Contudo, é consenso de que não há evidências que confirmem o aumento de eventos cardiovasculares e mortalidade, sendo o risco de doença cardiovascular praticamente o mesmo entre os homens transgêneros recebendo a terapia hormonal e mulheres ou homens cisgênero não recebendo hormônios exógenos (21,22). Longe de ser um assunto esgotado, um estudo demonstrou aumento no risco de infarto do miocárdio em transexuais masculinos que receberam tratamento hormonal (23).

A testosterona tem efeito direto sobre a eritropoiese, aumentando o número de glóbulos vermelhos no sangue (i.e. eritrocitose). De fato, esse é um dos principais efeitos descritos na literatura em relação ao uso de testosterona em indivíduos transexuais (24). Policitemia ou eritrocitose se refere aos níveis de hemoglobina ou hematócrito superiores a 18,5 g/dL ou 52%, respectivamente

(25). Pacientes com eritrocitose significativa podem ter indicação de interromper a reposição hormonal, principalmente devido ao risco de eventos tromboembólicos resultantes da hiperviscosidade sanguínea (26,27). Estudo europeu demonstrou policitemia em trans masculinos (2/25 casos), de acordo com a referência do sexo masculino ( $Ht > 52\%$ ) após 9 e 12 meses de tratamento. No entanto, não houve efeitos adversos graves em seguimento de um ano (28). Apesar dessa correlação já estar demonstrada na literatura, analisando os dados do estudo, não identificamos eritrocitose e não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis de hematócrito e o tempo de hormonização ( $r_s=0,059$ ;  $p=0,801$ ).

Em nossa amostra, todos os pacientes submetidos à cirurgia de redesignação sexual foram submetidos à mastectomia, a maior parte no mesmo momento da cirurgia pélvica ( $n=16$ ). Sete pacientes, no entanto, haviam realizado a mastectomia previamente. Como se sabe, a cirurgia de retirada das mamas é a intervenção cirúrgica mais realizada (29), já que promove redução significativa da disforia de gênero em pacientes transexuais masculinos (30), contribuindo expressivamente para a aceitação social do gênero masculino do indivíduo. Frequentemente é a única intervenção cirúrgica realizada na vida de um homem trans (31). Em concordância com essa informação, o estudo de Lane e cols. (10). demonstrou que homens trans que ainda não realizaram a mastectomia têm o mesmo grau de insatisfação com a imagem corporal, avaliada pelo índice BREAST-Q, que mulheres que realizaram mastectomia sem reconstrução mamária.

As demais intervenções, relacionadas às cirurgias do trato genital inferior (*bottom surgery*), visam dois aspectos principais: (1) a parada do sangramento vaginal menstrual que pode ocorrer mesmo durante tratamento hormonal (32); (2) preparar para a construção da genitália masculina (i.e, metoidioplastia ou faloplastia), estimado em 33% por estudos de coorte, com menos de 1% de taxa de arrependimento (33); (3) a retirada dos órgãos representativos da identidade de gênero, prevenindo também, a eventual incidência de doenças neoplásicas.

A opção de realização de colpectomia, presente em 7 dos nossos pacientes, traz consigo um maior risco de complicações, sobretudo sangramento. A orientação pré-operatória em nosso

Centro compreende a explicação acerca desse aspecto, assim como aborda temas como práticas sexuais, o desejo de construção da genitália externa e de congelação dos óvulos para preservação da fertilidade (34).

A avaliação do canal vaginal e da integridade do hímen, através de exame físico, implica diretamente na tomada de decisão sobre a via cirúrgica. A via laparoscópica (VLP) é frequentemente mais difícil em pacientes com hímen íntegros e/ou introito vaginal estreito, uma vez que se faz necessário para sua realização a passagem vaginal do manipulador e extrator uterino de diâmetro mais amplo do que a largura da vagina. A utilização de incisões de episiotomia permitem a passagem mais fácil do aparelho. De fato, no nosso estudo, os pacientes sabidamente com hímen íntegro (n=6) foram submetidos ou a histerectomia por incisão transversa ou a histerectomia VLP associada a episiotomia.

Em nosso centro, a cirurgia de afirmação de gênero é realizada em um mesmo momento cirúrgico. A variabilidade no tempo de intervenção ( $262,4 \pm 97,3$ ) está relacionada à extensão do procedimento, que pode variar de pan-histerectomia isolada (n=4) até a pan-histerectomia associada à colpectomia e mastectomia (n=4). O volume de perda sanguínea (n=5, média de  $1502\text{mL} \pm 750$ ) varia de acordo com a complexidade do procedimento, bem como a necessidade de transfusão sanguínea (n=3). Dessa forma, o volume médio de perda sanguínea registrado se deve, sobretudo, aos 3 pacientes que necessitaram de transfusão submetidos à colpectomia, não devendo ser generalizado para toda a amostra.

Apesar da complexidade cirúrgica, a taxa geral de complicações foi reduzida (< 30%), sendo a maioria, de baixa complexidade. Entre as complicações menores, as mais frequentes foram a infecção de incisão cirúrgica, a ITU e a flebite. Apenas um caso apresentou complicação grave relacionada à perfuração de víscera oca que ocorreu durante abertura da parede abdominal, evoluindo para abscesso abdominal e sendo o único que necessitou de reintervenção. Em comparação, o estudo de Nikkels e cols. (35), mostra uma taxa de complicações cirúrgicas graves, representadas por lesões ureterais, vesicais e intestinais, de aproximadamente 10%.

Após a realização do procedimento, não foi constatada perda de seguimento dos pacientes. O tempo de acompanhamento pós cirúrgico em meses foi de  $32,1 \pm 18,6$  (média  $\pm$  DP). A primeira revisão após o procedimento foi realizada em até 18 dias, sendo a média e desvio padrão de  $9,9 \pm 4,2$ .

## Conclusão

A cirurgia afirmativa de gênero é a etapa final das intervenções que visam a adequação do indivíduo ao gênero de identificação. O período prévio à cirurgia consiste de hormonização androgênica e este pode ainda ser otimizado para garantir maior acesso ao serviço de saúde. No nosso estudo, realizado em hospital universitário, a taxa de complicações cirúrgicas foi considerada baixa, tornando o procedimento seguro. No entanto, cabe ressaltar que como toda a prática cirúrgica existe uma curva de aprendizado que, após superada, leva à diminuição dos desfechos adversos. Finalmente, valorizamos a importância da abordagem multidisciplinar e de uma equipe cirúrgica treinada em cirurgias de grande porte, com consideração especial ao Programa de Transtornos de Identidade de Gênero da nossa Instituição.

## Referências

1. West BA. Encyclopedia of the Peoples of Asia and Oceania. 2010. 277–278 p.
2. Wilfong TG. The Egyptian World: Gender and Sexuality. 1st ed. Wilkinson T, editor. 2007. 211 p.
3. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. World Psychiatry [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2021 Sep 25];12(2):92–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wps.20050>.
4. Kirk EJ, Huish R. Transsexuals' Right to Health? A Cuban Case Study. Health Hum Rights [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Sep 25];20(2):215. Available from: </pmc/articles/PMC6293354/>.
5. JD S, V T. Care of Transgender Persons. N Engl J Med [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2021 Sep 13];381(25):2451–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851801/>.

6. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry*. 2015 Sep 1;30(6):807–15.
7. Wiepjes CM, Nota NM, de Blok CJM, Klaver M, de Vries ALC, Wensing-Kruger SA, et al. The Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study (1972–2015): Trends in Prevalence, Treatment, and Regrets. *J Sex Med [Internet]*. 2018;15(4):582–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2018.01.016>.
8. ML B. Health inequalities: a global perspective. *Cien Saude Colet [Internet]*. 2017 [cited 2021 Sep 25];22(7):2097–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723991/>.
9. Muniz JO. Preto no branco?: mensuração, relevância e concordância classificatória no país da incerteza racial. *Dados [Internet]*. 2012 [cited 2021 Sep 25];55(1):251–82. Available from: <http://www.scielo.br/j/dados/a/h5MfN9HqYTvsxsfsVsZDcbJ/?lang=pt>.
10. Lane M, Kirsch MJ, Sluiter EC, Hamill JB, Ives GC, Gilman RH, et al. Prevalence of Psychosocial Distress in Transmen Seeking Gender-Affirming Mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2020;1376–80.
11. Brunoni AR, Suen PJC, Bacchi PS, Razza LB, Klein I, Dos Santos LA, et al. Prevalence and risk factors of psychiatric symptoms and diagnoses before and during the COVID-19 pandemic: Findings from the elsa-brasil covid-19 mental health cohort. *Psychol Med*. 2021;(May).
12. Lobato MI, Soll BM, Costa AB, Saadeh A, Gagliotti DAM, Fresán A, et al. Psychological distress among transgender people in Brazil: Frequency, intensity and social causation – an ICD-11 field study. *Brazilian J Psychiatry*. 2019;41(4):310–5.
13. RA, UB Z, A J, A K, A N, F M. Prevalence of Suicide Ideation and its Relationship with Depression among Transgender Population. *J Coll Physicians Surg Pak [Internet]*. 2019 Apr 1 [cited 2021 Sep 25];29(4):349–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925959/>.
14. ME S, BD M, I A, M R, P C, T K, et al. Factors associated with healthcare avoidance among transgender women in Argentina. *Int J Equity Health [Internet]*. 2014 [cited 2021 Sep 25];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261275/>.



15. Bauer GR, Scheim AI, Deutsch MB, Massarella C. Reported Emergency Department Avoidance, Use, and Experiences of Transgender Persons in Ontario, Canada: Results From a Respondent-Driven Sampling Survey. *Ann Emerg Med*. 2014 Jun 1;63(6):713-720.e1.
16. T D, W van B. Trans people's experience of sexuality in the Netherlands: a pilot study. *J Homosex [Internet]*. 2014 [cited 2021 Sep 13];61(5):654-72.
17. van de Grift TC, Pigot GLS, Boudhan S, Elfering L, Kreukels BPC, Gijs LACL, et al. A Longitudinal Study of Motivations Before and Psychosexual Outcomes After Genital Gender-Confirming Surgery in Transmen. *J Sex Med [Internet]*. 2017;14(12):1621-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.10.064>.
18. Stephenson R, Riley E, Rogers E, Suarez N, Metheny N, Senda J, et al. The Sexual Health of Transgender Men : A Scoping Review The Sexual Health of Transgender Men : A Scoping Review. *J Sex Res [Internet]*. 2017;00(00):1-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00224499.2016.1271863>.
19. Ettner R, Monstrey S, Coleman E. Principles of Transgender Medicine and Surgery. *Principles of Transgender Medicine and Surgery*. 2016.
20. CG S, O H, F M, RS B, SS M, M M. Cardiovascular Disease Among Transgender Adults Receiving Hormone Therapy: A Narrative Review. *Ann Intern Med [Internet]*. 2017 Aug 15 [cited 2021 Sep 25];167(4):256-67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738421/>.
21. Blok CJM De, Wiepjes CM, Velzen DM Van, Staphorsius AS, Nota NM, Gooren LJG, et al. Mortality trends over five decades in adult transgender people receiving hormone treatment : a report from the Amsterdam cohort of gender dysphoria. *LANCET Diabetes Endocrinol [Internet]*. 9(10):663-70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00185-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00185-6).
22. MB E, MZ G, MH M, PJ E, VM M. Effect of sex steroid use on cardiovascular risk in transsexual individuals: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]*. 2010 Jan [cited 2021 Sep 25];72(1):1-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19473174/>.

23. NM N, CM W, CJM de B, LJG G, BPC K, M den H. Occurrence of Acute Cardiovascular Events in Transgender Individuals Receiving Hormone Therapy. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 12 [cited 2021 Sep 25];139(11):1461–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30776252/>.
24. AD C, B K, KM L, T C, AB S, S B. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2021 Sep 26];93(3):914–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18160461/>.
25. Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Sep 26];6(1):77. Available from: </pmc/articles/PMC5690890/>.
26. S B, GR C, FJ H, AM M, PJ S, RS S, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 [cited 2021 Sep 26];95(6):2536–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525905/>.
27. YZ J, DH Z, ZY D, YZ L, XY Z, JR W, et al. Relationship Between Hematocrit Level and Cardiovascular Risk Factors in a Community-Based Population. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Sep 26];29(4):289–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24849556/>.
28. K W, E VC, T S, I H, AD F, K T, et al. Cross-sex hormone therapy in trans persons is safe and effective at short-time follow-up: results from the European network for the investigation of gender incongruence. *J Sex Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Sep 26];11(8):1999–2011. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24828032/>.
29. KEY C, S D, SJ M. Chest Surgery for Transgender and Gender Nonconforming Individuals. *Clin Plast Surg* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Sep 26];45(3):369–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908625/>.
30. Grift TC van de, Kreukels BPC, Elfering L, Özer M, Bouman M-B, Buncamper ME, et al. Body Image in Transmen: Multidimensional Measurement and the Effects of Mastectomy. *J Sex Med* [Internet].

- 2016 Nov 1 [cited 2021 Sep 25];13(11):1778–86. Available from: <http://www.jsm.jsexmed.org/article/S1743609516304052/fulltext>.
31. M K, HMS L, EF R, JD S. Prevalence and types of gender-affirming surgery among a sample of transgender endocrinology patients prior to state expansion of insurance coverage. *Endocr Pract* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Sep 25];23(7):780–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448757/>.
32. WC H, P C-K, HA D de W, LJ G, WJ M, NP S, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [cited 2021 Sep 26];94(9):3132–54.
33. Bustos VP, Bustos SS, Mascaro A, Corral G Del, Forte AJ, Ciudad P, et al. Regret after Gender-affirmation Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence. *Plast Reconstr Surg Glob Open* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26];9(3). Available from: / [pmc/articles/PMC8099405/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38099405/).
34. K W, E VC, G P, E E, D D, F V de P, et al. Reproductive wish in transsexual men. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 [cited 2021 Sep 26];27(2):483–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128292/>.
35. Nikkels C, van Trotsenburg M, Huirne J, Bouman MB, de Leeuw R, van Mello N, et al. Vaginal Colpectomy in Transgender Men: A Retrospective Cohort Study on Surgical Procedure and Outcomes. *J Sex Med* [Internet]. 2019;16(6):924–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.03.263>.

## **Eficácia e Segurança da pílula só de progestogênio (POP - *progestagen only-pill*) de drospirenona: uma revisão sistemática**

*Caroline dos Passos*

*Carolina Zanfir Ferreira*

*Débora Milene Ferreira Alves*

*Eduardo Rockenbach Cidade*

*Nicole Mastella*

*Giovanna Sandi*

*Jaqueline Neves Lubianca*

No Brasil, o uso de métodos anticoncepcionais, hormonais ou comportamentais, cresceu nas últimas décadas, atingindo, em 2006, 80,6% das mulheres com idades entre 15 e 49 anos, segundo a Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS) de 2006. Esse aumento é o principal responsável pela queda de fecundidade no país. A redução no número médio de filhos por mulher ocorreu em todos os subgrupos populacionais, mas ainda persistem diferenças socioeconômicas. Mulheres com baixo nível de escolaridade ou renda apresentam maior discrepância entre preferência e comportamento reprodutivo. Elas têm maior proporção de gravidezes não-planejadas ou não-desejadas e um número comparativamente maior de filhos, o que reflete o acesso desigual à contracepção. Nesse contexto, segundo o PNDS, em 2006, em mulheres entre 15 a 44 anos, 18,4% delas (diferentes classes sociais) não usavam nenhum método contraceptivo e 27,4% faziam uso de anticoncepcionais orais (ACO).

A pílula anticoncepcional tem um papel fundamental no planejamento familiar e sua escolha deve levar em conta alguns aspectos, entre eles a segurança contraceptiva, baixas taxas de falha, controle do ciclo, doses baixas, tolerância, baixo impacto nas funções metabólicas, taxa de adesão e controle do peso (1). Com o intuito de atender essas questões de forma mais favorável

para a paciente, o desenvolvimento de novas progestinas - como a drospirenona - tem sido necessário. Anticoncepcionais orais com drospirenona possuem ação mineralocorticóide, anti-gonadotrópica, anti-estrogênica e anti-androgênica, sendo um progestágeno de terceira geração que age suprimindo a secreção do hormônio luteinizante (LH). Esse efeito resulta na inibição da ovulação, a partir de uma resposta dose-dependente. Além disso, age também aumentando a viscosidade do muco cervical, o que dificulta o transporte do espermatozoide e a implantação no endométrio.

Ademais, a pílula de drospirenona isolada possui como principal benefício, ao contrário dos tradicionais anticoncepcionais combinados, não apresentar o componente de estrogênio, sendo ideal para o uso de pacientes que possuam contraindicações ao uso deste componente, como risco aumentado para tromboembolismo e eventos vasculares - tabagistas ativas com 35 anos ou mais, pacientes que possuam história pessoal de tromboembolismo venoso (TEV) ou tromboembolismo pulmonar (TEP), pacientes com enxaqueca com aura, trombofílicas - e puérperas com desejo de amamentação (dado que o estrogênio interfere na lactação).

A drospirenona isolada está disponível no Brasil pelo nome comercial de SLINDA®, apresentado em forma de comprimidos revestidos em cartuchos de 1 blíster-calendário com 24 comprimidos de 4 mg de drospirenona e 4 comprimidos inativos. A administração é diária com um comprimido ao dia até que a embalagem seja finalizada, além disso, deve-se priorizar a administração em horários aproximados, para que o intervalo entre as doses seja o mais próximo de 24 horas.

## Objetivo

Nosso estudo visa avaliar a eficácia contraceptiva e a segurança de pílulas contendo apenas drospirenona em comparação com os anticoncepcionais combinados com estrogênios, como o etinilestradiol ou valerato de estradiol, e com outra pílula de progestogênio isolado, como o desogestrel.

## MÉTODOS

### *Estratégia de busca*

Uma busca foi feita no banco de dados Embase e Pubmed, incluindo artigos de janeiro de 2011 até agosto de 2021. Os filtros aplicados foram Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years, English and Portuguese.

Os match-terms utilizados foram (drospirenone) AND (contracep\*) AND (pill OR oral) no Pubmed e ('drospirenone'/exp OR drospirenone) AND contracep\* AND ('pill'/exp OR pill OR 'oral drug administration'/exp OR 'oral drug administration') no Embase, totalizando 218 artigos.

### *Seleção dos estudos*

Após a busca de dados, importou-se os artigos para o site rayyan ([www.https://www.rayyan.ai/](https://www.rayyan.ai/)), onde a leitura dos textos foi realizada de forma independente por dois membros da equipe e por um terceiro revisor quando houve divergências.

Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem efeitos adversos, indicações, contraindicações, mecanismo de ação, eficácia, tolerabilidade e segurança da drospirenona. Além disso, foram incluídos estudos sobre drospirenona envolvendo mulheres em idade fértil, comparando-a com outras pílulas só de progestágenos (progestogen only-pill - POP), através de ensaio clínico e ensaio clínico randomizado (ECR).

Já os critérios de exclusão foram artigos que não fossem do idioma português ou em inglês, estudos que analisassem a associação entre métodos contraceptivos e anticoncepcionais combinados, artigos onde o foco não era a drospirenona ou contraceptivos de progesterona, estudos em animais, revisões sistemáticas, resumos de congresso, relatos de caso e capítulos de livro.

Depois da aplicação dos critérios e retirada das duplicatas, o número final de estudos foi de 12.

## ***Extração de dados***

Os dados coletados foram (a) informações gerais do estudo (autores, ano, tipo de publicação e país de origem) (b) detalhes da população do estudo (tamanho amostral, idade e duração do acompanhamento); (c) detalhes da intervenção (utilização de anticoncepcionais contendo apenas drospirenona, incluindo a eficácia, segurança, tempo de uso, indicações e efeitos adversos).

## **RESULTADOS**

No total, foram selecionados 13 artigos para compor a revisão, totalizando o número próximo de 7.500 pacientes analisadas.

As informações coletadas foram separadas por tópicos de acordo com a frequência em que se apresentaram nos estudos selecionados.

### ***Eficácia***

Três estudos prospectivos multicêntricos realizados na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) 1, com o objetivo de avaliar a eficácia da pílula de drospirenona (DRSP) e obter autorização para sua comercialização, foram conduzidos em mais de 2.500 mulheres e tiveram desfechos primários favoráveis. A análise dos dados mostrou um índice de Pearl (IP) total de 0,73 [Intervalo de Confiança (IC) 95%: 0,3133; 1,4301] em 14.329 ciclos de 4 mg de drospirenona e um IP ajustado de 0,7898 [IC 95%: 0,3410; 1,5562]. Para gestações 915 mulheres com idade  $\leq$  35 anos, não amamentando, de locais sem violações de protocolo, o IP foi 2,9 (IC 95%: 1,5– 5.1).

Archer *et al.* (2) realizou um estudo com 713 participantes para avaliar o perfil de segurança e de padrão de controle do ciclo, além da eficácia do contraceptivo em questão. O estudo utilizou DRSP 4 mg por 24 dias + 4 dias de placebo durante 13 ciclos. As participantes tinham entre 18 e 46 anos, com uma média de idade de 28,7 anos, e 79,8% mulheres com menos de 35 anos. O IP geral foi o desfecho primário, estabelecido

em 0,51 [IC 95% 0,1053; 1,4922]. No início do estudo, 15,4% tinham risco de tromboembolismo venoso e 25,5% eram fumantes. Entre todas as participantes, 27,8% interromperam o tratamento prematuramente, o principal motivo foram efeitos adversos (12,3%) ou a retirada do consentimento (10,4%). Houve ocorrência de gravidez em 3 participantes, todas com menos de 35 anos, sendo no ciclo 2, ciclo 3 e ciclo 13, em cada caso. A taxa de gravidez cumulativa dos 13 ciclos estudados foi de 0,50% [IC 95% 0; 1,07%] para todas as participantes e de 0,64% [IC 95% 1; 1,37%] para as participantes com idade  $\leq 35$  anos.

Palacios *et al.* (3) realizou um estudo prospectivo multicêntrico de fase III, 1.571 mulheres receberam 4 mg de DRSP: 713 pacientes no estudo 1 - 13 ciclos com 7.638 ciclos de exposição - e, 858 pacientes no estudo 2 - 9 ciclos com 6691 ciclos de exposição. O desfecho primário baseado no IP - calculado por: número de gestações x 1300 / número de ciclos de medicação -, e inclui todas as gestações que ocorreram durante o estudo. O desfecho secundário foi a taxa de falha do método (IP falha do método), com todas as gestações durante os ciclos de medicação.

Os cálculos nos estudos agrupados 1 e 2 (1.571 pacientes com 14 329 ciclos) deram um IP típico de 0,7258 (IC de 95% 0,3133 a 1,4301). Todas as oito gestações foram consideradas falhas no tratamento. O IP em ciclos perfeitos, definidos como sexualmente ativos e sem contracepção adicional, com tomada regular dos comprimidos foi de 0,9682 (IC de 95% 0,4180 a 1,9077). A taxa cumulativa de gravidez de 13 ciclos de usuárias de DRSP em ambos os ensaios foi de 0,72% (IC de 95% 0,17 a 1,27).

Duijkers *et al.* (4) em um ensaio clínico randomizado realizado na Alemanha identificou que, mesmo após 4 atrasos programados na ingestão da pílula de drospirenona, houve manutenção da inibição da ovulação. No esquema de administração da pílula com não ingestão programada, em dois grupos em pré-tratamento (n = 127), não foram tomadas nos dias 3, 6, 11 e 22, e dois comprimidos foram tomados nos dias 4, 7, 12 e 23, havendo um atraso variável de 22 a 25 horas. A taxa geral de ovulação foi de 0,8% com um intervalo de confiança (IC) de 0,0% - 4,4%. Dos dois grupos em programações diferentes para



não ingestão programada, apenas uma participante de um dos grupos demonstrou um episódio de ovulação. Sendo assim, a taxa de ovulação com a pílula de drospirenona foi muito mais baixa do que com POPs tradicionais (mini-pílulas), que possuem taxas entre 30 e 40% e comparáveis ou ligeiramente inferiores à taxa sob uso de contraceptivo oral combinado, que varia de 1,1 a 2,0%, e 1,7% sob uso de desogestrel isolado. Assim, constatou-se que atrasos ocasionais de até 24 horas da DRSP 24+4 não determinam perda de sua eficácia contraceptiva.

Tabela 1: Índice de Pearl - falha teórica e falha na prática.

Autor	Ano	Revista	Delineamento	Amostra (n)	IP geral	Nº de ciclos	Taxa de gestação	IP ajustado	Nº de ciclos
Palacios et al1	2020	BMC Women's Health	Três estudos multicêntricos de fase III	2500	0,73	14.329	<sup>1</sup>	0,7898	<sup>2</sup>
Archer et al2	2015	Contraception Journal	Estudo prospectivo, multicêntrico e não comparativo	713	0,51	7.638	0,40%	0,5423	7.191
Palacios et al3	2019	Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica	Dois estudos multicêntricos de fase III	1571	0,72	14 329	0,50%	0,7898	13.168

1 Não descrito no estudo

2 Não descrito no estudo

IP - índice de Pearl; EUA - Estados Unidos da América

### ***Padrão de sangramento***

Os estudos avaliaram o padrão de sangramento programado, o qual ocorre durante o intervalo de tempo em que a paciente fica sem utilizar o hormônio (4 dias de placebo) e com duração de até 8 dias. Sangramento não programado refere-se a spotting ou sangramento de escape, o qual ocorre nos dias em que a paciente está em uso do POP. Em geral, os ensaios clínicos fizeram uma comparação entre a drospirenona e outro anticoncepcional de progestágeno isolado, como o desogestrel.

Um ensaio clínico randomizado <sup>5</sup>, comparando os POPs drospirenona (n= 27) e desogestrel (DSG) (n=29) em 64 mulheres entre 18 e 35 anos, encontrou que apenas 74,1% das mulheres

que utilizaram DRSP em um regime 24+4 (4 mg de DRSP seguidos de 4 dias de placebo) em 2 ciclos completos, tiveram o sangramento programado, ou seja, sangramento durante o intervalo sem hormônio e com duração de até 8 dias. Excluindo o primeiro episódio de sangramento, o número médio de dias de sangramento foi menor no grupo da drospirenona (média 9 dias) em comparação com o grupo do desogestrel (média 18 dias). Os autores concluem que ocorre supressão ovariana eficaz com o uso de 4 mg de drospirenona por 24 dias com pausa de 4 dias, havendo um padrão de sangramento previsível e regular. Contudo, os autores relataram que é necessário um estudo com um período de observação maior para melhores conclusões sobre o padrão de sangramento.

Palacios *et al.* (6,7,8) compararam a DRSP regime 24+4 com DSG (0,075mg/dia em 28 dias) durante 9 ciclos completos através de ensaio clínico randomizado envolvendo 88 centros de países europeus, com 1.190 mulheres entre 18 e 45 anos. Esse ECR relatou que 5,5% das participantes do grupo que utilizou drospirenona (n = 858) apresentaram sangramento menstrual intenso ou amenorreia, enquanto que, no grupo do desogestrel (n = 332), 9,9% apresentaram esses eventos. A maioria desses sangramentos foram classificados como leves ou moderados, ressaltando que 0,4% (n = 4) mulheres do grupo DRSP e 0,9% (n = 3) do grupo DSG apresentaram sangramento de maior intensidade. A taxa de mulheres que desistiram do estudo devido aos eventos adversos relacionados a sangramento foi maior no grupo com desogestrel (6,6% vs 3,3% no grupo desogestrel e drospirenona respectivamente) (p <0,05). Apesar disso, demonstrou-se que até o ciclo 7, a proporção de mulheres com spotting, incluindo aquelas que não sangram, foi menor no grupo DRSP. A incidência de sangramento não programado diminuiu ao longo do tempo em ambos os grupos, para 43,9% no DRSP e 45,3% nas mulheres do grupo DSG no ciclo 9.

O número médio de dias em que as pacientes sangraram entre os ciclos 2-9, ou seja, somando os dias de spotting com os de sangramento durante a menstruação, foi menor com o uso de drospirenona, com a média de 21,5 dias nesse grupo e de 34,7 dias no grupo DSG (p= 0,0003). A diferença entre o número médio

de sangramento ou dias de sangramento foi estatisticamente maior durante o primeiro período de referência (ciclo 2-4) com a média de 13,1 (13,05) dias no grupo DRSP e de 16,9 (16,93) dias no grupo DSG ( $p = 0,0149$ ).

Dois estudos multicêntricos europeus, segundo Palacios *et al.*, (1) demonstraram um padrão de redução do sangramento pela drospirenona comparada com o desogestrel. Após 9 a 13 ciclos de uso de DRSP, aproximadamente 40% das usuárias tiveram amenorreia. Em um dos estudos, comparou-se DRSP e desogestrel mostrando que em cada ciclo, até o ciclo 7, a proporção de mulheres com sangramento não programado foi estatisticamente significativa menor sob o uso de DRSP comparando-o com DSG ( $p = 0,0001$ , teste do qui-quadrado). No estudo norte-americano, registrou-se, de 523 mulheres, sangramento não planejado em 187, sendo que tal padrão reduziu conforme uso continuado; em comparação, no 13º ciclo, 71 mulheres relataram sangramento não programado. Com o passar dos ciclos, tanto a recorrência dos episódios quanto a quantidade de sangramento diminuiu. A proporção de mulheres com relato de amenorreia aumentou no decorrer dos meses.

Esse estudo sugere, portanto, a superioridade da drospirenona no padrão de sangramento quando comparado ao POP com desogestrel.

Archer *et al.* (2) avaliaram o padrão de sangramento da DRSP 24+4, foi encontrado redução na proporção de participantes com qualquer sangramento, com sangramento programado e não programado, redução na média de dias de sangramento, redução na média de dias com sangramento durante os 4 dias de placebo e sangramento não programado, bem como aumento na proporção de pacientes com amenorreia. Houve ainda redução ainda na proporção de pacientes com spotting programado ou não programado e aumento na proporção de pacientes que não apresentaram sangramento. Além disso, mais de 90% dos dias de sangramento foram classificados como leves ou moderados conforme tabela abaixo.

Tabela 2: Padrão de sangramento com DRSP 24 + 4.

<b>Padrão de sangramento DRSP 24 + 4</b>	<b>Ciclo 1</b>	<b>Ciclo 6</b>	<b>Ciclo 13</b>
Qualquer sangramento	72,10%	40%	32,10%
Duração do sangramento	2,9 dias	1,3 dia	1 dia
Sangramento programado durante os 4 dias de placebo	47,90%	36,80%	24,40%
Sangramento não programado	49,10%	27,80%	22,80%
Número médio de dias de sangramento não programado	1,9	0,9	0,7
<i>Spotting</i> (manchas)	87,10%	62,70%	44,70%
<i>Spotting</i> não programados	69,60%	48,30%	35,10%
Média de dias de sangramento não programado	3,4	1,7	1,2

Tabela 3: Padrão de sangramento 24 + 4 nos ciclos 2 a 4 e ciclos 11 a 13.

<b>Padrão de sangramento DRSP 24 + 4</b>	<b>Ciclo 2 a 4</b>	<b>Ciclo 11 a 13</b>
Sangramento prolongado	6,50%	4,20%
Proporção de pacientes que não apresentaram sangramento	14,4%	26,6%

Na análise de um ensaio clínico aberto e multicêntrico 9 com 111 pacientes em diversos países foi observada uma tendência a menos sangramento e/ou spotting nos primeiros ciclos de uso da drospirenona. A proporção de mulheres que começaram a ter sangramentos ou spotting diminuiu de 50,0% no Ciclo 1 para 38,1% no Ciclo 6, enquanto a proporção de indivíduos sem sangramento ou spotting aumentou, de 18,9% no Ciclo 2 para 30,8% durante o Ciclo 4. Os padrões de sangramento relatados durante os primeiros seis ciclos continuaram na fase de seguimento do estudo: a proporção de mulheres sem sangramentos ou com sangramentos programados aumentou e houve diminuição de sangramentos não programados e spotting. Além disso, a porcentagem de mulheres com sangramento ou sangramento não programado persistente diminuiu de 5,0% (5 indivíduos) na triagem para 0,0% do Ciclo 3 até o final do estudo. No geral, 5 indivíduos (4,9%) encerraram prematuramente o

estudo devido a sangramento irregular e 1 por amenorréia. A duração média do tratamento foi de 312,3 (desvio padrão - DP 99,71) dias. A mediana da duração foi de 364,0 dias, variando de 27 a 384 dias.

Em ambos os estudos e em todos os grupos de tratamento 3, houve uma diminuição ao longo do tempo no número geral de pacientes com sangramento ou spotting, além do número de sangramentos não programados ou spotting. As taxas mais altas foram observadas durante o primeiro período de referência, do ciclo 2 ao ciclo 4, em todos os estudos e grupos de tratamento. Houve uma taxa significativamente menor de sangramento/spotting com DRSP 24+4 versus DSG no estudo 2 (79,9 vs 86,5% para sangramentos gerais,  $P = 0,0324$ ; 67,9 vs 86,5% para sangramentos não programados,  $P < 0,001$ ).

### ***Segurança e tolerabilidade***

Duijkers *et al.* (5) , que comparou a tolerabilidade entre DRSP e DSG, relatou 24 ( $n = 27$ ) eventos em 14 indivíduos no grupo da drospirenona e 20 ( $n=29$ ) eventos em 10 indivíduos no grupo do desogestrel. Os eventos adversos mais frequentes relacionados com o uso de ambos contraceptivos foram: cefaléia (cinco indivíduos, sete eventos), acne (cinco indivíduos, seis eventos), desconforto mamário (quatro indivíduos, quatro eventos) e dismenorreia (três indivíduos, seis eventos). A cefaléia foi mais prevalente no grupo da drospirenona (quatro indivíduos, seis eventos) e desconforto mamário no grupo do desogestrel (três indivíduos, três eventos). As frequências de acne e dismenorreia foram semelhantes em ambos os grupos. Todos os eventos adversos possivelmente relacionados foram de intensidade leve ou moderada, sendo os dois tratamentos seguros e bem tolerados.

Palacios *et al.* (1) evidenciou que, durante o desenvolvimento clínico da drospirenona, não houve relato de TEV ou tromboembolismo arterial, TEP, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC), mesmo com número significativo de pacientes com fatores de risco, como tabagismo, história familiar de doença tromboembólica e índice de massa corpórea (IMC)  $> 30 \text{ kg/ m}^2$ .

Archer *et al.* (2) também não encontrou casos de TEV, TEP ou hipercalemia. Pelo menos um evento adverso emergente ao tratamento individual (TEAEs), possivelmente relacionado à DRSP, foi relatado por 21,0% (n=150) das participantes sendo os mais frequentes: acne (5,5%), metrorragia (1,7%), cefaléia (1,5%) e diminuição da libido (1,4%). Além disso, a grande maioria dos efeitos adversos foi classificada como leve a moderada. Um aumento nos níveis de tireotrofina (TSH) foi observado em 2,1% (n=15) das participantes, não sendo considerado clinicamente relevantes pelos investigadores. Os TEAEs foram relatados por 3,5% (n=25) das participantes. Houve 12,3% (n=88) de desistência do tratamento em decorrência de efeitos adversos, sendo o motivo mais frequente acne (2,9%), metrorragia (1,7%) e menstruação irregular (1,3%). Não houve alterações relevantes nos parâmetros laboratoriais, peso corporal, IMC, pressão arterial ou frequência cardíaca. Foi constatada uma redução de peso de 1 kg (mediana) em participantes obesos com IMC inicial  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Além disso, uma redução de 8 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) das participantes naquelas com PAS inicial  $\geq 130$  mmHg e redução de 5 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) das participantes com PAD inicial  $\geq 85$  mmHg. A aceitabilidade do medicamento foi considerada "excelente" ou "boa" por mais de 82% das participantes e pesquisadores.

Palacios *et al.* (8) demonstrou, no já referido ECR com 1190 mulheres com DRSP vs. DSG, que 15,7% das participantes no grupo DRSP (n = 858) e 18,7% das participantes no grupo DSG (n = 332) tiveram eventos possivelmente relacionados ao tratamento do estudo. Entre eles, os relatados com maior frequência foram sangramento de escape (3,1% DRSP e 6,0% DSG), acne (3,0% DRSP e 5,1% DSG) e aumento de peso (2,2% DRSP e 1,8% DSG). A frequência dos efeitos comunicados e classificados como graves foi baixa: 4 estavam relacionados a sangramento (0,2% DRSP e 0,6% DSG), acne em 2 mulheres no grupo DRSP (0,2%) e diminuição da libido em 1 paciente no grupo DSG (0,3%). Além disso, o estudo mostrou que 82 (9,6%) mulheres no grupo DRSP e 44 (13,3%) mulheres no grupo DSG tiveram efeitos que levaram à interrupção do estudo. Os mais comuns dentre eles foram sangramento de escape (2,6% DRSP vs. 5,4% DSG) e acne (1,0%

DRSP vs. 2,7% DSG). Ao analisar os valores estatísticos do estudo, observou-se que, para os eventos adversos gerais como motivo de descontinuação, a diferença entre DRSP e DSG foi de 32,0% a favor da DRSP, sendo a taxa de descontinuação 10% para o grupo DRSP e 14% para o grupo DSG.

Apter *et al.* (9), em um estudo aberto multicêntrico com 111 meninas sexualmente ativas de 12 a 17 anos que fizeram uso de 4 mg de drospirenona em ciclos de 28 dias, concluíram que 63,7% delas tiveram 215 efeitos adversos. Os eventos adversos mais relatados foram reprodutivos, mamários e psiquiátricos (humor alterado, alterações de humor ou depressão). A grande maioria dos TEAEs foram leves ou moderados e não houve nenhuma morte ou trombose venosa profunda, embolia pulmonar e hipercalemia durante o tratamento. O TEAE mais frequente que levou à descontinuação do tratamento foi sangramento irregular (4,9%).

Palacios *et al.* (3), em um estudo com 1571 mulheres de 18-45 anos concluíram que os TEAEs mais frequentes foram acne (47 casos) e cefaléia (32 casos) no estudo 1 e sangramento uterino anormal (38 casos) e acne (26 casos) no estudo 2. O número de indivíduos que interromperam prematuramente o ensaio foi de 27,8% no estudo 1 e 19,8% no estudo 2. As razões mais frequentemente relatadas para a retirada precoce do estudo foram eventos adversos (12,3% no estudo 1 e 9,6% no estudo 2).

A respeito da segurança da DRSP no endométrio, Regidor *et al.* (10) em estudo aberto avaliaram 17 mulheres por meio de análises histológicas após 13 meses em uso de DRSP 24+4. Na primeira visita (pré-tratamento), o resultado da biópsia foi proliferativo em 12 casos e secretor em 5 casos. Na última visita, em 4 casos, a biópsia foi avaliada como inadequada (tecido insuficiente para o diagnóstico), em 11 casos como proliferativa e em 2 casos, secretora. A tendência geral em relação à avaliação de biópsias endometriais foi de um endométrio inalterado quando era proliferativo (9 casos) e secretor (1 caso) ou o endométrio inicialmente proliferativo não foi avaliável na última visita por amostra inadequada (3 casos por redução da espessura endometrial com o tratamento). Além disso, em 2 casos, o endométrio mudou de proliferativo para secretor, em 1 caso, o endométrio mudou de secretor para inadequado (devido à falta de

uma amostra adequada), e em 3 casos, o endométrio mudou de secretor para proliferativo. Por fim, foi demonstrado que a espessura endometrial ao final do estudo, nas 17 participantes, apresentou uma redução pré e pós-tratamento de 2,5 mm (8,2 mm na primeira visita - 5,6 mm na última visita). Com esses achados, concluiu-se que 4 mg de drospirenona em regime posológico de 24/4 dias é, em relação à histologia endometrial, um medicamento seguro.

### **Outros achados**

Um estudo aberto e não comparativo da Letônia 11, analisou-se a concentração de drospirenona no leite materno em 12 mulheres que ingeriram 4 mg/dia do progestágeno por 15 dias, a fim de avaliar a exposição neonatal e os possíveis efeitos adversos. De acordo com Melka *et al.* (12), concluiu-se que, em média, 18,13% (IC90 13,42% - 24,26%) da drospirenona plasmática chegou ao leite materno após o consumo diário deste anticoncepcional. A concentração média de drospirenona no leite materno após 24 horas da ingestão foi de 5,60 ( $\pm$  4,51 ng/mL). Diante disso, utilizando a ingestão média diária de 800 mL de leite materno por um recém-nascido, a quantidade total de drospirenona que a criança é exposta é de 4.478 ng durante 24h após a última dose de administração. Assim, esse artigo (12) traz a informação de outros estudos que a exposição total do bebê à drospirenona é significativamente menor quando a mãe utiliza uma pílula contendo apenas essa substância em comparação com anticoncepcionais combinados com estradiol, por conta de alterações na farmacocinética, inferindo que o método contraceptivo é adequado para ser utilizado durante a lactação.

Em relação aos parâmetros hemostáticos e correlacionando-os com a segurança cardiovascular do uso da pílula, um dos artigos (1), demonstrou que, em uma comparação entre 39 mulheres em uso de drospirenona e 29 em uso de desogestrel, o valor basal do fator de coagulação VII, bem como o valor basal médio de proteína C reativa foram menores no grupo em uso de DRSP. Ademais, houve uma redução do nível de dímero D nas mulheres que utilizaram a drospirenona - os valores da linha de base eram 264,9 ng / ml e caíram para 215,0 ng / ml; enquanto no grupo de desogestrel, houve um aumento de 201,4 ng / ml para 281,5 ng/ml.



A administração de drospirenona por mais de 6 meses, em comparação com um levonorgestrel isolado, mostrou, em um dos estudos europeus citados por Palacios (1), associa-se a uma redução de cerca de 8 mmHg da pressão arterial sistólica e 6 mmHg na diastólica em participantes que valores acima de PAS >130 mmHg e PAD > 85 mmHg (n=137). No grupo com PAS < 130 mmHg e PAD < 85 mmHg não houve mudança dos parâmetros de pressão. Essa influência na pressão arterial pode ser justificada pela ação anti-mineralocorticóide dessa substância.

Um ensaio clínico multicêntrico e prospectivo (12) buscou em um subgrupo de pacientes demonstrar a influência da drospirenona e do desogestrel nos parâmetros metabólicos e bioquímicos sanguíneos laboratorialmente. Os aspectos bioquímicos analisados foram: HDL, LDL, triglicerídeos, glicose, albumina, bilirrubinas, GGT, TSH, além de parâmetros hematológicos (hemoglobina e eritrócitos). Adicionalmente, em uma amostra do subgrupo, houve análise de fator de coagulação VII, atividade de proteína C, atividade de antitrombina III e níveis de D dímero. Com ambos os tratamentos, houve redução da média dos níveis de triglicerídeos e colesterol ao longo do tempo, sem que isso se representasse clinicamente significativo. Em ambos os grupos, foi demonstrado um pequeno aumento sem significância clínica dos marcadores GGT, bilirrubina e albumina. As alterações dos níveis de TSH, glicose, insulina, proteína C, hemoglobina e eritrócitos não foram clinicamente significativas.

## Conclusão

É de conhecimento universal que o uso perfeito dos contraceptivos orais pelas pacientes é impossível. Diante disso, estudos evidenciaram a eficácia da drospirenona por meio da estabilidade sérica desse progestágeno quando houve o esquecimento do uso da pílula em até 4 dias, havendo a manutenção da inibição da ovulação. Mesmo quando ocorreu o esquecimento da pílula, as concentrações se mantiveram estáveis até 24h após o seu uso, enquanto que no POP com desogestrel e nos anticoncepcionais combinados com estrogênios o tempo máximo de estabilidade é em média de 12h.

Além disso, houve a evidência de que o uso de DRSP reduziu o número de dias de sangramento previsível e de spotting em relação ao DSG, principalmente nos primeiros ciclos do uso do POP. Isso demonstra um padrão de sangramento mais confortável para as pacientes e a eficácia da pílula com DRSP em inibir a ovulação. Assim, a taxa de mulheres de abandono do método devido aos eventos adversos relacionados a sangramento foi maior no grupo com desogestrel, e menor com POP com DRSP relacionadas aos eventos negativos no padrão de sangramento. Ademais, é válido ressaltar que a proporção de pacientes com amenorreia aumentou ao utilizar DRSP no decorrer dos meses.

Sobre a utilização da pílula com apenas DRSP durante a amamentação, Melka *et al.* (11) denotou segurança, uma vez que a exposição do lactente ao POP é menor em relação a outros anticoncepcionais, devido à baixa concentração da drospirenona no leite materno.

A evidência de efeitos adversos foi baixa e não houve eventos graves estatisticamente significativos. Os efeitos mais frequentes ao uso de drospirenona foram: acne, cefaléia, metrorragia e desconforto mamário. Os estudos concluíram também que as taxas de abandono por efeitos colaterais gerais da DRSP foram menores em comparação com o POP de DSG, denotando maior tolerabilidade pelas pacientes com drospirenona. Não houve relatos de TEV ou tromboembolismo arterial, TEP, IAM ou AVC, mesmo em pacientes com fatores de risco, demonstrando que o POP com DRSP é potencialmente seguro, sendo uma ótima alternativa para pacientes que possuem uma contraindicação às pílulas que contêm estrogênio.

Conclui-se, com os achados desta revisão sistemática, que existe superioridade do POP com drospirenona em relação ao POP com desogestrel, em relação ao padrão de sangramento, e maior segurança se comparado com os anticoncepcionais combinados com estrógenos.

## Referências

1. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone

- alone in a 24/4 regime. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):1–9.
2. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception [Internet]*. 2015;92(5):439–44.
  3. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(12):1549–57.
  4. Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Colli E, Skouby S. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception [Internet]*. 2016;93(4):303–9.
  5. Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Skouby S. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2015;20(6):419–27.
  6. Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet [Internet]*. 2019;300(6):1805–12.
  7. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(6):1–14.
  8. Regidor PA, Colli E, Palacios S. Overall and bleeding-related discontinuation rates of a new oral contraceptive containing 4 mg drospirenone only in a 24/4 regimen and comparison to 0.075 mg desogestrel. *Gynecol Endocrinol [Internet]*. 2021;0(0):1–7.
  9. Apter D, Colli E, Gemzell-Danielsson K, Peters K. Multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of drospirenone 4.0 mg over 6 cycles in female adolescents, with a 7-cycle extension phase. *Contraception [Internet]*. 2020;101(6):412–9.
  10. Regidor PA, Colli E, Georgiev D, Koytchev R, Richter W. Safety, influence on the endometrium, sonographic changes and bleeding profile after 13 cycles with the new drospirenone only pill (DOP) for contraception. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021;42(2):123–31.
  11. Melka D, Kask K, Colli E, Regidor PA. A single-arm study to evaluate the transfer of drospirenone to breast milk after reaching steady state, following oral administration of 4 mg drospirenone in healthy lactating female volunteers. *Women's Heal*. 2020;16.
  12. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Metabolic and laboratory effects of a progestin-only pill containing drospirenone 4 mg in comparison to desogestrel 75 µg: a double-blind, double-dummy, prospective, randomised study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care [Internet]*. 2021;0(0):1–8.

## **Infertilidade em pacientes com endometriose peritoneal**

*Eric do Nascimento Sutil  
Isabel Meneghetti Coimbra  
Jéssica Limana  
Renata Fogaça Borges  
Ariadne Garcia Leite  
João Sabino da Cunha Filho*

A endometriose é uma doença inflamatória crônica e estrógeno-dependente, caracterizada pela presença ectópica de estroma e glândulas endometriais fora do útero, o que pode causar dor pélvica, infertilidade, internações hospitalares e grande piora na qualidade de vida das mulheres. Os locais mais comumente atingidos pela endometriose são: ovários, fundo de saco de Douglas, fundo de saco anterior, ligamentos do útero, tubas uterinas, septo reto-vaginal, superfície do reto, bexiga e parede da pelve.

Os principais sintomas são dor pélvica, dispareunia e dismenorreia; todavia, frequentemente, a endometriose é clinicamente silenciosa. Como fatores de risco, o que se observa, por ser uma doença dependente de estrógeno, é que fatores relacionados ao aumento sérico de tal hormônio tem relação direta com o desenvolvimento da doença pelo aumento do fluxo menstrual, e são eles: idade precoce de menarca, menopausa tardia, nuliparidade, infertilidade, ciclos menstruais prolongados e intensos, ciclos menstruais curtos e uso de anticoncepcionais para tratamento de dismenorreia; além desses, outros componentes importantessão: história familiar (materna de 1º grau), etnias branca e asiática e baixo índice de massa corporal (Passos e outros, 2017; Chapron e outros, 2019; Goldman e outros, 2014; Kasper e outros, 2017).

## Epidemiologia

A endometriose possui alta prevalência no Brasil (cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva), principalmente nas mulheres brancas com idades entre 30 e 49 anos. Estudos em população infértil ou adolescentes com dismenorreia intratável demonstram prevalência de até 50%.

Entre os anos de 2015 e 2019, no Brasil, ocorreram aproximadamente 60.000 internações hospitalares para tratar endometriose. Dentre essas, as categorias com os maiores índices são: região Sudeste (42,7%), faixa etária entre 40 a 49 anos (41,6%) e cor de pele autodeclarada branca (38,5%). A média de duração das internações foi de 2,4 dias, gerando custo em serviços hospitalares de quase 30 milhões de reais (Salomé e outros, 2020).

## Mecanismos fisiopatológico da endometriose

Embora a endometriose não tenha seus mecanismos fisiopatológicos bem definidos, a principal hipótese é a da menstruação retrógrada: durante o fluxo menstrual, fragmentos endometriais saem do útero, de maneira retrógrada, através das trompas até a cavidade peritoneal e se fixam nas estruturas pélvico-abdominais, se desenvolvem, causam inflamação local e invadem outros tecidos. Fatores como a ação da gravidade sobre o fluxo menstrual, a anatomia abdominopélvica específica de cada mulher e o fluxo peritoneal no sentido horário da menstruação acabam por influenciar na distribuição e deposição anatômica dos fragmentos de endométrio depositados, sendo importantes no desenvolvimento dos três fenótipos da doença (Passos e outros, 2017; Chapron e outros, 2019).

## Fenótipos da endometriose

A endometriose pode ser definida como a presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade do útero. Essa é uma doença de caráter inflamatório, porém, benigna e que afeta mulheres durante todos os estágios do ciclo vital hormonal. As lesões dessa condição, geralmente, estão localizadas especificamente na pelve, entretanto, podem ocorrer em outros órgãos como intestino,

bexiga, e, inclusive, órgãos não pélvico-abdominais, a exemplo do músculo diafragma e da cavidade pleural.

Esse processo, na grande maioria dos casos, não apresenta malignidade. Contudo, o tecido ectópico, bem como a inflamação adjacente, causam sintomas que variam entre mínimos e gravemente debilitantes. Esses sintomas, incluem dismenorreia, dor crônica, dispareunia e infertilidade, sendo esse último o tema a ser abordado com maior profundidade neste trabalho.

As lesões originadas em função da endometriose podem ser classificadas em três fenótipos. São elas: lesões peritoniais superficiais, lesões ovarianas e lesões infiltrantes profundas. Apesar das semelhanças ao tecido endometrial presente na cavidade uterina, as lesões endometrióticas, além de apresentarem glândulas endometriais e estroma, possuem ainda conteúdo fibroso anômalo, sangue e cistos. A aparência e extensão das lesões são variáveis e heterogêneas. A classificação a seguir compreende as categorias fenotípicas da endometriose e sua estratificação possibilita um planejamento de tratamento mais útil e adequado (Passos e outros, 2017).

As lesões peritoniais superficiais, em sua essência, compreendem glândulas endometriais e estroma, contudo, esse fenótipo representa um desafio para o diagnóstico histológico. Modificações ou ausência do componente glandular, assim como limitada quantidade desse componente do tecido, e alterações hormonais e metaplásicas dificultam a identificação da lesão. O componente estromal pode sofrer infiltração de células do tipo histiócitos espumosos e pigmentados, fibrose e diversos outros processos que descaracterizam o tecido, prejudicando sua identificação. Alterações inflamatórias e reativas circundadas e aderidas aos focos de endometriose também prejudicam a análise histológica e essa, ainda, pode ser prejudicada quando as amostras enviadas para análise são de tamanho muito reduzido (Varcellini e outros, 2014).

O segundo grupo corresponde ao fenótipo de lesão ovariana, também chamado de endometrioma. Essa lesão ocorre quando tecido endometrial ectópico dentro do ovário sangra

e causa hematoma, sendo recoberto por parênquima ovariano duplicado. Em cerca de um terço dos casos, há envolvimento dos dois ovários. Quando compara-se esse evento aos cistos fisiológicos hemorrágicos, pode-se perceber diversas características diferentes: nos endometriomas comumente há paredes fibróticas e aderências superficiais, preenchimento por líquido amarronzado e revestimento composto por epitélio endometrial, estroma e glândulas. Contudo, esse revestimento pode vir a ser substituído por tecido de granulação e, também, tecido fibroso denso, o que prejudica o diagnóstico histológico. Ainda sob o ponto de vista diagnóstico, a análise do líquido do cisto e a presença de marcadores celulares, além da possível presença de endometriose alojada em outros locais da pelve, contribui positivamente para o diagnóstico dessa síndrome (Brosens e outros, 1994).

A última categoria de endometriose é representada pelo grupo de lesões profundas e infiltrativas. Sua definição corresponde a uma massa sólida, com mais de 5mm de profundidade ao peritônio. Esse tipo de lesão costuma ser encontrada no septo retrovaginal, bexiga, ureter, cólon sigmoide e ligamentos da vagina e uterinos. Devido a esses locais de infiltração, sintomas gastrointestinais como defecação dolorosa, sangramento retal, constipação e edema são frequentes. Paradoxalmente, a extensão das lesões infiltrativas profundas não preconiza o grau de sintomas. Mulheres com grande acometimento de lesão, podem ser assintomáticas, enquanto que pacientes com pequenos focos podem apresentar sintomas graves. O teste padrão para diagnóstico é o estudo histológico de lesão biopsiada (De Cicco e outros, 2011).

## **Por que a mulher com endometriose peritoneal tem dificuldade para engravidar**

Há na literatura um bom entendimento acerca da correlação causal entre a endometriose e os sintomas de dor referidos por muitas das pacientes com essa doença. Entretanto, a correlação causal entre a endometriose e a infertilidade ainda não é tão bem esclarecida assim. A prevalência do distúrbio pode chegar até 50% entre mulheres subférteis, enquanto que, entre

as populações férteis ou submetidas à ligadura tubária, ela se apresenta em 5 a 10% dos casos (D'Hooghe e outros, 2003). Além disso, mulheres inférteis possuem de seis a oito vezes maiores chances de ter a doença (Verkauf e outros, 1987). É inegável, portanto, que a endometriose tem papel central em causar a infertilidade de muitas pacientes, o que torna imprescindível a pesquisa pelos mecanismos de como isso ocorre.

Antigamente, se aceitava que a infertilidade seria causada apenas pelos aspectos proliferativos da doença em estágios mais avançados, como a presença de aderências pélvicas e a distorção na anatomia pélvica, ocasionando o impedimento da liberação do oócito pelo ovário ou a captação desse pela tuba uterina. Porém, inúmeros casos de pacientes sem alterações anatômicas e com dificuldade para engravidar foram evidenciados. Apesar de não apresentarem os estágios mais avançados da doença, estudos demonstraram que essas pacientes possuíam alterações da função peritoneal, imunológicas, hormonais e ovulatórias. A dificuldade para engravidar, portanto, seria causada por mecanismos multifatoriais relacionados à doença (Cunha-Filho e outros, 2017).

A patofisiologia da infertilidade pela endometriose se dá por mecanismos que ocorrem em diferentes locais, como cavidade pélvica, útero e ovários. A figura 1, adaptada de de Ziegler e outros (2010), resume esses mecanismos de acordo com esses locais. Aqui serão explorados principalmente os aspectos imunológico e hormonal da doença.

### ***Aspectos imunológicos***

As lesões causadas pela endometriose na cavidade peritoneal estão associadas com profunda mudança no líquido peritoneal (de Ziegler e outros, 2010), o qual envolve os órgãos pélvicos. Nas mulheres, esse líquido contém secreções ovarianas, incluindo fluido folicular liberado na ovulação. A ampola, local onde ocorre a fertilização humana, é exposta a esse líquido peritoneal e, portanto, alterações nele podem afetar a concepção. A inflamação desse líquido, causada pelas lesões da endometriose, é caracterizada por alterações tais quais: proliferação, ativação e disfunção fagocítica de macrófagos; secreção de fatores de



crescimento, pró-inflamatórios e angiogênicos; e aumento do número de células NK, assim como de linfócitos T e suas disfunções (inclusive redução da sua citotoxicidade) (Halme e outros, 1983; Dmowski e outros, 1998; Sharpe-Timms e outros, 2002; Rana e outros, 1996; Sukhikh e outros, 2004; Oosterlynck e outros, 1992).

Alguns estudos sugerem que o líquido peritoneal de mulheres com endometriose levaria à imobilização de espermatozoides, especialmente através da ação dos macrófagos. Interleucinas 1 e 6 afetam diretamente a mobilidade dos espermatozoides (Yoshida e outros, 2004) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) causa dano ao DNA dos espermatozoides (Mansour e outros, 2009), ambos de forma dependente da quantidade e do tempo de exposição a eles. O fator inibitório da migração de macrófagos, presente no líquido peritoneal de pacientes com endometriose, também altera a mobilidade dos espermatozoides (Carli e outros, 2007). Além disso, alguns estudos apontam que o TNF- $\alpha$ , a interleucina 6, o fator inibitório da migração de macrófagos e o estresse oxidativo (causado pelos macrófagos) poderiam impedir a capacitação espermática (Carli e outros, 2009).

Ademais, o líquido peritoneal dessas pacientes também parece prejudicar a interação entre oócito e espermatozóide. O TNF- $\alpha$ , a interleucina-1, o fator de inibição da migração de macrófagos e certas citocinas diminuem a ligação do espermatozóide à zona pelúcida (Carli e outros, 2007; Faber e outros, 2001; Sueldo e outros, 1990; Barbonetti e outros, 2008). O estresse oxidativo também parece ser responsável por prejudicar a reação acrossomal e a fusão dos gametas (Iborra e outros, 2005; Baker e outros, 2004). Ademais, a superprodução de citocinas tóxicas ao embrião e de prostaglandinas no líquido peritoneal afeta também os oócitos e os embriões consequentes (Sueldo e outros, 1990; Akoum e outros, 2008). Em camundongos, foi identificado que o TNF- $\alpha$  inibe a divisão do embrião de duas células e prejudica a implantação (Carli e outros, 2009; Taketani e outros, 1992; Sales e Jabbour, 2003).

O fator de transcrição p53 também parece exercer influência na infertilidade de pacientes com endometriose. Um de seus alvos é

o fator inibidor de leucemia (LIF do inglês *leukemia inhibitory factor*), o gene codificante da citocina homóloga, a qual já foi identificada previamente como sendo um fator de implantação do blastocisto (Stewart e outros, 1992). Portanto, polimorfismos do p53 poderiam afetar indiretamente a implantação e conseqüentemente a fertilidade da paciente. O polimorfismo PEX4 do gene TP53, responsável pela codificação do fator de transcrição p53, foi associado em estudos prévios com infertilidade (Kang e outros, 2009) ou endometriose (Ammendola e outros, 2008; Chang e outros, 2008; Vietri e outros, 2007). Um estudo (n=347) identificou que tanto o polimorfismo PEX4, quanto o PIN3 parecem estar associados com a endometriose e com a dificuldade para implantação embrionária em pacientes submetidas à fertilização *in vitro* (Paskulin e outros, 2012). Portanto, é possível que a infertilidade das pacientes com endometriose se dê também pela falha de implantação do blastocisto. Além disso, esses polimorfismos poderiam ser utilizados para diagnóstico, especialmente de pacientes com maior dificuldade para realização de fertilização *in vitro*.

A citocina LIF também tem sua expressão mediada por sinalização estrogênica. O estrogênio ativa suas respostas fisiológicas ao ligar principalmente no seu receptor  $\alpha$ . Outra hipótese para a infertilidade de pacientes com endometriose é a de que alguns polimorfismos do gene para esse receptor estejam envolvidos, especialmente o polimorfismo de nucleotídeo único ESR1 rs9340799. É possível que estando esse polimorfismo presente, a ação da citocina LIF esteja suprimida, prejudicando assim a implantação do blastocisto. Um estudo de caso-controle (n=347) demonstrou que o polimorfismo ESR1 rs9340799 GG está associado com aumento de risco 4 vezes maior de uma paciente possuir endometriose (OR 4,67) e 3 vezes maior de mulheres inférteis terem falha ao realizarem fertilização *in vitro* (OR 3,33) (Paskulin e outros, 2013). Portanto, este genótipo também poderia ser visto como um marcador para o distúrbio relacionado à infertilidade.

### **Aspectos hormonais**

A quantidade de folículos ovarianos e a sua redução ao longo da vida estão diretamente correlacionadas com a fecundidade de uma mulher, o que levou à criação do termo reserva ovariana.

Portanto, é importante a existência de um método para avaliar a reserva ovariana de determinada paciente. Um desses métodos é a dosagem do hormônio anti-mulleriano (AMH do inglês *antimullerian hormon*), o qual é produzido pelos folículos pré-antrais (Broekmans e outros, 2009). Estudos demonstraram que a concentração média plasmática deste hormônio era reduzida em mulheres inférteis com endometriose, em comparação aos controles (Shebl e outros, 2009). Um estudo prospectivo (n=34) detectou que pacientes inférteis com endometriose peritoneal tinham níveis séricos de AMH reduzidos quando comparados ao grupo controle. Nesse mesmo estudo também se examinou, por ultrassom transvaginal, a contagem de folículos antrais. Essa análise demonstrou que o número de folículos selecionáveis era parecido entre os dois grupos, mas o diâmetro destes nas pacientes com endometriose era diferente, compondo uma coorte folicular heterogênea (Lemos e outros, 2008).

Um estudo de caso-controle (n=28) avaliou também a influência da superfamília TGF- $\beta$  (do inglês transforming growth factor  $\beta$  - fator de transformação de crescimento  $\beta$ ) na infertilidade observada na endometriose. A competência e a qualidade dos oócitos depende da comunicação que estabelecem com as células da teca e do cumulus oophorus. Durante a fase pré-antral, a superfamília TGF- $\beta$  tem papel essencial nessa comunicação e na gênese do folículo. Esse estudo, então, avaliou a expressão gênica de alguns ligantes (hormônio anti-mulleriano, proteína morfogenética óssea 6 - BMP 6 -, fator de diferenciação do crescimento 9 - GDF 9 -, inibina A, inibina B e o TGF- $\beta$ 3), receptores (receptor para o AMH tipo 2 - AMHR 2 -, receptor para a proteína morfogenética óssea tipo 2 -BMPR2- e o receptor para TGF $\beta$  tipo 3 -TGF $\beta$ R3) e fatores de sinalização intracelulares (SMAD3 and SMAD4). Os resultados mostraram que pacientes inférteis com endometriose peritoneal têm expressão gênica reduzida de BMP-6 (quantificação relativa de 0,507, 0,355-0,524) e SMAD4 (quantificação relativa de 0,624, 0,529-0,735) nas células do cumulus oophorus, o que leva ao comprometimento da função dessas células (De Conto e outros, 2020). Isso aponta que a funcionalidade de todas as proteínas da superfamília TGF- $\beta$  é provavelmente prejudicada nesse grupo de pacientes.

Além disso, estudos sugerem que o endométrio eutópico também é alterado nas pacientes com endometriose, podendo inclusive ser não receptivo para o embrião (Bulun e outros, 2009; Velarde e outros, 2009). Essas alterações no endométrio eutópico se dão por fatores locais como: produção anormal in-situ de estradiol, relacionada com o estado inflamatório da doença; e resistência local aos efeitos da progesterona (Taylor e Lebovic, 2009). A produção de estradiol se dá por alterações da produção de prostaglandinas pelo endométrio eutópico: macrófagos em desenvolvimento produzem interleucina 1 e outras citocinas, as quais levam à produção de prostaglandina E2 e à ativação da enzima COX-2 (Berbic e outros, 2009). Em pacientes com endometriose, ocorre a ativação do fator esteroideogênico 1 (fator de transcrição) pela sua desmetilação, o qual permite que a prostaglandina E2 inicie a expressão da aromatase (Zeitoun e outros, 1999; Noel e outros, 2010). A aromatase é a enzima responsável pela transformação de testosterona em estradiol (61), o qual estará aumentado localmente por conta dessa alteração do fator esteroideogênico. O estradiol leva à diminuição do peristaltismo do miométrio, além de causar resistência local à progesterona (Leyendecker e outros, 2009; Burney e outros, 2007).

Um estudo de caso-controle (n=24) sugeriu que pacientes com endometriose peritoneal parecem apresentar também uma disfunção lútea, associada com anormalidades nas células luteínicas grandes e pequenas. Isso foi evidenciado por menores níveis de estradiol sérico durante o início da fase folicular e secreção diminuída de progesterona durante a fase lútea (Cunha-Filho e outros, 2003). Essas alterações também poderiam ser explicadas por hiperprolactinemia ou disfunção pituitária, já observadas em pacientes com endometriose. Outro estudo de caso-controle (n=107) avaliou a prevalência de diferentes polimorfismos do receptor D2 para dopamina em pacientes com endometriose peritoneal. A frequência do polimorfismo 2 do receptor D2 para dopamina foi maior entre as pacientes com a doença em relação aos controles (OR = 2,98, 95% CI 1,47 – 6,04). Esse polimorfismo poderia ser o responsável pela hiperprolactinemia observada nessas pacientes (Bilibio e outros, 2013). A prolactina é uma potente indutora de angiogênese, o que pode induzir a formação

das lesões da endometriose, um dos fatores responsáveis pela infertilidade observada neste grupo.

Schmitz e outros (2015) analisaram o polimorfismo das gonadotrofinas e dos receptores para elas. LH e FSH são hormônios essenciais na formação dos folículos, na esteroidogênese ovariana, na maturação dos oócitos, na ovulação e na fase lútea. Nessa última, o LH é responsável por manter o nível adequado de secreção de progesterona. Portanto, polimorfismos dos genes responsáveis por esse hormônio e pelo seu receptor poderiam ser a causa dos níveis diminuídos de progesterona durante a fase lútea observada em pacientes com endometriose. Nesse estudo de caso-controle (n=132), foi encontrada prevalência aumentada do gene insLQ para o receptor de LH no grupo com endometriose associada à infertilidade em relação ao grupo controle (OR 3,05, CI 95 % 1,4–6,64, P = 0,001). Apesar disso, não foram encontradas diferenças em relação aos polimorfismos de genes responsáveis pelos receptores de FSH e pelas gonadotrofinas. Portanto, novos estudos são necessários para avaliar ainda mais os aspectos hormonais relacionados à infertilidade em pacientes com endometriose.

## **Estratégias para fecundação em mulheres inférteis com endometriose**

As estratégias de manejo da infertilidade associada à endometriose baseiam-se, principalmente, no controle da endometriose. Dentre os diferentes métodos utilizados para tal objetivo estão: a laparoscopia operatória e a reprodução assistida. Ademais, se necessário, essas estratégias podem ser combinadas entre si. Além disso, a idade feminina, duração da infertilidade, história familiar, dor pélvica e o estágio da endometriose são de importância para definição de um plano terapêutico.

### ***Laparoscopia operatória***

Em mulheres inférteis com endometriose no estágio mínimo ou leve, a indicação é a realização de laparoscopia operatória com excisão ou ablação de lesões de endometriose. Esse procedimento é realizado com a intenção de destruir ou

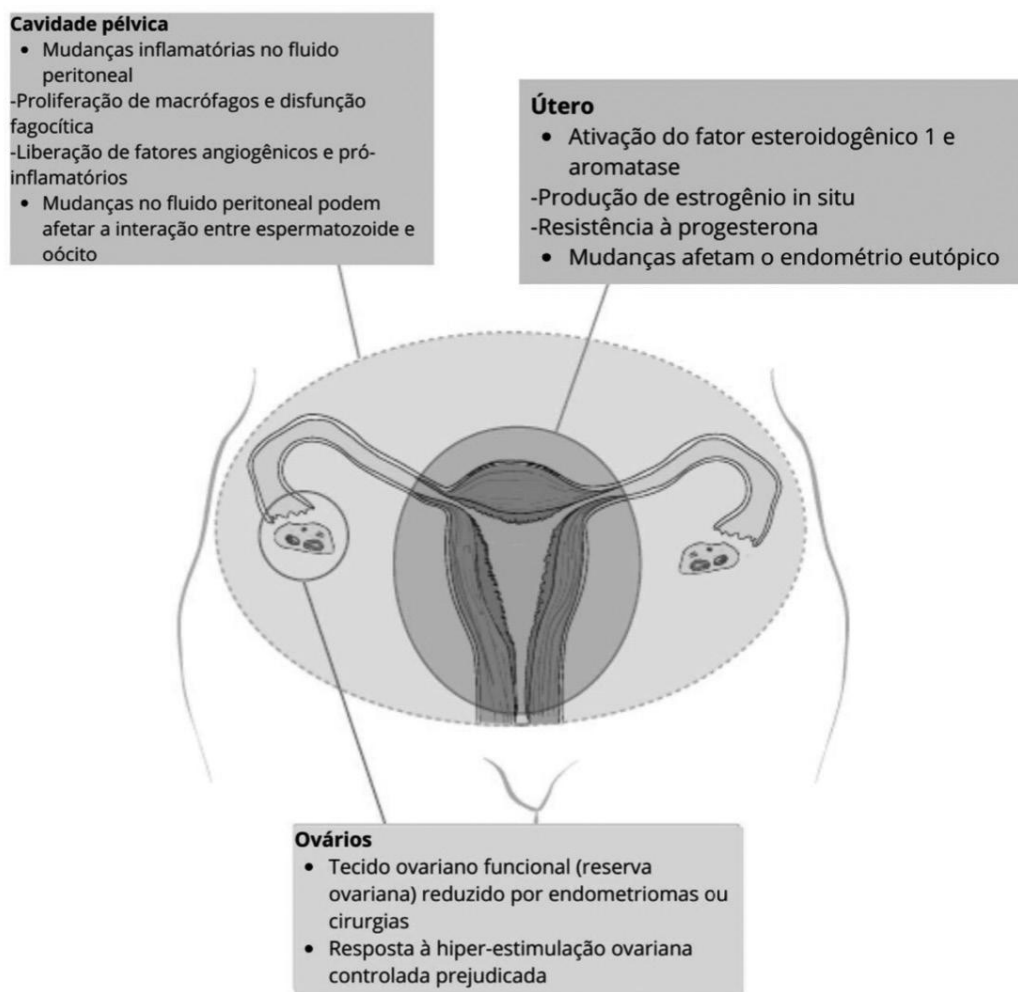


Figura 1: Efeitos locais causados pela endometriose que contribuem para a infertilidade (de Ziegler e outros, 2010).

remover os implantes endometrióticos para, dessa forma, melhorar a fertilidade (Vercellini e outros, 2017). Já na endometriose nos estágios moderado e grave, o objetivo da cirurgia é restaurar a anatomia normal da pelve e remover grandes endometriomas (Tanto e outros, 2017; Bafort e outros, 2020).

As opções para o tratamento do endometrioma são: a excisão do pseudocisto; a abertura do endometrioma com cauterização da parede e a punção com lavagem. A primeira apresenta resultados promissores quando há menor taxa de recorrência e melhores taxas de gestação (Hart e outros, 2008). Porém, essa técnica está associada a maior dano ao parênquima ovariano que pode acarretar redução da reserva ovariana.

Cabe ressaltar que a eficácia do tratamento cirúrgico está diretamente relacionada ao estágio da doença (mínimo, leve,

moderado, grave) e, ainda, esses resultados devem ser comparados com tratamentos alternativos, levando em consideração as outras modalidades de manejo (Bafort e outros, 2020).

Ademais, a indicação de tratamento cirúrgico para pacientes que serão submetidas à reprodução assistida deve ser individualizada e deve ser considerada a presença de sintomatologia dolorosa, a bilateralidade dos endometriomas, a idade das pacientes e a característica do endometrioma (benigno ou maligno, tamanho e localização) (Hart e outros, 2008).

### ***Reprodução assistida***

Primariamente, essa técnica pode ser dividida em *in vivo* ou *in vitro*, procedimentos que diferenciam pelo fato de os oócitos serem ou não extraídos dos ovários, fertilizados e cultivados em laboratório antes da transferência para o útero ou para as trompas de Falópio. Ademais, essa técnica também engloba métodos de baixa complexidade como o coito programado com ou sem indução da ovulação.

O procedimento *in vivo* mais frequentemente utilizado é a inseminação intrauterina (IIU) com ou sem estimulação folicular com preparação e manuseio de gametas para contornar as barreiras patológicas da reprodução. Pode-se utilizar o esperma do parceiro ou o de um doador. É um método simples indicado para mulheres com endometriose leve. No caso de mulheres com endometriose moderada e grave não é indicado o seu uso em razão de um provável efeito nas trompas de Falópio.

Na fertilização *in vitro* (FIV), procedimento *in vitro* mais utilizado, ocorre transferência de um ou mais embriões para o útero. Como já dito, demonstrou-se que pacientes portadoras de infertilidade relacionado à endometriose apresentam uma queda na reserva ovariana, causando uma diminuição do número de oócitos após estimulação ovariana controlada para ciclo de fertilização *in vitro*. Porém, observou-se que essa situação não afeta os resultados reprodutivos das mulheres com endometriose submetidas à FIV quando comparados aos resultados de mulheres sem a doença. Embora mulheres com endometriose gerem menos

oócitos, a taxa de fertilização não é prejudicada e a probabilidade de nascer vivo também não é afetada (Gonzáles e outros, 2017).

Além disso, a idade feminina é um fator importante no planejamento da terapia. Após os 35 anos, ocorre uma diminuição significativa da fecundidade - que soma-se a causada pela endometriose - e um aumento na taxa de aborto espontâneo. Logo, a indicação de IIU ou FIV é bastante adequada.

Já o coito programado é uma técnica simples em que ocorre a identificação do período fértil e orientação do momento adequado para que ocorra a relação sexual, aspirando, assim, aumentar a chance de concepção. O período fértil se inicia 5 dias antes e dura até poucas horas após a ovulação. Dessa forma, com a intenção de aumentar a precisão desse período, utiliza-se métodos para predição da ovulação que compreendem detecção urinária de hormônio luteinizante (LH), curva de temperatura basal, padrão do muco cervical, calendário e ultrassonografia (US) pélvica.

A escolha dos fármacos responsáveis por realizar a indução da ovulação deve ser individualizada. Os mais frequentemente utilizados são o citrato de clomifeno (pertencente à classe dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), o letrozol (inibidor da aromatase) e as gonadotrofinas.

Ademais, a indicação de utilização desse tratamento engloba a infertilidade sem causa aparente e quadros de anovulação, como síndrome dos ovários policísticos (SOP), hiperprolactinemia e hipogonadismo hipogonadotrófico. Na endometriose, recomenda-se a sua utilização em casos mínimos ou leves.

Comprovou-se o aumento na taxa de nascidos vivos em casais com endometriose mínima ou leve após estimulação ovariana controlada com gonadotrofinas associada a IIU em comparação com casais com gravidez após conduta expectante (Tummon *et al.*, 1997). Além disso, um estudo longitudinal demonstrou uma taxa de gravidez 5,1 vezes maior (IC 95% 1,1- 22,5) em casais que realizaram IIU após estimulação ovariana controlada com gonadotrofinas em comparação apenas realização de IIU sozinho. (Nulsen *et al.*, 1993).



A endometriose é uma doença debilitante, com sintomatologia que inclui dor pélvica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade, o que impacta na qualidade de vida dessas pacientes em muitos aspectos - vida sexual, profissional e social. Diversos fatores envolvidos no processo inflamatório crônico (citocinas, quimiocinas, fatores angiogênicos, hormônios e marcadores de estresse oxidativo) estão relacionados aos mecanismos da doença. Infelizmente, ainda é uma doença não totalmente compreendida, devido à sua complexidade e multifatorialidade. Devido aos inúmeros fenótipos, a abordagem de tratamento para a infertilidade das portadoras é complexa também, diferentemente do tratamento para a dor pélvica, o qual é feito especialmente por meio de inibição da ovulação com supressão hormonal (Lamvu e outros, 2021).

Por isso, a escolha do tratamento das pacientes inférteis deve ser individualizada. A presença de alterações nas tubas é o fator determinante sobre a validade e a definição dessas intervenções. O tratamento expectante, por exemplo, é indicado em caso de a paciente ser jovem, possuir tempo de infertilidade pequeno e exames do parceiro sem alterações. Em casos de endometriose mínima e leve, após intervenção cirúrgica e anatomia pélvica preservada, o indicado é a realização de inseminação intrauterina com hiperestímulo ovariano controlado (Marcoux e outros, 1997; Hart e outros, 2005). Já na endometriose avançada com alterações tubárias diagnosticada por imagem - histerossonografia, histerossalpingografia ou laparoscopia - principalmente, fatores masculinos ou falha de tratamento prévio, a opção mais adequada é a FIV.

## Referência

1. Akoum A, Al-Akoum M, Lemay A et al. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. *Fertil Steril* 2008; 89: 1618–24.
2. Audebert A, Petousis S, Margioulas-Siarkou C et al. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on a series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230:36.
3. Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10(10):CD011031.

4. Barbonetti A, Vassallo MR, Antonangelo C et al. RANTES and human sperm fertilizing ability: effect on acrosome reaction and sperm/oocyte fusion. *Mol Hum Reprod* 2008; 14: 387–91.
5. Berbic M, Schulke L, Markham R et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 325–32.
6. Bilibio JP, Matte U, de Conto E et al. Dopamine receptor D2 genotype (3438) is associated with moderate/severe endometriosis in infertile women in Brazil. *Fertility and Sterility* 2013; 99: 1340-45.
7. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30: 465–93.
8. Bulun SE, Utsunomiya H, Lin Z et al. Steroidogenic factor-1 and endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 300: 104–08.
9. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 2007; 148: 3814–26.
10. Carli C, Leclerc P, Metz CN et al. Direct effect of macrophage migration inhibitory factor on sperm function: possible involvement in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2007; 88 (4): 1240–47.
11. Carli C, Metz CN, Al-Abed Y et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic cells by macrophage migration inhibitory factor: involvement of novel kinase signaling pathways. *Endocrinology* 2009; 150: 3128–37.
12. Chapron C, Marcellin L, Borghese B et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Rev Endocrinol* 2019;15:666–82.
13. Cunha-Filho JS, Gross JL, de Souza CAB et al. Physiopathological Aspects of Corpus Luteum Defect in Infertile Patients with Mild/Minimal Endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2003; 20(3): 117-21.
14. De Cicco C, Corona R, Schonman R, et al. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011; 118:285.
15. De Conto E, Matte U, Cunha-Filho JS. BMP-6 and SMAD4 gene expression is altered in cumulus cells from women with endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol* 2020; 100: 868-75.
16. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010; 376: 730–38.
17. D’Hooghe TM, Debrock S, Hill JA et al. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21(2):243-54.

18. Dmowski WP, Gebel H, Braun DP. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 696–701.
19. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C et al, ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction* 2014; 29(3): 400-12.
20. Faber BM, Chegini N, Mahony MC et al. Macrophage secretory products and sperm zona pellucida binding. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 668–73.
21. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicina Interna*. 24. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2014.
22. González-Comadran M, Schwarze JE, Zegers-Hochschild F et al. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):8.
23. Halme J, Becker S, Hammond MG et al. Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 333–37.
24. Hart RJ, Hickey M, Maouris P et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 16;(2):CD004992. doi: 10.1002/14651858.CD004992.pub3.
25. Iborra A, Palacio JR, Martinez P. Oxidative stress and autoimmune response in the infertile woman. *Chem Immunol Allergy* 2005; 88: 150–62.
26. Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1154.
27. Kasper DL. *Medicina interna de Harrison*. 19 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.
28. Lamvu G, Carillo J, Ouyang C et al. Chronic Pelvic Pain in Women A Review. *JAMA* 2021; 325 (23): 2381-91.
29. Lemos NA, Arbo E, Scalco R et al. Decreased anti-Mullerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertility and Sterility* 2008; 89: 1064-68.
30. Mansour G, Aziz N, Sharma R et al. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil Steril* 2009; 92: 61–67.
31. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med* 1997; 337(4):217-22.
32. Noël J-C, Borghese B, Vaiman D et al. Steroidogenic factor-1 expression in ovarian endometriosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18: 258–61.

33. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 529–38.
34. Oliveira R, Musich DS, Ferreira MPSF et al. (2015) Perfil epidemiológico das pacientes inférteis com endometriose. *Reprodução & Climatério* 2015, 30 (1): 5-10.
35. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M et al. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 290–95.
36. Paskulin DD, Cunha-Filho JSL, Paskulin LD et al. ESR1 rs9340799 Is Associated with Endometriosis-Related Infertility and In Vitro Fertilization Failure. *Disease Markers* 2013; 35(6): 907-13.
37. Paskulin DD, Cunha-Filho JSL, Souza CAB et al. TP53 PIN3 and PEX4 polymorphisms and infertility associated with endometriosis or with post-in vitro fertilization implantation failure. *Cell Death and Disease* (2012) 3, e392; doi:10.1038/cddis.2012.116
38. Passos EP, Ramos JGL, Martins-Costa SH et al. Rotinas em ginecologia [recurso eletrônico] 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. e-PUB.
39. Rana N, Braun DP, House R et al. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925–30.
40. Sales KJ, Jabbour HN. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 2003; 126: 559–67.
41. Salomé DGM, Braga ACBP, Lara TM et al. Endometriose: epidemiologia nacional dos últimos 5 anos. *Revista de Saúde*. 2020 Jul/Dez; 11(2): 39 - 43.
42. Schmitz CR, de Souza CAB, Genro VK et al. LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women with endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32(6): 991-7.
43. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Ricke EA et al. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 810–19.
44. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M et al. Anti-mullerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 713–16.
45. Sueldo CE, Kelly E, Montoro L et al. Effect of interleukin-1 on gamete interaction and mouse embryo development. *J Reprod Med* 1990; 35: 868–72.
46. Sukhikh GT, Sotnikova NY, Antsiferova YS et al. Cytokine production by immunocompetent cells of peritoneal fluid in women with external genital endometriosis. *Bull Exp Biol Med* 2004; 137: 568–71.

47. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 265–70.
48. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 659– 667.
49. Taylor RN, Lebovic DI. Endometriosis. In: Strauss JF, Barbieri R, eds. Yen and Jaff e's reproductive endocrinology: physiology and clinical management (6th edn). New York: Elsevier, 2009: 577–95.
50. Velarde MC, Aghajanova L, Nezhat CR et al. Increased mitogen-activated protein kinase kinase/extracellularly regulated kinase activity in human endometrial stromal fibroblasts of women with endometriosis reduces 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate inhibition of cyclin D1. *Endocrinology* 2009; 150: 4701–12.
51. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Human Reproduction* 2009; 24 (2): 254-69.
52. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:261.
53. Verkauf BS. Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc.* 1987;74(9):671-5.
54. Yoshida S, Harada T, Iwabe T, et al. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. *Hum Reprod* 2004; 19: 1821–25.
55. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, et al. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 239–53.
56. Zhao X, Lang J, Leng J, et al. Abdominal wall endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90:218.
57. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61:1034.

## Saúde da mulher cisgênero homossexual e bissexual: abordagem ginecológica

*Carolina Bonatto do Amarante  
Guilherme Fernandes Gonçalves  
Laura Ferrarese Brum  
Rodrigo Martins Teixeira  
Giovanna Sandi Maroso  
Ana Selma Bertelli Picoloto*

O direito à saúde pertence a todos os cidadãos e deve ser garantido pelo Estado (Constituição Federal, 1988). Nesse contexto, tem-se a universalidade de acesso e a igualdade de assistência, sem privilégios ou preconceitos, entre os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, tanto na esfera pública quanto na privada, existem desigualdades entre os mais diversos grupos sociais no que tange a uma assistência em saúde de qualidade. Um grupo significativamente vulnerável nesse assunto é a população LGBTQIA+ (sigla que define a comunidade Lésbicas, Gays, Bissexuais, Transsexuais/Transgênero, Queers, Interssexo, Assexual e todas as demais formas de orientação sexual e identidade de gênero existentes) que tem muitas vezes as suas demandas não atendidas, em decorrência, principalmente, do despreparo profissional ainda existente.

Somente entre o final do século XX e início do século XXI, começaram a surgir discussões e políticas públicas relacionadas à saúde da população LGBTQIA+. No entanto, ainda são escassos os programas de ensino médico que tratam sobre a diversidade sexual e a saúde sexual e reprodutiva dessa população (1).

Nesse contexto, a saúde ginecológica e sexual de mulheres lésbicas e bissexuais é de extrema relevância, pois é um tópico pouco discutido e abordado em cuidados em Saúde. Isso porque a visão de uma grande parcela dos profissionais da saúde ainda se restringe

a estereótipos de gênero e orientação sexual heteronormativos, o que faz com que a orientação sexual e as práticas sexuais da mulher muitas vezes não sejam questionadas no ambiente de consultório. Mesmo que já tenham sido executadas ações governamentais, instruções normativas e até cartilhas que promovam a saúde e o acolhimento e atendimento dessas mulheres de maneira integral e humanizada no SUS, a prática não é concretizada. Assim, a mulher que tem relações com outras mulheres é muitas vezes invisibilizada, não tendo - além de outros aspectos em múltiplos cenários de vivência - as suas questões de saúde reconhecidas (2).

É importante salientar que, no presente trabalho, a abordagem da saúde de mulheres lésbicas e bissexuais se restringe a mulheres cisgênero, desse modo mulheres transexuais não são incluídas, por apresentarem outras especificidades. Nessa circunstância, vale ressaltar que orientação sexual difere de identidade de gênero. Enquanto orientação sexual consiste na atração sexual e/ou afetiva que uma pessoa sente ou não por outras, identidade de gênero compreende o gênero com que a pessoa se identifica (homem, mulher, etc.) - independentemente do seu sexo biológico, determinado especificamente pelas genitálias, e/ou perfis cromossômicos, femininas ou masculinas.

Nesse cenário em que o cuidado em saúde de mulheres que se relacionam sexualmente com mulheres continua pouco abordado e discutido, inevitavelmente também há falhas na prevenção de doenças, particularmente as ISTs (Infecções Sexualmente Transmissíveis). Tanto por desconhecimento, quanto por pré-concepções errôneas, prevalece a percepção entre profissionais da saúde de que o sexo entre mulheres está associado com menor chance de contrair esse tipo de doença (3). Outro mito é o de que no sexo entre lésbicas e bissexuais não há necessidade de uso de preservativos, em grande parte, por associá-los apenas à contracepção, o que é evidenciado pela ausência de opções voltadas especificamente a esse público no mercado brasileiro. Não obstante, essas são convicções extremamente perigosas, uma vez que o sexo entre mulheres pode sim transmitir ISTs, em função de envolver uma relação corporal com possível contato com secreções, entre órgãos sexuais e até com sangue (4). Em um estudo transversal realizado com 150 mulheres homo ou bissexuais,

o diagnóstico de alguma IST foi constatado em aproximadamente metade (47,3%), ao passo grande parcela delas não se percebia em risco de contaminação (56,7%) e não fazia uso consistente de preservativo (82%) (5).

Esse despreparo dos profissionais na consulta ginecológica, acompanhado ou não de hostilidade e preconceito na relação médico-paciente, resulta na não recomendação de exames essenciais para a saúde da mulher e na carência de orientação médica sobre sexo seguro para essas mulheres (4). Sendo assim, considerando a importância da consulta ginecológica e do(a) médico(a) - tanto o ginecologista quanto o geral - na saúde da mulher, é necessária a formação de profissionais que entendam as especificidades de mulheres que fazem sexo com mulheres, sejam elas lésbicas ou bissexuais, e saibam como atender as suas demandas da melhor maneira possível.

## Objetivo

Em um contexto de invisibilidade e carência de assistência médica integral, este estudo objetiva promover informações sobre saúde - principalmente no âmbito da ginecologia - da mulher cis lésbica ou bissexual. Assim, espera-se orientar os profissionais de saúde, bem como as mulheres que se relacionam com mulheres, sobre aspectos relevantes da consulta ginecológica, fomentando, também, discussões nos âmbitos de cuidado em saúde.

Ademais, o estudo objetiva trazer informações acerca de ISTs, formas de prevenção e de abordagem do tema no cuidado em saúde de mulheres que se relacionam com mulheres.

## Métodos

Para realizar o estudo, buscas com os termos *bisexuality*, *bisexualit*, *female*, *women*, *woman*, *homosexuality*, *lesbianism*, *sexually transmitted diseases*, *STDs*, *sexually transmitted infections*, *STIs* e *venereal diseases* foram feitas a partir de bancos de dados, como Pubmed, excluindo livros e trabalhos com mais de cinco anos de publicação. Outras referências foram utilizadas,



como monografias e cartilhas disponíveis na internet e constadas, ao final do trabalho, nas referências.

A fim de atingir os objetivos, discussões entre o grupo abordaram os aspectos importantes da consulta ginecológica e das medidas necessárias de prevenção de infecções sexualmente transmissíveis baseados nas especificidades dessas pacientes.

## Consulta ginecológica

A consulta ginecológica frequentemente é a primeira, e por vezes a única, via de contato com o cuidado em saúde para muitas mulheres (6). No entanto, em um estudo qualitativo sobre educação médica, todos os profissionais entrevistados declararam que não tiveram - durante a graduação - conteúdos curriculares voltados para a saúde LGBT, bem como - depois de formados - não realizaram capacitações ou cursos sobre as especificidades do cuidado em saúde de mulheres lésbicas e bissexuais (7).

O acolhimento é primordial para a preservação e manutenção da relação médico-paciente, seja qual for o âmbito de atendimento. É importante que a escuta ativa e acolhedora seja parte de toda a consulta, especialmente na anamnese, quando se busca informações através do relato da paciente. Outro ponto fundamental é a empatia - justamente um dos pilares que se alteram já mesmo na graduação (8) - , sendo a peça para entender as necessidades dessa população e transformá-las em demandas dentro do sistema de saúde.

Ademais, essas mulheres necessitam de suporte em relação a quaisquer experiências de abuso e exclusão, incluindo possíveis traumas importantes no atendimento em saúde. Isso porque experiências prévias de homofobia e heterossexismo podem afetar diretamente a procura de cuidados de saúde, fazendo com que evitem exames de rotina e a procura de aconselhamento médico no futuro (9). Por isso, é relevante atentar-se à construção de um ambiente de prática médica sensível à realidade das mulheres lésbicas e bissexuais, no intuito de deixá-las mais seguras e confortáveis (10).

Assim, pode-se estabelecer, se possível, medidas como: treinar recepcionistas para uso de linguagem inclusiva e informá-los que a diversidade em orientação sexual e identidade de gênero deve ser respeitada e bem-vinda, adicionar perguntas específicas sobre orientação sexual no formulário de admissão do serviço de saúde, adicionar sinais de inclusividade na decoração do espaço (como obras de arte retratando famílias do mesmo sexo ou um pequeno sinal de arco íris - símbolo do movimento LGBTQIA+) (6,10).

Ainda nesse contexto de tornar o ambiente mais acolhedor para que a paciente consiga se expressar abertamente sobre assuntos diversos - incluindo saúde sexual - , é importante garantir a confidencialidade das informações durante a consulta, além de utilizar uma linguagem inclusiva, isto é, que aborde de maneira natural e focalizada os aspectos a serem perguntados e que não assuma a orientação sexual e práticas sexuais das mulheres antes de questioná-las (6).

### **Anamnese**

O profissional de saúde deve questionar sobre aspectos como gênero - cis ou transgênero - e orientação sexual - pacientes homossexuais, bissexuais, panssexuais e demissexuais possuem necessidades diferentes e, portanto, também demandas diferentes. Cabe salientar que a orientação sexual não prediz o comportamento sexual de risco, portanto é essencial questionar também sobre a atividade sexual da paciente - quais práticas, com quem as pratica e se faz uso de objetos. Esse questionamento é relevante para avaliar o risco de ISTs, determinar modalidades de triagem necessárias e orientar o aconselhamento apropriado sobre práticas sexuais mais seguras (6).

Uma indicação para desenvolver a habilidade de avaliar o histórico de saúde sexual de rotina de maneira facilitada é a utilização do guia publicado pelo National LGBTQIA+ Health Education Center. De acordo com esse guia, devem ser feitas três perguntas de triagem para todas as pacientes: (1) Você foi sexualmente ativa no último ano?; (2) Você faz sexo com alguém com um pênis e/ou com uma vagina?; (3) Com quantas pessoas você fez sexo no ano passado? Desse modo, as respostas a essas

perguntas podem conduzir à avaliação de risco e à discussão sobre cuidados apropriados (11).

Outro ponto importante para questionar durante a anamnese é sobre planejamento reprodutivo - se há desejo de gravidez, necessidade de reprodução assistida, necessidade de métodos contraceptivos, se houve gravidez indesejada e se houve aborto. Demandas sobre a questão reprodutiva podem ser consideradas um reflexo da pauta de união e casamento entre mulheres e exigem considerações únicas (2). Ajudar as pacientes a planejar e conseguir a concepção é uma parte importante do atendimento do médico obstetra/ginecologista. Nesse sentido, deve-se ter em mente que as necessidades específicas de planejamento familiar das mulheres lésbicas e bissexuais variam de acordo com seus recursos financeiros e com desejos pessoais. Dessa maneira, os profissionais de saúde devem ser capazes de aconselhar e fornecer serviços ou providenciar encaminhamento para serviços especializados para quaisquer opções de fertilidade ou para adoção (11).

Também é essencial questionar sobre aspectos de saúde mental - apesar de ser um tema importante para todos os pacientes, a população feminina é marcada por diversos estressores, depressores e ansiogênicos, dentre eles: a violência doméstica, a não divisão de afazeres domésticos, abusos sexuais e morais, discriminação, dependência financeira e até mesmo uso de substâncias, e esses são pontos que devem passar a anamnese. Estudos demonstraram que mulheres lésbicas e bissexuais apresentam maiores taxas de abuso de álcool e outras drogas e de distúrbios alimentares, o que ocasiona impactos negativos na sua saúde física e mental (2,6).

Para além dessas questões também deve-se abordar sobre o aparelho reprodutor per se, como, por exemplo, presença de secreções, odores, ferimentos, manchas, sangramento anormal (seja no período menstrual ou não), condilomas e outras alterações. As perguntas sobre menarca, menstruação e menopausa também representam uma oportunidade de avaliar as preocupações e atitudes da paciente em relação a seu próprio corpo. Ademais, deve-se perguntar sobre uso de medicamentos - pacientes femininas podem usar reposição de hormônio, contraceptivos orais, além dos medicamentos gerais.

Por fim, manter um tom neutro e sem julgamentos ajudará as pacientes a se sentirem seguras e a confiarem suas preocupações. É importante entender que muitas pacientes têm fortes crenças sobre comportamento sexual relacionadas à sua formação, fé, etnia, nível de instrução e experiências anteriores, logo é relevante tranquilizar, abordando que o sexo, em uma relação consensual madura, é saudável e um aspecto presente.

### ***Exames físico e complementares***

Algumas mulheres passam por experiências dolorosas e constrangedoras durante exames pélvicos anteriores, enquanto que para outras é o primeiro exame ginecológico realizado. Logo, mais do que a acurácia técnica, é necessária uma abordagem igualmente acolhedora e consentida na realização de todo o exame físico. Pedir à paciente permissão para realizar o exame demonstra cortesia, respeito e expectativa de que o exame será colaborativo, assim como cabe explicar as etapas que serão realizadas a cada momento.

O exame físico ginecológico é uma parte dentro de todo o exame físico, optando-se preferencialmente por separá-lo a fim de criar um ambiente mais confortável à paciente. O exame da mama se baseará na inspeção estática e dinâmica das mamas e palpação, quando se avaliará a presença de secreção espontânea ou sob estímulo, feridas, sangramentos, nódulos, linfonodos aumentados e demais alterações.

Sobre o exame pélvico, avalia-se a genitália externa - monte do púbis, lábios do pudendo e o períneo -, a vagina per se e o colo do útero, além de avaliar o útero e os anexos bilateralmente. Observa-se a presença de escoriações, máculas ou pápulas vermelhas, prolapso uretral, aumento do clitóris, sinais flogísticos, tumefação, inflamação, ulceração e corrimento no exame externo. Na segunda parte, o exame interno, será o momento de observar a mucosa vaginal, presença de nodularidade, de hipersensibilidade ao toque e de dor à palpação, sendo também o momento de maior desconforto para as pacientes.

O Papanicolau, exame de rotina que se baseia na análise citológica das células do colo do útero para rastreamento de câncer cervical, deve ser realizado em mulheres assintomáticas acima de 25 anos de idade que já tiveram relação sexual - se já houve penetração vaginal, seja com pênis, dedos ou acessórios. Após dois exames anuais consecutivos normais, o rastreamento pode ser realizado a cada três anos, até a mulher atingir os 64 anos de idade, caso tenha pelo menos dois exames consecutivos negativos nos últimos cinco anos (4,19).

Há estudos que evidenciam que mulheres que fazem sexo com mulheres podem apresentar incidência aumentada de câncer de mama, embora haja também evidências de que essas mulheres tendem a ser submetidas em menor frequência à mamografia. Segundo as recomendações da American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) deve ser feita bianualmente uma avaliação de risco de câncer de mama para todas as mulheres, já avaliações clínicas de mama devem ser recomendadas anualmente para mulheres com risco médio entre 25 e 39 anos e para todas com mais de 40 anos de idade. A Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) recomenda que seja realizada a mamografia de rastreamento anual para mulheres entre 40 e 74 anos de idade - quando em risco habitual de desenvolver a neoplasia - e por volta dos 30 anos de idade para mulheres de alto risco, por exemplo alguma mutação conhecida em genes relacionados com a doença, como BRCA1 ou BRCA2, na paciente ou em familiar de primeiro grau. Já o Instituto Nacional do Câncer (INCA) recomenda mamografia uma vez a cada dois anos para mulheres entre 50 e 69 anos e anual a partir dos 35 anos para mulheres de alto risco (6,12,13).

Dentre os fatores de risco para câncer endometrial, mulheres lésbicas e bissexuais apresentam maiores taxas de hipertensão, nuliparidade e obesidade, entretanto, os dados encontrados na literatura a respeito desse tipo de neoplasia nessa população são conflitantes. Uma metanálise e revisão sistemática chegou, inclusive, a encontrar uma taxa menor de câncer uterino em mulheres homossexuais em relação a heterossexuais e nenhuma diferença entre bissexuais e heterossexuais (6,9).

## Infecções sexualmente transmissíveis (ISTs)

### *Prevalência de infecções sexualmente transmissíveis*

A fim de elaborar planos adequados de prevenção e de oferecer uma consulta ginecológica centrada nas individualidades dessas pacientes, seria útil entendermos a prevalência de ISTs nessa população. Contudo, a literatura é bastante escassa e os poucos estudos são de baixa qualidade metodológica. Uma revisão sistemática (14) que analisou a prevalência e os fatores de risco de IST e vaginose bacteriana (VB) entre mulheres lésbicas cisgênero apontou que a vaginose bacteriana é a condição mais investigada e que ela apresenta uma prevalência significativamente maior entre as afecções analisadas, variando de 25,7% (15) até 42,8% (17). Vale ressaltar que a condição mais investigada (VB) sequer é considerada uma infecção sexualmente transmissível, mas é um fator de risco importante para a aquisição de ISTs. Por outro lado, os dados de prevalência das ISTs nos estudos selecionados para a revisão foram poucos, além de bastante heterogêneos e a análise estatística não foi capaz de derivar estimativas robustas de prevalência. Em relação à análise dos fatores de risco, a revisão aponta que um número maior de parceiras sexuais femininas aumenta o risco de VB, enquanto ter parceiros sexuais masculinos (recentes ou não) está associado com o histórico de qualquer IST.

Um dos estudos analisados na revisão comparou a prevalência de vaginose bacteriana entre mulheres heterossexuais e lésbicas e identificou que o segundo grupo apresentava uma probabilidade 2,5 vezes maior de VB (OR = 2,05; IC 95%: 1,16-3,64;  $p = 0,011$ )<sup>15</sup>. Os autores também analisaram que a flora vaginal de 33 parceiras lésbicas que participaram do estudo era concordante em 87% dos casos (ambas as parceiras com VB ou ambas sem VB). Em função disso, os autores levantaram a hipótese de que a similaridade entre a flora vaginal poderia corroborar a transmissão sexual da VB, mas afirmam que esse dado também poderia ser um reflexo de fatores de risco comuns compartilhados pelo casal.

Outro estudo constatou que a prevalência de ISTs em geral entre mulheres lésbicas é similar à de mulheres heterossexuais, já entre as mulheres bissexuais, a prevalência é possivelmente

maior.<sup>10</sup> Um levantamento transversal realizado no Reino Unido avaliou a prevalência de ISTs entre 708 mulheres, sendo 92% auto-identificadas lésbicas e 7%, bissexuais, das quais 82% delas relataram histórico de relações sexuais com homens. Foram encontradas as seguintes prevalências: 1,6% verrugas genitais; 1,3% de tricomoníase; 1,1% de herpes genital; 0,6% de clamídia; 0,3% de gonorreia (18).

Embora mulheres que durante toda a vida nunca tiveram relações sexuais com homens, apenas com mulheres, apresentem uma menor prevalência de infecção por HPV que outras mulheres que fazem sexo com mulheres (MSM), o grupo como um todo apresenta prevalências de até 30% de infecção. Entretanto, em relação ao câncer de colo do útero, diferentes estudos apontam que MSM têm menor probabilidade de serem alvo de rastreamento para a condição. Além do risco atribuído à infecção pelo HPV, MSM apresentam uma maior incidência de outros fatores de risco, como o tabagismo, podendo apresentar inclusive um risco mais elevado de desenvolvimento de câncer de colo do útero. Portanto, o rastreio e prevenção desse câncer deve seguir os mesmos protocolos para todas as mulheres independente de sua orientação sexual (6).

### ***Prevenção de infecções sexualmente transmissíveis***

Em 2007, na 13<sup>a</sup> Conferência Nacional de Saúde no Brasil, foi reconhecida oficialmente a necessidade de fortalecer ações de prevenção de infecções sexualmente transmissíveis direcionadas à população LGBT - com foco especial em lésbicas e travestis. Tal medida é imprescindível, visto que historicamente as individualidades das mulheres que fazem sexo com mulheres (MSM) foram ignoradas. Esse estigma é fruto da errônea crença, por parte de profissionais de saúde e das próprias MSM, de que as mulheres - em especial as lésbicas - eram um grupo protegido das ISTs por se envolverem em práticas sexuais consideradas de "baixo risco". Nesse cenário, uma pesquisa realizada com MSM acerca de práticas de sexo seguro apontou que apenas 2,1% utilizavam preservativos regularmente com parceiras sexuais femininas. Quando questionadas sobre a razão deste

comportamento, alegavam “não ver necessidade” (42,2%) ou até “desconhecimento que deveriam usá-lo” (16,5%). Por outro lado, a mesma pesquisa demonstrou que 38,6% das entrevistadas apresentavam histórico de ISTs. Vale ressaltar que esta análise pode estar subestimada, já que 17,9% das participantes nunca haviam feito um Papanicolau e 37,2% não haviam feito um teste anti-HIV (17). Tais dados explicitam a necessidade de rastrear essas mulheres e fazer campanhas de prevenção adequadas. Para isso, é necessário que os profissionais de saúde sejam capazes de compartilhar informações corretas sobre os riscos de ISTs e estratégias para redução das mesmas.

As ISTs são transmitidas pelo contato sexual (oral, vaginal, anal), independente de penetração com a genitália masculina, visto que secreções e sangue contaminados podem ser transmitidos por outros meios, como dedos e brinquedos sexuais (4). Considerando as formas de transmissão das ISTs, preconiza-se a adoção das seguintes práticas preventivas: usar proteção de barreira (luvas durante o sexo digital-genital, preservativos em brinquedos sexuais insertivos, barreiras de látex ou plástico para sexo oral), evitar o compartilhamento de brinquedos sexuais, limpar brinquedos sexuais antes de compartilhar e evitar o contato com sangue menstrual ou lesões genitais. No que tange aos métodos de barreira, as luvas devem ser utilizadas a fim de impedir o contato de secreções e de sangue entre os dedos e a vulva e também podem ser substituídas por preservativos convencionais. Importante ressaltar que as mulheres devem ser orientadas a manter as unhas bem cortadas para evitar perfuração do preservativo e lacerações vaginais. No caso do sexo oral, o dental dam (lençol de borracha odontológico) pode ser utilizado, mas também pode ser substituído por plástico filme ou por um preservativo convencional cortado (1,4,6). Somado a isso, algumas recomendações gerais de higienização das peças íntimas sempre devem ser reforçadas.

É vital ressaltar que a melhor forma de prevenir IST é a combinação das barreiras protetoras com a testagem periódica (sífilis, HIV, hepatites), as vacinas (HPV e hepatite B). Além da consulta regular - que deve incluir o exame Papanicolau - com ginecologistas devidamente preparados para orientar corretamente essas pacientes.



## **Imunizações**

Os diferentes calendários vacinais propostos por organizações de saúde em geral levam em conta fatores como faixa etária e status vacinal dos pacientes, fatores epidemiológicos das populações em questão e características dos imunizantes, como duração da proteção oferecida. Para mulheres, independente de orientação sexual, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) recomenda que também sejam considerados gestação, puerpério e lactação (20).

Especificamente, a vacinação contra o HPV foi integrada ao Programa Nacional de Imunizações brasileiro em março de 2014. Nele é preconizada a vacinação de meninas de 9 a 14 anos de idade em duas doses com intervalo de seis meses. Além disso, mulheres imunossuprimidas entre 9 e 45 anos devem ser vacinadas com três doses em intervalos de dois e seis meses. Tal imunização é particularmente importante para a população do sexo feminino por ser altamente eficaz em prevenir o câncer de colo de útero associado ao HPV. Vale ressaltar que o PNI selecionou a vacina quadrivalente, que protege contra os subtipos virais HPV-6, 11, 16 e 18. Devido à alta prevalência do HPV na população em geral, é importante que a vacinação seja realizada antes do início da vida sexual, precedendo a exposição ao vírus (20).

## **Conclusões**

Com o exposto, pode-se concluir que, de forma técnica, a abordagem ginecológica de mulheres cisgêneros homossexual e bissexual não difere da abordagem em mulheres cisgêneros heterossexuais. O ponto-chave é a escuta ativa das necessidades da mulher em questão, sem julgamentos, preconceitos e atitudes intimidadoras. O acolhimento, o respeito e o profissionalismo ético devem permear toda a abordagem, propiciando ambiente confortável para a paciente expor seus desejos, queixas e vulnerabilidades. Nesse sentido, é vital que os profissionais de saúde sejam adequadamente instruídos a lidar com as demandas específicas dessas mulheres, para que se sintam mais capazes e, conseqüentemente, mais seguros para acolhê-las apropriadamente.

A ausência de bibliografia sobre rastreamento de doenças no Brasil indica a necessidade de maior incentivo aos pesquisadores para o desenvolvimento desse tema; além disso, reflete a marginalização, seja por desconhecimento, seja por preconceito sobre a pauta de diversidade sexual e seu impacto na saúde.

Acerca de ISTs, observa-se que as orientações dadas às pacientes homossexuais e bissexuais são escassas e, muitas vezes, incompletas, provavelmente pelo fato de que os profissionais de saúde desconhecem/negligenciam que o risco de contágio existe sim nessa população. Torna-se de grande importância, portanto, o desenvolvimento de campanhas e de atualização dos profissionais de saúde, para que possam abordar de forma adequada a saúde sexual dessas mulheres.

## Referências

1. Newton. REVISTA FEMINA - 2021 | VOL 49 | No 06 [Internet]. [citado 2 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/femina/item/1286-revista-femina-2021-vol-49-n-06>
2. Fernandes M, Soler LD, Leite MCBP. Saúde das mulheres lésbicas e atenção à saúde: nem integralidade, nem equidade diante das invisibilidades. *BIS Bol Inst Saúde Impr.* 2018;37–46.
3. Saúde BM da. Atenção integral à saúde de mulheres lésbicas e bissexuais. Atenção integral à saúde de mulheres lésbicas e bissexuais: relatório da oficina “Atenção Integral à Saúde de Mulheres Lésbicas e Bissexuais” realizada em Brasília de 23 a 25 de abril de 2014 [Internet]. 2014 [citado 2 de setembro de 2021]; Disponível em: <https://bibliotecadigital.mdh.gov.br/jspui/handle/192/637>
4. Sartor NC. Velcro Seguro: o guia de saúde sexual para mulheres lésbicas e bissexuais com vulva. Velcro Seguro: the sexual health guide for lesbian and bisexual women with a vulva [Internet]. dezembro de 2019 [citado 2 de setembro de 2021]; Disponível em: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/20194>
5. Andrade J, Ignácio MAO, Freitas APF de, Parada CMG de L, Duarte MTC. Vulnerabilidade de mulheres que fazem sexo com mulheres às infecções sexualmente transmissíveis. *Ciênc Saúde Coletiva.* 28 de setembro de 2020;25:3809–19.
6. McCUNE KC, Imborek KL. Clinical Care of Lesbian and Bisexual Women for the Obstetrician Gynecologist. *Clin Obstet Gynecol.* dezembro de 2018;61(4):663–73.

7. Negreiros F, Ferreira B, Freitas D, Pedrosa J, Nascimento E. Health of Lesbians, Gays, Bisexuals, Transvestites and Transsexuals: from Medical Training to Professional Activities. *Rev Bras Educ Médica*. 1o de março de 2019;43:23–31.
8. Hojat M, Vergare MJ, Maxwell K, Brainard G, Herrine SK, Isenberg GA, Veloski J, Gonnella JS. The devil is in the third year: a longitudinal study of erosion of empathy in medical school. *Acad Med*. 2009 Sep;84(9):1182-91.
9. Robinson K, Galloway KY, Bewley S, Meads C. Lesbian and bisexual women's gynaecological conditions: a systematic review and exploratory meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124(3):381–92.
10. McNair R. Lesbian and Bisexual Women's Sexual Health. *Aust Fam Physician*. 38(6):388–93.
11. Stoffel C, Carpenter E, Everett B, Higgins J, Haider S. Family Planning for Sexual Minority Women. *Semin Reprod Med*. 2017;35(5):460–8.
12. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Rastreamento e propedêutica do câncer de mama. São Paulo: FEBRASGO; 2021
13. A mulher e o câncer de mama no Brasil [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2018 [citado 23 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/exposicoes/mulher-e-o-cancer-de-mama-no-brasil>.
14. Takemoto MLS, Menezes M de O, Polido CBA, Santos D de S, Leonello VM, Magalhães CG, et al. Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among lesbian women: systematic review and recommendations to improve care. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 25 de março de 2019 [citado 26 de setembro de 2021];35. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/csp/a/KZBgnntNQdR4Fp8xk9QqkSJ/?lang=en>
15. Evans AL, Scally AJ, Wellard SJ, Wilson JD. Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting. *Sex Transm Infect*. 1o de outubro de 2007;83(6):470.
16. Muzny CA, Sunesara IR, Austin EL, Mena LA, Schwebke JR. Bacterial vaginosis among African American women who have sex with women. *Sex Transm Dis*. 1o de setembro de 2013;40(9):751–5.
17. Pinto VM, Tancredi MV, Tancredi Neto A, Buchalla CM. Sexually transmitted disease/HIV risk behaviour among women who have sex with women. *AIDS*. outubro de 2005;19 Suppl 4:S64-69.
18. Bailey J V., Farquhar C, Owen C, Mangtani P. Sexually transmitted infections in women who have sex with women. *Sex Transm Infect*. 2004;80(3):244–6.
19. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Colpocitologia oncológica no rastreamento do câncer de colo uterino. São Paulo: Febrasgo; 2021.
20. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Febrasgo; 2021.

## **Insuficiência ovariana precoce: alternativas para manutenção da fertilidade**

*Aline Santiago Luiz  
Ana Paula Nascimento  
Diéssy dos Santos Borniger  
Maria Isabel Schreiber  
Mayra Angélica de Souza Antunes  
Leticia Zanotelli Fernandes  
Eduardo Pandolfi Passos*

A insuficiência ovariana precoce (IOP) é descrita como uma síndrome clínica caracterizada pela cessação da atividade ovariana em mulheres na idade fértil, antes dos 40 anos, levando a menopausa precoce e consequente infertilidade. A IOP cursa com distúrbios menstruais, envolvendo oligomenorreia ou amenorreia, em geral precedidos por meses ou anos de irregularidades menstruais, diminuição de estradiol e aumento de gonadotrofinas, além da perda de folículos residuais. Estima-se que a incidência de IOP seja cerca de 1% em mulheres antes dos 40 anos e de 0,1% antes dos 30 anos, enquanto a prevalência apresenta variações em função da idade, sendo maior entre 35 e 40 anos. Além disso, de acordo com dados epidemiológicos, a ocorrência de IOP é mais alta em mulheres caucasianas, seguido por afro-americanas e hispânicas, com 15% dos casos relacionando-se a história familiar da síndrome [1,3].

Do ponto de vista folicular, a IOP pode ser classificada tendo em vista dois mecanismos, que acarretam a redução no número de folículos e a irregularidades no estímulo ao desenvolvimento folicular: depleção e disfunção. A disfunção folicular está associada, principalmente, a defeitos de sinalização, deficiência enzimática e autoimunidade, assim, tais mecanismos impedem a formação folicular normal, mesmo com a presença de folículos no ovário. A depleção, por sua vez, está fortemente

associada a condições como a síndrome de Turner e indica ausência de folículos primordiais. Os mecanismos envolvendo a depleção podem ser explicados por falhas de um conjunto inicial de folículos, destruição tóxica através de mecanismo regulatórios de migração de células germinativas, início da meiose precedente a folículos primordiais e mitose das oogônias. É válido ressaltar que apesar da divisão relacionada à presença ou ausência de folículos, alguns casos podem migrar do tipo folicular para afolicular [5].

O diagnóstico da IOP é um momento delicado e de grande atenção, especialmente envolvendo oferta de empatia e cuidado maior as pacientes. A obtenção de um histórico pessoal e familiar detalhado é fundamental para a investigação de IOP, auxiliando na determinação etiológica da síndrome [2]. Dentre as causas de IOP, destacam-se condições iatrogênicas, seguidas por idiopáticas, fatores autoimunes e genéticos [1]. A IOP é confirmada através de critérios diagnósticos elaborados pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) que incluem: amenorréia ou oligomenorréia por no mínimo quatro meses, associadas a aumento dos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH)  $> 25$  UI/l. As alterações de FSH devem ser medidas pelo menos duas vezes, com intervalo maior que quatro semanas [3][4]. Além disso, baixo nível sérico de hormônio antimülleriano (AMH) pode evidenciar o decréscimo da reserva ovariana, explicado pela produção exclusiva nos pequenos folículos ovarianos, associados a exames de imagem como a ultrassonografia, com presença de ovários de tamanho menor e diminuição de folículos antrais, podem indicar IOP [1].

Apesar da existência de critérios que auxiliam o diagnóstico da IOP, a confirmação da condição exige excluir diagnósticos diferenciais para a amenorreia. A gravidez é considerada o primeiro diagnóstico de exclusão a ser realizado, seguido por outras síndromes como ovário policístico, amenorreia hipotalâmica, doença hipofisária e, eventualmente, distúrbios tireoidianos. Deve-se, ainda, investigar hábitos de vida que predispõem à amenorreia, como a prática excessiva de exercícios físicos somada a baixa ingestão calórica. Algumas situações concorrem para o aparecimento de IOP, entre eles a Síndrome de Turner, e, mais recentemente, a presença de mutação do

BRCA a qual está associada a diminuição da reserva ovariana, além de endometriose grave ovariana implicando em redução do parênquima ovariano [1,2].

A menopausa precoce causada pela IOP é fator de causalidade para diversas condições como redução da densidade mineral óssea, alterações cardiovasculares e neurológicas, entre outras. Contudo, a infertilidade é considerada o principal desfecho, impactando negativamente na qualidade de vida das mulheres diagnosticadas. Ademais, embora a IOP seja uma condição clínica bem estabelecida, existem limitações envolvendo o manejo da síndrome. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo apresentar as principais alternativas, descritas na literatura, para a manutenção da fertilidade em mulheres com IOP [2,4].

## Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa das evidências relacionadas à gestão da IOP. Não tentamos resumir estudos ou dados de forma sistemática. Os trabalhos foram selecionados com base em sua relevância para a discussão. Da mesma forma, não utilizamos testes estatísticos ou conceitos de significância estatística.

A busca se deu na base de dados eletrônicos de plataformas como PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Utilizando palavras chave como: [*Primary Ovarian Insufficiency OR Premature Ovarian Failure OR Premature Ovarian Insufficiency AND Fertilization in Vitro*]. [*Cryopreservation OR Cryopreservation of oocytes OR Premature menopause OR Cryopreservation of Ovarian Tissue*]. [*Turner Syndrome OR Turner Syndrome and POI OR Cardiovascular complications in Turner syndrome OR BCRA 1 and BCRA 2 in ovarian cancer OR Mutation in BCRA 1 and BCRA 2*] [*Cryopreservation of ovarian tissue OR Types of treatment for IOP AND Preservation of fertility and inducers of preservation of female fertility*]. Além de informações complementares dos *Guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology – [Management of women with premature ovarian insufficiency (2015) AND Female Fertility Preservation (2020)]*.

Não houve delimitação de período na busca dos artigos. Foram incluídos na pesquisa artigos originais e artigos de revisão dos últimos vinte anos, da língua inglesa e portuguesa, disponíveis com texto completo, publicados em periódicos nacionais e internacionais.

## Resultados

A IOP é uma situação importante na vida reprodutiva das mulheres e requer atenção especial quando há suspeita devido à queda progressiva da funcionalidade ovariana, podendo chegar a impossibilidade de recrutamento folicular. Dessa forma, essa revisão abrange as principais técnicas reprodutivas relacionadas a alternativas da manutenção da fertilidade em mulheres com IOP desde estimulação ovariana, técnicas de Fertilização In Vitro (FIV), criopreservação de embriões e oócitos até técnicas avançadas de criopreservação do tecido ovariano. Além disso, também se abordou técnicas em casos especiais de infertilidade, como a Síndrome de Turner e a mutação BRCA1 e BRCA2.

### *O uso de agonistas do GnRH*

Os agonistas GnRH (hormônio liberador da gonadotrofina) têm sido largamente utilizados para supressão hipofisária em mulheres submetidas a estímulo ovariano controlado para ciclos de FIV. Isto acontece porque apresentam vários benefícios, tais como: redução nas taxas de cancelamento, prevenção da luteinização precoce e do surgimento de pico de LH indesejado, melhora do recrutamento folicular, recuperação de maior número de oócitos e altas taxas de gestação.

### *Fertilização in vitro e criopreservação de embriões:*

A criopreservação de embriões é um método de reprodução assistida já bem estabelecido na FIV quando a mulher possui uma reserva ovariana residual suficiente para estimulação. Consiste, basicamente, em estimulação hormonal ovariana para o recrutamento de um número maior de oócitos e maturação destes, é necessário esperma de um doador ou do parceiro para que ocorra a união com o oócito em cultura in vitro. Os embriões formados podem ser transferidos para o útero materno ou criopreservados para uma tentativa de gestação posterior [11].

Como citado, a estimulação ovariana é requisitada em mulheres candidatas a FIV, no entanto em mulheres com IOP a resposta a estimulação ovariana costuma ser mais baixa do que o esperado, geralmente, com quatro ou menos folículos disponíveis para oócitos, resultando em poucos embriões disponíveis para criopreservação [6]. As mulheres com IOP exigem mais ciclos de FIV para alcançar um número significativo de embriões seguros para concepção e os protocolos, geralmente, indicam duas semanas de administração subcutânea diária do hormônio folículo estimulante desde o início da menstruação [7]. Um dos fatores que possuem maior relação com a taxa de sucesso da criopreservação de embriões consequente do número de oócitos obtidos é a idade materna. Um estudo recente acompanhou 137 mulheres que congelaram seus oócitos por motivos não oncológicos, o grupo foi dividido em 35 anos ou menos e mais de 35 anos, nos resultados obtidos com 10 oócitos criopreservados o grupo de mulheres mais novas obteve uma taxa cumulativa de nascidos vivos duas vezes maior (60,5%) do que o grupo de mulheres mais velhas (29,7%) [8]. Os dados confirmam a necessidade de planejar e orientar a preservação da fertilidade em mulheres jovens com diagnóstico ou suspeita de IOP [9].

Outro ponto importante é a legislação do país procedente, visto que na criopreservação os embriões podem ficar armazenados por longos períodos e a condição familiar estar sujeita a intercorrências. No Brasil, o Conselho Federal de Medicina cita que: "No momento da criopreservação, os pacientes devem manifestar sua vontade, por escrito, quanto ao destino a ser dado aos embriões criopreservados em caso de divórcio, dissolução de união estável ou falecimento de um deles ou de ambos, e se desejam doá-los." [10]. Sendo assim, o planejamento familiar para a manutenção da fertilidade nas mulheres que optam e são candidatas a FIV e criopreservação de embriões segue sendo indicada, principalmente, nos procedimentos que utilizam oócitos e espermatozoides autólogos.

### ***Criopreservação de oócitos***

Desde o primeiro nascimento da criopreservação de oócitos há três décadas, a criopreservação de oócitos tornou-



se um componente importante do ART (Assisted Reproductive Technology). As técnicas de criopreservação evoluíram, levando a maiores taxas de sucesso e à introdução da criopreservação em clínicas de FIV em todo o mundo. Ao mesmo tempo, tem-se ocorrido um aumento na demanda de pacientes, especialmente para o chamado “congelamento de ovos” que permite às mulheres preservarem sua fertilidade antes que a mesma decaia por conta de sua idade [13].

Os ciclos de preservação da fertilidade devem ser considerados apenas em mulheres sem contra-indicações óbvias para estimulação ovariana e / ou coleta de oócitos. Riscos específicos da estimulação ovariana para preservação da fertilidade em mulheres com câncer ou doenças benignas podem estar relacionadas ao ambiente endócrino alterado e aos riscos de trombose, hemorragia e infecção que devem ser consideradas em todos os casos [14].

### ***Criopreservação do tecido ovariano***

A criopreservação de tecido ovariano é uma biotécnica de grande potencial na conservação dos gametas femininos, com a obtenção de oócitos viáveis para a posterior fertilização, ela tem sido realizada através da extração laparoscópica de parte da córtex ovariana, a qual é fragmentada em finas fatias e congelada segundo diferentes protocolos de criopreservação. Avanços no desenvolvimento de melhores protocolos de criopreservação, que visam menor agressão criogênica, vêm promovendo maior sobrevivência do patrimônio folicular do tecido a ser transplantado após o descongelamento. Outro fator de perda folicular determinante é a isquemia que ocorre após o descongelamento e durante o transplante do tecido ovariano, até que o processo de neovascularização se estabeleça e promova a reperfusão do tecido transplantado.

Ainda é considerado experimental em muitos países, sendo assim, as legislações e regulamentações variam. No entanto, recentemente, a American Society for A Medicina Reprodutiva (ASRM) sugeriu considerá-la como uma opção estabelecida para os pacientes selecionados. Pode ser oferecida como uma alternativa

para preservar a fertilidade em jovens pacientes em risco de IOP. "A aplicação clínica foi apoiada por grandes experimentações em animais na década de 1990 demonstrando a eficácia do procedimento para restaurar função ovariana e fertilidade" [12].

### **Casos especiais**

Síndrome de Turner: é uma condição genética associada deleção parcial ou total de material genética de um dos cromossomos X a qual progride para um quadro de insuficiência ovariana precoce, ainda que existam relatos de gravidez espontânea, principalmente relacionada a situações de mosaicismo genético. Vários estudos têm comparado a situação da gestação espontânea com a gestação induzida pela doação de oócitos e pela utilização de oócitos próprios. Destas opções, a doação de oócito tem se mostrado a melhor via para a viabilidade da gestação ao apresentar uma taxa de aborto espontâneo menor, assim como para amenizar complicações maternas e neonatais [17]. Nas mulheres com diagnóstico de Turner importa informar sobre criopreservação de oócitos visando utilização do seu material em gestação futura por reprodução assistida.

Vale destacar que as alterações cardiovasculares características dessa síndrome, com destaque para as alterações na artéria aorta e válvula aórtica, são fatores determinantes na avaliação da viabilidade da gestação. Consoante estudo de revisão de literatura com 146 pacientes o risco de morte materna em gestações por doação de oócitos por dissecção aórtica pode ser superior a 2% [18], enquanto um estudo de coorte retrospectivo com 106 mulheres nórdicas demonstrou que 35% das gestações foram associadas com distúrbios hipertensivos [19]. Esses dados corroboram a extrema necessidade de uma pré-avaliação conjunta entre médico e paciente dos riscos de uma gestação no contexto individualizado da paciente, assim como do contínuo acompanhamento ao longo da gestação [20].

Mutação BRCA1 e BRCA2: pacientes portadores de mutação no gene BRCA 1 e BRCA 2 são substancialmente mais suscetíveis a câncer de mama e de ovário. Consoante uma meta análise utilizando 22 estudos e 8.139 pacientes, o risco de desenvolver

câncer de ovário aos 70 anos era de 39% em portadoras de mutação BRCA 1 e 11% para as portadoras de mutação BRCA2 [21]. A alta incidência de câncer de ovário associado a essas mutações exige tanto aconselhamento reprodutivo no que tange a compreensão do padrão de herança do gene com alta correlação com o histórico familiar de cânceres múltiplos e alternativas reprodutivas como reprodução assistida com diagnóstico pré-implantação, quanto planejamento familiar necessário em casos de salpingo-ooforectomia bilateral, histerectomia e laqueadura tubária. Importa, portanto, o aconselhamento destas pacientes no que tange ao futuro reprodutivo, e a preservação da fertilidade, pois somente a evidência de mutação nos informa sobre a perspectiva de baixa reserva ovariana.

## DISCUSSÃO

Diante das fontes bibliográficas e documentais citadas no presente estudo, compreendemos que a IOP possui diversas etiologias. Fatores genéticos, como causas mais raras para IOP, decorrem de deficiências enzimáticas. A deficiência de  $17\alpha$ -hidroxilase ou de  $17,20$ -liase resulta em comprometimento da secreção de hormônios adrenais e gonadais. A galactosemia, de ocorrência muito rara, confere deficiência de uma enzima do metabolismo da galactose que, então, acumula-se em vários órgãos, incluindo os ovários, e possui efeito tóxico [4,14].

Em condições autoimunes, a destruição ovariana é outra causa potencial de IOP. O diagnóstico é de difícil confirmação, a menos que ela ocorra no contexto de uma das síndromes poliglandulares autoimunes. Estima-se que cerca de 20 a 30% das pacientes com IOP tenham uma doença autoimune concomitante. E por fim, o estado de iatrogenia que abrange: radioterapia, quimioterapia, torção ou cirurgia [4,14].

A qualidade de vida de pacientes com IOP é um tema que deve ser aprofundado. Sabe-se que essa condição se refere a uma percepção pessoal acerca de diferentes aspectos da vida. Considerar o aspecto psicológico da paciente diagnosticada, como um dos enfoques, sobretudo, em uma sociedade que associa a

maternidade à condição feminina e estigmatiza a infertilidade, é de suma importância. Além da escolha das pacientes de postergar a gestação, determinando uma correlação individual acerca do diagnóstico de IOP e a percepção de bem-estar. Esses fatores pressupõem a importância de um suporte familiar e profissional adequado para manejar a situação, tanto referente a aspectos psicológicos da paciente, como já citado, quanto ao planejamento familiar precoce.

São conferidos à mulher inúmeros direitos sexuais e reprodutivos, que enfatizam a infertilidade humana como um problema a ser compreendido e solucionado, em decorrência das múltiplas implicações para a paciente. Eles se embasam no direito básico da liberdade de escolha acerca de ter ou não filhos, assim como ter a oportunidade para viabilizar a gestação. Dessa maneira, métodos de fertilização são fundamentados por lei, quando considerados seguros para a mulher e para o feto [23].

## Conclusão

A IOP é uma situação que atinge muitas mulheres, haja vista que as peculiaridades de cada mulher vão trazer para si sintomas mais leves, moderados ou graves. Assim, a preocupação se encontra em combater os desfechos da IOP, atuando diretamente sobre a preservação da fertilidade decorrente de um aconselhamento reprodutivo adequado.

Diante disso, o presente trabalho buscou analisar na literatura evidências sobre as alternativas oferecidas à mulher com IOP que pretende preservar a fertilidade. Dentre as técnicas, após estimulação do tecido ovariano, a fertilização in vitro se mostrou o método mais usual de acordo com as diretrizes internacionais, visto que essa técnica abrange a criopreservação de embriões e oócitos. A criopreservação do tecido ovariano, apesar de recente, também tem sido uma alternativa eficaz para mulheres que planejam ser mães. Além disso, para casos especiais como a Síndrome de Turner e a mutação do BRCA1 e BRCA2, condições que estão fortemente relacionadas a queda precoce da fertilidade, o aconselhamento reprodutivo é ainda

mais importante devido às opções reprodutivas autólogas se reduzirem ao passo que essas mulheres passam a depender da doação de oócitos, por exemplo.

Por fim, nossos resultados se aplicam a mulheres com diminuição da reserva ovariana precocemente, história familiar associada a IOP ou diagnóstico de patologias genéticas ou autoimunes, que cursam com IOP. Ademais, a portadora necessita ser devidamente orientada quanto à natureza e ao prognóstico da condição, assim como as possibilidades terapêuticas, visando a manutenção da qualidade de vida e ao planejamento reprodutivo sem maiores intercorrências.

## Referências

1. Fenton AJ. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J -Life Health*. 10 de janeiro de 2015;6(4):147.
2. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 1o de maio de 2021;147:53–63.
3. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, et al. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Menopause Rev Menopauzalny*. 2018;17(3):105–8.
4. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. 2016 Mar 22;31(5):926–37.
5. Assumpção CRL de. Falência ovariana precoce. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. março de 2014;58:132–43.
6. Chae-Kim JJ, Gavrilova-Jordan L. Premature Ovarian Insufficiency: Procreative Management and Preventive Strategies. *Biomedicines*. 28 de dezembro de 2018;7(1):2.
7. Dolmans M-M, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(2):266–79.
8. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*;105(3):755-764.e8.

9. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1614676>. Massachusetts Medical Society; 2017 [citado 25 de setembro de 2021].
10. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. RESOLUÇÃO CFM No2.294, de 27 de maio de 2021 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. [citado 25 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou>
11. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskői B, Cseh S. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *BioMed Res Int*. 23 de março de 2014;2014:e307268.
12. Anderson RA, Baird DT. The development of ovarian tissue cryopreservation in Edinburgh: Translation from a rodent model through validation in a large mammal and then into clinical practice. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):545–9.
13. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update*. 1 de junho de 2016;22(4):440–9.
14. ESHRE Guideline Female fertility preservation [Internet]. [citado 25 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Female-fertility-preservation>
15. SILVA, Maria do Carmo Madeira Santos. Criopreservação de oócitos: efeito de diferentes protocolos na viabilidade pós-vitrificação. 2015. Disponível em: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/22588/1/ulfc116020\\_tm\\_Maria\\_Carmo\\_Silva.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/22588/1/ulfc116020_tm_Maria_Carmo_Silva.pdf). Acesso em: 09 set. 2021.
16. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 1 de março de 2017;23(2):139–55.
17. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2011;95(8):2507–10.
18. Karnis MF. Fertility, pregnancy, and medical management of Turner syndrome in the reproductive years. *Fertil Steril*. 1 de outubro de 2012;98(4):787–91.
19. Hagman A, Loft A, Wennerholm U-B, Pinborg A, Bergh C,

Aittomäki K, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* junho de 2013;28(6):1598–609.

20. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, et al. Materno-Fetal Cardiovascular Complications in Turner Syndrome after Oocyte Donation: Insufficient Prepregnancy Screening and Pregnancy Follow-Up Are Associated with Poor Outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1ode fevereiro de 2011;96(2):E260–7.

21. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* maio de 2003;72(5):1117–30.

22. Rolim LB, Cruz R de SBLC, Sampaio KJA de J. Participação popular e o controle social como diretriz do SUS: uma revisão narrativa. *Saúde Em Debate.* março de 2013;37(96):139–47.

23. Resolução CFM 1957/2010. [Citado 25 de Setembro de 2021]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/v>

## **Prática de atividade física na juventude é eficiente para aumentar a densidade óssea e prevenir complicações da osteoporose na pós-menopausa: revisão sistemática**

*Guilherme Gonzaga Vaz  
Hilter Martin Silva Peña  
Julio Cesar F. Bertoloto  
Rafael Lopes da Rosa  
Ariadne Garcia Leite  
Helena von Eye Corleta*

É imperativo que os profissionais de saúde sejam norteados pelo interesse na prevenção de doenças, seja durante o período de formação acadêmica, seja na prática clínica. A prevenção deve ser sempre um parâmetro de primeira ordem. Este artigo revisa possíveis mecanismos de prevenção da osteoporose na pré-menopausa, visando entender como reduzir a incidência de casos de osteoporose, um problema de saúde pública global, caracterizado pela redução da densidade mineral óssea (DMO) (1,2).

Os custos de saúde associados são diretamente proporcionais ao aumento da população idosa e espera-se que o número de fraturas osteoporóticas duplique nos próximos 50 anos, sendo a prevenção da osteoporose a melhor maneira de diminuir a incidência de fraturas e suas consequências à saúde do idoso (1, 2).

Embora existam diferenças relacionadas ao pico de aquisição de massa óssea e posterior perda óssea ao longo da vida entre os gêneros, a frequência de osteoporose em jovens é semelhante para ambos os sexos (3).

A osteoporose é uma doença óssea comum do envelhecimento e resulta de um estado de fragilidade decorrente



da diminuição gradual da massa e qualidade ósseas (4), incluindo alterações na constituição e arquitetura, o que implica no aumento do risco de fratura. É uma causa significativa de morbidade e mortalidade nas populações contemporâneas (5).

De acordo com o entendimento predominante, a responsividade mecânica do esqueleto diminui com a idade e esta aparente falha do sistema de feedback mecanossensorial foi atribuída à perda óssea gradual do envelhecimento (osteoporose relacionada à idade) (6). A perda de densidade mineral óssea (DMO) e as fraturas resultantes aumentam com a idade em ambos os sexos, sendo mais frequente encontrar o referido diagnóstico entre mulheres do que em homens na proporção de 4:1 (5, 6).

Embora a osteoporose seja principalmente uma doença do envelhecimento, acredita-se que ela tenha origem na infância. O conteúdo mineral ósseo do corpo aumenta à medida que o tamanho do esqueleto se expande durante o crescimento (figura 1). Durante a segunda e terceira décadas, os ganhos no conteúdo mineral ósseo e na densidade atingem um platô, conhecido como pico de massa óssea. Esse processo tem um forte componente genético, mas também é sensível ao meio fisiológico e aos comportamentos que podem influenciar o acúmulo ósseo e resultar em pico de massa óssea subótimo. O pico de massa óssea insuficiente é um indicador para osteoporose na velhice. Como a infância e a adolescência são períodos de rápido acúmulo ósseo que levam ao pico de massa óssea, acredita-se que sejam fundamentais para otimizar o pico de massa óssea e prevenir ou retardar o início da osteoporose na idade avançada.

É importante entender que o risco geral de fraturas se relaciona com a resistência óssea e esta, por sua vez, depende de uma série de fatores inter-relacionados, incluindo a quantidade de tecido ósseo (tamanho e massa), a estrutura do osso (distribuição espacial, forma e microestrutura), e as propriedades intrínsecas do material ósseo (porosidade, mineralização da matriz, traços de colágeno e microdano).

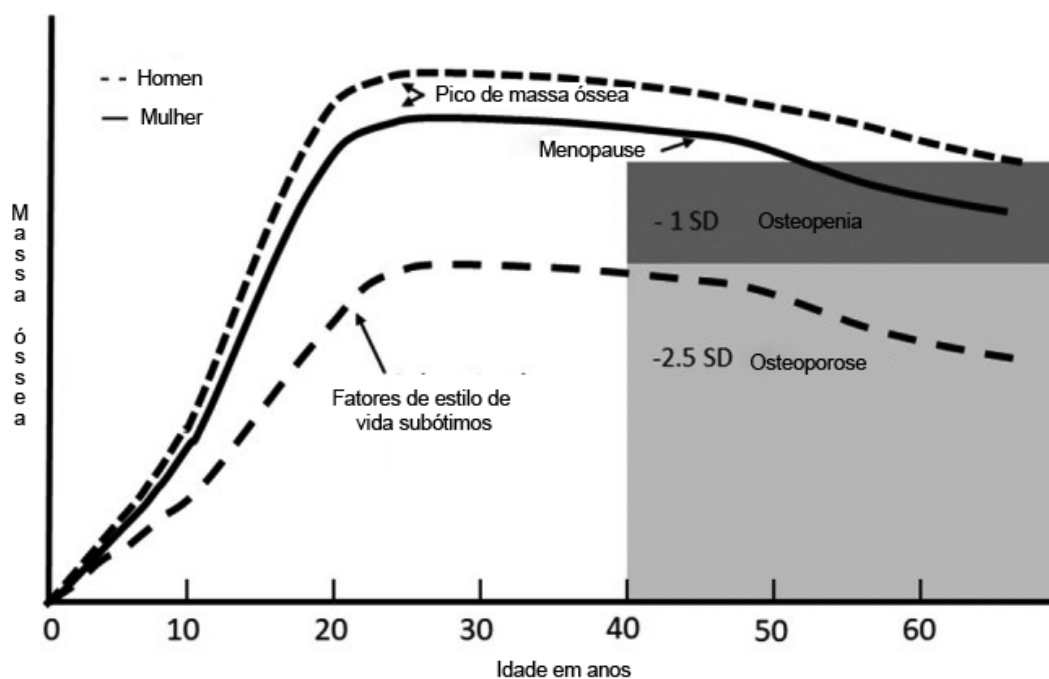


Fig 1: Alterações na massa mineral óssea ao longo do ciclo de vida. A massa mineral óssea aumenta durante o crescimento e atinge um platô, conhecido como pico de massa óssea, na idade adulta jovem. As mulheres perdem ossos rapidamente nos primeiros anos da transição da menopausa e, em seguida, tanto os homens quanto as mulheres continuam. Para adultos, baixa massa óssea ou osteopenia é definida como 1–2,5 desvios-padrão abaixo do pico de massa óssea; a osteoporose é definida como massa óssea <math><2,5</math> desvios padrão abaixo do pico de massa óssea. A falha em atingir o pico ideal de massa óssea reduz a idade de início da osteopenia ou osteoporose, dada a massa óssea usual relacionada à idade (7). Reproduzido de Weaver *et al.* sob a licença Creative Commons CC-BY.

Assim, por se tratar da doença óssea mais comum em humanos, afetando sobretudo as mulheres no envelhecimento (4,6,8,9), o aumento do pico de massa óssea e formas de amenizar as perdas inevitáveis com a idade tem se tornado pauta de pesquisas importantes para a prevenção da osteoporose garantindo a densidade óssea em mulheres jovens. Nessa perspectiva, a atividade física foi investigada como uma estratégia de prevenção voltada para o aumento de deposição óssea, ainda na idade jovem, como forma de garantir reserva e, nesse sentido, prevenir a osteoporose, de modo a obter um envelhecimento senescente.

## Metodologia

As buscas dos artigos foram realizadas na base de dados bibliográficas — PubMed, e os artigos selecionados foram publicados entre 1999 e 2021. Foram selecionados artigos escritos em inglês; optou-se pela busca por termos livres e também por vocabulário controlado (descritores meshes); os termos livres utilizados foram os mesmos utilizados para os descritores: “osteoporosis”, “young” and “exercise”. Uma bibliotecária da biblioteca da UFRGS, graduada em biblioteconomia, foi responsável por oferecer treinamento relacionado à estratégia de busca. Os termos osteoporosis, young and exercise foram combinados com as associações e desfechos de interesse.

Foram identificados 183 artigos dos quais foram excluídos 133 e selecionados 50, seguindo o desfecho de interesse: deposição óssea decorrente da prática de atividade física na juventude. Quanto aos critérios de inclusão e exclusão, primeiramente foram incluídos todos os artigos indexados no período entre 1999 e 2021 e que, segundo a estratégia de busca citada, tratavam do tema e do desfecho de interesse. Nessa perspectiva, a estratégia de busca focou no impacto da atividade física sobre a deposição óssea como forma de prevenção em mulheres jovens, de modo que uma nova seleção, ainda mais criteriosa, excluiu mais 38 artigos e fixou o embasamento em 12 deles.

## Resultados

### *Resultado da busca*

Utilizou-se mecanismos de busca do PUBMED por meio da combinação de termos livres e termos meshes “osteoporosis”, “young” and “exercise”; foram identificados 183 artigos; após essa primeira etapa, os artigos foram lidos levando em consideração o título e o resumo em que já era possível verificar aqueles que fugiam da questão central deste trabalho. Assim, foram excluídos 133, e selecionados 50 artigos que tratavam especificamente da prática de atividade física como prevenção de osteoporose. Após a análise dos 50 artigos selecionados, verificou-se que apenas 12 respondiam com mais rigor o tema de interesse.

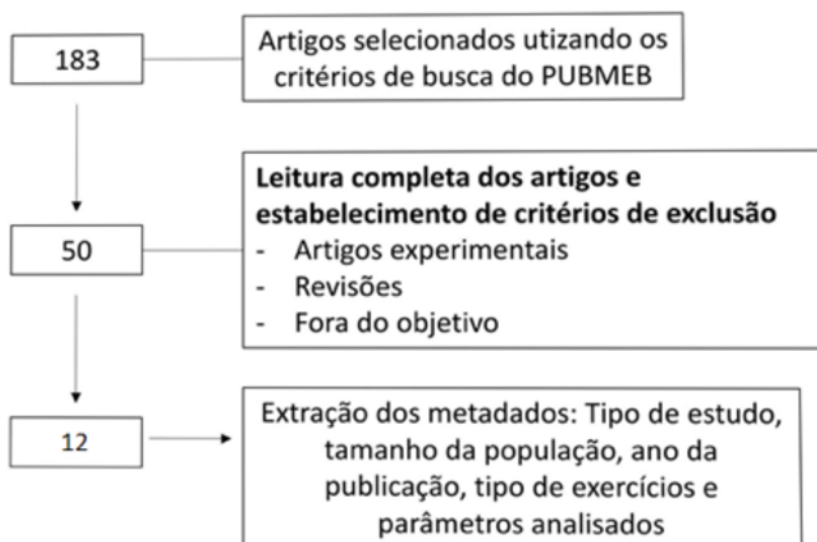


Figura 2. Utilizando os mecanismos de busca do PUBMED, foram identificados 183 artigos; após essa primeira etapa, os artigos foram lidos levando em consideração o título e o resumo e, então, foram excluídos 133 e selecionados 50. Dos 50 artigos selecionados foram lidos por completo, e discutidos pelo grupo de pesquisa envolvido na seleção de forma criteriosa, com isso, apenas 12 artigos foram incluídos nessa revisão.

### **Resultado da análise dos artigos**

A partir da análise dos artigos selecionados, observou-se que utilizam diferentes tipos de estudos (Fig. 3A), tais como estudo comparativo, estudo randomizado, revisão sistemática, análise longitudinal e estudo transversal. Dentre as atividades físicas, incluem-se ginástica, atletismo e caminhada ou corrida; porém, nem todos os estudos especificaram o tipo de atividade. Por isso, esses estudos foram classificados como “atividade física”, a qual engloba tanto atividades de alto quanto de baixo impacto (Fig. 3B). Os artigos foram divididos segundo o número de participantes nas pesquisas e foram agrupados em estudos com até 100 pessoas, e estudos acima de 100. No entanto, apenas um deles teve um número maior que 100 (Fig. 3C). O parâmetro utilizado em quase todos os estudos foi DMO, e o restante incluiu outros fatores como massa magra, IMC e qualidade bioquímica e estrutural ósseas, todos sob a intervenção de atividades de alto e baixo impacto.

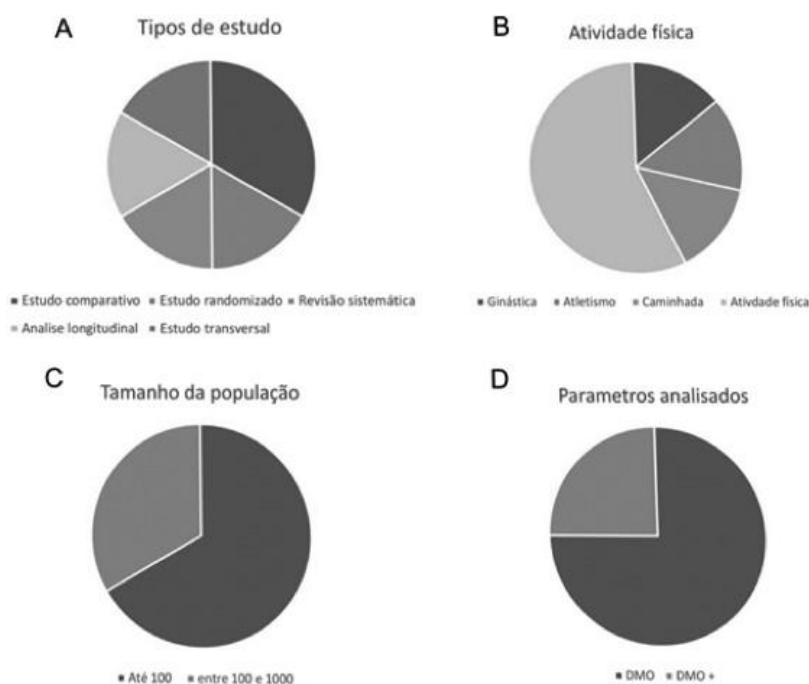


Figura 3. Porcentagem dos metadados dos artigos selecionados. (A) Tipos de estudos utilizados. (B) Atividades físicas utilizadas como parâmetro para a prevenção de osteoporose. (C) Tamanho da população de cada estudo. (D) Parâmetros utilizados para determinar se houve redução da osteoporose.

## Discussão

### *Principais resultados*

Osteoporose é uma condição que acomete principalmente mulheres no período pós-menopausa e por isso é importante validar metodologias e estilos de vida para que o uso de fármacos para tratamento não seja necessário. Uma das maneiras mais eficientes de reduzir o risco dessa doença na pós-menopausa é aumentando o pico de massa óssea e prevenindo sua degeneração, que se inicia no final da juventude, conforme inúmeros artigos têm demonstrado (10,11), sendo o período dos 19 aos 29 anos o que ocorre maior aumento da densidade óssea em mulheres (10,11). Nesta análise ficou demonstrada a importância da atividade física durante a juventude, e como este estilo de vida pode reduzir a incidência de osteoporose em mulheres no período pós-menopausa.

### *Esportes analisados*

De acordo com os critérios das buscas, foi encontrado um significativo número de artigos acerca do assunto, mesmo com uma redução dramática após a seleção. A análise das revisões

sistemáticas, estudos randomizados e estudos comparativos, demonstrou a importância do exercício físico na juventude quanto à redução do risco de osteoporose no período pós-menopausa. Leigey e colaboradores (8), estudando 560 ex-atletas, demonstraram que exercícios de alto impacto na juventude aumentam a densidade mineral óssea e sua resistência quando idosos em maior grau que exercícios de baixo impacto. Porém, o número de participantes da maioria dos estudos não foi maior do que 100. Uma revisão sistemática de 2019 (10), que englobou 9 estudos publicados de 2000 a 2018 sobre aumento da DMO durante a juventude, corrobora a hipótese de que exercícios de alto impacto aumentam a DMO e a resistência óssea, porém uma grande limitação dessa revisão é a falta de alguns dados sobre a população, como a idade, número de total de participantes e diferenças entre os estudos que integram a revisão.

### ***Parâmetros***

Quando se analisa os parâmetros utilizados para medir a DMO há uma uniformidade em todos os estudos, porém, existem algumas divergências entre eles, o que torna difícil comparar os estudos. Por exemplo, no trabalho de Sweetea (12), foram analisados DMO do rádio distal e tíbia do eixo médio, já no estudo de Kim e cols. (11), foram analisadas a DMO da coluna lombar (L2-L4) e do fêmur proximal (lado esquerdo; quadril total, colo do fêmur). Mesmo com parâmetros diferentes, todos estes estudos mostraram potencialidade da atividade física na prevenção da osteoporose. Também em nosso estudo, diferente dos anteriores, destacamos os tipos de atividade, tais como atletismo, caminhada, atividades físicas de alto impacto e baixo impacto. Em relação a atividade física, a unanimidade das atividades demonstraram aumento de DMO na terceira idade e um efetivo aumento na resistência óssea. Mesmo exercícios leves, como caminhada, são tão eficientes quanto a combinação de alongamento, fortalecimento e exercícios de alto impacto, mostrando que qualquer atividade física pode ser muito relevante na prevenção da osteoporose (13).

## ***Qualidade da evidência***

Existem muitas limitações em relação aos estudos, como por exemplo, a etnia dos participantes, características genéticas e também uma parte dos trabalhos não analisou o perfil alimentar, o que pode caracterizar um viés de seleção. Novas tecnologias de imagem identificaram diferenças na geometria óssea, densidade volumétrica, microarquitetura e resistência óssea estimada que pode contribuir para uma melhor compreensão das diferenças étnicas da densidade óssea (14). Em um relatório elaborado por grupo científico da OMS foi observado diferenças altamente significativas na DMO em diferentes regiões, por exemplo, na comparação entre Norte Americanos brancos e não brancos, a avaliação direta do coluna lombar, o rádio distal e o quadril total mostrou grande diferença nos escores de avaliação por raio-X (15). No entanto, mesmo com limitações de etnia, há trabalhos mostrando os benefícios da atividade física em diferentes populações do mundo, como asiáticas, americanas e latinas (10,11,16). Mesmo com essas diferenças, vários estudos incluídos em nossa pesquisa demonstraram que praticamente todas as populações apresentaram benefícios com aumento de DMO com exercícios para a prevenção da osteoporose em mulheres na idade jovem.

## ***Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões: Método de mensuração***

Outro aspecto que pode aparecer como uma limitação ou um desafio no momento de avaliar os resultados dos estudos incluídos na nossa pesquisa tem relação com o método de mensuração da massa óssea, o que também poderia levar a um viés de seleção. Sabe-se que para medir a massa óssea existem vários métodos (17). Estes se distinguem não somente pelos lugares do corpo que mensuram, mas também pelas estratégias de medição que usaram. Nessa lista de formas de estimação, o raio-x é conhecido como o método padrão-ouro da aferição óssea (18). Os estudos avaliados em nossa revisão recorreram predominantemente ao método padrão, o raio x, para determinar e/ou monitorar a densidade óssea (19). Nesse sentido, por um lado, transforma-se em dúvida se a diversidade nos métodos de aferimento poderia significar algumas vantagens ou desvantagens na determinação da densidade óssea

das diferentes partes do corpo afetadas pelo exercício físico, ou, por outro lado, se a uniformidade no uso do método padrão no aferimento expressaria simplesmente o consenso dos especialistas no uso do raio x ao considerá-lo o método mais adequado no monitoramento da densidade óssea (20,21).

### ***Local avaliado***

Finalmente, outro elemento que pode resultar numa limitação deste estudo está relacionado com a parte do corpo em que é analisada a densidade óssea. A maioria dos estudos avaliados afirmam ter mensurado a DMO na totalidade do corpo, mas não mostram as aferições nem as análises que representem essa meta. Um grande grupo de estudos mediu a evolução da densidade em ossos da coluna vertebral, do quadril e no fêmur, uma das metodologias mais usadas, principalmente em crianças (17). Existem estudos que, entre as partes analisadas do corpo, consideraram os ossos da perna e o antebraço. É importante ressaltar que muitos dos estudos concluíram que exercícios de alto impacto possuem benefícios maiores que os de baixo impacto, pois notou-se melhoras da DMO no colo do fêmur (importante local de fraturas osteoporóticas) e da resistência de ossos longos com cargas de alto impacto contra quase nenhuma alteração quando comparado com cargas de baixo impacto. Apesar dessa diferença, os achados de todos eles corroboram a hipótese de que a atividade física realizada por mulheres jovens incide no aumento da densidade óssea e sua resistência. No entanto, deve-se chamar a atenção sobre se tal diferença acaba afetando a homogeneidade no monitoramento da DMO.

### **Conclusões**

O presente estudo demonstra a importância da atividade física no aumento da massa óssea em mulheres jovens, com efeitos benéficos para o período pós-menopausa. Portanto, os exercícios ao longo da vida devem ser encorajados a fim de maximizar o pico de massa óssea, reduzir sua perda relacionada à idade e manter a força e o equilíbrio musculares.

Independentemente das limitações acima expostas, concluiu-se que um treinamento combinado entre exercícios físicos de alto



impacto, resistência e caminhada ou corrida estão associados à melhora da resistência óssea, sobretudo em áreas de sobrecarga, evidenciada por aumento no pico de massa óssea e melhorias na arquitetura e composição bioquímica dos ossos. Em pacientes idosos, modificações podem ser necessárias para garantir a segurança, porém a prática de atividade física deve continuar para melhorar o equilíbrio e prevenir quedas.

Por outro lado, como a resistência óssea total é um importante determinante do risco de fratura, ainda há necessidade de novos estudos bem planejados e de longo prazo com tamanhos de amostra adequados para quantificar os efeitos da atividade física na força óssea total e seus determinantes estruturais ao longo da vida. Também é importante esclarecer melhor se existe um modo ideal e uma dose de exercício necessária para otimizar a resistência óssea, particularmente nos locais clinicamente relevantes, como o colo do fêmur e a coluna lombar.

## Referências

- 1 Kai MC, Anderson M, Lau EM. Bull World Health Organ. Exercise interventions: defusing the world's osteoporosis time bomb. (2003). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0042-96862003001100010>
2. Ezeonu PO et al.,. The prevalence of osteoporosis among antenatal clinic attendees in a rural mission hospital in South-East Nigeria. Niger J Clin Pract. 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_267\\_16](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_267_16)
3. Peris Bernal P. Osteoporosis en individuos jóvenes. Reumatología Clínica [Internet]. 2010 Jul;6(4):217–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2009.01.014>
4. Kralick AE, Zemel BS. Evolutionary Perspectives on the Developing Skeleton and Implications for Lifelong Health. Front Endocrinol [Internet]. 2020 Mar 4;11. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.00099>
5. Hernandez-Rauda R, Martinez-Garcia S. Osteoporosis-related life habits and knowledge about osteoporosis among women in El Salvador: A cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord [Internet]. 2004 Aug 26;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-5-29>

6. Leppänen OV, Sievänen H, Jokihäärä J, Pajamäki I, Kannus P, Järvinen TLN. Pathogenesis of Age-Related Osteoporosis: Impaired Mechano-Responsiveness of Bone Is Not the Culprit. Giannobile W, editor. PLoS ONE [Internet]. 2008 Jul 2;3(7):e2540. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0002540>
6. Mehlenbeck RS, Ward KD, Klesges RC, Vukadinovich CM. A Pilot Intervention to Increase Calcium Intake in Female Collegiate Athletes. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism [Internet]. 2004 Feb;14(1):18–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1123/ijsnem.14.1.18>
7. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. Osteoporos Int [Internet]. 2016 Feb 8;27(4):1281–386. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>
8. Leigey D, Irrgang J, Francis K, Cohen P, Wright V. Participation in High-Impact Sports Predicts Bone Mineral Density in Senior Olympic Athletes. Sports Health [Internet]. 2009 Nov;1(6):508–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1941738109347979>
9. Pai MV. Osteoporosis Prevention and Management. J Obstet Gynecol India [Internet]. 2017 Apr 20;67(4):237–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13224-017-0994-3>
10. Avila JA de, Avila RA de, Gonçalves EM, Guerra Junior G. Influence of physical training on bone mineral density in healthy young adults: a systematic review. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2019 Aug;65(8):1102–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.65.8.1102>
11. Kim S, So W-Y, Kim J, Sung DJ. Relationship between Bone-Specific Physical Activity Scores and Measures for Body Composition and Bone Mineral Density in Healthy Young College Women. Hind K, editor. PLoS ONE [Internet]. 2016 Sep 2;11(9):e0162127. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0162127>
12. Shenoy S, Dhawan N, Sandhu JS. Effect of Exercise Program and Calcium Supplements on Low Bone Mass among Young Indian Women- A Comparative Study. Asian J Sports Med [Internet]. 2012 Sep 1;3(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.5812/asjasm.34690>
13. Soomro RR, Ahmed SI, Khan M. Comparing the Effects of Osteoporosis Prevention Exercise Protocol (OPEP) Versus Walking in the Prevention of Osteoporosis in Younger Females. Pak J Med Sci [Internet]. 1969 Dec 31;31(2).

14. Leslie WD. Ethnic Differences in Bone Mass—Clinical Implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2012 Dec 1;97(12):4329–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2863>
15. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodsman A, Kendler DL, McClung M, et al. Application of the 1994 WHO Classification to Populations Other Than Postmenopausal Caucasian Women: The 2005 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry* [Internet]. 2006 Jan;9(1):22–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2006.05.004>
16. Mena-Montes B, Hernández-Álvarez D, Pedraza-Vázquez G, Toledo-Pérez R, Librado-Osorio R, García-Álvarez JA, et al. Low-Intensity Exercise Routine for a Long Period of Time Prevents Osteosarcopenic Obesity in Sedentary Old Female Rats, by Decreasing Inflammation and Oxidative Stress and Increasing GDF-11. Mosca L, editor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2021 Jul 19;2021:1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/5526665>
17. Binkley TL, Berry R, Specker BL. Methods for measurement of pediatric bone. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2008 Feb 5;9(2):95–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-008-9073-5>
18. FOGELMAN et al.,. Different Approaches to Bone Densitometry. 2000. Disponível em: <https://jnm.snmjournals.org/content/41/12/2015>
19. Duarte SBL, Carvalho WRG de, Gonçalves EM, Ribeiro RR, Farias ES, Magro D de O, et al. Comparação preliminar entre ultrassonografia quantitativa de falanges e densitometria óssea na avaliação da massa óssea em adolescentes. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Feb;56(1):19–24.
20. Dib L, Arabi A, Maalouf J, Nabulsi M, El-Hajj Fuleihan G. Impact of anthropometric, lifestyle, and body composition variables on ultrasound measurements in school children. *Bone* [Internet]. 2005 Apr;36(4):736–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2005.01.009>
21. Barkmann R, Rohrschneider W, Vierling M, Tröger J, de Terlizzi F, Cadossi R, et al. German Pediatric Reference Data for Quantitative Transverse Transmission Ultrasound of Finger Phalanges. *Osteoporosis International* [Internet]. 2002 Jan 1;13(1):55–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s198-002-8338-8>

## **Risco de DM na pós-menopausa: a TH pode prevenir?**

*Brhayan Decosta da Silva  
Ismael Roque Pereira  
Laércio Araújo  
Juliana da Silva Uhlmann  
Maria Celeste Osório Wender*

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade precoce em todo o mundo. Além disso, o diabetes está associado ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. Nas mulheres, com faixa etária, pós-menopausa, doenças cardiovasculares (IAM e AVC) são as principais causas de mortalidade (1).

A incidência de diabetes aumentou na maior parte do mundo, da década de 1960 ao início de 2000. (1) Em 2009, havia crescido 88%, para 285 milhões de pessoas. Em 2020, estima-se que 9,3% dos adultos, entre 20 e 79 anos, eram diabéticos. O Brasil é o 5º país em incidência de diabetes no mundo, perdendo apenas para China, Índia, Paquistão e EUA, com 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos). Podendo chegar em 2030 a 21,5 milhões de brasileiros com DM2 (2).

Os efeitos genéticos e epigenéticos - como idade avançada, obesidade, fatores nutricionais e o estilo de vida sedentário - afetam o risco e as complicações do diabetes de maneiras diferentes em ambos os sexos. Os hormônios sexuais têm um grande impacto no metabolismo energético, composição corporal, função vascular e respostas inflamatórias. Assim, desequilíbrios endócrinos estão relacionados a traços cardiometabólicos desfavoráveis, com os observáveis em mulheres com excesso de andrógenos. Além disso, as mulheres têm maior risco cardiovascular, infarto do

miocárdio e mortalidade por acidente vascular cerebral do que os homens, em comparação com os indivíduos não diabéticos (3).

O DM 2 é caracterizado por hiperglicemia, resistência à insulina e deficiência relativa na secreção de insulina. Os fatores que influenciam na liberação e na responsividade da insulina incluem a heterogeneidade do estilo de vida e os fatores genéticos. Embora qualquer alteração anormal do nível de glicose aumente o risco de diabetes, os indivíduos mais propensos são aqueles com glicemia de jejum, tolerância à glicose ou hemoglobina glicada aumentados, os quais coincidem com as alterações causadas pelo período da pós-menopausa (3).

Neste trabalho, será discutido o efeito do TH sobre novos diagnósticos de DM 2 em mulheres. Buscando esclarecer os possíveis processos causadores de DM 2 em mulheres na pós-menopausa, os processos fisiológicos da glicose e a possibilidade da menopausa ser um fator de risco do diabetes, além de elucidar os mecanismos da terapia hormonal na pós-menopausa que poderiam auxiliar na homeostase da glicose.

## **Relação da menopausa com a fisiologia da glicose**

As células endócrinas secretam seus respectivos hormônios em resposta a sinais externos, como ingestão de nutrientes ou estresse, por meio de vias de sinalização humoral, neural e hormonal. Por meio de seus vários hormônios, particularmente glucagon e insulina, o pâncreas mantém os níveis de glicose no sangue dentro de uma faixa muito estreita. Esta preservação é conseguida pelas ações opostas e equilibradas do glucagon e insulina, conhecida como homeostase da glicose (4).

Nas células  $\beta$  pancreáticas, o principal estímulo para a liberação de insulina são níveis elevados de glicose no sangue após uma refeição. A glicose no sangue circulante é captada pelo transportador facilitador de glicose GLUT2, que está localizado na superfície das células  $\beta$ . Esse processo faz parte de um mecanismo inicial que levará à despolarização da célula  $\beta$  e à consequente secreção de insulina, que, via receptores específicos,

causará reações modificadoras do metabolismo em células alvo, principalmente via GLUT4, levando, entre outros desfechos, à diminuição da glicemia (4).

Como a insulina desempenha um papel fundamental na entrada de glicose nas células, qualquer distúrbio na transdução do sinal da insulina está associado à hiperglicemia devido à incapacidade das células para absorver a glicose, levando à resistência insulínica (5).

Estudos em modelos animais inferem que a diminuição da ação de  $17\beta$ -estradiol (E2) via receptor de estrogênio  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) poderia ser o mecanismo responsável tanto pela resistência à insulina quanto pela perda de função de células  $\beta$  do pâncreas após a menopausa, estabelecendo umnexo causal entre hipoestrogenismo e risco aumentado de diabetes mellitus (6).

Estudos sobre os efeitos da menopausa na secreção de insulina em mulheres são escassos. Sugere-se que a menopausa promova uma disfunção das células  $\beta$  do pâncreas, levando a uma diminuição da secreção de insulina (7). No entanto, como a depuração da insulina hepática está diminuída em mulheres na pós-menopausa, as concentrações de insulina circulante durante um teste de glicose permanecem inalteradas em comparação com as mulheres na pré-menopausa. Isso sugere que a menopausa altera as células  $\beta$  de maneiras que não são detectadas pela medição clínica dos níveis de glicose e insulina e são reveladas apenas durante o teste dinâmico e usando medições de peptídeo C (8).

Em modelos animais, podemos inferir uma relação da menopausa na predisposição à resistência à insulina (6). As observações em modelos genéticos de camundongos são consistentes com o conceito de que a diminuição da ação de E2 via ER- $\alpha$  é o mecanismo predominante que produz resistência à insulina após a menopausa. No músculo esquelético, a diminuição da ação do ER- $\alpha$  pode alterar a fissão mitocondrial, diminuindo a oxidação dos ácidos graxos mitocondriais e o consumo de oxigênio e resultando em estresse oxidativo e resistência à insulina. No fígado, a diminuição da ativação de ER- $\alpha$  permite que a hiperinsulinemia (derivada da resistência à insulina muscular)

promova a deposição de triglicerídeos no fígado e não suprima a exportação de triglicerídeos do fígado, o que resulta em esteatose hepática e resistência à insulina. Por fim, a diminuição da ação do ER- $\alpha$  em macrófagos e tecido adiposo também contribui para a inflamação, resistência à insulina e aterosclerose (6,8).

Em roedores, a menopausa cirúrgica por ooforectomia prejudica a secreção de insulina no pâncreas. Em vários modelos de roedores com defeitos genéticos que afetam principalmente as células  $\beta$  do pâncreas, a ooforectomia agrava a perda de função das células beta ou mesmo precipita sua falha. Em mulheres na pós-menopausa, a diminuição da ação de E2 via ER- $\alpha$  e ER- $\alpha$  prejudica a sobrevivência e a secreção das células  $\beta$  do pâncreas, respectivamente (6).

A glicotoxicidade, a lipotoxicidade e a inflamação sistêmica são ativas na diabetogênese. A resistência à insulina é induzida pelo aumento de ácidos graxos livres circulantes e citocinas pró-inflamatórias secretadas pelas células adiposas viscerais inflamadas e em decomposição densamente compactadas. Trabalhando por meio de seus respectivos receptores, esses fatores, entre outras influências celulares diversas, alteram a ativação baseada na quinase do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), resultando na inibição do receptor de superfície celular de insulina. Na pré-menopausa, esses processos são abatidos um pouco pela influência positiva do estrogênio na dinâmica da glicose e na homeostase energética (consumo e gasto de energia) no fígado, cérebro e músculos, mas são perdidos na pós-menopausa (9).

O exposto acima aponta para piora do metabolismo da glicose após a menopausa, devido ao hipoestrogenismo. Entretanto, dada a relevância da função das células  $\beta$  pancreáticas na regulação do metabolismo da glicose e na prevenção do diabetes, mesmo no contexto de resistência à insulina, ainda são necessários mais trabalhos para esclarecer o impacto da menopausa na função das células  $\beta$  pancreáticas nas mulheres. As alterações na depuração da insulina e no metabolismo tornam essa avaliação particularmente difícil de interpretar.

## Relação da menopausa e risco de diabetes mellitus

De acordo com o relatório National Diabetes Statistics do CDC (2017), 11,7% de todas as mulheres nos Estados Unidos com mais de 20 anos foram diagnosticadas com DM2 e outros 3,1% são portadores de doença não diagnosticada (10). O aumento da resistência à insulina e da hipersecreção de células reativas de insulina, combinadas com complicações macro e microvasculares, começam tão cedo quanto 10 anos antes do diagnóstico formal, sendo quase 20 vezes maior em mulheres com mais de 60 anos. De fato, o aumento no DM2 atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo.

A união da fisiologia da menopausa com a análise fisiopatológica do DM2 exterioriza ao menos, em tese, alguns prováveis fatores de risco como o aumento relativo da androgenicidade, da adiposidade, da resistência à insulina, dos distúrbios do sono e da depressão (11). Todavia, vários estudos observacionais apresentaram resultados que foram em direção oposta para estabelecer essa relação da menopausa natural (ou sem intervenção) com o risco em desenvolver DM2. STUENKEL (12) elenca alguns estudos principais nesse sentido, o estudo de coorte europeu EPIC-InterAct, cinco estudos longitudinais e quatro outros estudos transversais. Todos esses estudos não estabeleceram a associação entre menopausa natural e aumento de risco em desenvolver DM2.

Por outro lado, quando a menopausa advém de uma intervenção, como uma ooforectomia, essa conexão com o risco para DM2 é melhor evidenciada. Existem alguns estudos com resultados convergentes nesse aspecto, sendo dois principais, de acordo com STUENKEL (12): o Rancho Bernardo e o NHEFS (o National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study).

O efeito positivo da reposição de estrogênio na insulina e na dinâmica da glicose foi validado no estudo conhecido como HERS (13) estudo secundário de prevenção de CHD, que mostrou que após um período de acompanhamento de 4 anos, as não diabéticas entre este grupo de mulheres mais velhas com carga



metabólica (50% tinham um IM anterior) tinham menos risco de DM2 diagnosticado recentemente quando em uso de TH (6,2% em TH versus 9,5% em placebo).

Consistente com a importância do E2 endógeno na redução do risco de diabetes em mulheres, o estudo EPIC-InterAct (14), um estudo de coorte prospectivo com acompanhamento de 11 anos, concluiu que a menopausa precoce, que leva à deficiência prolongada de E2, está associada a um maior risco de DM 2. Em consonância com esses achados, mais recentemente, o Estudo de Rotterdam (15), um estudo de coorte prospectivo de base populacional com acompanhamento de mais de 9 anos, também concluiu que o início precoce da menopausa natural é um marcador independente para DM 2 em mulheres pós-menopáusicas.

Dessa forma, a função ovariana parece exercer um papel fundamental para o controle glicêmico tendo em vista que a sua retirada cirúrgica favorece risco para DM2 (12). Isso é explicado em parte pelo papel primordial dos estrogênios na proteção contra o desenvolvimento da obesidade visceral e de doenças metabólicas. Os hormônios ovarianos são, portanto, importantes reguladores de vários processos metabólicos, inclusive o de glicose e lipídios (16).

## Estudos do efeito da terapia hormonal na menopausa sobre os riscos de Diabetes Mellitus

### *Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. (17)*

O Women's Health Initiative (WHI) foi um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado nos Estados Unidos com objetivo primário de avaliar o efeito da TH sobre prevenção primária de DCV. A publicação que discutiremos focou sobre os efeitos do estrogênio mais progestagênio na incidência de diabetes e resistência à insulina em mulheres pós-menopausa.

O estudo foi um ensaio randomizado duplo-cego comparando o efeito de estrogênios equinos conjugados (EEC) de

0,625 mg diários mais 2,5 mg de acetato de medroxi-progesterona (AMP) ou placebo durante 5,6 anos de acompanhamento. As participantes foram 15.641 mulheres pós-menopáusicas inscritas no Women's Health Initiative Hormone Trial, sendo selecionadas em 40 centros clínicos nos EUA. Essas mulheres tinham entre 50 e 79 anos, idade média de 63, e tinham útero intacto.

Todas as mulheres tiveram sangue coletado após um jejum noturno de 8 horas no início do estudo, na primeira visita anual e no terceiro ano. Foram selecionadas aleatoriamente e analisadas 8,6% das amostras de soro em todas as coletas após o início do estudo para glicose, insulina, lipoproteínas e resistência à insulina. O diabetes incidente foi definido como um novo diagnóstico de diabetes referido por um médico, com subsequente tratamento com hipoglicemiantes orais ou insulina.

Quanto aos resultados encontrados no estudo, a incidência cumulativa de diabetes tratada foi de 3,5% no grupo de terapia hormonal e 4,2% no grupo de placebo (razão de risco 0,79, IC de 95% 0,67-0,93,  $p = 0,004$ ). Houve pouca mudança na razão de risco após o ajuste para mudanças no IMC e circunferência da cintura. Durante o primeiro ano de acompanhamento, as mudanças na glicose em jejum e na insulina indicaram uma queda significativa na resistência à insulina em mulheres com TH em comparação com as do grupo placebo (ano 1 até a linha de base diferença entre os grupos -  $0,22 \pm 0,10$ ,  $p = 0,03$ ).

Os resultados mostram que o tratamento com estrogênio mais progestagênio combinados resultou em uma menor incidência de tratamento autorrelatado para diabetes em mulheres predominantemente saudáveis, mostrando uma diminuição pequena, mas significativa, na glicose de jejum ( $0,12 \text{ mmol / l}$ ) e insulina em jejum ( $0,65 \text{ mU / l}$ ) após 1 ano de estrogênio mais progestagênio em comparação com o placebo, sendo também constatada uma diminuição pequena, mas significativa, da resistência à insulina nesse grupo.

Embora as mudanças na glicose e na insulina observadas no estudo em um ano tenham sido pequenas, juntas, elas representam uma diminuição significativa na resistência à insulina

estimada. No entanto, em 3 anos, a diferença de glicose era muito menor e não significativa, enquanto a diferença de HOMA-IR era de magnitude semelhante, mas com significância limítrofe. A menor adesão no terceiro ano parece explicar esses achados (neste ano, 37% das mulheres foram consideradas não aderentes ao tratamento por consumirem menos de 80% dos comprimidos).

Os resultados sugerem que a resistência à insulina mais baixa pode ter sido responsável pela menor incidência de diabetes observada nas mulheres que receberam tratamento ativo; contudo é necessária uma investigação mais aprofundada deste e de outros mecanismos potenciais.

***Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (13)***

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado nos Estados Unidos. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da terapia hormonal no nível de glicose em jejum e na incidência de diabetes. Para determinar o efeito da terapia hormonal no diabetes subsequente, foram analisados os dados do Heart and Estrogen / progestin Replacement Study (HERS), no qual 2.763 mulheres na pós-menopausa com doença coronariana documentada (CHD) foram aleatoriamente designadas para terapia diária de estrogênio mais progestagênio ou ao placebo. Foi avaliado o efeito da terapia hormonal sobre os níveis de glicose em jejum e diabetes incidente ao longo de 4 anos de acompanhamento.

O estudo foi um ensaio randomizado duplo-cego comparando o efeito de EEC de 0,625 mg diários mais 2,5 mg de AMP. As participantes foram 2763 mulheres na pós-menopausa com doença coronariana. O acompanhamento foi por 4,1 anos e a seleção foi realizada em 20 centros clínicos nos EUA. No início do estudo, 734 mulheres tinham diabetes, 218 mulheres tinham glicose de jejum alterada e 1811 mulheres eram normoglicêmicas; as 2.029 mulheres sem diabetes foram acompanhadas por diabetes incidente.

No início do estudo, no primeiro ano e na visita final, as participantes dosaram os níveis de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-LDH, triglicerídeos e lipoproteínas. A adesão ao medicamento do estudo foi reavaliada em cada visita (4/4 meses).

Quanto aos resultados encontrados no estudo, os níveis de glicose em jejum aumentaram significativamente entre mulheres em uso de placebo, mas não mudou entre as mulheres recebendo TH. A incidência de diabetes foi de 6,2% no grupo TH e 9,5% no grupo de placebo (risco relativo, 0,65 [IC 95%, 0,48 a 0,89]; P 0,006). O número necessário para tratar e para prevenir um caso de diabetes foi de 30 (CI, 18 a 103). Mudanças no peso e na circunferência da cintura não mediram esse efeito.

Os resultados mostraram que mulheres randomizadas para TH tiveram um risco 35% menor de diabetes do que as do grupo placebo. Esta redução no risco foi principalmente devido ao fato de que as mulheres no grupo de terapia hormonal mantiveram um nível de glicose em jejum mais baixo do que as mulheres no grupo de placebo, podendo-se inferir que a terapia hormonal evitou o aumento nos valores de glicose em jejum que foi observado no grupo de placebo ao longo do tempo.

### ***The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial (18)***

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado nos Estados Unidos e publicado na revista "Diabetologia" em 2006. Em 2004, o ensaio clínico Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial (9) publicou resultados que demonstravam que a combinação de EEC e AMP demonstrara um efeito protetor na incidência de diabetes tipo 2. O objetivo deste estudo que discutiremos foi determinar o efeito do EEC isolado na incidência de diabetes mellitus em mulheres na pós-menopausa analisando os resultados do ensaio de estrogênio isolado da Women's Health Initiative.

O estudo foi um ensaio randomizado duplo-cego comparando o efeito de EEC 0,625 mg diários (n:4.806) ou placebo (n:4.906). As participantes foram 10.739 mulheres pós-menopáusicas inscritas no Women's Health Initiative Hormone Trial, entre 50-79 anos, submetidas à histerectomia foram recrutadas em 40 centros clínicos nos EUA.

Todas as mulheres tiveram sangue coletado após um jejum noturno de 8 horas no início do estudo, na primeira visita anual, no terceiro ano e no sexto ano. Foram selecionadas aleatoriamente e analisadas 8,6% das amostras de soro em todas as coletas após o início do estudo para glicose, insulina, lipoproteínas e resistência à insulina. Acompanhamento para eventos clínicos ocorridos a cada 6 meses. Durante as visitas clínicas anuais necessárias, medidas antropométricas e de pressão arterial foram repetidas, e a adesão ao medicamento em estudo foi avaliada por contagem de comprimidos. O diabetes incidente foi definido como um novo diagnóstico de diabetes referido por um médico, com subsequente tratamento com hipoglicemiantes orais ou insulina.

Em relação aos resultados encontrados no estudo, a incidência cumulativa de diabetes tratada foi de 8,3% no grupo de estrogênio isolado e 9,3% no grupo de placebo (taxa de risco de 0,88, IC de 95% 0,77-1,01,  $p = 0,072$ ). Durante o primeiro ano de acompanhamento, foi observada uma queda significativa na resistência à insulina (avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina) em mulheres tratadas ativamente em comparação com os indivíduos de controle (linha de base do ano 1 entre os grupos -0,53). No entanto, não houve diferença estatística na resistência à insulina no acompanhamento de 3 ou 6 anos.

Os resultados sugerem que o EEC isolado administrado a mulheres na pós-menopausa pode proteger contra o desenvolvimento de diabetes, embora se deva considerar que a diferença na incidência não tenha alcançado significância estatística nominal, HR de 0,88 (IC 95% 0,77-1,01). O efeito foi menor que o visto com EEC+AMP no estudo WHI (HR = 0,79, IC 95% 0,67-0,93) (9) e menor do que visto no HERS (HR = 0,65, IC 95% 0,48-0,89) (6).

### ***The effect of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in postmenopausal women (19)***

O estudo é uma meta-análise publicada em 2006 na revista "Diabetes Obesity and Metabolism". Foram incluídos na análise ensaios clínicos randomizados em mulheres na pós-menopausa que compararam uso de TH versus placebo ou não uso de TH, com duração maior que oito semanas e que forneceram dados sobre a massa corporal magra, circunferência da cintura, gordura abdominal, glicose de jejum, insulina de jejum, diabetes recente, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicérido, lipoproteína, pressão arterial, inibidor do plasminogênio, E-selectina, fibrinogênio, proteína C ou proteína S. Foram buscados bancos de dados como MEDLINE, CINAHL Cochrane e EMBASE, com datas de abril de 1996 a outubro de 2004.

De iniciais 1772 ECR, sendo 260 deles sobre o efeito do TH nos componentes metabólicos em mulheres pós-menopausa. Destes 260 ECR, 107 atenderam os critérios de seleção. A soma total de participantes foi de 33.315, com duração média de acompanhamento de 1,5 anos. A randomização respeitou a regularidade entre os grupos. O grupo tratado recebeu EEC, estrogênios esterificados orais ou E2 17 beta via transdérmica, isolados ou em combinação com um progestogênio. Os grupos de controle receberam placebo, suplementação de cálcio ou nenhum tratamento.

Os resultados encontrados no grupo tratado mostraram que TH em mulheres sem diabetes aumentou a massa magra (3,3%), reduziu a circunferência da cintura (0,8%), a resistência à insulina calculada através do HOMA-IR em 12,9%, e também reduziu a glicose de jejum em 2,5% e a insulina de jejum em 9,3%. Em mulheres com diabetes, TH teve efeito benéfico pois reduziu a glicose de jejum (11,5%), insulina de jejum em 20,2% e o HOMA-IR (35,8%). Houve, também, redução da relação colesterol-LDL/HDL em 15,7%, pressão arterial média em 1,7%, fibrinogênio 5,5%, lipoproteína 25,0% e inibidor do plasminogênio-1 em 25,1%. As mulheres, em uso da via oral obtiveram benefícios maiores que as mulheres usuárias de TH transdérmica.

A TH em mulheres pós-menopausa interfere nos fatores de risco causadores de doenças cardiovasculares. No entanto, há variações de acordo com a via de administração (via oral ou

transdérmica). De forma geral, o estrogênio oral tem uma relação com o aumento de risco cardiovascular e trombótico (mesmo com maiores efeitos benéficos que agentes transdérmicos na resistência insulínica). A via oral está relacionada a aumento do PCR (fator de risco para eventos aterotrombóticos), aumento dos níveis de triglicérides (relacionados a obesidade e diabetes), redução nos níveis de proteína S (outro fator aterotrombótico).

### ***The timing of treatment with estradiol after menopause can determine benefits or harm to insulin action (20)***

O estudo refere-se a um ensaio clínico randomizado cruzado e controlado por placebo, publicado em 2015 no "The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism". O objetivo do estudo foi avaliar a hipótese de existir um determinante temporal na eficácia dos benefícios e riscos da TH na pós-menopausa.

O ECR estudou 46 mulheres na pós-menopausa, com idades entre 45 a 70 anos, com menos de 6 anos após a menopausa (n=22) ou 10 anos após o período menopáusico (n=24). Nenhuma das participantes usaram TH antes do estudo, não eram obesas, não fumavam e praticavam atividade física moderada. Eram excluídas do estudo se tivessem: diabetes, hipertensão arterial sistólica não controlada, grave hipertrigliceridemia, contra-indicações ao estrogênio ou uso de medicamentos hipoglicemiantes ou sensibilizantes à insulina.

O estudo utilizou um desenho de medida repetida de dois grupos (mulheres com menopausa precoce x mulheres com menopausa tardia) e (estrogênio vs placebo/controle). A análise de gordura total e massa livre de gordura foram obtidas através de radiografia de dupla energia (DEXA), tomografia computadorizada do abdome e de região femoral. As pacientes foram orientadas a manter seu peso estável. Fizeram uma dieta para manter o peso contendo pelo menos 150 g de carboidratos por dia, durante 3 dias antes do teste oral de tolerância à glicose. Os testes orais de tolerância à glicose foram realizados pela manhã, após um jejum noturno de 12 horas. As amostras de sangue venoso foram obtidas antes e 30, 60, 90 e 120 minutos após a carga de glicose para avaliar a glicose e insulina plasmática.

No início da TH, os grupos não se diferenciavam em relação a concentrações de glicose em jejum e insulina, nem a ação glicorrecolatária da insulina. Entretanto, houve aumento da concentração de ácidos graxos livres e ação da insulina anti lipolítica em mulheres com menopausa tardia. A TH transdérmica por 1 semana aumentou o estradiol fisiológico e a globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG) sérica em comparação com o placebo. O tratamento aumentou significativamente a leptina sérica e tendeu a diminuir o glicerol basal, mas não alterou a glicose de jejum ou a insulina. A mudança mediada pelo estradiol no descarte de glicose foi inversamente relacionada ao tempo desde o início da menopausa.

O ECR demonstrou que a ação do estradiol na eliminação da glicose estimulada por insulina foi dependente do tempo de pós-menopausa até o uso da TH. Houve benefício em mulheres com pós-menopausa inicial ( $\leq 6$  anos) em comparação com o efeito prejudicial em mulheres na pós-menopausa tardia ( $\geq 10$  anos). Entretanto, as análises encontradas no artigo não servem para apoiar a terapia hormonal na prevenção de diabetes, e sim melhorar a compreensão de como o tempo o tempo de pós-menopausa interfere na ação do estrogênio sobre o risco de diabetes.

### ***Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study (21)***

Esse é um estudo finlandês de coorte prospectiva de base populacional com objetivo de analisar o efeito da TH na incidência de DM. Foi publicado em 2009 no periódico "European Journal of Endocrinology".

A população do estudo foram as participantes do estudo de coorte prospectiva de base populacional para prevenção e identificação dos fatores de risco para osteoporose. Dessa maneira, 14220 mulheres residentes em Kuopio, com idade entre 52-62 anos em 1994, receberam um questionário em suas residências em 1989 e outros dois de acompanhamento em 1994 e 1999. Os critérios para pós-menopausa foram: ter doze meses desde a última menstruação ou se foi submetida a ooforectomia



bilateral. As informações inconsistentes foram esclarecidas por ligação telefônica e/ou correspondência postal adicional. A população final foi n=8.483.

Houve uma avaliação de uniformização no uso da TH, seguida da classificação dessas mulheres em quatro grupos:: aquelas que nunca haviam feito uso de TH; as que haviam feito uso antes de 1994; as que haviam feito uso por um período parcial menor que 2,5 anos; as que haviam feito uso contínuo entre 2,5-5 anos. Os diagnósticos de DM foram confirmados em um sistema de registro de reembolso de medicamentos. Além disso, a pesquisa inquiriu sobre outras variáveis como história ginecológica, doenças crônicas, medicações em uso, dentre outras variáveis de interesse.

O uso de TH durante o acompanhamento da pesquisa foi distribuído de maneira bastante uniforme durante os 5 anos de acompanhamento. Assim, o uso anterior de TH foi relatado por 27,3% e o uso atual de TH durante o acompanhamento por 31,9% das 8.483 mulheres em pós-menopausa não diabéticas durante os 5 anos de acompanhamento. A duração média do uso atual de TH durante o acompanhamento foi de 3,75 anos.

Após análise estatística, o uso de TH foi associado à diminuição do risco de DM em mulheres na pós-menopausa. O grupo de mulheres que nunca realizaram TH apresentou uma incidência de 90 casos de DM, enquanto o grupo que fez uso contínuo de TH apresentou uma incidência de 13 casos de DM. Desse modo, o estudo pôde concluir que o uso de TH diminuiu significativamente o risco de desenvolver DM, com uma diminuição do risco considerável (69%) em mulheres que usaram TH mais da metade do tempo de acompanhamento.

## Conclusão

Os resultados sugerem que, embora a TH não seja aprovada para a prevenção do DM 2 devido ao seu complexo equilíbrio de riscos e benefícios, ela também não deve ser negada a mulheres com risco aumentado de DM 2 que tenham indicação

para tratamento dos sintomas da menopausa. Além disso, por meio dos resultados apresentados, pode-se inferir o papel protetivo da TH em mulheres pós-menopausa no desenvolvimento do DM2.

Nesse sentido, o objetivo dessa revisão foi aprofundar a análise de um benefício da TH e, assim, auxiliar na tomada de decisão por profissionais da saúde na escolha de prescrever ou não prescrever a terapia hormonal para mulheres no climatério.

## Referências

1. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, Tabesh M, Koye DN, Shaw JE. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2019 Sep 11;366:l5003. doi: 10.1136/bmj.l5003. PMID: 31511236; PMCID: PMC6737490.
2. Federação Internacional de Diabetes. IDF Diabetes Atlas, 9a ed. Bruxelas, Bélgica: Federação Internacional de Diabetes, 2019.
3. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016 Jun;37(3):278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137. Epub 2016 May 9. PMID: 27159875; PMCID: PMC4890267.
4. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016 Mar 11;48(3):e219. doi: 10.1038/emm.2016.6. PMID: 26964835; PMCID: PMC4892884.
5. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol*. 2019 Jun;234(6):8152-8161. doi: 10.1002/jcp.27603. Epub 2018 Oct 14. PMID: 30317615.
6. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017 Jun 1;38(3):173-188. doi: 10.1210/er.2016-1146. PMID: 28323934; PMCID: PMC5460681.
7. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and

elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest*. 1993 Aug;23(8):466-73. doi: 10.1111/j.1365-2362.1993.tb00792.x. PMID: 8404998.

8. Mauvais-Jarvis F. Menopause, Estrogens, and Glucose Homeostasis in Women. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1043:217-225. doi: 10.1007/978-3-319-70178-3\_11. PMID: 29224097.

9. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev*. 2017 Jun 1;38(3):173-188. doi: 10.1210/er.2016-1146. PMID: 28323934; PMCID: PMC5460681.

10. Centers for Disease Control and Prevention. 2017. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services.

11. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. *Womens Health (Lond)*. 2012 Mar;8(2):155-67. doi: 10.2217/whe.11.95. PMID: 22375719.

12. Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric*. 2017 Feb;20(1):11-21. doi: 10.1080/13697137.2016.1267723. Epub 2017 Jan 8. PMID: 28064520.

13. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 7;138(1):1-9. doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00005. PMID: 12513038.

14. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, Ardanaz E, Amiano P, Boeing H, Chirlaque MD, Clavel-Chapelon F, Crowe FL, de Lauzon-Guillain B, Duell EJ, Fagherazzi G, Franks PW, Gironi S, Groop LC, Kaaks R, Key TJ, Nilsson PM, Overvad K, Palli D, Panico S, Quirós JR, Rolandsson O, Sacerdote C, Sánchez MJ, Slimani N, Teucher B, Tjønneland A, Tumino R, van der A DL, Feskens EJ, Langenberg C, Forouhi NG, Riboli E, Wareham NJ; InterAct Consortium. Age at menopause,

reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1012-9. doi: 10.2337/dc12-1020. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23230098; PMCID: PMC3609516.

15. Muka T, Asllanaj E, Avazverdi N, Jaspers L, Stringa N, Milic J, Ligthart S, Ikram MA, Laven JSE, Kavousi M, Dehghan A, Franco OH. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2017 Oct;60(10):1951-1960. doi: 10.1007/s00125-017-4346-8. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28721436; PMCID: PMC6448832.

16. Tawfik SH, Mahmoud BF, Saad MI, Shehata M, Kamel MA, Helmy MH. Similar and additive effects of ovariectomy and diabetes on insulin resistance and lipid metabolism. *Biochem Res Int*. 2015;2015:567945. doi: 10.1155/2015/567945. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25834745; PMCID: PMC4365318.

17. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004 Jul;47(7):1175-1187. doi: 10.1007/s00125-004-1448-x. Epub 2004 Jul 14. PMID: 15252707.

18. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*. 2006 Mar;49(3):459-68. doi: 10.1007/s00125-005-0096-0. Epub 2006 Jan 27. PMID: 16440209.

19. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep;8(5):538-54. doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x. PMID: 16918589.

20. Pereira RI, Casey BA, Swibas TA, Erickson CB, Wolfe P, Van Pelt RE. Timing of Estradiol Treatment After Menopause May Determine Benefit or Harm to Insulin Action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec;100(12):4456-62. doi: 10.1210/jc.2015-3084. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26425886; PMCID: PMC4667161.

21. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kröger H, Alhava E, Saarikoski S. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jun;160(6):979-83. doi: 10.1530/EJE-09-0151. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19321660.
22. Saul SR, Kase N. Aging, the menopausal transition, and hormone replenishment therapy: retrieval of confidence and compliance. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Mar;1440(1):5-22. doi: 10.1111/nyas.13952. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30288749.

ISBN: 978-65-00-34362-5

CD



9 786500 343625



Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia