Femina

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Setembro/Outubro 2014 | Vol 42 | nº 5

Escreva uma revisão sistematizada ou uma metanálise para a **Femina** sobre tema de seu interesse.

Consulte as normas editoriais.
Em caso de dúvida, envie e-mail para:
femina@febrasgo.org.br

ISSN 0100-7254

Femina

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

FEBRASGO - DIRETORIA

Presidente
Etelvino de Souza Trindade (DF)

Diretora Administrativa
Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

Diretor Financeiro
Francisco Eduardo Prota (SP)

Diretor Científico
Nilson Roberto de Melo (SP)

Diretor de Defesa e Valorização Profissional
Hélcio Bertolozzi Soares (PR)

Vice-presidente da região Norte
Júlio Eduardo Gomes Pereira (AC)

Vice-presidente da região Nordeste
Olímpio Barbosa de Moraes Filho (PE)

Vice-presidente da região Centro-Oeste
Paulo Roberto Dutra Leão (MT)

Vice-presidente da região Sudeste
Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

Vice-presidente da região Sul
Jorge Abi Saab Neto (SC)

Assessora Especial de Diretoria
Hitomi Miura Nakagawa (DF)

Presidência e Secretaria Executiva
Avenida das Américas, 8.445, sala 711 – Barra da Tijuca
CEP 22793-081 – Rio de Janeiro/RJ
Tel.: (21) 2487-6336
Fax: (21) 2429-5133
www.febrasgo.org.br
presidencia@febrasgo.org.br
femina@febrasgo.org.br

FEMINA é uma revista bimestral disponível para os sócios no portal da FEBRASGO.

Assinatura para pessoas jurídicas pelo endereço eletrônico: administrativo@febrasgo.org.br

Tiragem: 100 exemplares

PRODUÇÃO EDITORIAL

ZEPPELINI PUBLISHERS

INSTITUTO FILANTROPIA

Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César – São Paulo/SP - CEP 01415-000
Zeppelini – Tel: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br
Instituto Filantropia – Tel: 55 11 2626-4019 – www.institutofilantropia.org.br

Corpo editorial

Editor Científico
Renato Augusto Moreira de Sá

Editor Científico de Honra
Jean Claude Nahoum

Editores Associados *(Ginecologia)*
Aroldo Fernando Camargos
Cláudia Navarro Carvalho D. Lemos
Agnaldo Lopes da Silva Filho
Karen Panisset
Vera Lúcia Mota da Fonseca

Editores Associados *(Obstetrícia)*
Eduardo Borges da Fonseca
Paulo Roberto Nassar de Carvalho
Mário Dias Corrêa Júnior
Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar

Editores Associados *(Internacionais)*
Ana Bianchi (Uruguai)
Dalton Avila (Equador)
Fabrício Costa (Austrália)
Gian Carlo Di Renzo (Italia)
Laudelino Marques Lopes (Canadá)
Kypros Nicolaides (Inglaterra)
Mario Palermo (Argentina)
Masami Yamamoto (Chile)
Miguel Routi (Paraguai)
Rafael Cortes-Charry (Venezuela)

Conselho editorial

Aderson Tadeu Berezowski (SP)
Alberto Carlos Moreno Zaconeta (DF)
Alex Sandro Rolland de Souza (PE)
Almir Antonio Urbanetz (PR)
Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva (SP)
Angela Maggio da Fonseca (SP)
Anna Maria Bertini (SP)
Antonio Carlos Vieira Lopes (BA)
Antonio Chambô Filho (ES)
Aurélio Antônio Ribeiro da Costa (PE)
Bruno Ramalho de Carvalho (DF)
Carlos Alberto Petta (SP)
Carlos Augusto Faria (RJ)
César Eduardo Fernandes (SP)
Coridon Franco da Costa (ES)
Cristiane Alves de Oliveira (RJ)
David Barreira Gomes Sobrinho (DF)
Denise Leite Maia Monteiro (RJ)
Denise Araújo Lapa Pedreira (SP)
Edmund Chada Baracat (SP)
Eduardo de Souza (SP)
Eduardo Leme Alves da Motta (SP)
Edson Nunes de Moraes (RS)
Ernesto Antonio Figueiró Filho (MS)
Evaldo Trajano (DF)
Fernanda Campos da Silva (RJ)
Fernanda Polisseni (MG)
Fernando Monteiro de Freitas (RS)
Fernando Maia Peixoto Filho (RJ)
Fernando Marcos dos Reis (MG)
Frederico José Amedeé Péret (MG)
Frederico José Silva Corrêa (DF)
Garibalde Mortoza Junior (MG)
Geraldo Duarte (SP)
Gustavo Py Gomes da Silveira (RS)
Hélio de Lima Ferreira F. Costa (PE)
Henrique Moraes Salvador Silva (MG)
Hugo Miyahira (RJ)
Ione Rodrigues Brum (AM)
Ione Cristina Barbosa (BA)
Jorge de Rezende Filho (RJ)
José Eleutério Júnior (CE)
José Geraldo Lopes Ramos (RS)
José Mendes Aldrighi (SP)
José Mauro Madi (RS)
Julio Cesar Rosa e Silva (SP)
Laudelino de Oliveira Ramos (SP)
Lourivaldo Rodrigues de Souza (AM)
Lucas Vianna Machado (MG)
Luciano de Melo Pompei (SP)
Luciano Marcondes Machado Nardozza (SP)
Luiz Camano (SP)
Luiz Gustavo Oliveira Brito (SP)
Luiz Henrique Gebrim (SP)
Manoel João Batista Castello Girão (SP)
Marcelino Espírito Hofmeister Poli (RS)
Marcelo Burlá (RJ)
Marcelo Zugaib (SP)
Marco Aurélio Albernaz (GO)
Marco Aurélio Pinho de Oliveira (RJ)
Marcos Felipe Silva de Sá (SP)
Maria Bethânia C. Chein (MA)
Maria do Carmo Borges de Souza (RJ)
Marilza Vieira Cunha Rudge (SP)
Mário Dias Corrêa (MG)
Mario Silva Approbato (GO)
Mario Vicente Giordano (RJ)
Mary Ângela Parpinelli (SP)
Mauri José Piazza (PR)
Mauricio Simões Abrão (SP)
Melania Ramos Amorin (PB)
Olímpio Barbosa de Moraes Filho (PE)
Olivia Lucia Nunes Costa (BA)
Renato de Souza Bravo (RJ)
Paulo Roberto Dutra Leão (MT)
Ricardo de Carvalho Cavalli (SP)
Roberto Eduardo Bittar (SP)
Roberto Noya Galuzzo (SC)
Rosa Maria Neme (SP)
Rossana Pulcineli Vieira Francisco (SP)
Roseli Mieko Yamamoto Nomura (SP)
Rosiane Mattar (SP)
Sabas Carlos Vieira (PI)
Sergio Flávio Munhoz de Camargo (RS)
Silvana Maria Quintana (SP)
Soubhi Kahhale (SP)
Suzana Maria Pires do Rio(MG)
Tadeu Coutinho (MG)
Vicente Renato Bagnoli (SP)
Wellington de Paula Martins (SP)
Zuleide Aparecida Félix Cabral (MT)
Walquiria Quida Salles Pereira Primo (DF)

femina@febrasgo.org.br

FEMINA não é responsável por afirmações contidas em artigos assinados, cabendo aos autores total responsabilidade pelas mesmas. Do mesmo modo, a aceitação de anúncios em suas páginas não implica qualquer tipo de endosso aos produtos ou matérias veiculadas, apesar de que FEMINA espera que os mesmos estejam de acordo com os padrões médicos e éticos.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

FEMINA é uma publicação bimensal da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). As novas normas para publicação da FEMINA, terão por objetivo publicar artigos que contribuam para o conhecimento médico na área de Ginecologia e Obstetrícia. A FEMINA é atualmente produzida em seis edições por ano, além de contar com a versão on-line de livre acesso na internet aos seus associados. A revista será impressa e publicada na língua original em que o artigo for submetido (serão aceitos manuscritos em português, inglês ou espanhol) e, para tanto, está constituído um corpo de Editores Internacionais.

A FEMINA aceitará para publicação artigos nas seguintes SEÇÔES:

1. Artigos Originais

a. Revisões Sistemáticas – tais revisões são sistemáticas na abordagem e usam métodos explícitos e rigorosos para identificar textos, fazer apreciação crítica e sintetizar estudos relevantes. Exigem planejamento prévio e documentação por meio de protocolo. Entre as principais características da revisão sistemática, estão: fontes de busca abrangentes, seleção dos estudos primários sob critérios aplicados uniformemente e avaliação criteriosa da amostra.
   i. Revisão Sistemática Qualitativa – quando a integração de estudos primários é sintetizada, mas não combinada estatisticamente.
   ii. Meta-análises – quando existe analise estatística dos resultados obtidos a partir de revisões sistemáticas.
b. Pesquisa Qualitativa
c. Metassíntese Qualitativa –o tratamento de resultados qualitativos obtidos em uma Revisão Sistemática pode ser apresentado na forma narrativa, quantitativa de estatística de achados qualitativos (metassumarização), ou por meioda interpretação dos resultados (metassíntese).
2. Artigos de Atualização / Revisão.
3. Cartas.
4. Opinião.
5. Diretrizes das Comissões Especializadas.
6. Discussão de Caso Clínico.
7. Imagem em Ginecologia e Obstetrícia.

A FEMINA tem uma política de publicação de Suplementos às edições da revista. O Suplemento é definido como uma publicação fora do corpo principal da Revista, com capa e patrocínio independentes, geralmente dentro de um tema específico. Os Suplementos devem obter financiamento específico e têm por objetivo novos desenvolvimentos tecnológicos, educação médica, troca de informação sobre pesquisa, cooperação entre entidades acadêmicas e empresariais e sumário de relevantes avanços de pesquisa médica. Os Suplementos serão disponíveis por acesso eletrônico (internet) e, dependendo de seu conteúdo e da aprovação do Conselho Editorial da FEMINA, poderão ser disponibilizados também no formato impresso. O Suplemento da FEMINA pode ser incluído nas seguintes categorias de contribuições científicas:

1. Anais ou resumos de trabalhos aprovados em Congressos Científicos da FEBRASGO ou das Sociedades Federadas.
2. Mesas Redondas, Seminários ou Fóruns Científicos sobre algum tema específico de Ginecologia e Obstetrícia.
3. Artigos de revisão que tratam de questões ou tópicos relacionados a Ginecologia e Obstetrícia.

A publicação de um Suplemento terá duas etapas: aprovação pelo Conselho Editorial da FEMINA e produção e publicação dos textos. As duas etapas incluem financiamentos e acordos entre as organizações envolvidas: FEMINA, FEBRASGO ou empresas/entidades financiadoras. Serão consideradas condições indispensáveis para elaboração do Suplemento da FEMINA:

1. As fontes de financiamento deverão ser claramente citadas e colocadas em lugar de destaque no suplemento.
2. Nos suplementos, a publicidade deve obedecer às mesmas diretrizes que aquelas do restante da revista.
3. Os suplementos não poderão publicar reedições de resultados de pesquisa.

Informações gerais

A submissão dos artigos ocorre pelo sistema cego (sem identificação de autores e instituições). O manuscrito é, então, analisado por conselheiros da revista, que geram pareceres, os quais são examinados, também de maneira cega, pelo editor científico e pelos editores associados, que decidem sobre a conveniência da publicação. O Corpo Editorial seleciona, a cada edição, os artigos que serão publicados imediatamente.

O recebimento do artigo pela editoria da revista Femina não assegura sua publicação; os autores são devidamente comunicados acerca dos pareceres.

Como submeter artigos

Os artigos devem ser enviados exclusivamente por meio eletrônico, para o e-mail femina@febrasgo.org.br, juntamente de carta de submissão (escaneada) assinada por todos os autores e com a declaração de que:

1. o artigo não foi submetido e/ou publicado por outra revista anteriormente;
2. a versão final foi lida e aprovada por todos os autores;
3. os direitos autorais serão repassados à FEBRASGO caso o artigo seja publicado.

Os artigos poderão ser escritos em português, espanhol ou na língua inglesa. Cada artigo, acompanhado de correspondência ao editor, deverá conter título, nome completo do(s) autor(es), instituição na qual o trabalho foi realizado e SEÇÃO da Revista à qual se destina.

Todos os artigos enviados são revisados por membros do Conselho Editorial.

O Conselho Editorial recomenda que as palavras-chaves do artigo proposto sejam buscadas no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde (http://decs.bvs.br).

O que acontece depois que o artigo foi submetido

Em virtude do grande número de artigos enviados, o Conselho Editorial adotou critérios de seleção para o processo de revisão por pares. A exemplo do que acontece com outros periódicos, a maior parte dos artigos submetidos não passa para a fase detalhada de avaliação que é a revisão por pares. Os critérios que o Conselho Editorial adotou para essa seleção inicial incluem o perfil editorial da revista e de seus leitores, área de interesse do tema principal do trabalho, título e resumo adequados, redação bem elaborada, metodologia bem definida e correta, resultados apresentados de maneira clara e conclusões baseadas nos dados. Esse procedimento tem por objetivo reduzir o tempo de resposta e não prejudicar os autores. A resposta detalhada, elaborada pelos revisores, só ocorre quando o artigo passa dessa primeira fase.

No caso de rejeição, a decisão sobre a primeira fase de avaliação será comunicada aos autores em média duas a três semanas depois do início do processo (que começa logo após a aprovação do formato pelo revisor de forma). O resultado da revisão por pares contendo a aceitação ou a rejeição do artigo para publicação ocorrerá no menor prazo possível.

Embora existam rigorosos limites de tempo para a revisão por pares, a maioria dos periódicos científicos conta com o notável esforço e a colaboração da comunidade científica que, por ter muitas outras atribuições, nem sempre consegue cumprir os prazos. Ao receber o parecer dos revisores, os autores deverão encaminhar, em comunicado à parte, todos os pontos alterados do artigo que foram solicitados pelos revisores. Além disso, o texto contendo as alterações solicitadas pelos revisores deverá ser reencaminhado à FEMINA na cor vermelha, devendo ser mantido e sublinhado o texto anterior.

A ordem de publicação dos artigos será cronológica, podendo, no entanto, haver exceções definidas pelo Conselho Editorial. Os trabalhos aceitos para publicação serão enviados aos autores e deverão ser revisados e devolvidos no prazo de dois dias. Após a aprovação final pelos autores NÃO será possível modificar o texto.

Corpo editorial

O Corpo Editorial da FEMINA é composto pelo Editor Científico, Editores Associados (Ginecologia e Obstetrícia), Editores Internacionais e Conselho Editorial. O Conselho Editorial será responsável pela revisão e aceitação ou não dos artigos enviados à revista para publicação.

Estilo e preparação de originais

O original deve ser digitado em papel A4 em corpo 12, no máximo em 20 laudas de 30 linhas cada, espaço 1,5 linha, com margem de 3 cm de cada lado, no topo e no pé de cada página. Todas as páginas, excluída a do título, devem ser numeradas. O processador de texto aceito é o Word for Windows, de qualquer versão. As afirmações feitas nos artigos são de responsabilidade integral dos autores. Pede-se atenção à correção da língua de origem do manuscrito.

Caixas-altas (letras maiúsculas) e sublinhados devem ser evitados; se julgar conveniente, expressá-los em itálico. O itálico deve ser reservado também para termos em língua diferente da de submissão.

Página título

Deverá conter:

a) O título do trabalho, também na versão em inglês, deverá ser conciso e não exceder 75 caracteres ou uma linha.
b) Nome, sobrenome do autor e instituição a qual pertence o autor.
c) Nome e endereço da instituição onde o trabalho foi realizado.
d) Carta de apresentação, contendo assinatura de todos os autores, responsabilizando-se pelo conteúdo do trabalho, porém apenas um deve ser indicado como responsável pela troca de correspondência. Deve conter telefone, fax, e-mail e endereço para contato.
e) Aspectos éticos: carta dos autores revelando eventuais conflitos de interesse (profissionais, financeiros e benefícios diretos ou indiretos) que possam influenciar ou ter influenciado os

resultados da pesquisa ou o conteúdo do trabalho. Na carta deve constar ainda, quando cabível, a data da aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição à qual estão vinculados os autores.

Notas de rodapé

Apenas quando estritamente necessárias; devem ser assinaladas no texto e apresentadas em folha separada após a do resumo, com o subtítulo "Nota de rodapé".

Agradecimentos

Apenas a quem colabore de modo significativo na realização do trabalho. Deve vir antes das referências bibliográficas.

Em geral, trabalhos de revisão sistemática ou meta-análise devem dispor de:

- Introdução, que deve ser breve e comunicar a relevância do tema. Deve conter ainda o objetivo do trabalho
- Metodologia, item que deve mencionar as palavras-chave empregadas nos sites de busca; o período em que a busca foi realizada; os sites de busca utilizados; o número de trabalhos encontrados; os critérios de seleção para inclusão/exclusão dos trabalhos encontrados
- Discussão ou comentário, que se destine a uma análise crítica dos trabalhos selecionados. Mencionar no texto o grau de evidência científica (A, B, C e D), seguida da referência. Por exemplo: "Evidências atuais demonstram que a prescrição profilática de progesterona é uma importante estratégia na prevenção do nascimento prematuro em grupos específicos de gestantes (A). No entanto, alguns estudos não apresentaram resultados satisfatórios (A).";
- Conclusão ou recomendações finais, para trazer ao leitor a resposta ao objetivo do trabalho

Ressalta-se a necessidade do uso da medicina baseada em evidência para categorização dos trabalhos citados na revisão, utilizando-se a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB, http://www.amb.org.br).

Resumo/Abstract

O resumo, com no máximo 250 palavras, o texto deve ser corrido (sem parágrafo) e sem títulos ou subtítulos das partes deverá conter objetivo. Após o resumo deverão ser indicados, no máximo, seis Unitermos (recomenda-se o vocabulário controlado do DeCS – Descritores em Ciências da Saúde, publicação da BIREME – Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). O Abstract visa permitir a perfeita compreensão do artigo. Apresentar em folha separada e seguir o mesmo modelo do resumo. Deve ser seguido de keywords.

Artigos escritos em português devem conter, na segunda página, dois resumos: um em português e outro em inglês (Abstract). Artigos escritos em espanhol devem apresentar resumos em inglês (Abstract) e português. Os escritos em inglês devem conter resumo também em português.

Referências bibliográficas

As citações e as referências deverão ser apresentadas de acordo com os requisitos do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* – consultar links: http://www.icmje.org; http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html e http://www.bu.ufsc.br/bsccsm/vancouver.html

Exemplos de referências

Artigos de revistas

- Até seis autores:

  Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2002;347(4):284-7.

- Mais de 6 autores:

  Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res. 2002;935(1-2):40-6.

Livros

FEBRASGO. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. New York: Harper and Row; 1976.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill;2002.

Capítulos de livros

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Teses e dissertações

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Trabalhos em eventos

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Artigos de revistas na Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografias na Internet

Foley KM, Gelband H, editors [Internet]. Improving palliative care for cancer . Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Homepage/Website

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul. 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org> American Medical Association [Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Citações bibliográficas

As citações bibliográficas no texto devem ser numeradas com algarismos arábicos sobrescritos, na ordem em que aparecem no texto.

Elementos não-textuais

Gráficos, gravuras, fotografias, esquemas, desenhos, tabelas, quadros, fórmulas etc. constituem os elementos não-textuais. Eles servem à elucidação, explicação e simplificação do entendimento do texto, devendo ser autoexplicativos.

Os elementos devem ser mencionados no texto como Figura, Tabela, Gráfico ou Quadro, e numerados sequencialmente com algarismos arábicos, devendo possuir, além de identificação e número, título e fonte no rodapé. As tabelas deverão ser elaboradas em conformidade com a Norma de Apresentação Tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 1993. Desenhos, gráficos, figuras ou outras ilustrações não-originais já publicados por outros autores devem ser submetidos à autorização para publicação na Femina.

Referências de "resultados não publicados" e "comunicação pessoal" devem aparecer, entre parênteses, seguindo o(s) nome(s) individual (is) no texto. Exemplo: Oliveira AC, Silva PA e Garden LC (resultados não publicados). O autor deve obter permissão para usar "comunicação pessoal".

Abreviações/nomenclatura

O uso de abreviações deve ser mínimo. Quando expressões extensas precisam ser repetidas, recomenda-se que suas iniciais maiúsculas as substituam após a primeira menção. Esta deve ser seguida das iniciais entre parênteses. Todas as abreviações em tabelas e figuras devem ser definidas nas respectivas legendas. Apenas o nome genérico do medicamento utilizado deve ser citado no trabalho.

ÍNDICE

FEMINA | Setembro/Outubro 2014 | vol 42 | nº 5

Editorial

217 **A placenta não é o limite entre o compartimento materno-fetal**
Juliana Araújo de Carvalho Schettini, Leuridan Cavalcante Torres

Revisão

219 **Análise estatística: Série Entendendo a Pesquisa Clínica 1**
Marco Aurelio Pinho de Oliveira, Luis Guillermo Coca Velarde, Renato Augusto Moreira de Sá

225 **Ácidos graxos essenciais ômega-3 e ômega-6 no leite materno e sua associação com o desenvolvimento infantil: revisão de literatura**
Luciana Pereira Pinto Dias, Isabelle Christine Vieira da Silva Martins, Karina Silva Cordeiro, Jomar Diogo Costa Nunes

229 **Complicações clínicas da gravidez molar**
Valéria Pereira de Moraes, Luciano Antonio Marcolino, Renato Augusto Moreira de Sá, Evelise Pochmann da Silva, Joffre Amim Júnior, Jorge Fonte de Rezende Filho, Antonio Braga

235 **Opções terapêuticas na neoplasia intraepitelial vaginal: revisão de literatura**
Rita Maira Zanine

Carta ao Editor

243 **Preservação da fertilidade mulheres com câncer: o que é preciso saber?**
Bruno Ramalho de Carvalho

II **Agenda**

A placenta não é o limite entre o compartimento materno-fetal

The placental is not the boundary between the maternal and fetal compartment

Juliana Araújo de Carvalho Schettini[1,2]
Leuridan Cavalcante Torres[2]

Engana-se quem pensa que a placenta é o limite físico entre os compartimentos materno e fetal. Em 1893, foi descrita a presença de células trofoblásticas no pulmão de 14 entre 17 mulheres falecidas em decorrência de eclâmpsia[1]. Entretanto, não se sabia ao certo na época a devida importância desse acontecimento histórico e as futuras implicações na Medicina. Com o avanço científico, principalmente da Biologia Molecular, tornou-se possível identificar a passagem de células fetais (eritrócitos e leucócitos) e tecido trofoblástico para a circulação materna[2,3].

Baseados na evidência desse trânsito de células nucleadas e estimulados pela descrição da presença de DNA de origem tumoral no plasma de pacientes com câncer, pesquisadores encontraram DNA fetal livre (DNA-fl) no plasma materno, por meio da identificação do gene SRY do cromossomo Y em mães com fetos masculinos. Essa notável descoberta abriu novas possibilidades de diagnóstico molecular pré-natal, sem os riscos inerentes aos procedimentos invasivos[4,5].

O exato mecanismo de liberação de DNA-fl na circulação materna ainda não está totalmente esclarecido. Evidências sugerem que partes desse DNA são derivadas das células placentárias e da ruptura de células fetais, devido aos danos físicos e imunológicos que podem ocorrer após a entrada dessas células na circulação materna[6,7]. O DNA-fl desaparece rapidamente do plasma materno (porção acelular do sangue) após um período de duas a três horas da dequitação[8]. A inexistência de resíduo de DNA de gestações anteriores faz do DNA-fl no plasma uma fonte de material genético bastante atrativa para o diagnóstico pré-natal não invasivo[9].

Após o conhecimento de que o DNA-fl desaparece rapidamente do plasma materno depois do parto e com o delivramento da placenta, das membranas amnióticas e do cordão umbilical, poderíamos concluir que se encerrava a ligação "física" materno-fetal. Um engano...

O DNA-fl pode ser isolado na porção celular do sangue materno por décadas, são os chamados microquimerismos (MC)[6,7]. Os MC correspondem a um organismo que se forma da fusão de células embrionárias de diferentes organismos, ou seja, de organismos geneticamente diferentes. Através dos MC células fetais persistem por décadas em tecidos maternos, e a recíproca é verdadeira, um elo que não se extingue no delivramento placentário[10].

Os MC podem ocorrer a partir de transfusões de sangue, transplante de órgãos, mas, de longe, a forma mais comum de ocorrência é decorrente do trânsito de células através da placenta entre a mãe e o feto. Os MC fetais podem ser observados precocemente no sangue materno ainda no período entre a 4ª e a 5ª semana de gestação, aumentam progressivamente principalmente

[1]Centro de Atenção à Mulher do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Mestre em Saúde Materno-Infantil do IMIP. Aluna de Doutorado em Saúde Materno-Infantil pelo IMIP – Recife (PE), Brasil.
[2]Laboratório de Pesquisa Translacional do IMIP – Recife (PE), Brasil.
Endereço para correspondência: Juliana Araújo de Carvalho Schettini – Rua dos Coelhos, 300 – Boa Vista – CEP: 50070-550 – Recife (PE), Brasil – E-mail: julianaschettini@yahoo.com.br

após a 24ª semana e apresentam importante decréscimo após o parto, sem, no entanto, desaparecer completamente do compartimento celular sanguíneo materno. Os MC fetais e os MC maternos têm sido objeto de diversos estudos, demonstrando ora beneficência, ora maleficência para o sistema imune de ambos[10].

Bem, o fato concreto é que continuamos com um pouco dos nossos filhos, mesmo após o parto, e eles, da gente.

Que seja eterno enquanto dure...

Leituras suplementares

1. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. J Obstet Gynaecol Br Commonw. 1961;68:611-7.
2. Mueller UW, Hawes CS, Wright AE, Petropoulos A, DeBoni E, Firgaira FA, et al. Isolation of fetal trophoblast cells from peripheral blood of pregnant women. Lancet.1990;336:197-200.
3. Avent ND, Madgett TE, Maddocks DG, Soothill PW. Cell-free DNA in the maternal serum and plasma: current and envolving applications. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009;21:175-9.
4. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet. 1997;350:485-7.
5. Coutinho CM, Donabela FC, Soares MR, Ramos ES, Duarte G. Diagnóstico pré-natal utilizando sangue materno. Femina. 2009; 357-60.
6. Lo YMD, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. N Engl J Med. 1998b;339:1734-8.
7. Moise Jr KJ. Fetal RHD typing with free DNA in maternal plasma. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:663-5.
8. Kolialexi A, Tsangaris GT, Antsaklis A, Mavroua A. Rapid clearance of fetal cells from maternal circulation after delivery. Ann N Y Acad Sci. 2004;1022:113-8.
9. Machado IN, Barini R, Castilho L. Genotipagem RHD através da análise do plasma materno. RBGO. 2005;27:98-100.
10. Gammill HS, Nelson JL.Naturally acquired microquimerism. Int J Dev Biol. 2010;54(2-3):531-43.

Análise estatística: Série Entendendo a Pesquisa Clínica 1

Statistical analysis: Understanding Clinical Research Series 1

Marco Aurelio Pinho de Oliveira[1]
Luis Guillermo Coca Velarde[2]
Renato Augusto Moreira de Sá[3]

Palavras-chave
Análise estatística
Interpretação estatística de dados
Estatística como assunto

Keywords
Statistical analysis
Data interpretation, statistical
Statistics as topic

Resumo

Demandas crescentes de tempo dos ginecologistas e obstetras reduzem as suas oportunidades para ficar a par da literatura médica. Em contrapartida, alguns referem que não conseguem fazer a leitura de forma crítica. Acreditamos que, fornecendo informações sobre os métodos de pesquisa habitualmente apresentado para os médicos, possibilitaremos um maior senso crítico e condições para reflexão sobre o estudo publicado.

Abstract

Increasing time demands of gynecologists and obstetricians reduce their opportunities to stay abreast of the medical literature. However many doctors refer that they are not able to perform a critical reading. We believe that by providing information about the research methods, we will make possible a greater critical sense and also conditions for reflection about published studies

[1]Professor Adjunto de Ginecologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
[2]Professor Associado do Departamento de Estatística da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.
[3]Professor Associado de Obstetrícia da UFF – Niterói (RJ), Brasil.
Endereço para correspondência: Renato Augusto Moreira de Sá – Universidade Federal Fluminense – Pós Graduação em Ciências Médicas – Avenida Marques de Paraná, 303, 4º andar do prédio anexo – CEP: 24033-900 – Niterói (RJ), Brasil – E-mail: rsa@cpdt.com.br
Conflito de interesses: não há.

Introdução

Demandas crescentes de tempo dos ginecologistas e obstetras reduzem as suas oportunidades para ficar a par da literatura médica. Em contrapartida, alguns referem que não conseguem fazer a leitura de forma crítica. Acreditamos que, fornecendo informações sobre os métodos de pesquisa habitualmente apresentado para os médicos, possibilitaremos um maior senso crítico e condições para reflexão sobre o estudo publicado. Desta forma, a revista FEMINA publicará uma série de artigos com este objetivo, intitulada "Entendendo a Pesquisa Clínica". O primeiro, que apresentamos agora, diz respeito às análises estatísticas. Ao final de cada um dos artigos da série, serão sugeridas leituras complementares.

Quando se inicia a análise estatística dos dados a primeira pergunta óbvia é: "o que quer dizer estatística?". Simploriamente, a estatística se refere ao conjunto de relações calculadas com base nos dados de uma amostra adequada, que deve ser parte representativa de uma população. Ela é necessária devido a condições de incerteza inerentes a situações de tomada de decisão em que não é possível ter informação de toda a população[1].

Entendendo a análise estatística

Nós podemos dividir a estatística, didaticamente, em dois grupos: 1 – Descritiva; 2 – Inferencial. Na estatística descritiva, o objetivo é simplesmente descrever a amostra em questão. A descrição normalmente é feita na tentativa de se resumir os dados obtidos, seja através das frequências em percentual, médias e desvios padrão, ou gráficos. Na maioria dos trabalhos científicos, o que se vê é apenas esta estatística descritiva. Estes trabalhos, na sua maioria, se limitam a revisões de prontuários ou fichas apropriadas e não envolvem hipóteses a serem testadas. Adicionalmente, a estatística descritiva permite munir a análise inferencial de evidências de possíveis associações na amostra que precisarão ser testadas para sua correspondente generalização.

O papel da estatística inferencial é transferir, generalizar as conclusões da amostra para a população. Para sermos mais objetivos, o interesse maior no dia a dia é de comparar dados entre dois ou mais grupos para saber se houve diferença significativa[1,2].

Vale a pena comentar um pouco sobre o que é significância. Se alguém disser que a chance de algo acontecer é de 1 em 100 (probabilidade de 0,01), isto pode ser considerado muito ou pouco? A resposta é "depende". Se esta for a probabilidade de um avião cair, há de se concordar que é alta. Mas, se esta for a chance de falha na melhora da cefaléia após a tomada de uma aspirina, a probabilidade da falha é baixa.

As decisões tomadas por inferência estão associadas com probabilidades que tentam minimizar a possibilidade de errar ao tomar uma decisão incorreta. Uma destas probabilidades, talvez a mais conhecida, é o nível de significância. Quem estipula este nível de significância é o pesquisador. No meio acadêmico ficou tradicionalmente estipulado que se a chance de decidir por uma significativa diferença quando esta não existe é menor que 5% ($p<0,05$), então ela é pouco provável de acontecer.

Por exemplo, no estudo de um novo diurético, distribuímos aleatoriamente 30 pessoas para o grupo de medicamento ativo e 30 pessoas para o grupo placebo (medicamento inerte). A média do volume urinário em 24 horas foi de 3.600 mL no primeiro grupo e de 3.400 mL no segundo grupo.

Como existe a diferença de 200 mL em média, logo, podemos afirmar que o medicamento realmente funciona como diurético? Claro que não! É necessário realizar o teste estatístico apropriado (neste caso, poderia ser o *t* de student) e ver qual é a probabilidade desta diferença ter ocorrido apenas ao acaso. No momento da composição das amostras, pode ser que por acaso tenhamos escolhido para o grupo medicamento ativo os indivíduos que naturalmente apresentam maior diurese nas 24 horas (ou será que isso não ocorreu e o medicamento foi realmente eficaz?).

Para ajudar nesta decisão, os testes estatísticos são usados para que possamos saber, num determinado estudo, qual a probabilidade da diferença ter ocorrido apenas pelo acaso. Após a realização do teste *t* de Student, verificamos que a probabilidade de encontrarmos uma diferença de 200 mL (1.600–1.400 mL) nesta amostra de 60 (30+30) pessoas é de 3% ($p=0,03$), portanto $p<0,05$. Como já foi colocado, nós consideramos esta ocorrência pouco provável, ou seja, é pouco provável ($p=0,03$) que esta distribuição tenha ocorrido pelo acaso, logo, devemos ter outra explicação para a questão e até que se prove o contrário a diferença de 200 mL na média foi por causa do medicamento ativo. E atenção:

- Ainda temos 3% de chance desta diferença de ter sido pelo acaso e não pelo medicamento ativo — esse é o risco (erro tipo I) que se corre nos testes de hipóteses. Porém, se após a realização do teste *t* de Student nós encontrássemos $p=0,15$ ($p>0,05$) ao invés de $p=0,03$, chegaríamos à conclusão de que a chance da diferença ter sido ao acaso não é pequena ($p>0,05$), portanto não poderíamos afirmar que o medicamento ativo teve efeito. Neste caso, por conta do resultado ser não-significativo, deve-se observar o poder do teste estatístico, que deve ser calculado *a priori* (antes da realização do estudo);
- É comum que os menos afeitos à estatística confundam o valor de alfa com o erro. Alfa (α) é a probabilidade de co-

meter erro tipo I. Na verdade, deveria dizer que o valor de p é 0,03. Definimos o valor de p como a probabilidade de observar aqueles dados caso a hipótese nula seja verdadeira (ou seja, não teria diferenças entre os grupos). Neste caso será a probabilidade de observar uma diferença de 200 mL quando, na verdade, não existe efeito diurético significativamente maior que o placebo.

Quanto menor a amostra, menor o poder, isto é, menor a probabilidade de tomar a decisão correta quando o tratamento é realmente eficaz. Ou seja, o tratamento pode ser de fato eficaz; porém, o pequeno número de participantes na amostra pode não permitir atingir a significância estatística. Se o poder for menor que 80% (existem fórmulas específicas para calculá-lo) podemos estar diante de um p>0,05, que nos levaria a tomar a decisão errada de que o medicamento não é eficaz, ou seja, p poderia ter sido menor que 0,05. Porém, como a probabilidade de erro tipo II é grande, decorrente de um poder baixo, podemos estar afirmando que o medicamento é eficaz quando, na verdade, o é, com probabilidade baixa[1-3].

Como escolher o teste estatístico apropriado

Como já sabemos para o quê serve o p fornecido pelos testes estatísticos, vamos nos preocupar agora com a escolha do teste adequado[4]. Para isto, é fundamental que saibamos qual o nível de mensuração das variáveis envolvidas. Podemos dividir, estas variáveis, em três grupos: 1 – Nominal; 2 – Ordinal; 3 – Numéricos[1,3].

Na variável nominal, observamos características que, às vezes, representamos por números, mas o número não vale como número e, sim, como categoria (por exemplo: 1=solteiro; 2=casado; 3=divorciado; 4=desquitado e 5=viúvo). Não se pode somar, subtrair ou tirar médias deste tipo de variáveis. Esses números representam apenas categorias diferentes. Os testes mais usados nestes casos em que queremos analisar a associação entre duas variáveis nominais são o qui-quadrado (χ^2) e o teste de Fisher, este usado principalmente para amostras muito pequenas[3].

Na variável ordinal, as categorias apresentam uma relação de hierarquia ou ordenação e, assim, os números já podem ser ordenados (por exemplo,. do menor para o maior). Porém, não trazem informação útil, como na classificação da endometriose, a paciente que recebe 40 pontos não tem o dobro de endometriose do que a paciente que recebeu 20 pontos. Entretanto, pode-se dizer que a primeira tem mais endometriose que a segunda. Outro exemplo é a pontuação que se dá para dor no pós-operatório (fraca=1; média=2, etc.). Os testes mais usados são o U de Mann-Whitney (para dois grupos) e o teste de Kruskal-Wallis (três ou mais grupos); em ambos, casos é necessário que os grupos que estão sendo comparados não apresentem medições provenientes dos mesmos indivíduos. Estes testes não se utilizam de distribuições de probabilidades para representar a população (não requerem, por exemplo, distribuição normal) e são denominados de não-paramétricos.

O terceiro grupo está formado pelas variáveis numéricas. Estas podem ser contínuas, que são geralmente provenientes de mensurações, e as discretas, decorrentes de contagens. Para exemplificar as primeiras, podemos citar o peso medido em quilos; e as outras, o número de filhos. Os testes mais usados são o *t* de Student (para dois grupos) e o teste de análise de variância (três ou mais grupos). Como estes testes pressupõem uma distribuição normal para os dados, eles são chamados de testes paramétricos. Caso as medidas dos diferentes grupos sejam provenientes de um mesmo conjunto de indivíduos, será necessário escolher testes específicos para o caso de dados que em estatística são conhecidos como pareados. Isto acontece quando, no exemplo da avaliação do medicamento diurético, cada indivíduo tiver seu volume urinário comparado antes e depois de utilizado o medicamento que está sendo testado. Por outro lado, a propriedade de normalidade da distribuição dos dados precisa ser testada, o que leva a utilizar testes de aderência como Shapiro-Wilks ou Kolmogorov-Smirnov. Caso estes testes não aceitem a hipótese de normalidade para os dados, se faz necessário a escolha de versões não paramétricas dos testes citados anteriormente, como os já citados Mann-Whitney e Kruskal-Wallis[3].

Entendendo intervalo de confiança

Outro assunto que merece ser abordado é o intervalo de confiança (IC)[4]. Para que possamos entender o intervalo de confiança é necessário o conhecimento prévio do erro padrão da média. Já foi comentado que o pesquisador trabalha com amostras de uma população e que, através dos dados destas amostras, deseja conhecer as características da população (extrapolação dos dados ou generalização). As melhores amostras são aquelas selecionadas aleatoriamente da população em questão. Acontece que estas amostras são diferentes uma das outras[3].

Por exemplo, digamos que um pesquisador A deseja saber qual é o peso médio dos médicos de um determinado hospital. Neste hospital, trabalham 100 médicos de cinco especialidades diferentes (a, b, c, d, e), com 20 médicos cada. O pesquisador A resolve selecionar, ao acaso, cinco médicos de cada especialidade, totalizando 25 médicos (amostra estratificada por especialidade).

A média encontrada foi de 68 kg. Outro pesquisador, chamado de B, resolve fazer um estudo idêntico ao do A. Ele encontrou uma média de 70 kg já que obviamente os indivíduos selecionados ao acaso não foram os mesmos. O pesquisador C num estudo idêntico encontrou 72 kg de média. Existe alguma coisa errada com as médias encontradas? Não, apenas os indivíduos selecionados ao acaso não são os mesmos nas três pesquisas.

Portanto, quando um pesquisador seleciona a sua amostra, ele sabe que existem muitas outras amostras e que vão fornecer médias diferentes da que ele vai encontrar. O número de amostras diferentes é muito grande. Se continuássemos a fazer outras pesquisas idênticas, teríamos várias médias (por exemplo, 66, 68, 70, 72 e 74 kg) que, no seu conjunto e sob determinadas condições, apresentam a propriedade de terem distribuição normal.

Existe uma propriedade estatística que diz que a média de todas estas médias é igual à média da população, ou seja, a média verdadeira, caso fossem pesados todos os 100 médicos. Digamos que um outro pesquisador D com mais tempo resolveu medir o peso de todos os médicos e encontrou 70 kg de média. As várias médias encontradas nas amostras pelos outros pesquisadores vão se distribuir em torno da média real da população. Nós sabemos que é 70 kg graças ao pesquisador D.

O desvio padrão das possíveis médias é chamado de erro padrão da média (EPM) ou "*standard error of the mean*" (SEM). Este erro expressa a variabilidade que pode ser encontrada nas médias de amostras de um determinado tamanho, pois, como já discutimos, a média de uma amostra não é necessariamente idêntica à média real da população[1-3]. O intervalo de confiança está definido por um par de números que, com certo grau de confiança, medido pelo chamado "coeficiente de confiança", contém o verdadeiro valor do parâmetro ou característica populacional que no caso é a média. Habitualmente, se utiliza o intervalo de 95% de confiança (IC95%) (α=5%).

O pesquisador A, que encontrou uma média de 68 kg na sua amostra, diria que a média da população (100 médicos) deve estar ao redor de 68 kg e mais ou menos alguma margem de erro. Esta margem de erro pode ser calculada usando-se um valor da distribuição *t* de Student associado ao valor α=5%. Para uma amostra de 25 indivíduos, o que implica usar 24 graus de liberdade, o valor fornecido pela tabela da distribuição t é igual a 2,064. Este valor deve ser multiplicado pelo erro padrão da média (EPM), que pode ser calculado dividindo-se o desvio padrão da amostra pela raiz quadrada do número de indivíduos na amostra. Se o EPM fosse igual a 1, a margem de erro seria igual a 2,064. Portanto, teríamos 95% de certeza que a média da população estaria entre 68±2,064 kg, ou seja, aproximadamente entre 66 e 70 kg (neste caso o intervalo de 95% incluiu o valor verdadeiro – 70 kg).

Não devemos confundir o EPM com o desvio padrão (DP) ou *standard deviation* (SD). O primeiro, como já foi explicado, expressa a variabilidade, a incerteza da média obtida através de uma amostra[3]. O DP expressa a variabilidade das observações dos indivíduos (e não das médias) selecionados em torno da média da amostra.

No caso do pesquisador A, o DP é calculado da seguinte forma: pegar o peso de cada um dos 25 médicos escolhidos, subtrair da média encontrada (68 kg), e elevar ao quadrado esta diferença. Se um indivíduo pesa 98 kg, você deve subtrair 98-68 kg e elevar este resultado ao quadrado (ou seja, 30^2). Em seguida, deve ser feita a soma de todas essas diferenças e dividir pelo número de indivíduos menos um (nesse caso, seria 25-1=24). Este valor é chamado de variância. Depois disso, basta encontrar a raiz quadrada da variância. Este número é o desvio padrão da amostra. Como foi colocado anteriormente, para obter o EPM basta dividir o DP pela raiz quadrada de "n" (neste caso seria a raiz quadrada de 25).

Quanto menor a amostra, maior será a amplitude do intervalo de confiança, com consequente menor credibilidade do valor encontrado. Por exemplo, digamos que o pesquisador A encontrou 68 kg de média e uma margem de erro de ±2 kg. Portanto, ele pode ter uma confiança de 95% que a média da população se encontra entre 66 e 70 kg. Neste exemplo, a média verdadeira (70 kg) realmente se encontra neste intervalo. Se ao invés de 5 médicos, ele selecionasse apenas 1 médico de cada especialidade (total de 5 médicos) e, por acaso, encontrasse a mesma média de 68 kg, o intervalo de confiança de 95% poderia ter uma margem de erro maior (por exemplo, de ±2 para ±8 kg) e o pesquisador teria que publicar seu resultado como 68±8 kg (IC95%), que inclui também a média verdadeira. O problema é que, na maioria das vezes, nós não sabemos qual é a média verdadeira e, quanto menos incerteza refletida pela menor amplitude do intervalo de confiança, melhor.

Problemas comuns com os testes estatísticos

Vamos comentar agora alguns problemas comuns na aplicação dos testes estatísticos[4]. Um dos testes mais usados é o *t* de Student. Este teste é utilizado para comparar médias de 2 grupos quando a variável é numérica e tem uma distribuição normal. Não é adequado usar este teste para variáveis com

mensuração em nível ordinal (por exemplo, pontuar dor no pós-operatório) ou quando os dados da amostra não tenham uma distribuição normal. No caso das variáveis ordinais, cujas categorias são representadas por números, devemos utilizar um teste não-paramétrico similar ao *t* de Student (por exemplo, o teste de Mann-Whitney) ou transformar a variável (log, raiz quadrada, entre outras transformações) para que ela assuma uma distribuição normal.

Outro erro comum no teste *t* de Student é a comparação dois a dois quando se tem três ou mais grupos. Por exemplo, ao se comparar a média de peso de três grupos diferentes (A, B, C), os pesquisadores usaram o *t* de Student para comparar a média do grupo A com a do grupo B, depois B com C e, posteriormente, A com C. O pesquisador assume habitualmente um nível de significância de 5% para cada comparação, mas o nível de significância geral é obtido de uma conta difícil de realizar, mas que, com certeza, não é 5%. O correto seria usar a análise de variância (ANOVA) para comparar a média dos três grupos e constatar se há diferenças.

Com o uso da ANOVA nós podemos detectar que existe uma diferença global, mas, caso esta diferença for significativa, não sabemos qual grupo difere de qual. Para saber qual grupo difere dos outros, poderíamos usar o teste *t* de Student comparando cada dois grupos, tendo o cuidado de não incorrer no erro de múltiplas comparações. Para isso, pode-se usar vários artifícios estatísticos, como a correção de Bonferroni ou os testes de Tukey ou Student-Newman-Keuls, entre outros.

Outro erro na escolha dos testes estatísticos é não levar em consideração se os grupos são dependentes (pareados) ou independentes. Existe um teste *t* de Student diferente para cada uma dessas situações. O emprego errôneo pode levar a um falseamento dos resultados e, consequentemente, das conclusões. Os grupos pareados, normalmente, se formam pela comparação de um grupo pré-tratamento com o mesmo grupo pós-tratamento[1,5].

Para finalizar é importante citar algumas vantagens da análises multivariadas sobre as análises univariadas. Por enquanto, comentamos somente sobre testes estatísticos univariados. A desvantagem básica destes testes, como o χ^2, Fisher e *t* de Student, é que eles não fazem uma abordagem global do problema. A maioria dos experimentos biológicos são complexos e, muitas vezes, existem interações entre os fatores causais. Por exemplo, numa pesquisa para determinar se um medicamento é eficaz para perder peso, selecionam-se obesos para o grupo tratamento e grupo controle. Após análise estatística com o teste *t* de Student em relação à diminuição do peso nos dois grupos, verifica-se que o grupo tratamento é superior. Porém, quando se analisa com técnicas que consideram diversas variáveis simultaneamente, observa-se que o medicamento em questão não influencia a perda de peso quando se controla (ou se ajusta) o experimento pelo grau de vontade de emagrecer, que foi medido no questionário.

Esse controle estatístico é possível com uso de técnicas como a regressão múltipla. Nesta técnica é possível a avaliação da influência de várias variáveis ao mesmo tempo sobre uma que é chamada de "resposta" (cada variável influenciadora controla o efeito da outra). Mesmo que o teste *t* de Student tenha sido aplicado corretamente, a conclusão do teste foi equivocada porque não se levou em consideração outras variáveis que também influenciam na perda de peso. Pela análise univariada, a vontade de emagrecer também foi estatisticamente significativa e, por isso, o pesquisador publica que tanto a vontade de emagrecer quanto o medicamento são eficazes. Porém, como foi verificado na análise multivariada, o efeito da vontade de emagrecer (por exemplo, o paciente faz dieta mais rigorosa) anulou o efeito do medicamento. Isto ocorre porque quase todo efeito do emagrecimento poderia ser explicado pela vontade de emagrecer e o efeito aditivo do medicamento não foi suficiente para ser significativo. Este cenário só pode ser captado pela técnica multivariada. As técnicas estatísticas multivariadas são mais complexas e trabalhosas, necessitando bom conhecimento de estatística para sua aplicação e interpretação. Mal aplicadas e interpretadas, podem confundir mais que ajudar. Porém, sem dúvida, são valiosos recursos na obtenção da verdade científica[2,5].

Leituras suplementares

1. Glantz SA. Primer of Biostatistics. New York: McGraw-Hill; 1997.
2. Greenhalgh T. How to read a paper. London: BMJ Publishing Group; 1997.
3. Munro BH. Statistical Methods for Health Care Research. Philadelphia: Lippincott; 1997.
4. Oliveira MAP, Camara RCM. Noções Básicas de Bioestatística. Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery. 2010;4(1):5-8.
5. Glantz SA, Slinker BK. Primer of Applied Regression and Analyses of Variance. New York: McGraw-Hill: 1990.

23 a 25 de abril de 2015

XIII Congresso Paranaense de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Curitiba (PR)

Informações e inscrições: (41) 3232-2535

sogipa2002@terra.com.br

Imagens: http://pt.wikipedia.org | http://feriaspelobrasil.com.br

Ácidos graxos essenciais ômega-3 e ômega-6 no leite materno e sua associação com o desenvolvimento infantil: revisão de literatura

Omega-3, omega-6 essential fatty acids and its association with child development: a literature review

Luciana Pereira Pinto Dias[1]
Isabelle Christine Vieira da Silva Martins[2]
Karina Silva Cordeiro[3]
Jomar Diogo Costa Nunes[4]

Palavras-chave
Ácidos Graxos Ômega-3
Ácidos Graxos Ômega-6
Aleitamento materno
Desenvolvimento infantil

Keywords
Fatty Acids, Omega-3
Fatty Acids, Omega-6
Breast feeding
Child development

Resumo O objetivo deste trabalho foi estudar os benefícios que os ácidos graxos essenciais ômega-3 e ômega-6, presentes no leite materno, podem trazer para o desenvolvimento infantil. Trata-se de uma revisão sistemática nas bases de dados PUBMED e BIREME entre 2009 a 2013, utilizando os termos: "Ácidos Graxos Ômega-3", "Ácidos Graxos Ômega-6" e "*breast feeding*". Foram selecionados 29 artigos, onde apenas 8 permaneceram após leitura dos mesmos na integra, excluindo artigos de revisão, de nota técnica, sem associação entre mãe-filho, assuntos não relacionados com o desenvolvimento infantil e com metodologia baseada em entrevista ou aplicação de questionário. Os principais resultados encontrados pelos autores foram à ingestão destes ácidos durante a gestação como influência no desenvolvimento neurológico, visual e físico do lactente; a ocorrência de variações dos ácidos graxos essenciais, no leite humano, obtidos em diferentes idades gestacionais e estágios de lactação; a elevação nos níveis de ômega-3 e ômega-6, respectivamente, em crianças amamentadas exclusivamente e em crianças alimentadas com fórmulas suplementadas. A associação da ingesta adequada dos ácidos graxos essenciais, ômega-3 e 6, durante os períodos de gestação e lactação com o desenvolvimento infantil a longo prazo foi observada na maioria dos estudos.

Abstract This work aims to study the benefits that omega-3 and omega-6 essential fatty acids, present in breast milk, can bring to a child's development. This is a systematic review that national and international publications were assess in PUBMED and BIREME data from 2009 to 2013 using the terms: "Fatty Acids Omega3", "Fatty Acids Omega-6" and "*breast feeding*". A total of 29 articles were selected, where only 8 remained the after been read in full, excluding review articles, technical notes, the ones with no association between parent–child, with issues not related to child development and the ones based on an interview or a questionnaire methodology. The main results found by the authors were the intake of these acids during pregnancy as an influence on neurological, visual and physical development of infants; variations occurrence of essential fatty acids in human milk obtained at different gestational ages and stages of lactation, the increased levels of omega-3 and omega-6, respectively, in infants exclusively breastfed and formula-fed. The association of adequate intake of essential fatty acids omega-3 and 6 during the periods of pregnancy and lactation with the child long-term development was observed in most studies .

[1]Mestranda em Saúde Materno-Infantil pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA); Especialista em Nutrição Clínica pelo Centro de Desenvolvimento de Conhecimentos e Habilidades (CEDECON) – São Luís (MA), Brasil.
[2]Nutricionista; Mestre em Neurociências e Biologia celular pela Universidade Federal do Pará (UFPA) – Belém (PA), Brasil.
[3]Nutricionista; Especialista em Gestão da Segurança de Alimentos pelo Serviço Nacional de Aprendizagem Comercial (SENAC) – São Luís (MA), Brasil.
[4]Farmacêutico; Doutorando em Ciências da Saúde pela UFMA – São Luís (MA), Brasil.
Endereço para correspondência: Luciana Pereira Pinto Dias – Rua São Pantaleão, 1159 – Centro – CEP: 65015-460 – São Luís (MA), Brasil – E-mail: diaspluciana@gmail.com.br
Conflito de interesses: não há.

Introdução

O leite humano é um fluido biológico complexo com milhares de componentes, sendo adaptado para as necessidades dos recém-nascidos, as quais são atendidas devido aos macronutrientes (proteínas, lipídios e carboidratos), aos micronutrientes (minerais e vitaminas) e as numerosas substâncias biologicamente ativas[1] (D). Ele possui importantes propriedades nutricionais, associadas com efeitos prebióticos, imunomoduladores e anti-microbianos[2] (D).

Os macronutrientes possuem subunidades fundamentais para a saúde intestinal do recém-nascido, destacando-se alguns aminoácidos específicos (arginina, glutamina, glutamato e treonina) e certos ácidos graxos poliinsaturados[3] (D). Os lipídios presentes no leite materno podem variar amplamente e são influenciados por inúmeros fatores, tais como dieta materna, idade gestacional, paridade e estágio de lactação, composição corporal da mãe, os genes maternos e, possivelmente, fatores infantis (como o sexo)[4,5] (D).

Os ácidos graxos de cadeia curta, de cadeia média e de cadeia longa, saturados e monoinsaturados, podem ser sintetizados no organismo. Porém, os ácidos graxos poliinsaturados, notadamente o linoléico (ômega-6) e α-linolênico (ômega-3), por não serem sintetizados pelo organismo, constituem-se em ácidos graxos essenciais (AGE)[6] (D). Eles são considerados nutrientes fundamentais para o perfeito desenvolvimento cerebral do bebê, antes e após o nascimento. Além da questão neurológica, observa-se ainda uma importante função relacionada à formação da retina, e do desenvolvimento físico e cognitivo. Devido ao fato do leite materno ser uma das principais fontes desses ácidos, observa-se que os que são amamentados desenvolvem-se mais saudavelmente comparando-se com aqueles não amamentados[7] (D).

Diante disso, esta revisão se propõe a estudar os benefícios que os ácidos graxos essenciais ômega-3 e ômega-6, presentes no leite materno, podem trazer para o desenvolvimento infantil.

Metodologia

Foram analisadas publicações nacionais e internacionais nas bases de dados PubMed e BIREME de 2009 a 2013, utilizando os termos: "Ácidos Graxos Ômega-3", "Ácidos Graxos Ômega-6" e "*breast feeding*". Dos 29 artigos selecionados, 8 permaneceram após leitura na íntegra. Os critérios utilizados para a exclusão dos outros 21 artigos foram: seis artigos de revisão, três notas técnicas, quatro não apresentaram associação entre mãe-filho, três apresentaram associação com câncer de mama, um era estudo feito em primatas não humanos, dois fizeram análise em carne de aves e dois artigos tiveram sua metodologia baseada em entrevista ou aplicação de questionário. Para a revisão, foram selecionados trabalhos cujo texto integral estivesse citado nas bases de dados mencionadas.

Resultados e Discussão

Os artigos incluídos na revisão foram agrupados de acordo com o ano, o tipo de estudo, os autores, o idioma, os objetivos e os respectivos resultados (Tabela 1).

Dentre os artigos selecionados nessa revisão, quatro deram destaque para a associação da ingestão, durante a gravidez, de ômega-3 e 6 com o desenvolvimento infantil. Em dois estudos foram observados que a ingestão de ômega-3 e 6 pelas mães durante a gestação favorece o desenvolvimento neurológico e físico do lactente, destacando ainda que a amamentação pode compensar a carência durante o desenvolvimento gestacional[8,9] (B,A). Entretanto, outro estudo observou tal relação apenas com o ômega-3, pois nessa pesquisa a elevação da concentração do ômega-6 em relação ao ômega-3 encontrou-se associada negativamente com o desenvolvimento infantil[10] (C).

Já um estudo[11] (A) observou que não houve diferenças significativas entre o desenvolvimento físico dos bebês cujas mães receberam suplementação de ômega-3 e 6 e daqueles cujas mães não sofreram essa intervenção. Contudo, os próprios autores relatam as limitações dessa pesquisa, como a pequena amostra, o curto período de intervenção e a metodologia de avaliação indireta da gordura corporal, que podem ter interferido nos resultados sem associação do ômega-3 e 6 com o desenvolvimento infantil.

A necessidade de incrementar ômega-3 e 6 na alimentação de gestantes e lactantes deve-se, principalmente, ao consumo inadequado de alimentos fontes desses nutrientes na dieta. Por isso, vários medicamentos à base de óleo de peixes e/ou derivados surgiram, especialmente, no mercado internacional[12] (B). Além da estratégia medicamentosa, o enriquecimento de alimentos (carnes, aves e leite de vaca) seria uma alternativa para correção desse problema[13] (D).

Entretanto, a educação nutricional pode intervir de maneira decisiva no consumo de alimentos marinhos, aumentando, assim, a ingestão de ácidos graxos essenciais e seus derivados. O aporte adequado destes ácidos graxos durante o período gestacional e pós-natal influencia no desenvolvimento do sistema nervoso e visual do recém-nascido[14] (D), além de poder ter repercussão na inteligência e na intelectualidade do indivíduo na vida adulta[15] (D).

Um dos artigos indicou que há variações nos ácidos graxos do leite humano obtidos em diferentes idades gestacionais e estágios de lactação[16] (C). Em uma revisão sobre a composição lipídica do

Tabela 1 - Características das publicações que associam os ácidos graxos essenciais, ômega-3 e ômega -6, com o desenvolvimento infantil

Ano	Tipo	Autores	Objetivos	Resultados
2013	Caso-Controle	Bernard et al. (2013)[8] (B)	Investigar a associação entre a ingestão do ômega-3 e 6 durante a gravidez e o desenvolvimento neurológico infantil.	A ingesta de ômega-3 e 6 durante a gestação influencia o desenvolvimento neurológico fetal. A amamentação pode compensar carência durante o desenvolvimento gestacional.
2013	Coorte (randomizado)	Much et al. (2013)[9] (A)	Investigar a associação entre a ingestão do ômega-3 e 6 durante a gravidez e o desenvolvimento infantil.	Nível de ômega-3 e 6 materno está associado positivamente com o peso e comprimento ao nascer. Ômega-3 e 6 influência o desenvolvimento físico do lactente.
2012	Coorte (randomizado)	Hauner et al. (2012)[11] (A)	Avaliar a associação entre a ingestão do ômega-3 e 6 e o crescimento do tecido expansivo adiposo no lactente.	Não houve diferenças significativas do desenvolvimento físico dos bebês e das mães que receberem suplementação de ômega-3 e 6, daqueles cujas mães não sofreram essa intervenção.
2011	Transversal	Moltó-Puigmartí et al. (2011)[16] (C)	Estudar as mudanças no teor de gordura e as proporções de ácidos graxos ao longo da lactação de mães em diferentes idades e com filhos prematuros e a terno.	Há variações nos ácidos graxos do leite humano obtidos em diferentes idades gestacionais e estágios de lactação.
2010	Transversal	Miller et al. (2010)[21] (C)	Avaliar a eficácia de suplementos alimentares nos níveis de ômega-3 e 6 em lactantes (crianças amamentando).	Crianças que se amamentavam exclusivamente apresentaram maiores níveis de ômega-3 do que crianças que não receberam suplementação e que não são amamentadas. Crianças que receberam suplementação apresentaram níveis maiores de ômega-6 do que crianças que apenas amamentaram.
2010	Transversal	Lundqvist-Persson et al. (2010)[10] (C)	Investigar o desenvolvimento neurológico gestacional e de récem nascido e sua associação com a concentração de ômega 3 e 6.	Concentração do ômega-6 está associado negativamente com o desenvolvimento infantil. Concentração ômega-3 está associado positivamente com o desenvolvimento infantil.
2010	Transversal	Schwartz et al. (2010)[20] (C)	Examinar os ácidos graxos poliinsaturados (ômega-3 e 6) e as práticas alimentares de dois grupos de estudo.	Os ácidos graxos poliinsaturados são predominantemente fornecidos pelo leite materno e formulações durante o primeiro ano de vida. Porém, quando a criança cresce, acaba necessitando de outras fontes para compensar a ausência do leite materno.
2009	Transversal	Sanjurjo Crespo et al. (2008)[19] (C)	Comparar as variações nos níveis de ácidos graxos de cadeia longa poliinsaturados (ômega-3 e 6) entre o nascimento e o primeiro ano de vida em crianças em aleitamento materno ou fórmulas alimentares complementares.	Há uma diminuição significativa na proporção de ácidos de cadeia longa e ácidos graxos poliinsaturados entre o nascimento e o primeiro ano de idade.

colostro de 16 regiões geográficas, foram encontrados altos níveis de monoinsaturados no leite de mulheres italianas, indicando que o hábito alimentar mediterrâneo, rico em ácidos graxos monoinsaturados e baixo consumo de ácidos graxos saturados, influencia em tal conteúdo[17] (D). Em um trabalho realizado no município de Viçosa (MG), com oito nutrizes durante dez semanas, observou-se que o alto consumo de ácidos graxos poliinsaturados (AGP) pelas nutrizes foi refletido em um alto conteúdo de ácido linoléico e ácido linolênico no leite materno[18] (C).

Destacam-se, também, estudos que apontam a variação dos níveis de ômega-3 e 6 em diferentes estágios do desenvolvimento infantil. Desde o nascimento até o primeiro ano de vida, há uma redução nos níveis de ômega-3 e 6 tanto em crianças em amamentação quanto as que usam fórmulas alimentares complementares[19] (C), assim como foi evidenciado que os ácidos graxos poliinsaturados são predominantemente fornecidos pelo leite materno e formulações durante o primeiro ano de vida. Porém, quando a criança cresce acaba necessitando de outras fontes para compensar a ausência do leite materno[20] (C).

Em relação à utilização de suplementos alimentares, um dos estudos observou que as crianças em amamentação exclusiva possuíam maiores níveis plasmáticos de ômega-3 e as que utilizavam suplementação alimentar tiveram níveis elevados de ômega-6[21] (C). Entretanto, uma quantidade desbalanceada de ômega-6 e ômega-3 em fórmulas pode ocasionar um neurodesenvolvimento reduzido em crianças que as consomem do que em crianças alimentadas com leite materno, além de agir sobre outros sistemas biológicos como absorção intestinal de cálcio e mineralização óssea[15] (D).

Dessa forma, a oferta de ácidos graxos essenciais em quantidades adequadas é primordial, principalmente, para os grupos mais vulneráveis em apresentar a deficiência desses nutrientes, sendo o leite humano, indiscutivelmente, o alimento mais indicado durante os primeiros meses de vida[22] (D).

Conclusão

A maioria dos estudos selecionados nessa revisão destacou a importância dos ácidos graxos ômega-3 e 6 para o desenvolvimento físico, neurológico e visual dos recém-nascidos.

Observou-se, ainda, que os níveis de ácidos graxos essenciais no leite materno são influenciados, principalmente, pela

dieta da mãe durante o período gestacional e de lactação. Foram encontrados, também, maiores níveis de ômega-3 em lactentes que recebiam amamentação exclusiva e maiores níveis de ômega-6 naqueles que recebiam fórmulas suplementadas com estes ácidos graxos.

Esses fatos nos levam a destacar a importância do aleitamento materno exclusivo como subsídio para uma ingestão completa e balanceada de ômega-3 e 6 pelos lactentes, sendo essencial a orientação e educação nutricional das gestantes com a finalidade de aumentar o consumo de alimentos fontes destes nutrientes na sua dieta. No entanto, quando isto não se torna possível, é necessário a utilização de fórmulas infantis. Contudo, não há consenso em relação a tais produtos no que diz respeito a contemplar as necessidades nutricionais desta população.

Leituras suplementares

1. Tackoen M. Breast milk: its nutritional composition and functional properties. Rev Med Brux. 2012;33(4):309-17.
2. Bertino E, Peila C, Giuliani F, Martano C, Cresi F, Di Nicola P, et al. Metabolism and biological functions of human milk oligosaccharides. J Biol Regul Homeost Agents. 2012;26(3 Suppl):35-8.
3. Jacobi SK, Odle J. Nutritional factors influencing intestinal health of the neonate. Adv Nutr. 2012;3(5):687-96.
4. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. Pediatr Clin North Am. 2013;60(1):49-74.
5. Stam J, Sauer PJ, Boehm G. Can we define an infant's need from the composition of human milk? Am J Clin Nutr. 2013;98(2):521S-8S.
6. Innis SM. Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. Adv Exp Med Biol 2004;554:27-43.
7. Huffman SL, Harika RK, Eilander A, Osendarp SJ. Essential fats: how do they affect growth and development of infants and young children in developing countries? A literature review. Matern Child Nutr. 2011;7 Suppl 3:44-65.
8. Bernard JY, De Agostini M, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Charles MA, Heude B; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. The dietary n6:n3 fatty acid ratio during pregnancy is inversely associated with child neurodevelopment in the EDEN mother-child cohort. J Nutr. 2013;143(9):1481-8.
9. Much D, Brunner S, Vollhardt C, Schmid D, Sedlmeier EM, Brüderl M, et al. Effect of dietary intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio on maternal and fetal fatty acid profile and its relation to offspring growth and body composition at 1 year of age. Eur J Clin Nutr. 2013;67(3):282-8.
10. Lundqvist-Persson C, Lau G, Nordin P, Strandvik B, Sabel KG. Early behaviour and development in breast-fed premature infants are influenced by omega-6 and omega-3 fatty acid status. Early Hum Dev. 2010;86(7):407-12.
11. Hauner H, Much D, Vollhardt C, Brunner S, Schmid D, Sedlmeier EM, et al. Effect of reducing the n-6:n-3 long-chain PUFA ratio during pregnancy and lactation on infant adipose tissue growth within the first year of life: an open-label randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2012;95(2):383-94.
12. Visentainer JV, Carvalho PO, Ikegakim, Park YK. Concentração de ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) em peixes marinhos da costa brasileira. Cien Tecnol Aliment. 2000;20(1):90-3.
13. Valenzuela AB, Sanhueza JC, Nieto SK. Acidos grasos omega-3 de cadena larga em la nutrición humana y animal: un modelo de alimentos funcionales. Rev Chil Nutr. 2000;27(3):345-51.
14. Silva DRB, Miranda Junior PF, Soares EA. A importância dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa na gestação e lactação. Rev Bras Saude Mater Infant. [online]. 2007;7(2):123-33..
15. Nobre EB, Issler H, Ramos JLA. Grisi SJFE. Aleitamento materno e desenvolvimento neuropsicomotor: uma revisão da literatura. Pediatria (São Paulo). 2010;32(3):204-10.
16. Moltó-Puigmartí C, Castellote AI, Carbonell-Estrany X, López-Sabater MC. Differences in fat content and fatty acid proportions among colostrum, transitional, and mature milk from women delivering very preterm, preterm, and term infants. Clin Nutr. 2011;30(1):116-23.
17. Fildler N, Koletzko B. The fatty acid composition of human colostrum. Eur J Nutr. 2000;39(1):31-7.
18. Silva, AP, Souza N. Prevalência do aleitamento materno. Rev Nutr., 2005;18(3):301-10.
19. Sanjurjo Crespo P, Trebolazabala Quirante N, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Castaño González L, Prieto Perera JA, Andrade Lodeiro F. [n-3 and n-6 fatty acids in plasma at birth and one year of age and relationship with feeding] [Article in Spanish]. An Pediatr (Barc). 2008;68(6):570-5.
20. Schwartz J, Dube K, Alexy U, Kalhoff H, Kersting M. PUFA and LC-PUFA intake during the first year of life: can dietary practice achieve a guideline diet? Eur J Clin Nutr. 2010;64(2):124-30.
21. Miller MR, Seifert J, Szabo NJ, Clare-Salzler M, Rewers M, Norris JM. Erythrocyte membrane fatty acid content in infants consuming formulas supplemented with docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA): an observational study. Matern Child Nutr. 2010;6(4):338-4.
22. Valenzuela AB, Nieto SK. Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importância em el desarrolho del sistema nervioso y visual. Rev Chil Pediatr. 2003;74:149-57.

Complicações clínicas da gravidez molar

Clinical complications of hydatidiform mole

Valéria Pereira de Moraes[1]
Luciano Antonio Marcolino[2]
Renato Augusto Moreira de Sá[3]
Evelise Pochmann da Silva[4]
Joffre Amim Júnior[4]
Jorge Fonte de Rezende Filho[4]
Antonio Braga[3,4]

Palavras-chave
Mola hidatiforme
Pré-eclâmpsia
Hipertireoidismo
Hemorragia uterina

Keywords
Hydatidiform mole
Pre-eclampsia
Hyperthyroidism
Uterine hemorrhage

Resumo A gravidez molar, espectro benigno da doença trofoblástica gestacional, representa uma complicação obstétrica da primeira metade da gestação. De maneira geral, cursa com sintomatologia exuberante: hemorragia, útero aumento para a idade gestacional, cistose ovariana e pré-eclâmpsia precoce; chegando mesmo a graves situações clínicas de hipertireoidismo e insuficiência respiratória. Todavia, devido ao diagnóstico precoce da mola hidatiforme, ainda no primeiro trimestre, mercê da ultrassonografia, houve uma importante redução na ocorrência desses sintomas; contribuindo para que a condução desses casos excepcionais ficasse confinada aos Centros de Referência. É objetivo desse artigo apresentar ao obstetra brasileiro uma revisão das complicações clínicas da gravidez molar, atualizando-o no diagnóstico precoce e tratamento dessas condições clínicas que podem ser potencialmente ameaçadoras à vida da gestante e de seu concepto.

Abstract The molar pregnancy, in the benign gestational trophoblastic disease spectrum, represents an obstetric complication of first half of gestation. In general, runs with exuberant symptoms: bleeding, uterus increase for gestational age, ovarian cistose and early preeclampsia; even serious clinical situations of hyperthyroidism and respiratory failure. However, due to the early diagnosis of hydatidiform mole, still in the first trimester, through ultrasound, there was a significant reduction in the occurrence of these symptoms; contributing so that the conduct of these exceptional cases could be confined to the centers of reference. The purpose of this article is to present to the Brazilian obstetrician a review of clinical complications of molar pregnancy, updating it in the early diagnosis and treatment of clinical conditions that can be potentially threatening to the life of the pregnant woman and her fetus.

[1]Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF); Mestranda do Programa de Mestrado Profissional em Saúde Materno-Infantil da UFF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
[2]Chefe do Serviço de Obstetrícia do Hospital Universitário Antônio Pedro da UFF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
[3]Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
[4]Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
Endereço para correspondência: Antonio Braga – Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Medicina – Centro de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense – Rua Marques do Paraná, 303 – Centro – CEP: 24033-900 – Niterói (RJ), Brasil – E-mail: bragamed@yahoo.com.br
Conflito de interesses: não há.

Introdução

Doença trofoblástica gestacional (DTG) é termo aplicado a espectro de doenças do trofoblasto viloso placentário, distintas entre si do ponto de vista clínico-patológico, agrupadas em formas benignas e malignas. As formas ditas benignas são agrupadas em mola hidatiforme (MH) completa e parcial. As formas malignas são definidas como mola invasora, coriocarcinoma, tumor trofoblástico de sítio placentário e tumor trofoblástico epitelioide, que caracterizam a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG)[1,2] (B,D).

A apresentação clínica da MH vem mudando ao longo dos últimos 30 anos, principalmente, pela evolução tecnológica dos aparelhos de ultrassonografia (US). Não obstante, o sangramento transvaginal ainda permanece como sintoma mais relevante. Ainda assim, o diagnóstico no primeiro trimestre permitiu o reconhecimento de pacientes assintomáticas, tornando raras algumas complicações clínicas como pré-eclâmpsia precoce, hipertireoidismo e insuficiência respiratória[1,3-6] (B).

É, sem dúvida, o diagnóstico precoce responsável pela atenuação dos sinais e sintomas que, no passado, levavam a desfechos catastróficos na vigência de DTG. Ainda assim, os elementos clínicos da gravidez molar persistem; no entanto, a diminuição da sua frequência e intensidade contribuem para melhora do prognóstico da doença[1,3-6] (B).

Sabe-se que as complicações clínicas, como pré-eclâmpsia precoce, hipertireoidismo, anemia e hiperemese gravídica, são mais comumente observadas nos casos de mola hidatiforme completa. Nesses casos, é notório o maior risco de progressão para NTG, uma vez que essa sintomatologia exuberante reflete hiperplasia trofoblástica marcante, caracterizado pelo aumento exagerado do volume uterino, pela presença de cistos tecaluteínicos e pelas dosagens elevadas de gonadotrofina coriônica humana (hCG)[1,6-8] (B).

Será objetivo dessa revisão apresentar as principais complicações clínicas da gravidez molar e suas propostas terapêuticas, embasadas no melhor da evidência científica. Esse tema reveste-se de relevância inconteste, vez que essas complicações clínicas oneram os indicadores de morbi-letalidade das pacientes com gravidez molar e ainda representam tema desconhecido daqueles que não militam no tratamento desses trofoblastomas.

Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura realizado por meio de buscas nas bases de dados SciELO, PubMed e MEDLINE, no período de julho a dezembro de 2013, feita simultaneamente por dois pesquisadores, utilizando as seguintes palavras chaves, obtidas nos descritores em ciências da saúde (decs.bvs.br): *"hydatidiform mole", "pre-eclampsia", "hyperthyroidism, uterine perfuration"*, e *"uterine hemorrhage"*. Os critérios de seleção foram artigos publicados nos últimos 10 anos, em língua portuguesa, inglesa, espanhola e francesa, incluindo os relatos de casos, ensaios clínicos e revisões sobre o tema. Foram identificados 248 artigos, mas apenas 25 foram incluídos neste trabalho, sendo 12 revisões, 1 ensaio clínico, 11 série de casos e 1 *guideline*; o grau de recomendação e o nível de evidência foram expressos conforme as regras editoriais. Foram excluídos os artigos referentes a relatos de casos. Outrossim, e por tratar-se de uma doença de baixa prevalência, foram valorizadas série de casos na composição dessa revisão.

Discussão

Hemorragia genital

A hemorragia genital indolor é o sintoma mais prevalente por ocasião do diagnóstico, ocorrendo em, aproximadamente, 80 a 90% dos casos. Esse sinal apresenta-se entre a quarta e a décima-sexta semana de amenorreia e, mesmo quando a doença é descoberta precocemente, o sangramento continua tendo prevalência elevada nos casos de MH. Ainda assim, apenas 5% das pacientes vão apresentar anemia significativa (hemoglobina <9 mg/dL)[9] (C).

Os dados da literatura revelam que a hemorragia esteve presente em 84% dos 74 casos estudados por Soto-Wright et al.[4] (1988–1993) (C), em 74% dos 311 casos estudados por Mangili et al.[9] (1970–1982) e 51% de 184 casos estudados pelo mesmo grupo italiano entre 1992 e 2004 (C). No estudo de Belfort e Braga[5], a hemorragia genital representou 98% da sintomatologia apresentada entre as pacientes com gravidez molar entre 1960–1980 e em 76% dos casos consignados entre 1992 e 1998 (B).

Por vezes, ainda que raramente, deparamo-nos com situações graves e emergenciais, que resultam em choque hipovolêmico devido à gravidez molar, determinando risco à vida materna e culminando com um "*near-miss*" obstétrico, como mostra a Figura 1. Nesses casos, serão necessárias ações de suporte hemodinâmico além de medidas consagradas visando à hemostasia. Especialistas do Reino Unido (*Charing Cross Hospital*) adotam a quimioterapia com o objetivo de cessar o sangramento nos casos que evoluem com hemorragia genital de difícil controle, mesmo com dosagem de hCG em declínio. Não se deve esquecer do uso de drogas uterotônicas, tamponamento uterino, embolização arterial, balão interarterial e também ligadura das artérias ilíacas internas. Recurso extremado é a histerectomia, reservada aos casos refratários e em havendo risco à vida materna[11] (C).

Útero aumentado para a idade gestacional

Quando o volume uterino atinge quatro centímetros acima do tamanho esperado para a idade gestacional, configura-se fator de risco no seguimento pós-molar. Além de maior chance de evolução maligna, sabe-se que essas pacientes cursam com maior ocorrência de perfuração durante o esvaziamento uterino e de possível embolização pulmonar[8] (B). Cerca de 50% das pacientes com gravidez molar apresentam útero aumentado para a idade gestacional, que diminui após o sangramento e volta a crescer pela proliferação do trofoblasto remanescente intrauterino, dando causa ao apelado "útero em sanfona"[10] (C). Com o diagnóstico precoce, as taxas de útero aumentado para a idade gestacional chegaram a 28% nas pacientes atendidas no *New England Trophoblastic Disease Center* no período entre 1988 e 1993[10] (C). Em Israel, um estudo que incluiu 41 pacientes com mola hidatiforme completa encontrou útero maior do que o esperado em 44% dos casos[10] (C). Mangili et al.[9] (C) encontraram o útero aumentado em 51% das mulheres estudadas entre 1970 e 1982 e em 29% das estudadas no período de 1992 a 2004. Na experiência de Belfort e Braga[5], o útero se apresentou volumoso em 41% dos 801 casos (1992-1998) (B), como se pode ver na Figura 2.

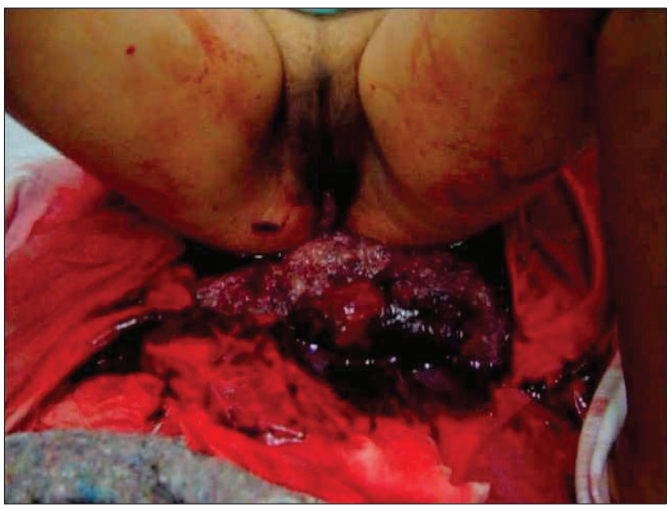

Figura 1 - Paciente com vultosa hemorragia genital, cursando com eliminação de vesículas e choque hemorrágico

A vácuo-aspiração elétrica é o método de escolha, quando comparada à curetagem uterina, independente do volume uterino, para pacientes com desejo reprodutivo, pois representa menor risco de perfuração e de formação de sinéquias. No entanto, alguns cuidados são necessários, quando diante de úteros compatíveis com 16 semanas de gestação ou mais. Alguns recomendam a associação de US peroperatória, além da infusão de ocitocina (20 unidades em 500 mL de solução salina) ao se iniciar o esvaziamento uterino para minimizar o risco de perfuração. Caso o acidente ocorra, a vácuo-aspiração deve ser suspensa e uma laparotomia realizada[1,8] (B).

Uma alternativa à vácuo-aspiração elétrica é a técnica de aspiração manual intrauterina (AMIU), que foi introduzida no Brasil em 1990, sendo difundida através de cursos de treinamento a partir de 1992. Trata-se de um sistema de aspiração onde um sistema de válvula e êmbolo modificado aspiram para dentro de uma seringa de 60 mL o conteúdo intrauterino, através de cânula inserida dentro do útero e conectada a este sistema. O procedimento pode ser realizado sob anestesia local ou sedação e é perfeitamente aplicável para pacientes com gravidez

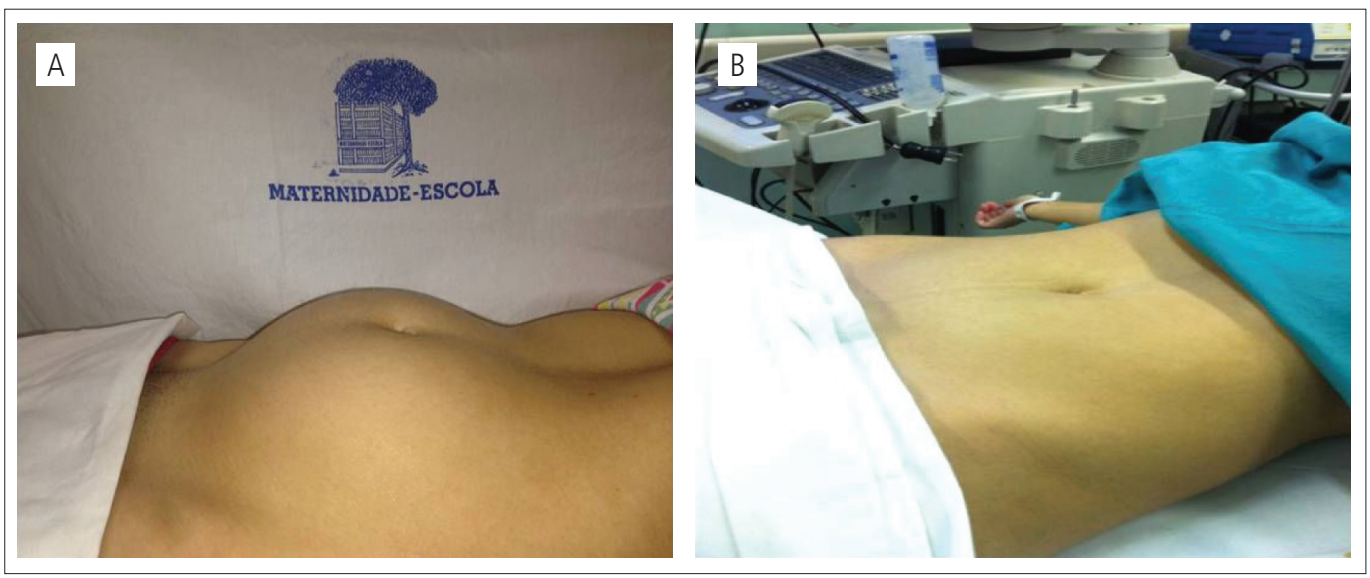

Figura 2 - Em (A), observa-se imagem de paciente com mola hidatiforme *in utero* com amenorreia de 10 semanas, revelando útero aumentado para a idade gestacional, medindo 27 centímetros. Em (B), observa-se o ventre da paciente, após o esvaziamento uterino. Nota-se que o útero não se encontra mais perceptível e a palpação abdominal profunda revela-o intrapélvico

molar. Alguns trabalhos já demonstram a semelhança entre os dois métodos no que se refere à eficácia e aceitação, podendo ser mais seguro que a vácuo-aspiração elétrica[12] (A).

O esvaziamento completo do útero é essencial para diminuir o risco de sequelas malignas. Sivanesaratnam[13] (C), em 2003, relatou que, em 25% dos casos atendidos no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade da Malásia, o esvaziamento completo não foi alcançado na primeira abordagem. A fim de evitar-se tal condição, tornou a US per ou pós-operatória medida rotineira. Há de se evitar curetagens repetidas, pelo maior risco de perfuração uterina, e pela maior predisposição à Síndrome de Asherman, com comprometimento da fertilidade[13] (C).

A histerectomia, com preservação dos ovários, pode ser considerada uma alternativa se a prole já estiver concluída[14] (C). A indução do abortamento e a histerotomia não são recomendados para esvaziamento uterino. Esses métodos aumentam a chance de embolização trofoblástica, assim como o risco de progressão para NTG[3] (B).

Cistose ovariana

A hiperreação luteínica presente entre as pacientes com gravidez molar, deve-se ao estímulo exagerado de hCG, além de maior sensibilidade ovariana a esse hormônio. Nesses casos, os ovários apresentam-se com grandes e múltiplos cistos, bilaterais e multiloculados com líquido claro no seu interior.

Trata-se de situação benigna associada a 25% dos casos de mola hidatiforme completa e 10% dos casos de coriocarcinoma[15] (C). Seu tamanho é proporcional à atividade gonadotrófica da massa trofoblástica, sua avaliação volumétrica (>6 cm) é dado relevante no estabelecimento do fator prognóstico, podendo ser responsável pela lenta queda do hCG no seguimento pós-molar e maior risco de progressão para a NTG[7] (B)

A prevalência da cistose ovariana também vem demonstrando queda quando analisamos algumas séries históricas[9] (C). No entanto, mercê do diagnóstico da gravidez molar ser feito predominantemente pelos préstimos da US, foi possível o reconhecimento de cistose ovariana, que outrora não era realizado, como mostra a Figura 3. Isso foi demonstrado em algumas séries com aumento da prevalência, como de Soto Wright et al.[4] (C), que na coorte histórica (1965–1975) não era nem citada e no período de 1988–1993 se apresenta com prevalência de 9%. Tal fato também foi demonstrado por Belfort e Braga[5] com uma prevalência em torno de 15% (B). Em geral, a conduta clínica a ser adotada é de vigilância estrita, pois a regressão dos cistos dá-se espontaneamente em torno de 6 a 8 semanas, após o esvaziamento uterino, com a normalização do hCG.

Sabe-se que 3% das pacientes com gravidez molar e cistos tecaluteínicos de volume exagerado podem evolver para complicações, necessitando de abordagem por cirurgião habilidoso. Casos de abdome agudo podem ser originados por torção anexial, conforme relatado por Özdemir[16], ou até mesmo rotura dos cistos volumosos, tornando imperiosa a exploração cirúrgica por laparotomia ou laparoscopia, apresentada na Figura 4. Por pensar sempre na possibilidade de preservação dos ovários, o cirurgião

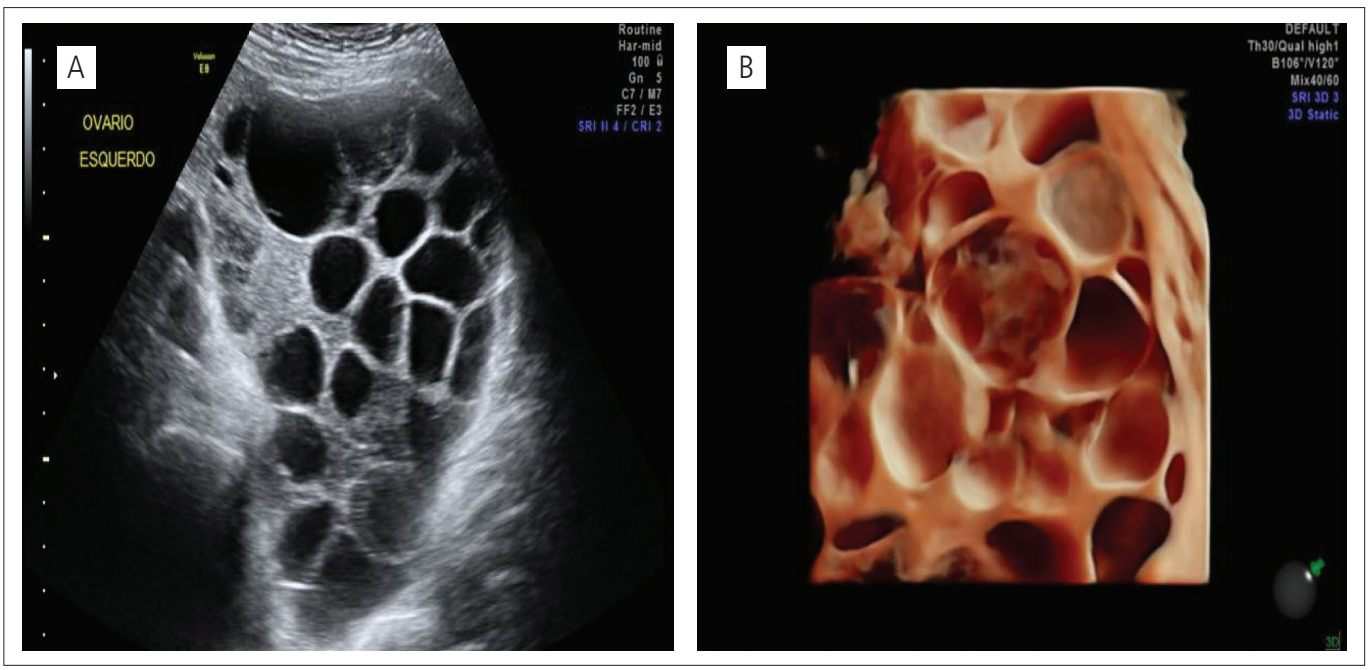

Figura 3 - Volumoso cisto tecaluteínico do ovário esquerdo, em (A) sob visão da US bidimensional, e em (B) mediante US tridimensional

precisa verificar a presença de sinais de necrose, que podem ser indicadores da necessidade de uma cirurgia mutiladora da fertilidade[16,17] (C).

Pré-eclâmpsia grave precoce

O diagnóstico de pré-eclâmpsia em gravidez precoce, antes de 24 semanas, deve sugerir a ocorrência de mola hidatiforme[18] (C). Trata-se de complicação grave, causada pela acentuada hiperplasia trofoblástica e de ocorrência rara nos dias atuais. Relatos anteriores chegaram a reportar incidências variando de 12 a 30%, sendo mais comum na mola parcial, e rara a associação com eclâmpsia[18] (C).

A literatura internacional descreve casos de pré-eclâmpsia, eclâmpsia e Sindrome HELLP com suas complicações antes de 20 semanas. A sintomatologia é exuberante e não difere daquela descrita em gestações não molares, a saber: hipertensão, proteinúria, anasarca e edema pulmonar.

O tratamento clínico é o mesmo de uma paciente com pré-eclâmpsia grave, com uso de sulfato de magnésio à 50% para prevenir o quadro convulsivo e melhorar o prognóstico materno, além de anti-hipertensivos para controle da pressão arterial[18] (C). O sulfato de magnésio deve ser iniciado antes do procedimento cirúrgico, conforme recomenda o Esquema de Zuspan na dose de 4 g (dose de ataque), seguido de 1–2 g por hora por via endovenosa. A conduta obstétrica deve ser proceder imediatamente ao esvaziamento uterino, utilizando-se da vácuo-aspiração, com menor tempo cirúrgico e menor risco de perfuração uterina. A seguir, o controle pressórico deve ser alcançado através do uso de anti-hipertensivos habituais, como a hidralazina e a nifedipina. Nos casos renitentes, potentes anti-hipertensivos podem ser utilizados, como o diazóxido e o nitroprussiato de sódio, quando necessário, e sob monitorização intensiva[19] (A).

Figura 4 - Laparotomia exploradora demonstrando a rotura de volumosos cistos tecaluteínicos bilaterais com alguns pontos de hemorragia

Vale ressaltar que, em casos de associação com pré-eclâmpsia, o controle pós-molar deve ser rigoroso pelo maior risco de evolução para NTG[18] (C).

Hipertireoidismo

A ocorrência do hipertireoidismo associado à doença molar deve-se a semelhança estrutural entre a subunidade alfa do hCG e o hormônio estimulante da tireoide (TSH), fazendo com que os receptores deste sejam estimulados pelo hCG[20,21] (C). O hipertireoidismo clínico está presente em 5% dos casos de MH e, ocasionalmente, a crise tireotóxica se desenvolve com quadro clínico exuberante[21] (C).

Com o diagnóstico precoce, a incidência do hipertireoidismo assintomático reduziu para 1%[21] (C). A expressão clínica da crise tireotóxica consiste de taquicardia, hipertensão arterial, tremores finos, intolerância ao calor, fraqueza muscular, sudorese, miopatia tireotóxica, reflexos hiperativos, perda de peso e irritabilidade[22] (C), podendo ocorrer também o aumento difuso da glândula tireoide que se torna firme e lobulada. Os teste hormonais mostram níveis baixos de TSH (ou mesmo ausente) e aumentados de T3 e T4 livres associados a níveis muito elevados de hCG, chegando a mais de 1 milhão mU/mL[22] (C).

O tratamento consiste no esvaziamento uterino após o bloqueio da tireoide e a utilização de medicamento básico para o hipertireoidismo como propiltiouracil, associado a medicamento de controle dos sintomas periféricos como o propranolol e de bloqueadores do sítio do hormônio tireoidiano como o iodo[22] (C). A plasmaferese pode ser ainda uma boa opção terapêutica no manejo pré-operatório dos casos graves. A demora em remover o tecido molar, esperando o controle clínico pode ser danosa[20,21] (C).

Complicações pulmonares

Cerca de 1% das mulheres morrem por complicações pulmonares durante ou logo após o esvaziamento uterino molar[23] (C). No intercurso da vácuo-aspiração é preciso atenção e cuidado na administração de líquidos, pois a sobrecarga congestiva do coração esquerdo pode levar a graves complicações pulmonares[24] (B).

Hankins et al.[24] (B) demonstraram complicações pulmonares agudas em 10% das mulheres com MH. Esse número aumenta para 25–30% quando estamos diante de úteros volumosos com outros fatores associados, como: anemia, pré-eclâmpsia, hipertireoidismo, hiper-hidratação, associados a deportação trofoblástica.

O tratamento ideal inclui suporte ventilatório, monitorização central e o esvaziamento uterino imediato[21] (C). A literatura nacional e internacional demonstram, claramente, que os casos

com desfecho fatal tiveram origem quando o esvaziamento molar foi postergado[24] (B).

A embolia trofoblástica ocorre porque a vilosidade corial penetra nos canais venosos do miométrio, deixa os lindes da pelve, e é levado pelas veias uterinas à veia cava inferior, coração e pulmões. O quadro cardiorrespiratório é grave e pode confundir com insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar. Alguns autores acreditam que a indução prévia do esvaziamento uterino da gravidez molar possa aumentar o risco de embolização trofoblástica[24] (B). Há, ainda, o maior risco de ocorrência de NTG entre aquelas pacientes que cursaram com essas complicações pulmonares[25] (C).

Conclusão

Diante do exposto, percebemos que a gravidez molar é uma intercorrência obstétrica infrequente, mas que deve ser suspeitada diante de um sangramento genital do primeiro trimestre. A despeito do seu diagnostico ser feito cada vez mais precocemente, pelos recursos ultrassonográficos, sua sintomatologia deve chamar a atenção do obstetra. Pacientes com hemorragia uterina, pré-eclâmpsia precoce, hipertireoidismo, desconforto respiratório na presença de útero aumentado para a idade gestacional e cistos tecaluteínicos deverão, de imediato, ter a suspeição diagnóstica de gravidez molar. Nesses casos, as pacientes devem ser encaminhadas para centros de referência onde a aspiração uterina será feita, preferencialmente, pela técnica de vácuo-aspiração a fim de se evitar complicações, dentre as quais a perfuração uterina. Seguimento rigoroso, sistemático e pontual é fundamental a fim de detectar precocemente a NTG e iniciar o tratamento o mais precocemente, possível garantindo a cura e a preservação da fertilidade das mulheres acometidas por essa moléstia tão invulgar da gestação.

Leituras suplementares

1. Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. N Engl J Med. 2009;360(16):1639-45.
2. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. ESMO Guidelines Working Group. Gestational trophoblastic disease: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 6):vi39-50.
3. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(6):531-9.
4. Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkovitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. Obstet Gynecol. 1995;86(5):775-9.
5. Belfort B, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. Rev Bras Ginecol Obstet. 2004;26(6):483-8.
6. Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009;31(2):94-101.
7. Tiezzi DG, Andrade JM, Candido dos Reis FJ, Lombardi W, Marana HRC. Fatores de risco para doença trofoblástica gestacional persistente. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005;27(6):331-9.
8. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. Lancet. 2010;376(9742):717-29.
9. Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last twenty years? Am J Obstet Gynecol. 2008;198(3):302.e1-4.
10. Sasaki S. Clinical presentation and management of molar pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(6):885-92.
11. Belfort P, Bueno LG, Novaes CE, Rezende J. Hemorrhagic complications of gestational trophoblastic disease. Rev Bras Ginecol Obstet. 2004;26(7):551-6.
12. Wen J, Cai Q, Deng F, Li Y. Manual versus electric vacuum aspiration for first-trimester abortion: a systematic review. BJOG. 2008;115(1):5-13.
13. Sivanesaratnam V. Management of gestational trophoblastic disease in developing countries. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(6):925-42.
14. Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. J Reprod Med. 2012;57(5-6):254-8.
15. Upadhyaya G, Goswami A, Babu S. Bilateral theca lutein cysts: a rare cause of acute abdomen in pregnancy. Emerg Med Australas. 2004;16(5-6):476-7.
16. Ozdemir S, Balcı O, Gorkemli H, Koyuncu T, Turan G. Bilateral adnexal torsion due to postmenopausal hydatidiform mole. J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(4):359-62.
17. Escobar-Ponce LF, Arteaga-Gómez AC, Olguín-Ortega AA. Abdomen agudo como complicación de un embarazo molar. Ginecol Obstet Mex. 2013;81(9):541-4.
18. Barrón Rodríguez JL, Piña Saucedo F, Clorio Carmona J, Fraire González FJ, Soto Ruíz OA. Mola parcial y preeclampsia atípica: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex. 2012;80(12):783-7.
19. Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. J Gen Intern Med. 2002;17(12):937-45.
20. Erbil Y, Tihan D, Azezli A, Salmaslioglu A, Ozluk Y, Buyukoren A, et al. Severe hyperthyroidism requiring therapeutic plasmapheresis in a patient with hydatidiform mole. Gynecol Endocrinol. 2006;22(7):402–4.
21. Erturk E, Bostan H, Geze S, Saracoglu S, Erciyes N, Eroglu A. Total intravenous anesthesia for evacuation of a hydatidiform mole and termination of pregnancy in a patient with thyrotoxicosis. Inter J Obstet Anest. 2007;16(4):363–6.
22. Narasimhan KL, Ghobrial MW, Ruby EB. Hyperthyroidism in the setting of gestational trophoblastic disease. Am J Med Sci. 2002;323(5):285–7.
23. Delmis J, Pfeifer D, Ivanisevica M, Forkob JI, Hlupicb L. Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000;92(2):225-7.
24. Hankins GDV, Wendel GD, Snyder RR, Cunningham FG. Trophoblastic embolization during molar evacuation: central hemodynamic observations. Obstet Gynecol. 1987;69(3 Pt 1):368-72.
25. Orr JW, Austin JM, Hatch KD, Shingleton HM, Younger JB, Boots LR. Acute pulmonar edema associated with molar pregnancies: a high risk factor for development of persistent trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol. 1980;136(3):412-5.

Opções terapêuticas na neoplasia intraepitelial vaginal: revisão de literatura

Therapeutic modalities for vaginal intraepitelial neoplasia: literature review

Rita Maira Zanine[1]

Palavras-chave
Neoplasias vaginais
Resultado do tratamento
Recidiva local de neoplasia
Colposcopia
Meia-idade

Keywords
Vaginal neoplasms
Treatment outcome
Neoplasm recurrence, local
Colposcopy
Middle age

Resumo A neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) é uma condição pré-maligna rara do epitélio vaginal, sua incidência corresponde a 0,2 casos por 100.000 mulheres, classifica-se em NIVA I, II, III esta última tem um potencial de invasão de 9 a 12%. O diagnóstico é feito pela citologia, colposcopia, histopatologia. Todos os métodos terapêuticos tem uma taxa razoável de sucesso e a taxa de recorrência varia entre 10 e 42%. O tratamento pode ser: cirúrgico, ablativo, radioterápico, clínico e expectante. O excisional tem preferência por fornecer peça para análise histopatológica excluindo a doença invasiva apresentando as melhores taxas de sucesso entre 66% a 83% A ablação é indicada quando a suspeita de invasão foi afastada e é a modalidade de eleição nas mulheres jovens, a eficácia varia entre 69 a 87%. A radiação tem uma taxa de sucesso entre 69 a 100%; porém, as complicações giram em torno de 36%. Pela sua praticidade o tratamento feito com os agentes tópicos tem ganhado espaço terapêutico na abordagem da NIVA. Não existe evidência científica quanto a melhor forma e o tempo de seguimento das mulheres com NIVA. Qualquer que seja a opção de tratamento utilizada um seguimento longo deve ser preconizado.

Abstract Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) is an uncommon premalignant condition of the vaginal epithelium, its incidence is found to be 0.2 per 100.000 women, this condition is classificated in VAIN I, II and III, the lifetime risk of transformation to invasive carcinoma has been reported as 9 to 12%. The diagnosis was done by cytology, colposcopy and histology. All the therapeutics modalities have a successful cure rate and the recurrence ranges are between 10 to 42%. The treatment modalities are: excisional, ablative, radiotherapic, clinical and expectante. Excisional has preference as it could exclude invasion disease and has the best success rate, 66 to 83%. Ablation has preference in young women with no suspect of invasion, with efficacy ranging between 69 to 87%. The cure rate of radiotherapy is high as 69 to 100% but this modality has 36% morbidity rate. Treatment with topical agents constitutes a promising option in VAIN management. There is no scientific evidence of what kind follow-up is better. Whatever treatment modality is used long-term follow-up is essential.

[1]Professora Associada do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.
Endereço para correspondência: Rita Maira Zanine – Avenida Presidente Getúlio Vargas, 3163, apto. 1401 – Água Verde – CEP: 80240-041 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: ritazanine@yahoo.com.br
Conflito de interesses: não há.

Introdução

A neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) é uma condição pré-maligna rara do epitélio vaginal. Sua incidência corresponde a 0,2 casos por 100.000 mulheres e ela é responsável por 0,4% das doenças pré-invasivas do trato genital inferior. Esta patologia é 100 vezes menos frequente que a encontrada no colo do útero e tem sido muito mais diagnosticada com a melhora dos métodos de diagnose como a citologia oncótica e a colposcopia[1] (B). A incidência da NIVA nas mulheres que realizaram histerectomia por diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e que completaram 10 anos de seguimento é de 0,91%, sendo que o risco da transformação desta patologia em doença invasora durante a vida varia entre 9 e 10%[2,3] (B). A coexistência da NIVA nas pacientes com NIC oscila entre 1 a 6%, o que vem a confirmar o efeito de campo oncogênico no trato genital inferior[4] (B).

A classificação histológica da patologia pré-invasiva da vagina é a mesma utilizada para o colo uterino, ou seja, lesão de baixo grau correspondendo a NIVA I e lesão de alto grau que abrange a NIVA II e III. Da mesma maneira, a história natural da doença vaginal é pouco conhecida e é um reflexo da que ocorre na cérvice uterina pois, as similaridades epidemiológicas e de comportamento biológico entre a NIVA e o câncer invasor de vagina levaram alguns autores a concluir sobre o potencial invasor da neoplasia intraepitelial vaginal[5] (B).

O principal agente etiológico é o papiloma vírus humano (HPV). Entretanto, outros fatores de risco são: baixo nível socioeconômico das pacientes, histerectomia prévia, história de procedimentos anteriores para tratamento de NIC, imunossupressão e passado de radioterapia para carcinoma de colo de útero[6] (B). O principal método diagnóstico é a citologia, seguida pela colposcopia (que tem um papel preponderante na demarcação da topografia da lesão e também colabora na hora da escolha da opção terapêutica). A sua presença é mais comum no terço superior da vagina e frequentemente tem caráter multifocal, o que dificulta ainda mais a abordagem terapêutica[7,8] (B,D).

O presente estudo teve por objetivo a análise das diversas abordagens de tratamento para a neoplasia intraepitelial de vagina e a sua associação com as taxas de cura da lesão.

Métodos

Foi realizada revisão da literatura de publicações no período entre 1984 a 2013 nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System onLine (MEDLINE), por meio do Public MEDLINE (PubMed), Scientific Electronic Library (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe e Ciências da Saúde (LILACS). Para alcançar os objetivos deste estudo, foram pesquisadas as seguintes palavras-chave *"vaginal neoplasms", "treatment outcomes", "neoplasm recurrence, Local", "colposcopy", "middle age".*

Ao todo, foram localizados 73 artigos correlacionados ao tema. Desses, 25 foram selecionados e estudados. Na ausência de metanálises e ensaios clínicos randomizados, foram escolhidos 17 estudos observacionais, 6 relatos de séries de casos e 2 trabalhos com a opinião de especialistas.

Os trabalhos foram relatados conforme o nível de evidência científica baseada no projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira:

A) Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência;
B) Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência;
C) Relatos de casos e estudos não controlados;
D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Discussão

Não existem, na literatura médica, protocolos para o tratamento da NIVA. Assim, tendem a ser individualizados, sendo que nenhuma abordagem representa uma modalidade padrão. Isto acontece devido a precariedade de informações advindas de estudos constituídos de pequenas amostras de pacientes, e, dado a raridade da doença, os relatos são de trabalhos retrospectivos sujeitos a diversos vieses. As principais deficiências encontradas nos trabalhos são: falta de definição clara sobre o que significa remissão e recorrência, o fato da maioria das amostras serem pequenas, a defasagem dos trabalhos com amostragem compatível, trabalhos realizados há mais de 10 anos, diversos estudos que misturam as séries de NIVA de baixo grau com as de alto grau, e o papel da anormalidade citológica como um indicador de recorrência não sendo previamente estabelecido entre as mulheres que foram tratadas e estão no seguimento[9,10] (B).

A taxa de recorrência na literatura varia entre 10 e 42%, então, devem ser levados em consideração vários fatores antes de escolher a modalidade terapêutica mais adequada para cada tipo de paciente, como, por exemplo, história prévia de histerectomia e radioterapia, idade, se a paciente é sexualmente ativa, comorbidades, características anatômicas da vagina e se houve tratamentos anteriores.

Todos os métodos terapêuticos tem uma taxa razoável de sucesso de acordo com o tempo de seguimento, sendo que os resultados são influenciados pelo tamanho, localização e número de lesões, bem como pelo estado de saúde da paciente principalmente no que tange a imunidade além de sua disponibilidade para fazer o seguimento[3] (B).

Os métodos de tratamento podem ser: cirúrgico, ablativo, radioterápico, clínico e expectante.

Tratamento cirúrgico

O tratamento excisional tem preferência por fornecer peça para análise histopatológica, permitindo o estudo das margens e a exclusão da doença invasiva, além de ter as melhores taxas de sucesso (que oscilam entre 66 e 83%)[11] (B).

Biópsia excisional

É a opção de primeira linha, principalmente, na lesão unifocal e bem delimitada. A reação inflamatória que acontece após o tratamento e a exfoliação do epitélio auxiliam na remissão da lesão. Este método tem a vantagem de ser realizado em ambiente ambulatorial, sendo que as lesões situadas no terço superior e médio da vagina requerem apenas infiltração anestésica local, com lidocaína a 1%, com ou sem vasoconstritor, que servirá também para elevar a porção do epitélio onde a lesão está localizada, tornando a região de fácil acesso para a pinça de biópsia. Deste modo, vários fragmentos poderão ser retirados (até a totalidade da lesão), sendo assim, a hemostasia deverá ser feita utilizando-se a solução de percloreto férrico aplicada diretamente na lesão com o auxilio de um s*wab* ou através da pasta de Monsel, que será veiculada juntamente com um tampão vaginal devendo permanecer por 24 horas no local. O uso do termocautério está contraindicado devido à possibilidade de causar retrações no canal vaginal, com consequências danosas para a vida sexual da paciente; de acordo com alguns estudos este procedimento tem uma taxa de cura entre 64 e 67%[1,12] (B).

Cirurgia de alta frequência

A utilização da cirurgia de alta frequência no colo do útero, bem como as suas altas taxas de sucesso no tratamento da doença pré-invasiva, já está bem estabelecida; porém. existem poucos estudos a respeito da sua utilização na NIVA. Tal procedimento cirúrgico requer muita experiência por parte do cirurgião devido à proximidade da vagina com outros órgãos, como a bexiga urinária e o reto, devendo-se ter em conta ser o tempo cirúrgico mais demorado e a possibilidade de provocar perda sanguínea severa. Um procedimento ambulatorial deve ser preconizado, sendo a anestesia realizada com lidocaína a 1% com epinefrina, a qual será injetada abaixo da lesão para deslocar a mesma do tecido subjacente e, desta maneira, evitar danos à bexiga e ao reto. Este procedimento resulta em um mínimo dano termal aos tecidos adjacentes, efeito semelhante ao laser. Esta excisão constará na retirada da mucosa e de parte da submucosa, tendo a vantagem de oferecer peça para o estudo histopatológico. Não é necessária a realização da cauterização do leito e o epitélio é fechado com pontos separados para evitar hemorragia no pós-operatório. Em um estudo com 23 mulheres portadoras de NIVA histologicamente confirmadas, a taxa de sucesso em 12 meses foi de 86,96% e a de recorrência de 13,04%. Quando o seguimento foi estendido para 24 meses, a resposta completa foi de 75%, sendo que 25% das pacientes tiveram recorrência da doença. Os autores concluíram que a cirurgia de alta frequência é um método valioso de tratamento, pois produziu peças interpretáveis de toda a lesão com poucos minutos de duração do procedimento, além de um baixo custo financeiro[13,14] (B).

Excisão local alargada

A excisão local alargada é um procedimento cirúrgico realizado com a finalidade de retirar toda a lesão, juntamente com a mesma uma porção de tecido sadio. Esta abordagem serve tanto como método de diagnóstico quanto terapêutico e, por esta razão, é considerada uma cirurgia conservadora que envolve uma área específica da vagina. Em um estudo realizado com 35 mulheres portadoras de NIVA III que receberam tratamento, 12 (34%) tiveram anormalidades na citologia, sendo 3 com doença residual; 5 apresentaram NIVA recorrente e 4 carcinomas invasor de vagina enquanto as 23 pacientes restantes (63%) permaneceram livres de doença num intervalo de 44 meses. As complicações deste procedimento poderão ser graves, principalmente nas mulheres que foram irradiadas previamente devido ao afinamento do epitélio[11] (B).

Vaginectomia parcial

A vaginectomia parcial consiste na remoção do ápice vaginal, sendo a sua principal indicação o tratamento das lesões de alto grau de cúpula, especialmente, quando envolvem a escara após a histerectomia sendo a taxa de cura de 80%[15] (B). Existem poucos estudos comparando a vaginectomia com outras formas de tratamento. O procedimento poderá ser realizado pelo bisturi ou também através da cirurgia de alta frequência, sendo que só haverá remoção da mucosa da vagina. Deverá haver muita cautela com a profundidade da incisão para não danificar órgãos nobres, como a bexiga ou o

reto, dada a proximidade da lesão. Esta modalidade é muito indicada nas lesões unifocais de cúpula, devendo-se ter em conta que focos de carcinoma oculto poderão estar presentes dentro da linha de sutura da histerectomia. Assim, pode-se chegar à conclusão de que mulheres portadoras de NIVA em cúpula pós histerectomia são análogas às mulheres com NIC em colos cuja zona de transformação não é totalmente visualizada[8] (D). A linha de sutura e os ângulos deverão ser excisados totalmente após um exame colposcópico prévio minucioso, sendo que o encurtamento da vagina não é a regra, principalmente, quando se tem o cuidado de não fazer a sutura dos bordos da mucosa. Em lesões maiores poderá se optar pela retirada da escara por cirurgia e o restante da lesão poderá ser abordada por outros métodos. O status das margens é um preditor da doença recorrente[8] (D).

A taxa de cura pela vaginectomia parcial varia, de acordo com os trabalhos, entre 68 e 88%, o que vem a ser a mais alta taxa entre os estudos. Em um estudo retrospectivo onde foram avaliadas 105 mulheres que foram submetidas à vaginectomia parcial, observou-se que, entre as 52 pacientes que completaram o seguimento de 25 meses, 46 (88%) não tiveram recorrência da doença[16] (B).

As principais criticas contra a vaginectomia são a elevada perda sanguínea durante o procedimento e as complicações intra e pós-operatórias, como danos a estruturas da bexiga e também do reto. Desta maneira, foi aventada a hipótese da realização deste procedimento por via laparoscópica. Um estudo descreveu o papel da via laparoscópica na abordagem da NIVA, sendo que num total de 4 pacientes com idade média de 50,8 anos com 3 delas apresentando diagnóstico de NIVA de alto grau e 1 com invasão superficial, observou-se que, em um intervalo entre 11 e 29 meses, nenhuma mulher apresentou recorrência da doença; tendo como conclusão ser a abordagem laparoscópica uma boa alternativa no manejo da NIVA[17] (C).

Apesar da vaginectomia parcial ser um método com as maiores taxas de cura, ele não é uma garantia da não recorrência da doença[1,18] (B).

Vaginectomia total

É um procedimento cirúrgico de última escolha que deverá ser indicado nas lesões extensas recidivantes de cúpula vaginal através de critérios rigorosos onde o custo/benefício deverá ser muito bem avaliado. Está associado a várias complicações, como as fístulas vesico vaginais ou retovaginais, sendo que em muitas ocasiões será necessário o uso de enxertos cutâneos (o que fará com que o tempo cirúrgico seja maior e as alterações anatômicas decorrentes deste procedimento dificultarão ou mesmo impedirão o intercurso sexual). Apesar de ser uma intervenção radical, ela poderá apresentar recorrência da doença mesmo nos enxertos[1,3] (B).

Tratamento ablativo

A ablação tem a sua indicação nos casos em que a suspeita de invasão foi afastada através de uma biópsia prévia. É a modalidade de eleição nas mulheres jovens, sexualmente ativas, sendo de capital importância a total visualização das lesões para evitar a doença residual[19] (D).

Vaporização pelo laser

Vem a ser um método muito útil, principalmente, nas pacientes portadoras de lesões multifocais quando as mesmas forem bem visualizadas e onde se pretende preservar a função sexual. Este método não proporciona peça para análise e, portanto, deverá ser utilizado em casos onde a invasão já foi excluída através de biópsia prévia. Desta maneira, esta modalidade é contraindicada nas lesões de cúpula após histerectomia pela dificuldade de acesso e também pelo risco de causar danos as estruturas adjacentes. Em estudos com séries pequenas de casos, a taxa de sucesso ficou entre 69 e 87%, com nenhum caso de carcinoma invasor documentado[18] (B). As taxas de recorrências ficaram entre 32 e 33%[6] (B). A destruição epitelial a uma profundidade média de 1,5 mm, incluindo a zona de necrose termal, o que parece ser suficiente para a destruição da lesão sem causar dano às estruturas subjacentes[20] (B). A ablação com o laser é o método de escolha na doença recorrente quando se faz necessário a preservação da função sexual; é também uma boa opção na doença multifocal, nas jovens, nas lesões presentes em fórnices vaginais (pois em tracionando o colo a lesão terá fácil acesso) e nas mulheres que não desejam as modalidades cirúrgicas.

Tratamento radioterápico

O uso da radiação no tratamento das neoplasias ginecológicas se aprimorou desde as primeiras descrições na literatura. O tratamento radioterápico tem uma taxa de sucesso entre 86 e 100%; porém, possui uma taxa de complicações perto de 36%, que inclui estenose de vagina, sangramento retal, falência ovariana precoce e o aparecimento de neoplasia. É um método contraindicado nas pacientes jovens e nas mulheres que já foram irradiadas previamente devido alta taxa de morbidade. Ele tem sua indicação nas pacientes onde outros métodos estão contraindicados.

A forma de radioterapia utilizada para a NIVA é a braquiterapia, que consiste na implantação da fonte de radiação perto da

área de lesão onde será liberada determinada dose de radiação. Num relato no qual 12 mulheres submetidas à braquiterapia para o tratamento de NIVA pós histerectomia estavam livres de doença em 26 meses de seguimento, cilindros vaginais contendo 30 mg de rádio foram inseridos no período máximo de 120 horas, pois a braquiterapia por um período muito longo de tempo não é mais utilizada após o surgimento da opção de alta dose. Estudo publicado recentemente, onde foi utilizada baixa dose (60 Gy) para o tratamento de NIVA III durante um período de 25 anos em uma mesma instituição, observou 25 mulheres e demonstrou uma taxa de 93% de cura com apenas um caso de recorrência[21,22] (B).

Tratamento Clínico

Pela sua praticidade, o tratamento feito com os agentes tópicos ganhou espaço dentre o arsenal terapêutico para a NIVA.

Ácido Tricloroacético

O ácido tricloroacético é um ceratolítico que, ao ser aplicado no epitélio, coagula as proteínas destruindo todo o tecido. Ele é amplamente utilizado no tratamento das hiperpigmentações cutâneas, tendo também efeito terapêutico nas verrugas induzidas pelo HPV. Baseado nestes efeitos, este composto é utilizado para o tratamento das lesões intraepiteliais sendo que a maioria dos relatos a respeito de seus efeitos vem de relatos de especialistas e não de estudos publicados. Um estudo realizado em 2005 relata o efeito do uso do ácido tricloroacético a 50% aplicado 1 vez por semana pelo período de 1 a 4 semanas em 28 mulheres portadoras de NIVA de vários graus. Em tal estudo, foi realizado um seguimento com citologia, colposcopia e biópsia, quando necessário, a cada 3 meses durante 1 ano. Das 28 pacientes, 20 entraram em remissão (71.4%); sendo que, das 11 mulheres portadoras de NIVA I, todas estavam livres de doença no final do estudo, mas 9 dentre as 17 mulheres com lesão de alto grau (53%) entraram em remissão ao final do seguimento. Os autores encontraram associação positiva entre a gravidade da lesão e recorrência, chegando à conclusão de ser este o principal fator preditor para a doença persistente ou recorrente. Os efeitos colaterais foram mínimos e bem tolerados[23] (B).

5-fluorouracil

O 5-fluorouracil (5-FU) é um antimetabólito de DNA que é frequentemente utilizado em uma variedade de patologias malignas epiteliais. O seu sucesso no tratamento das lesões associadas à infecção pelo HPV no trato genital inferior advém da sua habilidade em penetrar nas superfícies epiteliais, sem causar efeitos colaterais tóxicos sistêmicos. O tratamento tópico com o 5-FU tem sua indicação maior nas lesões multifocais e nas recorrentes. Existem bons resultados com este tipo de tratamento na literatura. Os efeitos colaterais desta droga fazem com que ela não tenha uma boa aceitação por parte das mulheres, sendo os mais comuns queimação, prurido e ulcerações, especialmente nas mulheres na pós-menopausa em decorrência do epitélio atrófico.

Em um estudo realizado no México com 28 mulheres portadoras de NIVA, foi utilizado o 5-FU, uma vez por semana, 1,5 g, em um aplicador vaginal durante 10 semanas. Neste estudo, foi feito seguimento com citologia, colposcopia e biópsia, quando necessário, por um período de 1 ano. Foi registrado que 23 mulheres entraram em remissão (77%) com uma série de tratamento, 3 (10%) tiveram NIVA III recorrente e 1 (3%) carcinoma invasor. Os autores concluíram ser uma boa opção terapêutica, já que os efeitos colaterais foram mínimos e sua melhor indicação é para doença multifocal extensa e lesões de alto grau de vagina. Alguns estudos enfatizam a presença de ulcerações nas paredes vaginais, o que poderá melhorar quando a medicação tem descontinuidade e também quando for evitado a prescrição da mesma por um período de mais de 10 semanas contínuas[19,24] (B).

Imiquimode

O imiquimode é um composto químico que teve como sua principal indicação o tratamento das verrugas genitais causadas pelo HPV. Ele é um modificador da resposta imune que mimetiza o que ocorre na resposta normal quando o HPV é reconhecido pelo sistema imunológico. Portanto, é um agente que tem ação diretamente sobre o fator etiológico da NIVA. Este mimetismo resulta na produção de citocinas que estimulam a indução das células *natural killers* que exibem uma toxicidade para as células infectadas pelo vírus do HPV. Estas citocinas são detectadas em cerca de 1 a 2 horas após a aplicação de creme e a sua produção máxima se faz 8 horas mais tarde. Não se sabe por quanto tempo as citocinas se mantém em alta concentração porém alguns autores relatam ser o pico da droga até 16 semanas. O objetivo do imiquimode é estimular o sistema imune para resistir a infecção pelo HPV e não tratar as lesões decorrentes da infecção.

Num estudo onde o autor utilizou baixa dose do imiquimode creme intravaginal 1,25 g, 1 vez por semana, durante 3 semanas, foi constatado a efetividade em 85% das pacientes com boa tolerabilidade, apesar do autor ter realizado a confirmação histológica por biópsia, o que pode ter alterado a história natural da doença[25] (C).

Em um ensaio feito com imiquimode creme em pacientes portadoras de NIVA de alto grau, foram avaliadas 7 pacientes HPV positivas em que foi feita uma aplicação do creme diretamente na lesão sob mira colposcópica. Destas, duas pacientes tiveram recorrência da doença de alto grau no seguimento e, das outras cinco, três tiveram remissão da doença mas continuaram positivas para o DNA do HPV e duas tiveram NIVA I. Por essa razão, os autores concluíram ser o tratamento com o imiquimode uma alternativa para se preservar a função sexual porém sem um caráter permanente. O tratamento deve ser indicado em mulheres jovens HPV positivas portadoras de lesão de alto grau multifocais[26] (C).

Situações Especiais

NIVA I

A conduta expectante poderá ser adotada na lesão de baixo grau, principalmente, nas mulheres jovens, para se evitar a morbidade inerente às várias formas de tratamento. Além do mais, existe uma grande possibilidade de regressão espontânea da mesma. Em um estudo onde foram avaliadas 23 mulheres portadoras de NIVA I, 21 (91%) tiveram remissão completa, não havendo nenhum caso que tenha progredido para carcinoma invasor em um seguimento de 5 anos. Disso, pode-se concluir que um seguimento rigoroso deverá ser feito até que a remissão completa possa ocorrer[18] (B).

A NIVA após tratamento radioterápico

Algumas mulheres portadoras de NIVA tem história de tratamento radioterápico prévio para carcinoma de colo uterino, sendo os locais mais comuns o terço superior da vagina onde os efeitos da radiação são mais proeminentes. O diagnóstico é difícil nesta condição; já por ocasião da interpretação do exame citológico, a abordagem colposcópica também é conflitante em decorrência da coloração pálida da mucosa acompanhada de telangectasias. A escolha de áreas para biopsiar é difícil, além do procedimento em si tornar-se trabalhoso em decorrência da fibrose e obliteração da luz vaginal. No caso de citologia anormal e ausência de lesão colposcópica, deve-se pedir revisão de lâmina e, no caso de confirmação do laudo, fazer uma estrogenização da vagina com estrogênio tópico e repetir a citologia e também a colposcopia após o seu uso. Caso o exame citológico sugerir uma anormalidade severa, deve-se pensar em carcinoma oculto com foco na linha de sutura da cúpula.

O tratamento das lesões de alto grau confirmadas em uma vagina que sofreu radiação deve ser muito cauteloso quando de sua indicação. Ou seja, deve-se levar em conta a alteração da arquitetura vaginal, o afinamento do epitélio, a localização da lesão na cúpula vaginal com a possibilidade de formação de fístulas decorrentes da terapêutica mais agressiva. Assim, as modalidades clínicas e ablativas terão preferência, como o 5-FU e a vaporização pelo laser nos casos em que a lesão for visualizada. A excisão da cúpula vaginal está indicada em casos muito bem selecionados dada as dificuldades técnicas que serão encontradas. Alguns pontos deverão ser levados em consideração, como a grande possibilidade de se tratar de uma lesão realmente severa que justifique o risco e a localização anatômica que possa permitir um acesso cirúrgico eficaz[8] (D).

Pacientes imunocomprometidas

As mulheres portadoras do vírus do HIV, bem como as transplantadas e portadoras de doenças autoimunes tem uma maior prevalência das infecções pelo HPV e, consequentemente, doença multicêntrica do trato genital inferior[1] (B). Estas pacientes são de alto risco para o carcinoma invasivo e tem um risco maior de recorrência, o que torna a abordagem terapêutica um verdadeiro desafio. Muitas delas estão severamente debilitadas com uma expectativa de vida curta, fazendo então com que as abordagens menos agressivas tenham a preferência, juntamente com um seguimento mais frequente e rigoroso em caráter semestral. Uma droga preconizada é o 5-FU em uso intermitente, deixando as modalidades excisionais no caso de haver forte suspeita de invasão[8] (D).

Seguimento

Não existe evidência científica que de suporte ao que seria a melhor forma e o tempo ideal de seguimento das mulheres portadoras de NIVA[3] (B). Como as lesões de vagina se encontram, muitas vezes, associadas com as de colo uterino, o seguimento tem sido realizado de forma semelhante. Em um estudo retrospectivo com 121 pacientes, foi observado a taxa de recorrência da doença nas mulheres que foram tratadas com vaginectomia parcial, ablação pelo laser e com a aplicação de 5-FU, sendo que as taxas correspondentes foram de 0, 38 e 59%, respectivamente[6] (B). A multifocalidade é considerada o maior fator de risco para a recorrência. Então, o seguimento preconizado por alguns autores será realizado através do exame citológico e colposcópico semestral durante 2 anos e, a partir daí, anualmente. Não há consenso de quando se deva

parar com os controles anuais pois estas mulheres são grupo de risco para desenvolverem um outro tumor de vagina ou em qualquer outro local do trato genital inferior. Especial atenção deve ser dada nas pacientes imunossuprimidas, nas portadoras de lesão de cúpula vaginal onde não foi realizada a excisão da mesma, nas irradiadas previamente e nas que foram submetidas a braquiterapia[8,19] (D).

Conclusão

O tratamento da NIVA tem um caráter desafiador devido a anatomia da vagina e as possíveis localizações das lesões.

Existe uma ampla gama de abordagens, quer conservadoras ou radicais, com diversos relatos de eficácia e recidiva. Desse modo, podemos chegar as seguintes conclusões:

- As modalidades de tratamento excisionais tem preferência por fornecerem peça para análise histopatológica, permitindo o estudo das margens e a exclusão da doença invasiva, além de ter as melhores taxas de sucesso que oscilam entre 66 e 88%. As pacientes portadoras de lesão de alto grau em cúpula de vagina pós histerectomia deverão ser submetidas a tratamento excisional devido a possibilidade de existência de uma lesão invasora dentro da escara pós-cirúrgica;
- O tratamento ablativo com o laser de CO_2 apresenta uma alta taxa de eficácia entre 69 e 87%, com um percentual de recorrência de 33%. Porém, deve-se afastar a presença de lesão invasora;
- A radioterapia tem um papel limitado como tratamento de primeira linha, mas é importante nos casos refratários a outras modalidades de tratamento. A sua taxa de cura varia entre 86 e 100%. Apresenta sérias complicações como vaginite actínica, estenose e obliteração do canal vaginal, o que dificulta a sua indicação nas mulheres jovens e sexualmente ativas;
- O creme de 5-FU está indicado nas pacientes com doença multifocal, previamente irradiadas e naquelas com a imunidade comprometida. Apresenta uma eficácia de 77%, porém, com muitos efeitos colaterais;
- A indicação do ácido tricloroacético está limitada a pequenas lesões de preferência unifocais. A taxa de cura é de 50%, enquanto o imiquimode está ainda em fase experimental com apenas dois trabalhos na literatura médica (sendo que ambos apresentam um número amostral pequeno);
- A conduta expectante é aconselhada nas mulheres que apresentam lesão de baixo grau; principalmente, naquelas que encontram-se na menopausa devido as condições atróficas do epitélio. A taxa de cura na conduta expectante para NIVA I é de 91%;
- Qualquer que seja a opção de tratamento utilizada, um período de seguimento longo deve ser preconizado.

Leituras suplementares

1. Sillman F, Fruchter R, Chen Y, Camilien L, Sedlis A, McTigue E. Vaginal intraepithelial neoplasia: Risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. Am J Obstet Gynecol. 1997;176(1 Pt 1):93-9.
2. Gemmell J, Holmes DM, Duncan ID. How frequently need vaginal smears be taken after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia? Br J Obstet Gynecol. 1990;97(1):58-61.
3. Gurumurthy M, Cruickshank M. Management of vaginal intraepithelial neoplasia. J Low Genit Tract Dis. 2012;16(3):306-12.
4. Vinokurova S, Wentzensen N, Einenkel J, Klaes CZ, Ziegert C, Melsheimer P, et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. J Natl Cancer Inst. 2005;97(24):1816-21.
5. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Schairer C, Rosenthal J, Rothemberg R, et al. Case-control study of in situ and invasive carcinoma of the vagina. Gynecol Oncol. 1990;38:49-54.
6. Dodge JÁ, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. Gynecol Oncol. 2001;83(2):363-9.
7. Indraccolo U, Baldoni A. A simplified classification for describing colposcopic vaginal patterns. J Low Genit Tract Dis. 2012;16(2):75-9.
8. Hoffman M. Vaginal intraepithelial neoplasia: Risky and underrecognized. OBG Management. 2004;16(6):29-41.
9. Ratnavelu N, Patel A, Fisher AP, Galaal K, Cross P, Noik R. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia: can we be selective about who we treat? BJOG. 2013;120(7):887-93.
10. Gunderson C, Nugent EK, Elfrink S, Gold MA, Moore KN. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(5):410 e1-6.
11. Cheng D, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). Acta Obstet Gynecol Scand. 1999;78(7):648-52.
12. Benedet JL, Sanders BH. Carcinoma in situ of the vagina. Am J Obstet Gynecol. 1984;148(5):695-700.
13. Hoffman MS, DeCesare SL, Roberts WS, Fiorica JV, Finan MA, Cavanagh D. Upper vaginectomy for in situ and occult, superficially invasive carcinoma of the vagina. Am J Obstet Gynecol. 1992;166(1 Pt 1):30-3.
14. Terzakis E, Androutsopoulos G, Zygouris D, Grigoriadis C, Arnogiannaki N. Loop electrosurgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia and history of cervical cancer. Eur J Gynecol Oncol. 2011;32(5):530-3.
15. Diakomanolis E, Rodolakis A, Boulgaris Z, Blachos G, Michalas S. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomy. Gynecol Obstet Invest. 2002;54(1):17-20.
16. Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(2):577-80.
17. Choi YJ, Hur SY, Park JS, Lee KH. Laparoscopic upper vaginectomy for post-hysterectomy high risk vaginal intraepithelial neoplasia and superficially invasive vaginal carcinoma. World J Surg Oncol. 2013;11(126):1-5.

18. Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: a series of 132 cases with long-term follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2000;10(5):382-90.
19. Atay V, Muhcu M, Çaliskan AC. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. Cancer Therapy. 2007;5:19-28.
20. Benedet JL, Wilson PS, Matisic JP. Epidermal thickness measurements in vaginal intraepithelial neoplasia. A basis for optimal CO2 laser vaporization. J Reprod Med. 1992;37(9):809-12.
21. Woodman CB, Mould JJ, Jordan JA. Radiotherapy in the management of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. Br J Obstet Gynecol. 1988;95:976-9.
22. Blanchard P, Monnier L, Dumas I, Morice P, Pautier P, Duvillard P, et al. Low-dose definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. Oncologist. 2011;16(2):182-8.
23. Lin H, Huang EY, Chang HY, Chang-Chien CC. Therapeutic effect of topical applications of trichloroacetic acid for vaginal intaepithelial neoplasia after hysterectomy. Jpn J Clin Oncol. 2005;35(11):651-4.
24. Gonzalez-Sanchez JL, Flores-Murrieta G, Deolarte-Melgarejo JM, Rios-Montiel FA, Hernandez-Manzano A. Effectiveness of 5-fluorouracil in the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia in a Mexican population. J Low Genit Tract Dis. 1998;2(4):221-4.
25. Buck HW, Guth KJ. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. J Low Genit Tract Dis.2003; 7 (4):290-3.
26. Haidapoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, Voulgaris Z, Vlachos G, Intsaklis A. Can local application of imiquimode cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina? Int J Gynecol Cancer. 2005;15(5):898-902.

Preservação da fertilidade mulheres com câncer: o que é preciso saber?

Bruno Ramalho de Carvalho[1]

Quando falamos em preservação de fertilidade para oncologistas, de maneira geral, percebemos grande resistência, já que, para pacientes com câncer — talvez mais do que para outras quaisquer —, o tempo seja sempre uma matéria escassa. E, naturalmente, para que se ofereçam estratégias de preservação da fertilidade, a medicina reprodutiva também precisa de tempo. Então, antes de mais nada, é preciso dizer que, quando se trata do assunto, infelizmente não se contemplam todos os casos.

O tema ganha importância quando encontra suporte na individualização e, se hoje vivemos a época da medicina humanizada, em que o respeito à autonomia da paciente e a preservação da qualidade de vida são vozes fortes em qualquer especialidade, torna-se imprescindível discuti-lo.

Hoje, sob certo ponto de vista, podemos dizer que já viramos o jogo no combate ao câncer. De fato, encontramos, na literatura, a informação de que as taxas anuais de sobrevida à doença, de forma geral, já superam as taxas de sua incidência. Tal ascensão da sobrevida ao câncer nos faz pensar, cada vez mais, na oferta de qualidade de vida a essa população, o que inclui, entre inúmeros outros elementos, a possibilidade de retomada de uma vida normal e, dessa forma, com o implícito direito à procriação.

Há muito é sabido que os tratamentos anti-neoplásicos, de forma geral, levam a consequências negativas sobre a função reprodutiva. Os diversos esquemas possíveis de radioterapia e quimioterapia levam a índices variáveis de amenorréia, tanto maiores quanto mais avançada a idade em que a paciente se encontra à época do tratamento. Assim, mulheres com 30 a 39 anos de idade submetidas a quimioterapia podem evoluir com amenorréia em até 70% dos casos. Os agentes alquilantes são os que levam aos piores cenários, mas também taxanos e antracíclicos — utilizados modernamente —, têm sua parcela de contribuição deletéria[1,2].

Esse cenário ocorre paralelamente a outro preocupante para a medicina reprodutiva, que é o da tendência da mulher moderna de adiar a procriação. Estatísticas norte-americanas mostram que a taxa anual de nascimentos em mulheres com 30 a 34 anos aumentou de cerca de 80 para cerca de 95 nascimentos por 1.000 mulheres entre 1990 e 2011. Da mesma forma, os partos em mulheres com 35 a 44 anos aumentaram de cerca de 35 para cerca de 55 a cada 1.000 mulheres no mesmo período naquele país[3]. No Brasil, embora menos evidentes, também já se percebem aumentos nas taxas de nascimentos na terceira e quarta décadas de vida, e diminuição das taxas em mulheres mais jovens[4].

[1]GENESIS - Centro de Assistência em Reprodução Humana. Brazilian Oncofertility Consortium/Rede Brasileira de Oncofertilidade – Brasília (DF), Brasil.
Endereço para correspondência: Bruno Ramalho de Carvalho – GENESIS – Centro de Assistência em Reprodução Humana – SHLS 716, Conjunto L, Centro Clínico Sul, Ala Leste, Salas L 328/331 – Asa Sul – CEP: 70390-907 – Brasília (DF), Brasil – E-mail: ramalho.b@gmail.com

Aparentemente, oncologistas encaram a infertilidade provocada pelos tratamentos antineoplásicos e a impossibilidade da maternidade biológica como assuntos de segunda importância. Isso é natural, pois estudam a doença a fundo e tendem a valorizar o seu potencial devastador, buscando invariavelmente a manutenção da vida. Entretanto, considerando-se que a incidência de muitos cânceres aumenta com o aumento da idade e pela junção dos cenários mencionados, pode-se dizer que teremos cada vez mais sobreviventes do câncer interessadas em ser mães — e que ainda não o foram antes da doença.

Uma das formas de mudar a visão negativa sobre a oncofertilidade é ilustrar a quem beneficiamos. Estima-se que, aproximadamente, 10% dos casos de câncer acometam mulheres com menos de 45 anos de idade e que, dessas, cerca de 83% sobrevivam[5]. A partir de estatísticas anuais de câncer[5-8], podemos deduzir, assim, que a oferta do aconselhamento para preservação de fertilidade poderia incrementar a qualidade da sobrevida de mais de 20 mil brasileiras, mais de 66 mil norte-americanas, mais de 160 mil européias e mais de 500 mil mulheres em todo o mundo.

As técnicas de preservação de fertilidade na mulher unanimemente aceitas para a prática, hoje, são a criopreservação de embriões e a criopreservação de oócitos maduros. Esta última, no caso de pacientes oncológicas para as quais não se pode excluir o risco de um desfecho letal, foi a mais recente e importante aquisição, reconhecida no último consenso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, em maio de 2013[9]. Ocorre que, para execução de ambos os tratamentos, com melhores resultados, a indução de ovulação é mandatória e, com ela, incitam-se os riscos relacionados ao atraso para início do tratamento antineoplásico. Ainda, no caso dos tumores dependentes de estrogênio, há risco relacionado ao estímulo adverso do crescimento tumoral pelos níveis aumentados daquele hormônio, em consequência dos ovários estimulados.

Como dissemos no início do texto, as estratégias de preservação de fertilidade não contemplam a todas as pessoas e, para indicá-las, há de se adotar critérios rigorosos advindos do consenso entre oncologistas, infertileutas e a equipe multidisciplinar essencial para o atendimento a indivíduos com câncer. Além de nos sensibilizarmos pela vulnerabilidade e a imensa pressão psicoemocional geradas por um diagnóstico de câncer e sua interferência significativa na capacidade de compreensão e aceitação do paciente e seus familiares, concordamos, por fim, com a visão de Larcher[10]. Segundo o autor, a provisão de estratégias para preservar a fertilidade na vigência de qualquer tipo de tratamento que a possa afetar atinge patamar de obrigação moral, por respeitar a autonomia das escolhas, fundamento essencial para a sociedade livre. Assim, a preservação de fertilidade pré-tratamento antineoplásico transitaria entre a indicação médica — baseada na intenção de profilaxia — e a social — baseada no impacto biopsicossocial da incapacidade de procriar.

As diferenças de conceitos entre infertileutas e oncologistas ainda marcam os dias de hoje e, se o encaminhamento para orientação sobre a fertilidade pós-remissão existe, ele só ocorre durante ou depois de findados os ciclos de quimioterapia e/ou radioterapia, quando já não há nada — ou há muito pouco — a se fazer. A literatura atual não nos autoriza a preservar gametas supostamente agredidos pelo tratamento antineoplásico, ainda que a função gonadal aparente estar de volta. O que esperamos ver para um futuro breve é a inclusão do aconselhamento em oncofertilidade como etapa pré-terapêutica, a amenizar as sombras de um futuro indefinido pela perspectiva de uma sobrevida com qualidade.

Leituras suplementares

1. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. Maturitas. 2012;73(3):191-6.
2. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v266-73.
3. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ; Division of Vital Statistics. Births: Preliminary Data for 2012. National Vital Statistics Reports 2013; 62. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_03.pdf>
4. MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. 2013. Available from: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/>
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2013.
7. World Health Organization. International Agency for Research on Câncer [internet]. EUCAN, 2012. Available from: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Default.aspx>
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010;15(12):2893-917.
9. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013;31(19):2500-10.
10. Larcher V. The ethical obligation to preserve fertility in the face of all therapies that might adversely affect it. Arch Dis Child. 2012;97(9):767-8.

2015

ABRIL

23 a 25 de abril de 2015
XIII Congresso Paranaense de Ginecologia e Obstetrícia
Local: Curitiba (PR)
Informações: (41) 3232-2535
E-mail: sogipa2002@terra.com.br

MAIO

07 e 08 de maio de 2015
39º Congresso de Ginecologia e Obstetrícia do Estado do Rio de Janeiro
Local: Hotel SOFITEL (Copacabana) – Rio de Janeiro
Informações: sgorj@sgorj.org.br

13 a 16 de maio de 2015
VIII Congresso Mineiro de Ginecologia e Obstetrícia
XXXIX Encontro Mineiro de Ginecologistas e Obstetras
II Congresso Brasileiro de Ginecologia Oncológica Jornada Latino-Americana de ginecologia Oncológica
Local: Minascentro – Belo Horizonte
Informações: CONSULT Eventos – (31) 3291-9899
www.cmgo.com.br

27 a 29 de maio de 2015
Congresso Espírito Santense de Ginecologia e Obstetrícia (CESGO)
Local: Vitória Grand Hall – Vitória (ES)
Informações: www.sogoes.com.br

28 a 30 de maio de 2015
41º Congresso Pernambucano de Ginecologia e Obstetrícia
Local: Mar Hotel Recife – Recife-PE
Informações: (81) 3097-2011 ou (81) 9289-9719
E-mail: secretaria@sogope.com.br

JUNHO

17 a 19 de junho de 2015
4º Congresso Goiano de Ginecologia e Obstetrícia
40ª Jornada Goiana de Ginecologia e Obstetrícia
Informações: (62) 3285-4607
E-mail: ginecologia@sggo.com.br
www.sggo.com.br

25 a 27 de junho de 2015
VII Congresso Catarinense de Obstetrícia e Ginecologia
IICongresso Catarinense de Perinatologia
Local: Expoville – Joinville (SC)

AGOSTO

27 a 29 de agosto de 2015
XX Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia
Local: Transamérica Expo Center
Informações: (11)3894-7100
Realização: SOGESP

OUTUBRO

04 a 09 de outubro de 2015
XXI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics
Local: Vancouver, Canada
Informações: www.figo2015.org

NOVEMBRO

12 a 15 de novembro de 2015
56º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia
Local: Centro de Convenções Ulisses Guimarães – Brasília (DF)
Informações: http://www.febrasgo.org.br/56cbgo/