

# Femina

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

---

**Janeiro/Fevereiro 2015 | Vol 43 | nº 1**

Escreva uma revisão  
sistemática 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](mailto:femina@febrasgo.org.br)

**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**

Olimpio 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  
Zeppelin – Tel: 55 11 2978-6686 – www.zeppelin.com.br  
Instituto Filantropia – Tel: 55 11 2626-4019 – www.institutofilantropia.org.br



Revista da Federação  
Brasileira das Associações de  
Ginecologia e Obstetrícia

**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 Nicolaidis (Inglaterra)  
Mario Palermo (Argentina)  
Masami Yamamoto (Chile)  
Miguel Routi (Paraguai)  
Rafael Cortes-Charry (Venezuela)

**Conselho editorial**

Anderson 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 Chambó 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 Polissen (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)  
Garibaldi Morteza 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)  
Maurício Simões Abrão (SP)  
Melania Ramos Amorin (PB)  
Olimpio 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 Mieke 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 SEÇÕES:

### 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 análise 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 meio da 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](mailto: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, excetuando 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:

1. O título do trabalho, também na versão em inglês, deverá ser conciso e não exceder 75 caracteres ou uma linha.
2. Nome, sobrenome do autor e instituição a qual pertence o autor.
3. Nome e endereço da instituição onde o trabalho foi realizado.
4. 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.
5. 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](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) e <http://www.bu.ufsc.br/bsscsm/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 | Janeiro/Fevereiro 2015 | vol 43 | nº 1

---

### Editorial

---

**1** **Análise da Presidência da Febrasgo**

*Etelvino de Souza Trindade*

### Revisão

---

**3** **Efeitos adversos em usuárias de implante contraceptivo**

*Maisa Suares Teixeira Moraes, Rebecca Correia de Oliveira, Juliany Medeiros Santos, Ricarte Procópio de Lucena Júnior, José Renato Cavalcanti de Queiroz, Ricardo Ney Oliveira Cobucci*

**7** **Ensaio clínico randomizados: Série Entendendo a Pesquisa Clínica 2**

*Marco Aurelio Pinho de Oliveira, Luis Guillermo Coca Velarde, Renato Augusto Moreira de Sá*

**13** **Eficácia da progesterona na prevenção do trabalho de parto prematuro gemelar: revisão sistemática**

*Adila Moura de Alencastro Amorim, Lohana Ribeiro da Silva, Luiza Emylce Pelá Rosado*

**21** **Rastreamento mamográfico no câncer de mama**

*Cássio Furtini Haddad*

**29** **Esterilização histeroscópica ambulatorial pelo procedimento Essure: stent tubário**

*Laura Osthoff, Atila Haddad Crelier, Fabiano Malzac Franco, Cristos Pritsivelis, Carlos Antonio B. Montenegro*

**37** **Biologia molecular no carcinoma de endométrio: uma revisão**

*Márcia Appel, Tiago Selbach*

### Relato de Caso

---

**45** **Mola hidatiforme parcial recorrente evoluindo para neoplasia trofoblástica gestacional**

*Leda Ferraz, Consuelo Lozoya, Patrícia de Fátima Lopes, Valéria Moraes, Joffre Amim-Júnior, Jorge Rezende-Filho, Antonio Braga*

**I** **Agenda**

# Análise da Presidência da Febrasgo

*Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir e chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é decidir.*

**Cora Coralina**

Etelvino de Souza Trindade<sup>1</sup>

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) teve uma grande crise há cinco anos. A atual diretoria, encabeçada por mim, assumiu na efervescência de discussões que buscavam entender motivos e vulnerabilidades ao mesmo tempo em que propostas eram feitas no sentido da correção de rumos. O caminho escolhido foi a aplicação de uma nova forma de gerir. O projeto foi apresentado para a Assembleia Geral das Associações Federadas para a posse da diretoria. Isso ocorreu durante o 54º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, em Curitiba, quando apresentei o planejamento estratégico na posse da diretoria. Basicamente apresentei o planejamento plurianual, montado em ações separadas por áreas, de toda a gestão.

O processo de monitoramento e avaliação, ainda que realizado com perspectivas, momentos e dimensões diferenciadas, foi essencial na consecução da gestão planejada e obteve sucesso durante esse três primeiros anos de gestão. No início, a definição se estabeleceu em torno da harmonização entre os instrumentos de planejamento gestores dentro do plano estratégico plurianual, voltado para o cumprimento das metas estabelecidas.

Dessa forma, chegamos ao fim do ano de 2014 com sucessos que foram supridos anteriormente e vão estabelecendo objetivos sequenciais. Neste momento as metas cumpridas passam a fundamentar a visão do futuro, que é o ano de 2015.

Muitos objetivos e metas programados já foram alcançados, mas continuam ativos porque permanecem em aprimoramentos; enquanto outros estão em aplicação.

Os objetivos diretamente relacionados à gestão foram focados em cinco grandes áreas:

1. reunificação da Febrasgo por meio de metas para reorganização, reconquista da credibilidade e superação dos desentendimentos entre grupos;
2. reconstituição financeira por intermédio de metas para reorganizar a tesouraria, reconquistar os parceiros que dão sustentabilidade à Federação e adequar a contabilidade às competências anuais, saindo do sistema de fluxo de caixa;
3. implementação do setor científico por meio de metas que permitam ao associado ter acesso a conteúdos estruturados para o conhecimento básico, ampliado e em nível de excelência, dentro do interesse de cada associado;
4. estruturação para catalisar e dar respostas eficazes para as demandas dos associados e das associações federadas nas dificuldades do exercício da especialidade e, assim, tornar a Febrasgo o canal da defesa profissional em âmbito nacional;
5. inserção da entidade na mídia, tornando-a conhecida do público leigo e transformando-a em instância de informação e transmissão de conhecimento na saúde feminina por meio de seu portal.

<sup>1</sup>Presidente da FEBRASGO.

Endereço para correspondência: Dr. Etelvino de Souza Trindade – SCES – Trecho 03, conjunto 06, sala 204 – CEP: 70200-003 – Brasília (DF), Brasil – E-mail: presidencia@febrasgo.org.br

Além dessas quatro grandes áreas, em paralelo a gestão focou três objetivos transversais, que visam a inserção da Febrasgo:

1. inserção internacional, por intermédio de ampliação do relacionamento com as entidades especializadas continental — Federação Latino-Americana de Ginecologia e Obstetrícia (FLASOG), e mundial — Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO);
2. inserção e alinhamento com as entidades maiores representativas dos médicos, Associação Médica Brasileira (AMB), Conselho Federal de Medicina (CFM) e Federação Nacional dos Médicos (FENAM), por ocupações de postos diretivos e consultores;
3. reinserção política institucional, com Ministério da Saúde (MS), Senado Federal, Câmara Federal, Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), por meio de ocupações de postos e disponibilização para construir conteúdos especializados de interesses públicos e sociais.

Todas as ações planejadas e executadas perpassam pela transparência e pela procura da visibilidade, seja interna — público interno, ou externa. Os avanços conseguidos se deram pelo apoio irrestrito da diretoria, que avançou para uma visão homogênea da gestão e trabalha proativamente na consecução das metas; das associações federadas e dos associados, que apoiam, apresentam as demandas e auxiliam na procura de caminhos resolutivos.

No encerramento do ano de 2014 tenho a sensação de dever cumprido. Os tocoginecologistas participaram ativamente e em número considerável nos eventos das associações federadas. A Febrasgo apoiou todos esses encontros. A percepção é de que foram abertas possibilidades e houve ampliação do conhecimento ao lado de avanços nas reflexões sobre a atuação e a criação de consensos para os questionamentos a que os tocoginecologistas estão sendo submetidos.

A comunicação com as associações federadas, com os associados e com a sociedade leiga tem dado frutos. Para os médicos associados, as *newsletters* e o *Jornal da Febrasgo* têm mantido a periodicidade e os leitores têm dado retorno, o que é estimulante.

A revista *RBGO* está no caminho projetado de inserção internacional, com aporte crescente de artigos escritos em inglês e espanhol e atingindo países da Europa, como Itália e Turquia, que têm enviado trabalhos de pesquisas para serem publicados.

A revista *FEMINA* está em processo de resgate e já sinaliza que a periodicidade perdida pode ser alcançada no próximo semestre de 2015.

A execução do projeto de publicação da *Coleção Febrasgo* está dentro do cronograma. No ano de 2015 serão editados mais livros de outras áreas de atuação.

Os Manuais Febrasgo continuam sendo atualizados e foram incluídos outros.

Durante o ano de 2014 foram elaboradas Guias específicas e outras virão.

Tudo isso permitindo aos ginecologistas e obstetras a oportunidade de estarem mais atualizados em diversos assuntos da especialidade.

No site da Febrasgo e na *fampage* foram inseridos temas de destaque da especialidade. Dessa forma, instigando a leitura, as mulheres começaram a ler e a trocar informações na rede social. Isso permite entender, com mais clareza, a importância da realização de exames preventivos e outros assuntos de seu interesse, como recomendação de vacinas, alimentação correta, acompanhamento adequado do período gestacional e cuidados com o recém-nascido.

A Febrasgo tem participação ativa, com representantes dentro dos comitês do MS que realizam políticas de ações de saúde para a mulher; representantes dentro de várias câmaras técnicas do CFM; tem assento no conselho deliberativo e no conselho científico da AMB; mantém duas representações na FLASOG — Presidente da Febrasgo e Dr. Nilson Roberto de Melo; na FIGO, além da participação no *board*, foram acrescentados dois “febrasguianos”, Dr. Eduardo Fonseca e Dr. Afonso Nazário.

A inserção na imprensa foi intensa em 2014. As contribuições de vários presidentes e membros de comissões especializadas respondendo e esclarecendo sobre diversos assuntos permitiu que a Febrasgo se tornasse mais bem reconhecida como uma federação consolidada e participativa.

Para 2015, o objetivo é ir além do que está proposto no planejamento estratégico. Ainda cresce uma grande tarefa: reunir, de 12 a 15 de novembro, 9 mil ginecologistas e obstetras em Brasília, no 56º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, com 4 dias de intensa programação científica e discussões sobre a especialidade que é exercida por todos.

Por fim, cabe destacar que o trabalho não teria o resultado desejado e alcançado sem a participação das associações federadas, dos associados, dos membros de todas as comissões e coordenações, do conselho fiscal e da diretoria.

Por isso, agradeço a contribuição de todos e firmo o compromisso de que o ano de 2015 será ainda mais promissor.

# Efeitos adversos em usuárias de implante contraceptivo

Adverse effects on contraceptive implant users

Maísa Suares Teixeira Moraes<sup>1</sup>  
Rebecca Correia de Oliveira<sup>2</sup>  
Juliany Medeiros Santos<sup>2</sup>  
Ricarte Procópio de Lucena Júnior<sup>2</sup>  
José Renato Cavalcanti de Queiroz<sup>3</sup>  
Ricardo Ney Oliveira Cobucci<sup>4</sup>

## Palavras-chave

Anticoncepção  
Progesterona  
Efeitos Colaterais e Reações Adversas  
Relacionados a Medicamentos

## Keywords

Contraception  
Progesterone  
Drug-Related Side Effects and  
Adverse Reactions

## Resumo

A gravidez indesejada continua a ser um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Uma das explicações para a manutenção de altas taxas de gestações não planejadas relaciona-se com os efeitos adversos provocados por grande parte dos métodos contraceptivos disponíveis que levam as usuárias a descontinuar seu uso. Nos últimos anos, tem-se visto um aumento nas opções de contracepção para garantir métodos mais eficazes, com maiores taxas de continuação e níveis elevados de satisfação da paciente. Entre os métodos contraceptivos de longa ação e com rápida reversibilidade, o implante é considerado um dos mais eficazes e mais seguros. Dentre os efeitos adversos relacionados com esse tipo de contracepção, estão incluídos: alterações no padrão do sangramento, cefaleia, aumento do peso, acne, mastalgia, labilidade emocional e dor abdominal. Portanto, no presente estudo, fez-se uma atualização sobre os possíveis efeitos colaterais desse contraceptivo, visando a um melhor aconselhamento pelos profissionais de saúde antes da inserção desse método, a fim de garantir melhor adesão a ele. Estudos demonstram que um aconselhamento claro antes de iniciar um método de longa duração como o implante subdérmico é imprescindível para melhorar a satisfação e a adesão ao método contraceptivo.

## Abstract

Unwanted pregnancy remains a serious public health problem worldwide. An explanation for keeping high rates of unplanned pregnancies is related to the adverse effects caused by most of the available contraceptive methods that lead users to discontinue its use. In recent years, it has been seen an increase in contraceptive options to ensure the most effective methods with higher continuation rates and high levels of patient satisfaction. Among the long-acting contraceptive methods with rapid reversibility, the implant is considered one of the most effective and safest ways. Among the adverse effects associated with the drug are included: changes in the pattern of bleeding, headache, weight gain, acne, breast pain, emotional lability and abdominal pain. Therefore, in our study it was made an update review on possible side effects of contraception, seeking a better counseling by health professionals before insertion in order to ensure better adherence to the method. Studies show that clear advice before starting long duration method as subdermal implant is essential to improve the satisfaction and adherence to contraception.

Estudo realizado no curso de Mestrado em Biotecnologia da Universidade Potiguar (UnP) – Natal (RN), Brasil.

<sup>1</sup>Professora do curso de Enfermagem da UnP; Mestranda em Biotecnologia pela UnP – Natal (RN), Brasil.

<sup>2</sup>Aluno(a) do curso de Medicina da UnP – Natal (RN), Brasil.

<sup>3</sup>Professor Doutor do Departamento de Odontologia e do Mestrado em Biotecnologia da UnP – Natal (RN), Brasil.

<sup>4</sup>Professor Doutor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UnP – Natal (RN), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Ricardo Ney Oliveira Cobucci – Avenida Senador Salgado Filho, 1610 – CEP: 59056-000 – Natal (RN), Brasil – E-mail: drcobucci@gmail.com

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

Apesar da disponibilidade de formas seguras e eficazes de contracepção, a gravidez indesejada continua a ser um grave problema de saúde pública em todo o mundo<sup>1-3</sup> (B), ocorrendo em sua maioria em mulheres que faziam uso de algum método contraceptivo<sup>1</sup> (B). Nos últimos anos, tem se visto um aumento nas opções de contracepção para garantir métodos mais eficazes com maiores taxas de continuação e níveis elevados de satisfação da paciente<sup>1</sup> (B).

Existem diversos sistemas de implantes contraceptivos inovadores em desenvolvimento. Entre os métodos contraceptivos de longa ação e com rápida reversibilidade, o implante é considerado um dos mais eficazes e mais seguros<sup>4,5</sup> (A). As vantagens dele incluem sua elevada eficácia, comodidade, praticidade, poucas contraindicações e retorno imediato da fertilidade<sup>1,6-9</sup> (B,B,B,B,A).

Os implantes contraceptivos subcutâneos foram desenvolvidos pela primeira vez em 1966<sup>6</sup> (B). O primeiro a ser desenvolvido perdeu popularidade quando surgiram relatos sobre sua dificuldade de remoção<sup>6</sup> (B). Atualmente, o implante subdérmico comercialmente disponível é o Implanon<sup>®</sup>, o qual se apresenta como uma única haste de medição de 4 cm que libera 68 µg/dia de etonogestrel<sup>6,10,11</sup> (B,B,A). Esse implante fornece 3 anos de contracepção reversível com alta eficácia (taxa de falha <0,1%)<sup>7,10,11</sup> (B,B,A). Foi desenvolvido a fim de conseguir a completa supressão da ovulação durante o período total de uso<sup>10</sup> (B), fazendo com que haja atrofia do endométrio, além de levar a inibição da penetração do espermatozoide através do colo do útero por espessamento do muco cervical<sup>10</sup> (B).

Apesar das vantagens do implante, um número considerável de pacientes solicita remoção precoce em decorrência de determinados efeitos adversos, reduzindo assim a relação custo-eficácia<sup>1</sup> (B). As razões mais comumente indicadas para interrupção foram os sangramentos frequentes e irregulares<sup>5-7,10,12,13</sup> (A,A,B,B,B,A). A taxa de descontinuação precoce do método foi maior nos primeiros meses dos estudos, seguida de declínio<sup>5,7,8</sup> (A,B,B).

O aconselhamento claro antes de iniciar um método de longa duração como os implantes subdérmicos, além de fornecer as informações necessárias em relação aos seus benefícios e possíveis efeitos colaterais, é imprescindível para melhorar a satisfação e a adesão ao método contraceptivo utilizado<sup>1,4,11</sup> (B,A,A), podendo ter um impacto sobre as taxas de remoção precoce<sup>1,13</sup> (B,A).

Este artigo teve como objetivo atualizar a comunidade científica sobre os principais efeitos adversos relatados por usuárias do implante de etonogestrel em estudos de eficácia.

## Metodologia

Trata-se de um estudo de atualização, no qual foi realizada uma busca nos bancos de dados PubMed, Science Direct, Scope e Google

Acadêmico, usando os seguintes descritores: “*Implant Contraceptive*”, “*Implant Contraception*”, “*Adverse Effects*”, “*Side Effects*”, “*Implanon*” e “*Etonogestrel*”, tendo ocorrido a última consulta em 5 de setembro de 2014. Foram pesquisados ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e artigos de revisão sistemática, que relataram efeitos adversos relacionados ao uso do implante e que foram publicados entre 1999 e 2014. Na primeira busca realizada com os descritores foram encontrados 217 artigos, dentre os quais foram selecionados 76 estudos. Desses, foram selecionados os 20 estudos considerados mais relevantes.

## Resultados

Os resultados obtidos pela revisão evidenciaram aspectos relevantes dos efeitos colaterais associados ao uso do implante subdérmico de etonogestrel. Entre os efeitos mais relatados pelas usuárias, estão as alterações no padrão de sangramento, cefaleia, ganho de peso, acne e labilidade emocional.

### Alterações no padrão de sangramento

Mansour et al.<sup>13</sup> (A), em revisão sistemática, analisando um total de 923 pacientes de 11 ensaios clínicos, descreveram que 33,6% queixaram-se de sangramento infrequente; 22,2% relataram amenorreia; 17,7%, sangramento prolongado; e apenas 6,7% das pacientes apresentaram sangramento frequente.

Em revisão sistemática conduzida por Darney et al.<sup>11</sup> (A), na qual foram incluídas 923 pacientes, foi constatada a interrupção do uso do método antes dos três anos de duração do estudo em 330 pacientes, 105 das quais em decorrência da alteração no padrão do sangramento. Dessas, 67 interrupções foram no primeiro ano de uso.

Casey et al.<sup>2</sup> (B), em estudo observacional com 304 pacientes, observaram que 154 usuárias apresentaram algum efeito adverso. Dessas, 93 relataram alterações no sangramento, apresentando 53,7% de descontinuação do método por esse motivo, sendo 25 pacientes no primeiro ano de uso.

Lakha e Glasier<sup>14</sup> (B), em estudo observacional, com avaliação do uso do implante em 324 mulheres, constataram que das 68 mulheres que interromperam o uso no primeiro ano 42 (62%) pacientes o fizeram por alterações no padrão de sangramento.

Já Grunloh et al.<sup>3</sup> (B), em estudo de coorte com 1.366 usuárias do Implanon<sup>®</sup>, relataram que 94 mulheres descontinuaram o método antes de completar 6 meses de uso, tendo 53,2% destas desistido por alteração no padrão de sangramento.

### Alterações não relacionadas ao padrão de sangramento

#### Cefaleia

Darney et al.<sup>11</sup> (A) avaliaram 942 pacientes, das quais 15,5% apresentaram cefaleia e 1,6% descontinuaram o uso do contra-

ceptivo por tal motivo. No entanto, Hoggart et al.<sup>12</sup> (B), em um estudo observacional com 44 pacientes, observaram que 29,5% das usuárias de Implanon® relataram cefaleia durante o primeiro ano de uso. Já Grunloh et al.<sup>3</sup> (B), em seu estudo com 1.366 pacientes, constataram 94 desistências, sendo 7,5% por cefaleia.

#### Ganho de peso

Darney et al.<sup>11</sup> (A) observaram que 12,0% das pacientes avaliadas apresentaram ganho de peso e, dentre elas, 2,3% interromperam o uso.

Blumenthal et al.<sup>5</sup> (A), em revisão sistemática incluindo 942 pacientes, observaram que o ganho de peso foi frequentemente relacionado à ação da progesterona em 11,8% das pacientes, enquanto 31,0% delas não apresentaram alteração no peso ou apresentaram perda de peso. Por fim, 25,0% apresentaram um aumento de peso entre 0,1 e 2,5 kg, 24,0% aumento de 2,6 a 5,0 kg, 9% entre 5,1 e 7,5 kg e 11% um aumento superior a 7,5 kg.

#### Acne

Darney et al.<sup>11</sup> (A) observaram que 11,8% das usuárias do contraceptivo perceberam mudanças na evolução da acne, destas 1,3% descontinuaram o método. No estudo de Blumenthal et al.<sup>5</sup> (A), com dados de 942 pacientes, 71,0% não apresentaram alterações dermatológicas, enquanto 15,0% obtiveram melhora e 14,0% apresentaram piora do padrão da acne. Urbancsek<sup>15</sup> (A), em sua análise com 184 mulheres com acne preexistente, descreveu que 108 obtiveram melhora clínica significativa e que 10% desse total apresentaram piora da lesão.

#### Labilidade emocional e depressão

Darney et al.<sup>11</sup> (A) observaram que 5,8% das pacientes queixaram-se de labilidade emocional e dentre elas 2,3% descontinuaram o uso prematuramente. Já Grunloh et al.<sup>3</sup> (B) observaram que, entre as 94 usuárias que desistiram do implante, 4,3% o fizeram em decorrência de instabilidade do humor. Flores et al.<sup>6</sup> (B), em seu estudo observacional com 417 mulheres, constataram que 1,5% das participantes interromperam o método por tal razão.

## Discussão

Eventos adversos foram considerados pelos pesquisadores como possível, provável ou definitivamente relacionados ao método contraceptivo por influência da progesterona exógena<sup>11,15,16</sup> (A,A,C). Entre os eventos relacionados com a droga, estão incluídos: alterações no padrão do sangramento, cefaleia, aumento do peso, acne e labilidade emocional<sup>6,10,11,15</sup> (B,B,A,A). Outros efeitos adversos relatados foram mastalgia, dor abdominal, aumento do risco cardiovascular, alterações em exames laboratoriais, alteração no metabolismo da glicose e alteração na pressão arterial. Foi observado que as maiores taxas de

aparecimento dos efeitos adversos ocorreram nos primeiros três meses após a inserção, com queda progressiva até o fim do período de uso<sup>8</sup> (B).

Mudanças no padrão de sangramento menstrual são os efeitos mais relatados em usuárias de implante<sup>7,9,10,13,16</sup> (B,A,B,A,C). Dilbaz, Mansour e Hoggart, em estudos clínicos, relataram que o sangramento menstrual se torna imprevisível e irregular<sup>10,13,17</sup> (B,A,C), podendo ocasionalmente ser mais frequente e/ou prolongado, apresentar um padrão de baixa frequência ou ainda com episódios de amenorreia<sup>7,9,10,13</sup> (B,A,B,A). Alterações como essas foram mais evidentes nos primeiros 90 dias, e foi observado que tais queixas foram menos relatadas nos casos de uso continuado<sup>6,7,9</sup> (B,B,A). Para tanto, o aconselhamento especialmente sobre os efeitos colaterais é um fator-chave para o sucesso desse método<sup>16</sup> (C), uma vez que a alteração do padrão de sangramento é a razão mais comum para a descontinuação do método<sup>3,6,7,9,10,12,15</sup> (B,B,B,A,B,B,A).

Os mecanismos relacionados à alteração no padrão de sangramento não estão bem definidos, mas parece haver uma correlação entre a flutuação da secreção ovariana de estradiol e a exposição contínua de progestágenos nas glândulas endometriais, estroma e vasos. Isso levaria à formação de neovasos fragilizados e mecanismo de reparo defeituoso, tornando propensa a piora do padrão do sangramento nos primeiros meses de uso<sup>13</sup> (A).

Cefaleia é o efeito adverso não menstrual mais comum nas usuárias do implante de progesterona, provavelmente relacionada à ação hormonal<sup>5,18,19</sup> (B,C,A). Apesar da prevalência, a cefaleia é mais aceitável que outros efeitos, não sendo uma razão para a interrupção por motivos não relacionados ao sangramento. Entretanto, Flores et al.<sup>6</sup> (B), em seu ensaio clínico randomizado, mostraram que a cefaleia foi o motivo que mais levou à descontinuação nessas condições.

Apesar de os artigos relatados demonstrarem a cefaleia como um dos principais efeitos adversos apresentados pelas usuárias, em nenhum dos estudos foi utilizado como critério de exclusão apresentar cefaleia previamente ao uso, não sendo possível observar se esse sintoma foi devido ao uso do implante ou não. Além disso, não foram relatadas pelas pacientes as características da cefaleia, como: localização, intensidade e frequência.

O ganho de peso com o uso do método foi mais comumente relatado em mulheres com sobrepeso e obesidade quando comparadas com mulheres de peso normal<sup>1</sup> (B). Esse efeito tem sido um achado consistente em todos os ensaios clínicos analisados com o uso do Implanon®, mas também tem sido relatado em usuárias de métodos contraceptivos não hormonais, sugerindo que outros efeitos podem estar relacionados, como o aumento natural do peso relacionado ao envelhecimento<sup>17</sup>(C). O ganho de peso foi a mais frequente causa de descontinuação entre os efeitos não relacionados a sangramento<sup>5,11,15</sup> (A).

Entretanto, nos estudos analisados não houve critério de exclusão para aquelas pacientes que alteraram o estilo de vida, como dieta e/ou atividade física durante o estudo, não sendo possível observar se o ganho de peso teve influências externas ou deveu-se apenas ao uso do método.

Segundo Flores et al.<sup>6</sup> (B), a acne se destacou por ser um dos efeitos adversos não menstruais mais prevalentes relacionados ao uso do implante, uma vez que a progesterona presente no Implanon<sup>®</sup> possui um perfil fortemente androgênico<sup>18</sup> (C). Embora a acne seja frequentemente mencionada como um evento adverso, há uma tendência de as usuárias com acne preexistente relatarem diminuição ou desaparecimento desta<sup>8,9,15</sup> (B,A,A). Em uma menor proporção, cerca de 10,0% referiram piora. Entre aquelas que não apresentavam essa patologia no início dos estudos, cerca de 10,0 a 16,0% desenvolveram tal efeito<sup>8,9,15</sup> (B,A,A).

Nos estudos, a possibilidade de estratificar a preexistência e o padrão da acne das usuárias foi um ponto positivo para a avaliação da influência do implante em relação ao padrão da acne durante o uso, detectando melhora ou piora.

Labilidade emocional é efeito comumente relatado, porém em geral não é fácil interpretar se está relacionado à utilização do implante, uma vez que em nenhum dos estudos foi utilizado como critério de exclusão a paciente apresentar fatores de risco, tendência importante ou mesmo algum transtorno psiquiátrico prévio. No entanto, há uma tendência de que tais alterações sejam mais frequentes em usuárias de implante do que em mulheres que fazem uso de contraceptivos não hormonais<sup>19</sup> (A). Foi com o aumento de peso a principal causa (dentre os efeitos não relacionados à alteração do padrão de sangramento) de descontinuação do método<sup>5,8,11</sup> (A,B,A). Apesar disso, em metanálise conduzida por Brache et al.<sup>19</sup> (A), foram observadas baixas taxas de interrupção, ocorrendo com mais frequência durante o primeiro ano de uso.

Ma et al.<sup>20</sup> (A), em ensaio clínico no qual se testou a eficácia de um implante biodegradável com levonogestrel, obteve como resultados que, após 24 meses de análise do material inserido *in vivo*, o implante

estava estruturalmente estável na maioria dos animais. Entretanto, 30 meses após implantação, os implantes estavam mais frágeis e quebradiços, sendo totalmente excretados pelo organismo. Em relação ao nível do hormônio, apresentou nível sérico estável nos 2 anos de uso, bem como boa eficácia contraceptiva, não apresentando gravidez durante esse período. Além disso, não foram detectados efeitos colaterais importantes nem mesmo efeitos tóxicos relacionados ao seu uso.

## Considerações finais

No Brasil, o uso do implante subdérmico ainda não está bem difundido em razão de seu alto custo e da presença de efeitos colaterais, quando comparado, por exemplo, ao dispositivo intrauterino de cobre que também é um método de longa duração e alta eficácia. Assim, o desenvolvimento de um implante biodegradável, biocompatível, passível de absorção e com menos reações adversas daria à paciente maior conforto, tornando desnecessário o procedimento cirúrgico para remoção do método.

Estudos realizados em usuárias de implante analisaram efeitos adversos relacionados ao uso. Alterações no padrão de sangramento foram os efeitos colaterais mais comuns e que resultaram na maior parte das remoções do dispositivo. Além disso, o método apresenta alto custo para compra e inserção por meio de procedimento cirúrgico, o que dificulta a opção por ele.

Portanto, o aconselhamento sobre possíveis efeitos adversos do método, sobre sua eficácia e a técnica para sua inserção e remoção pode contribuir para sua maior aceitação e maior adesão das usuárias do implante.

## Leituras suplementares

- Dickerson LM, Diaz VA, Jordan J, Davis E, Chirina S, Goddard JA, et al. Satisfaction, early removal, and side effects associated with long-acting reversible contraception. *Fam Med*. 2013;45(10):701-7.
- Casey PM, Long ME, Marnach ML, Fleming-Harvey J, Drozdowicz LB, Weaver AL. Association of body mass index with removal of etonogestrel subdermal implant. *Contraception*. 2013;87(3):370-4.
- Grunloh DS, Casner T, Secura GM, Peipert JF, Madden T. Characteristics associated with discontinuation of long-acting reversible contraception within the first 6 months of use. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1214-21.
- Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Torloni MR, Araújo FF. Etonogestrel implant in adolescents: evaluation of clinical aspects. *Contraception*. 2011;83(4):336-9.
- Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon®. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(5):29-36.
- Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;90(3):228-33.
- Fisher MA. Implanon: A new contraceptive implant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008;37(3):361-8.
- Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. 2005;71(5):319-26.
- Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanont) and a six capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception*. 1999;60(1):1-8.
- Dilbaz B, Ozdegirmenci O, Caliskan E, Dilbaz S, Haberal A. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *Contraception*. 2010;81(6):510-4.
- Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1646-53.
- Hoggart L, Newton VL, Dickson J. "I think it depends on the body, with mine it didn't work": explaining young women's contraceptive implant removal. *Contraception*. 2013;88(5):636-40.
- Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon® on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(5):13-28.
- Lakha F, Glasier AF. Continuation rates of Implanon® in the UK: data from an observational study in a clinical setting. *Contraception*. 2006;74(4):287-9.
- Urbancsek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon®. *Contraception*. 1998;58(5):1095-155.
- Adams K, Beal MW. Implanon®: A review of the literature with recommendations for clinical management. *J Midwifery Womens Health*. 2009;54(2):142-9.
- Hoggart L, Newton VL. Young women's experiences of side-effects from contraceptive implants: a challenge to bodily control. *Reprod Health Matters*. 2013;21(41):196-204.
- Vigo F, Lubianca JN, Corleta HVE. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. *Femina*. 2011;39:127-37.
- Brache V, Faundes A, Alvarez A, Cocho L. Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials. *Contraception*. 2002;65(1):63-74.
- Ma G, Song C, Sun H, Yang J, Leng X. A biodegradable levonogestrel-releasing implant made of PCL/F68 compound as tested in rats and dogs. *Contraception*. 2006;74(2):141-7.

# Ensaio clínico randomizado: Série Entendendo a Pesquisa Clínica 2

Randomized clinical trials: Series Understanding Clinical Research 2

Marco Aurelio Pinho de Oliveira<sup>1</sup>  
Luis Guillermo Coca Velarde<sup>2</sup>  
Renato Augusto Moreira de Sá<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Ensaio clínico  
Experimentação humana  
Pesquisa  
Técnicas de pesquisa

## Keywords

Clinical trial  
Human experimentation  
Research  
Investigative techniques

## Resumo

Os ensaios clínicos constituem-se numa poderosa ferramenta para a avaliação de intervenções para a saúde. Na avaliação crítica de um ensaio clínico randomizado, devemos considerar o padrão de recrutamento e seleção, e os critérios de inclusão e exclusão. Trabalhos com critérios muito rígidos de inclusão são mais restritivos na generalização das conclusões. Cabe ao leitor decidir se as diferenças entre a população selecionada no estudo e a população que lhe interessa são importantes ou não.

## Abstract

Clinical trials constitute a powerful tool for the evaluation of interventions for health. In a critical analysis of a randomized clinical trial, we must consider the pattern of recruitment and selection, and the inclusion and exclusion criteria. The trials with very strict inclusion criteria are more restrictive in the generalization of the findings. The reader must decide whether the differences between the selected population in the study and the population of interest are important or not.

Estudo realizado na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Professor Adjunto de Ginecologia da UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Professor Associado do Departamento de Estatística da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Professor Associado de Obstetrícia do Departamento Materno-Infantil da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Renato Augusto Moreira de Sá – Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal Fluminense – 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.

O desenho de um estudo pode ser definido como a forma em que se reúnem e comparam pessoas com determinadas características com a finalidade de avaliar a associação entre um fator de risco e uma enfermidade ou entre um tratamento e a evolução desta.

Uma classificação prática é aquela que divide os estudos em dois grandes grupos: experimentais e não experimentais. Os estudos experimentais são sempre analíticos, longitudinais e prospectivos. Dos vários tipos de estudos experimentais, o de uso mais frequente, uma vez que proporciona evidências mais fortes, é o ensaio clínico randomizado (ECR). Diferente dos estudos observacionais em que o pesquisador não interfere na exposição, nesse estudo o pesquisador planeja e intervém ativamente nos fatores que influenciam os indivíduos da amostra. A alocação dos sujeitos de pesquisa pode ser de forma aleatória (randomizada) ou não aleatória. Na sua forma mais simples, os ensaios clínicos são estudos nos quais um grupo de interesse em que se faz uso de uma terapia ou exposição é acompanhado comparando-se com um grupo controle.

Na avaliação de intervenções para a saúde, sejam elas medicamentosas ou não, os ensaios clínicos são de demasiada importância<sup>1</sup>. O primeiro ensaio clínico nos moldes que hoje conhecemos foi publicado no final da década de 1940<sup>2</sup>, quando o estatístico Sir Austin Bradford Hill alocou aleatoriamente pacientes com tuberculose pulmonar em dois grupos: os que receberiam estreptomicina e os que não receberiam o medicamento. Dessa forma, ele pode avaliar, de maneira não viesada, a eficácia desse medicamento. Pese a publicação crescente de ensaios clínicos controlados, alguns aspectos do desenho e da análise ainda são mal compreendidos e interpretados de forma equivocada.

Embora os ECRs sejam o padrão-ouro para determinação de efeito de uma terapêutica, por diversos motivos, seu uso na cirurgia não é tão difundido como nas outras especialidades médicas<sup>3</sup>.

Dentre as principais desvantagens destes estudos, há que se considerar que são laboriosos e custosos, e na cirurgia trazem consigo diversos desafios práticos e metodológicos na sua elaboração e realização. Já dentre as vantagens, a principal, é o fato de que a alocação aleatória neutraliza as prováveis influências dos vieses e fatores de confundimento, além de que podem dar uma descrição completa da experiência emanada pela exposição dos distintos efeitos causais, podendo assim se obter informações de riscos e benefícios. Permitem ainda avaliar o calendário de eventos.

As comparações de intervenções cirúrgicas têm sido realizadas por muitos anos. Várias intervenções cirúrgicas usadas por períodos longos de tempo têm se mostrado ineficazes e sido descartadas após submetidas a esses estudos<sup>4</sup>. A ligadura da artéria mamária interna foi descartada após resultados de dois pequenos ensaios clínicos não terem demonstrado diferença em relação ao placebo.

Mas, surpreendentemente, o número de ensaios clínicos na cirurgia não acompanha o de outras especialidades. Uma revisão encontrou um aumento no número de ensaios clínicos randomizados de 1990 a 2000<sup>5</sup>. No entanto, apenas 3,4% do total de artigos em importantes revistas cirúrgicas foram ensaios clínicos<sup>6</sup>. O contraste com outras áreas pode ser visto por comparações entre auditorias de bases de dados para a prática clínica em medicina interna e diversas especialidades cirúrgicas. Ao considerar que metade das intervenções em medicina interna foi julgada com base em evidências de ensaios clínicos, duas auditorias cirúrgicas relataram um quarto ou menos quando avaliadas evidências cirúrgicas<sup>6,7</sup>.

O principal problema relacionado aos ensaios clínicos na cirurgia e que dificulta sua confecção e realização é a dificuldade no mascaramento. O mascaramento é o processo de retenção da informação sobre as intervenções atribuídas a cada grupo e é um elemento-chave na concepção de ECRs. Quando feito com sucesso, é reconhecido como tendo um papel importante na prevenção da introdução de um viés de informação. O mascaramento, também conhecido como cegamento, pode ser aplicado aos participantes, aos pesquisadores e aos avaliadores dos resultados do estudo. Em ensaios clínicos cirúrgicos, o mascaramento implica um desafio maior do que para terapias medicamentosas. É impossível impedir que o cirurgião saiba qual técnica ele estará usando. Logo, é impossível o mascaramento do médico. Os avaliadores podem, e devem, preferencialmente, ser mascarados quanto aos resultados. No entanto, o mascaramento não ocorre geralmente em intervenções cirúrgicas para nenhum dos participantes do estudo. Isso ocorre em razão do hábito de o paciente retornar ao médico que o operou para o seguimento. O mascaramento dos pacientes pode ser conseguido quando se usa a mesma via para cirurgias diferentes. Isso é mais difícil de se obter quando as vias são diferentes, por exemplo, laparotômica comparada com laparoscópica, e virtualmente impossível quando se compara cirurgia com medicamentos. Apesar de cirurgia como placebo ser teoricamente possível, motivos éticos impedem sua concepção na prática embora haja relatos na literatura<sup>8</sup>.

Ensaio clínicos bem conduzidos são o padrão-ouro entre os estudos para guiarem a nossa prática clínica diária. A elaboração de um ECR visa a um estudo que seja suficientemente grande para que um efeito clínico importante seja estatisticamente significativo, mas não tão grande para que desfechos pouco importantes sejam significativos. Além disso, quando excessivamente grandes, os ECRs podem ser proibitivamente caros<sup>9</sup>. O tamanho da amostra para qualquer estudo é calculado com base na magnitude das probabilidades dos erros tipo I e II que o investigador está disposto a tolerar. Um ponto forte dos ECRs é que a alocação aleatória evita o fator de confundimento por

dispersar igualmente esses fatores entre os grupos de forma paritária. No entanto, existem importantes inconvenientes de um único ECR de grande porte. Primeiro, alguns ECRs são tão rigorosos na sua metodologia que os resultados podem somente servir para essa população estudada (problemas de validade externa ou de generalização). Além disso, os pacientes que participam de ensaios clínicos podem ter uma linha de base de risco para o desfecho de interesse muito maior do que a média dos pacientes da população ou podem ser oriundos de populações muito diferentes. Por exemplo, alguns dos estudos que estudaram a ingestão de cálcio para a prevenção da pré-eclâmpsia (embora com metodologia rigorosa) foram realizados em países com dietas muito diferentes entre si, o que impede conclusões para populações com outras dietas. Isso pode impedir uma generalização dos resultados. Além disso, alguns ensaios clínicos podem não possuir um número suficiente de indivíduos em subgrupos importantes. Uma preocupação final com o ECR é a questão do viés de publicação. O viés de publicação ocorre quando os resultados dos estudos que relatam resultados positivos (com significância estatística) são mais prováveis de serem publicados do que estudos com resultados negativos. Os estudos que relatam resultados significativos podem resultar em um maior número de publicações e também poderão ser publicados em jornais de maior impacto. Isso pode ter impacto na confecção de metanálises que podem não englobar ensaios com resultados desfavoráveis.

Apesar das vantagens inerentes aos ECRs, esse tipo de estudo deve ser reservado para algumas situações, pois costumam ser mais caros e trabalhosos<sup>10</sup>.

1. Ensaios clínicos randomizados devem ser considerados quando:
  - há incerteza sobre o efeito de uma exposição ou tratamento;
  - a exposição pode ser modificada no estudo.
2. Potenciais limitações de ensaios clínicos randomizados incluem:
  - limitada generalização da população em estudo;
  - limitada generalização do ambiente em estudo;
  - Ensaios clínicos randomizados respondem a uma questão de estudo específica.
3. As medidas de magnitude de efeito usuais em ensaios clínicos randomizados são o risco relativo e a diferença de risco.

Em ECRs, um tratamento ou procedimento pode ser comparado a nenhum tratamento, a uma terapêutica semelhante (mesma classe de drogas nos *head-to-head trials*), com um placebo ou a uma norma preexistente de acompanhamento<sup>10</sup>. ECRs são realizados sob condições controladas para garantir que a hipótese do estudo é testada de uma forma reproduzível. Protocolos de ensaios clínicos randomizados muitas vezes

não podem ser repetidos na prática clínica. Além disso, caso a amostra do estudo seja muito selecionada, pode não representar a população geral — nesse caso, a generalização pode ficar comprometida. O ambiente de estudo especializado de um estudo randomizado pode resultar em conclusões válidas internamente, mas os resultados não podem ser generalizados para pacientes com a mesma condição fora do estudo<sup>10</sup>.

Ensaios clínicos randomizados são projetados para responder definitivamente a uma questão específica, concentrando-se estritamente em uma hipótese de pesquisa, isolando o efeito de uma ou de um pequeno número de terapias. Ensaios clínicos randomizados não são projetados para avaliar os mecanismos pelos quais uma terapia pode produzir benefícios ou prejuízos. Costumam ter uma aplicabilidade clínica limitada. Conclusões retiradas de ECRs são limitadas a situações em que a exposição de interesse pode ser modificada em um ambiente de estudo, por exemplo, uso de medicamentos ou mudanças de estilo de vida. Há inúmeras exposições que são altamente relevantes para estudo, mas não podem ser facilmente modificadas, como genes, marcadores séricos, condições socioeconômicas, etc. Ensaios clínicos randomizados são limitados a situações clínicas específicas nas quais a exposição de interesse pode ser facilmente modificada. Também não podem ser usados em situações nas quais a exposição seja reconhecidamente deletéria, por não ser ético. Por exemplo, não podemos fazer com que alguém fume para compararmos com um grupo que não fume por já sabermos dos malefícios do fumo.

A pesquisa de drogas pela indústria envolve ECRs nas suas diferentes fases. Elas são realizadas basicamente em quatro fases<sup>10</sup>:

- Estudos fase I – O primeiro passo no desenvolvimento de uma nova droga é entender se o medicamento é bem tolerado em um pequeno número de pessoas. Embora não seja um ensaio clínico, esses tipos de estudos são referidos como estudos de fase I. Os participantes de estudos de fase I são adultos saudáveis ou pessoas com a doença específica que a droga se destina a tratar. Ocasionalmente, estudos de fase I não podem ser realizados em adultos saudáveis porque a droga tem inaceitáveis efeitos adversos, como agentes quimioterápicos. Estudos de fase I procuram determinar até que dose uma droga pode ser administrada antes de ocorrer toxicidade inaceitável. Esses estudos são iniciados com baixas doses em número limitado de pessoas e, em seguida, aumenta-se a dose gradualmente.
- Estudos de fase II – São projetados para avaliar se um medicamento possui atividade biológica e para determinar sua segurança e tolerabilidade.

- Estudos de fase III/IV – Os estudos de fase III são ensaios clínicos randomizados delineados para avaliar a eficácia e a segurança de uma intervenção. Os resultados dos estudos de fase III são desfechos clínicos, como morte ou sobrevida livre de tumor. As avaliações de segurança ocorrem durante um período mais longo quando comparadas com estudos de fase II. Estudos de fase IV ocorrem após aprovação e avaliam os resultados associados a uma droga ou intervenção na prática clínica com o uso na população geral.

Na avaliação crítica de um ensaio clínico randomizado, devemos fazer algumas perguntas importantes, usando algumas informações já assinaladas anteriormente<sup>11</sup>.

A primeira pergunta que se deve fazer é “Os pacientes selecionados neste estudo são semelhantes aos pacientes que eu trato?”. O trabalho deve dizer claramente quais foram os critérios de inclusão e exclusão (idade, sexo, doenças anteriores, etc.). Trabalhos com critérios muito rígidos de inclusão são mais restritivos na generalização das conclusões (porém são mais específicos). Deve-se mencionar ainda como os pacientes foram selecionados da população geral (“Só entraram os pacientes que procuraram o hospital terciário?”, “São apenas voluntários remunerados?” ou “São os pacientes de uma comunidade carente próxima ao hospital?”). É importante lembrar que só podemos generalizar para as populações semelhantes a do estudo em questão. Cabe ao leitor decidir se as diferenças entre a população selecionada no estudo e a população que lhe interessa são importantes ou não.

Um dos aspectos fundamentais é o evento final de interesse. Muitos trabalhos são até metodologicamente bem montados; porém, estudam variáveis que não são muito úteis clinicamente ou que não representam aquilo que deveriam. Por exemplo, no tratamento da endometriose com uma medicação antiestrogênica, o pesquisador verifica somente uma diminuição estatisticamente significativa do score da AFS (quantifica a extensão da doença) e conclui que o tratamento é eficaz. Porém, o que a endometriose causa é basicamente infertilidade e dor pélvica, e o estudo em questão não avaliou o que realmente interessa (evento final de interesse), ou seja, se a paciente melhorou da dor ou se conseguiu engravidar (não interessa à paciente melhorar somente o score da AFS). Outro exemplo seria uma pesquisa para verificar a eficácia de um novo quimioterápico, tendo como parâmetro apenas a diminuição da massa tumoral (porém, a diminuição do tumor pode não se correlacionar com a sobrevida, variável de interesse para a paciente).

Outro aspecto importante é saber como foi feita a distribuição dos indivíduos entre o grupo tratamento e o grupo controle (ou placebo). Trabalhos que não incluem grupo

controle ou placebo perdem muita credibilidade (correm o risco de mostrar que um tratamento é eficaz quando na verdade não é), pois o placebo pode produzir efeitos (por exemplo, melhora da cefaleia) superiores a 50% (pode inclusive ser melhor que o medicamento estudado!), ou seja, a melhora do paciente pode acontecer não pelo tratamento em questão, mas sim por outros motivos (história natural da doença, aspectos psicológicos, etc.). Algumas vezes, a utilização de um placebo (não tratamento) é inadequada, como no tratamento de uma doença inflamatória pélvica aguda. Nesses casos, o pesquisador pode comparar um novo medicamento usando como grupo controle o tratamento considerado padrão.

O próximo passo a ser verificado é saber como foi feita a randomização entre os grupos tratamento e controle. A randomização implica a distribuição aleatória dos pacientes, de modo que cada caso possa ter a mesma chance de ser alocado nos diferentes grupos. Estudos controlados (i.e., com grupo controle) não randomizados perdem na qualidade da evidência científica, pois, na maioria das vezes, os grupos não são homogêneos (grupos viciados). Por exemplo, em um estudo comparativo entre a cirurgia de Burch laparoscópica *versus* laparotômica, pode acontecer de serem selecionadas para a laparoscopia pacientes mais magras e com queixas mais leves de incontinência urinária de esforço. Desse modo, não se pode comparar esses dois diferentes grupos de pacientes (nesse caso, desfavorece a cirurgia por laparotomia). A randomização acaba ajustando esses fatores conhecidos (idade, peso, grau da doença, etc.), assim como fatores desconhecidos (por exemplo, algum fator genético desconhecido e que possa alterar os resultados). A randomização adequada deve ser feita com números aleatórios gerados por computador (também existem tabelas apropriadas) que são colocados em envelopes lacrados numerados que são abertos imediatamente antes da aplicação do tratamento. Métodos não adequados de randomização (quasi-randomizados) incluem, por exemplo, fazer cirurgia por laparoscopia às segundas e quartas-feiras e por laparotomia às terças e quintas, ou então fazer uma cirurgia por laparoscopia e outra por laparotomia (alternando as vias). Esses métodos propiciam falhas na distribuição aleatória, mesmo que inconscientemente. Por exemplo, o cirurgião (ou quem encaminhou a paciente para a cirurgia e que conhece o esquema do estudo) pode achar a paciente muito obesa para a laparoscopia e subliminarmente (ou propositalmente?) adiar a cirurgia por um dia, coincidindo com a vez da laparotomia. A randomização adequada evita esse tipo de erro na maioria das vezes. Entretanto, a randomização bem feita não garante a homogeneidade dos grupos (principalmente com amostras

pequenas). É de bom tom verificar antes da análise dos dados se houve realmente uma distribuição semelhante dos pacientes (particularmente, das características que influenciam diretamente no resultado, como: estágio da doença, idade, peso, etc.). Grupos não balanceados podem enviesar os resultados.

Deve-se também estar atento quanto a se a mensuração do evento final de interesse foi realizada sob o mascaramento duplo (duplo-cego). Isso implica que nem o paciente nem o profissional que está fazendo a avaliação (por exemplo, verificar o grau de dor no pós-operatório em pacientes que usaram ou não marcaína na ferida operatória) sabe qual tratamento foi aplicado. O médico pode, inconscientemente, não valorizar as queixas das pacientes que pertencem ao grupo do novo tratamento, falseando os resultados. O próprio paciente pode ser simpático a um determinado tipo de tratamento e não informar ao médico todas as queixas que tem. O método duplo-cego tenta eliminar esse potencial tipo de erro. Nem sempre existe a possibilidade de se conduzir um estudo duplo-cego (comparação entre tratamento clínico *versus* cirúrgico), porém não se deve deixar de utilizá-lo quando possível.

Outro aspecto importante é o tempo de seguimento (*follow-up*). Em primeiro lugar, é preciso certificar-se de que o tempo de seguimento foi o suficiente para avaliar o evento final de interesse. Por exemplo, na transecção laparoscópica dos ligamentos uterossacros, com o objetivo de aliviar a dismenorria, o tempo de seguimento deve ser superior a um ano, pois se sabe do número elevado de recidivas após esse período. Outro aspecto relevante é verificar se o percentual de pacientes que abandonaram o seguimento foi semelhante entre os diversos grupos. Taxa de seguimento inferior a 70% praticamente inviabiliza a análise dos dados, pois o abandono pode ter acontecido por efeitos colaterais, ou até pelo óbito decorrentes do tratamento.

Os erros mencionados anteriormente são sistemáticos, diferente dos erros aleatórios, que podem acontecer quando trabalhamos com qualquer amostra. A análise estatística adequada visa identificar se as diferenças obtidas nos resultados foram por conta dos erros aleatórios ou se realmente existe diferença entre os tratamentos aplicados.

## Leituras suplementares

1. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council Investigation. *BMJ*. 1948;2:769-82.
2. Coutinho ESF, Cunha GM. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(2):146-51.
3. Cook J. The challenges faced in the design, conduct and analysis of surgical RCTs. *Trials*. 2009;10:9.
4. Ko CY, Sack J, Chang JT, Fink A. Reporting randomised, controlled trials: where quality of reporting may be improved. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:443-7.
5. Wente MN, Seiler CM, Uhl W, Büchler MW: Perspectives of evidence-based surgery. *Dig Surg*. 2003;20:263-9.
6. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL: Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet*. 1995;364:407-10.
7. Howes N, Chagla L, Thorpe M, McCulloch P. Surgical practice is evidencebased. *Br J Surg*. 1997;84:1220-3.
8. Kenny SE, Shankar KR, Rintula R, Lamont GL, Lloyd DA. Evidence-based surgery: interventions in a regional paediatric surgical unit. *Arch Dis Child*. 1997;76:50-3.
9. Scifres CM, Iams JD, Klebanoff M, Macones GA. Metaanalysisvs large clinical trials: which should guide our management? *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:484.e1-e5.
10. Kestenbaum B. *Epidemiology and Biostatistics: An Introduction to Clinical Research*. Seattle, USA: Springer Science Business Media; 2009.
11. Oliveira MAP, Camara RCM. Entendendo ensaios clínicos randomizados. *Bras J Video-Sur*. 2010;3(4):176-80.

12 a 15 de novembro de 2015



***56° Congresso Brasileiro de  
Ginecologia e Obstetrícia***

**Local:** Centro de Convenções Ulisses Guimarães - Brasília (DF)

**Realização:** SGOB

**Informações:** [www.febrasgo.org.br/56cbgo/](http://www.febrasgo.org.br/56cbgo/)



# Eficácia da progesterona na prevenção do trabalho de parto prematuro gemelar: revisão sistemática

Progesterone efficacy for twin preterm labor prevention: a systematic review

Adila Moura de Alencastro Amorim<sup>1</sup>  
Lohana Ribeiro da Silva<sup>1</sup>  
Luiza Emylce Pelá Rosado<sup>2</sup>

## Palavras-chave

Progesterona  
Nascimento prematuro  
Gêmeos

## Keywords

Progesterone  
Premature birth  
Twins

## Resumo

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados que analisaram a eficácia do uso da progesterona em reduzir o parto pré-termo na gravidez gemelar no período de 1994 até 2014. Segundo critérios pré-estabelecidos, foram incluídos dez artigos, com um total de 3.432 gestantes de gêmeos randomizadas para tratamento com progesterona *versus* placebo ou nenhum tratamento, entre os quais somente um estudo demonstrou algum benefício, mas com amostragem muito pequena. Concluímos, com o presente estudo, que as evidências não comprovam a eficácia da progesterona na prevenção de parto prematuro gemelar, em geral. São necessários estudos com maior número de gestantes gemelares que tenham fatores de risco para parto prematuro, tais como aquelas com colo curto e/ou história de parto prematuro prévio.

## Abstract

The goal of our study was to make a systematic review of randomized controlled trials that analyzed the efficacy of progesterone to reduce preterm birth in twin pregnancies published from 1994 to 2014. According to predetermined criteria, ten studies were included, with a total of 3,432 pregnant woman with twins randomized either to treatment with progesterone *versus* placebo or no treatment, among which only one study showed benefits, but with a very small sample. We conclude, from this study, that there is no evidence that progesterone prevents twin preterm birth, in general. More studies, that focus the use of progesterone in high risk twin pregnancies, such as short cervix or/and preterm birth history, are required.

Estudo realizado no Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/GO) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>1</sup>Médica pela da PUC/GO – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>2</sup>Mestre em Epidemiologia pela Universidade Federal de Goiás (UFGO). Professora Adjunta de Reprodução Humana do Departamento da PUC/GO – Goiânia (GO), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Luiza Emylce Pelá Rosado – Rua 5-A n 130, C-301, Setor Aeroporto – CEP: 74075-210 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: luizahmi@terra.com.br

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

Nos EUA, há dados que mostram um crescimento de 76% da gestação gemelar entre os anos de 1980 e 2011, alcançando uma média de 33,2 partos gemelares/1000 partos<sup>1</sup> (B). A gemelaridade é responsável por cerca de 2 a 4% de todos os nascimentos, sendo que, destes, 50% são prematuros e 9% do total de gestações gemelares ocorrem com menos de 32 semanas de idade gestacional (IG), o que está de acordo com dados nacionais<sup>2-4</sup> (C). O aumento da gemelaridade acompanha o maior percentual de gestações em faixas etárias mais elevadas, nos últimos 30 anos<sup>5</sup> (C). São citados como principais fatores a escolha da mulher em postergar sua primeira gestação e a utilização de drogas indutoras da ovulação, principalmente nos programas de fertilização *in vitro*<sup>6</sup> (B).

As complicações do nascimento prematuro não são limitadas ao período neonatal, como a retinopatia da prematuridade, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, distúrbio respiratório e sepse; elas também podem constituir em morbidades em longo prazo, como desenvolvimento neuropsicológico anormal na primeira infância e baixo rendimento escolar<sup>7,8</sup> (B).

É descrito que a progesterona exerce um importante papel na prevenção do parto prematuro pela manutenção da quiescência uterina na segunda metade da gestação, por meio de mecanismos como: diminuição dos receptores de estrogênio, receptores beta2 e receptores de ocitocina; diminuição do cálcio livre intracelular; inibição da resposta inflamatória e da apoptose na membrana amniótica ou pela inibição da maturação cervical precoce<sup>9,10</sup> (A,B).

A progesterona apresenta meia-vida curta na circulação materna. Quando o corpo lúteo ou o sincitiotrofoblasto são removidos, a curva de desaparecimento do hormônio no sangue materno apresenta dois componentes distintos: o primeiro, com meia-vida média de 6 minutos, e o segundo, com vida média de 95 minutos. Esse fato sugere que a progesterona distribui-se em dois compartimentos no organismo materno. Provavelmente, o primeiro compartimento seja o plasma (do qual o hormônio é rapidamente depurado) e o segundo seja a gordura e/ou tecido intersticial (dos quais a progesterona é removida de maneira mais lenta). A metabolização da progesterona se faz principalmente pelo fígado materno e, no feto, pelas adrenais e pelo fígado<sup>10</sup> (B).

A progesterona pode ser administrada por via oral; vaginal na forma em gel, supositórios, óvulos ou em pessários contendo progesterona micronizada natural; ou então via intramuscular, na forma de um composto denominado

caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona (17P, ou progesterona sintética). Recentes evidências têm mostrado que a suplementação realizada no segundo ou terceiro trimestre de gestação reduz significativamente o risco de parto prematuro em gestações de alto risco, especialmente em mulheres com gestações únicas associadas a colo curto com 23 semanas de gestação, história de parto prematuro prévio, ou ambos<sup>11</sup> (A). Entretanto, o mesmo efeito não pode ser extrapolado para as gestações gemelares<sup>9</sup> (A).

Tendo em vista a escassez de evidências sobre o melhor manejo para redução do trabalho de parto prematuro na gestação gemelar, essa revisão tem o propósito de elucidar se há vantagens na utilização da progesterona com o objetivo de se alcançar um menor percentual de partos prematuros, o que possibilitaria uma conseqüente redução da morbimortalidade neonatal na gestação múltipla.

## Metodologia

Para atingir nosso objetivo foi realizada uma revisão sistemática dos artigos publicados nos últimos vinte anos que analisaram a utilização da progesterona para a prevenção de parto prematuro e/ou melhoria dos resultados perinatais na gestação gemelar. A busca por referências foi realizada por meio de exploração de bancos de dados das seguintes bases: Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline-PubMed), SciELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Central Cochrane, Bireme, *Science Direct*, além de um levantamento das referências dos artigos considerados relevantes. Os seguintes unitermos foram utilizados na pesquisa nas bases já citadas: “progesterone”, “premature birth” e “twins”, e suas respectivas traduções para o português.

Os critérios de inclusão foram: estudos randomizados controlados que utilizaram progestagênio injetável ou progesterona micronizada (oral, óvulos, supositórios ou em pessários) *versus* placebo ou nenhum tratamento, publicados nos últimos 20 anos (1994 a 2014), nos idiomas português, espanhol ou inglês. Não foram incluídos aqueles estudos que não estavam indexados às bases de dados e à biblioteca geral da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO),

Na primeira busca nas bases de dados, foram identificados 26 artigos; dos quais 12 foram encontrados no Pubmed, 1 na Cochrane, 6 na Bireme e 7 no Science Direct. Entre eles, 14 não se referiam ao tema proposto — como, por exemplo, estudo sobre colestase hepática, biometria e peso ao nascimento, níveis séricos de progesterona/ progestagênios e aqueles

que se reportavam ao parto prematuro sem distinção do tipo de gestação (única ou gemelar) —, restando, portanto, 12 artigos. Desses, 8 artigos não atendiam aos critérios de inclusão e foram excluídos. Assim, somente 4 artigos foram incluídos através da busca inicial, como pode ser visto na Figura 1. Além destes, houve a inclusão de mais sete artigos encontrados por meio da leitura de referências julgadas relevantes, sendo que um artigo não foi encontrado, logo, seis artigos se ajustaram aos critérios de inclusão e exclusão acima descritos. Desta forma, incluímos um total de 10 artigos, e através deles chegamos a um somatório de 3.432 gestantes de gêmeos randomizadas.

Os seguintes dados foram utilizados para a descrição e análise dos artigos: país de origem, ano da publicação, alocação dos sujeitos da pesquisa, tratamento duplo-cego, tipo de intervenção, drogas utilizadas, desfechos principais e secundários e resultados estatísticos, dados estes colocados, na maioria, em tabelas.

Foi realizada uma classificação dos estudos incluídos, baseada nos critérios sugeridos no curso de revisão sistemática da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Os estudos foram classificados em categorias A, B, C, D, de acordo com o sigilo da alocação. Foram incluídos somente estudos de categoria A e B<sup>12</sup>.

Segundo normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), pelo fato de ser um artigo de revisão, não houve

necessidade de aplicação desse protocolo ao Comitê de Ética em Pesquisa<sup>13</sup>.

## Resultados e Discussão

Em gestações únicas é observado que injeções intramusculares de 17P aplicadas semanalmente reduzem o risco de parto prematuro em mulheres com parto pré-termo prévio e a utilização da progesterona micronizada atua da mesma forma em mulheres com colo curto demonstrado à ultrassonografia transvaginal (USTV)<sup>11</sup> (A). No entanto, esses achados não têm sido replicados quando se refere às gestações gemelares. Não se sabe ao certo se tal fato seja devido à escassez de evidências sobre o assunto, ou à pouca representatividade dos estudos encontrados até então, pois nem sempre utilizaram amostra com poder suficiente para aplicar tal conhecimento à população de gestantes gemelares geral<sup>14</sup> (B). Até 2007, existia apenas um ensaio clínico randomizado que investigou o efeito do progestagênio no tratamento de gestações gemelares, realizado em 1980 por Hartikainen-Sorri et al.<sup>15</sup>, o qual não observou redução na frequência de parto prematuro entre as gestações gemelares. Entretanto, a amostra foi relativamente pequena, composta por apenas 77 mulheres. Outro ponto digno de nota seria a idade gestacional em que o tratamento foi iniciado, por volta da 28<sup>a</sup> a 33<sup>a</sup> semana, considerado tardio para um possível efeito do medicamento<sup>15</sup> (A).

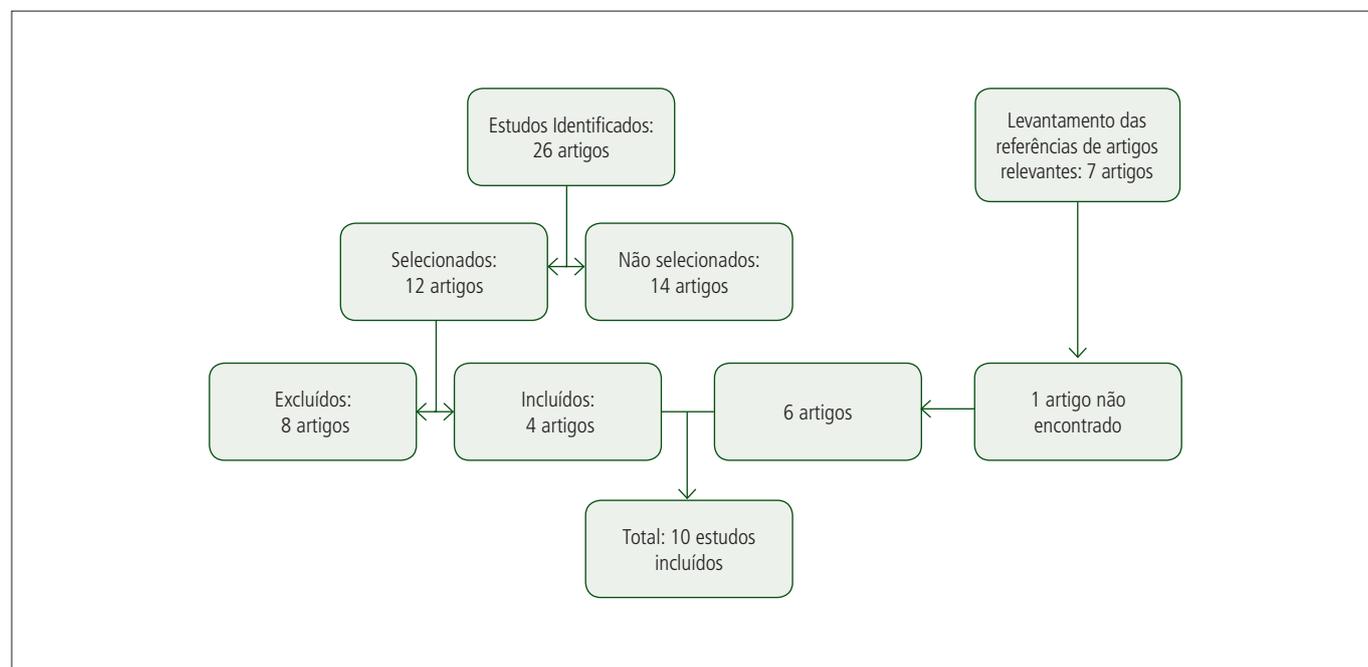


Figura 1 - Identificação e seleção dos estudos

No presente estudo, foram selecionados dez ensaios clínicos randomizados, seguindo os critérios de inclusão previamente descritos. Como é apresentado na Tabela 1, quatro estudos compararam o uso da 17P com o placebo ou nenhum tratamento<sup>16-19</sup> (A). Na Tabela 2, é visto como foram analisados seis estudos que compararam o uso de progesterona tópica em gel, óvulo ou pessário, comparados com placebo<sup>20-25</sup> (A,B,A,A,B,A). Não foi encontrado nenhum estudo que utilizou progesterona via oral no intuito de prevenir o parto prematuro gemelar. Um dos estudos não se

encontrou disponível, seja via biblioteca, internet ou e-mail enviado ao autor.

No estudo de Rouse et al.<sup>16</sup>, o desfecho principal analisado foi a presença de parto ou óbito fetal antes de 35 semanas de IG, não se observando diferença significativa entre os grupos (41.5% 17P *versus* 37.3% placebo; RR=1,1; IC95% 0,9–1,3). Dentre os desfechos secundários também não foi observada significância estatística<sup>16</sup> (A).

Estudo de Combs et al.<sup>17</sup> incluiu gestações gemelares dicorionícas e diamnióticas, não sendo excluídas mulheres

**Tabela 1** - Características e resultados dos ensaios clínicos randomizados envolvendo gestantes de gemelares, que usaram injeções intramusculares de caproato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona

Autor/ ano/ local	Com 17P (n)	Sem 17P/Pb (n)	Intervenção	IG de início e término da intervenção (Se)	Desfecho principal	Resultados com 17P	Resultado sem 17P	Diferença de Risco (IC95%)
Rouse et al., 2007, EUA <sup>16</sup>	327	334	250 mg de 17P <i>versus</i> placebo	16/20–35	Parto ou óbito fetal antes de 35 Se de gestação	41,5%	37,3%	RR=1,1 (0,9–1,3);
Combs et al., 2011, EUA <sup>17</sup>	160	80	250 mg de 17P <i>versus</i> placebo	16/24–34	Morbidade neonatal composta	14,0%	12,0%	OR=1,2 (0,6–2,5)
Lim et al., 2011, Holanda <sup>18</sup>	327	326	250 mg de 17P <i>versus</i> placebo	16/20–36	Eventos adversos neonatais	16,0%	12,0%	OR=1,34 (0,95–1,89)
Senat et al., 2013, França <sup>19</sup>	82	83	1.000 mg de 17P <i>versus</i> nenhuma intervenção	24–31	Tempo de randomização até o parto	45 dias	52 dias	p=0,09*

Pb: placebo; 17P: caproato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona; OR: Odds Ratio; RR: Risco relativo; Se: semanas de gestação; IG: idade gestacional; \*não descreveu OR

**Tabela 2** - Características e resultados dos ensaios clínicos randomizados envolvendo gestantes de gemelares, que usaram progesterona vaginal, em gel, supositório ou por pessário *versus* placebo.

Autor/ ano/ local	Pg (n)	Pb (n)	Intervenção	IG de início e término da intervenção (Se)	Desfecho Principal	Resultado Pg	Resultado Pb	Diferença de Risco (IC95%)
Norman et al., 2009, Reino Unido <sup>21</sup>	250	250	Gel vaginal de Pg 90 mg ou Pb	24–34	Parto ou óbito intrauterino < 34 Se	24,7%	19,4%	OR=1,36 (0,89–2,09)
Cetingoz et al., 2011, Turquia <sup>22</sup>	39	28	Óvulo com 100 mg de Pg micronizada ou Pb	24–34	Parto antes de 37 Se	51,3%	78,6%	OR=3,49 (1,16–10,46) <sup>y</sup>
Rode et al., 2011, Dinamarca e Áustria <sup>23</sup>	334	343	Pessários de Pg 200 mg ou Pb	20/24–34	Parto antes de 34 Se	15,3%	18,5%	OR=0,8 (0,5–1,2)
Serra et al., 2012, Espanha <sup>24</sup>	98 <sup>A</sup>	98 <sup>B</sup>	Pessários de Pg de 200 ou 400 mg ou Pb	20–34	Parto antes de 37 Se	47,4%*	49,0%	p=não significante <sup>#</sup>
Aboulghar et al., 2012, Egito <sup>25</sup>	49	42	Supositório de Pg vaginal 400 mg ou Pb	18/24–37	Parto antes de 34 Se	16,3%	23,8%	OR=0,62 (0,2–1,76)
Wood et al., 2012, Canadá <sup>26</sup>	42	42	gel vaginal de Pg 90 mg ou Pb	16/20–35	Idade gestacional no parto	36Se+3d	36Se+2d	p=0,585 <sup>#</sup>

A: 200 mg; B: 400 mg; Se: semanas de gestação; Pg: progesterona; Pb: Placebo; IG: idade gestacional; \*progesterona 200 mg (44%) e progesterona 400 mg (45,4%); <sup>y</sup>Resultado referente ao placebo; <sup>#</sup>Não descreve OR; d: dias

com histórico de parto prematuro, mulheres que tiveram redução fetal em gestação múltipla, ou aquelas que foram submetidas à cerclagem cervical profilática. O desfecho principal desse estudo foi um conjunto de complicações neonatais, definido como pelo menos um dos seguintes itens: morte perinatal (natimorto, morte neonatal ou aborto), síndrome da angústia respiratória, uso de oxigênio nos primeiros 28 dias de vida, sepse neonatal com hemocultura positiva, hemorragia intraventricular (grau 3 e 4), leucomalácia periventricular, enterocolite necrotizante com necessidade de cirurgia, retinopatia da prematuridade ou asfixia do recém-nascido. O desfecho principal foi semelhante em relação ao grupo que usou 250 mg de 17P semanalmente e o grupo placebo. Não houve diferença significativa em relação à IG média (35,3x35,9). Além disso, também não houve diferença quanto à incidência de parto antes de 37 semanas (71 *versus* 59%) e tão pouco distinção quanto ao resultado primário (14 *versus* 12%)<sup>17</sup> (A).

De forma semelhante ao estudo anterior, no de Lim et al.<sup>18</sup>, a média da idade gestacional no parto foi de 35,4 semanas no grupo 17P e 35,7 semanas no grupo de placebo. Ou seja, o tratamento com 17P não reduziu o parto prematuro. Neste estudo, 81% (n=542) das mulheres realizaram a medida do comprimento cervical e 2,4% (n=13) o apresentou inferior a 25 mm. Na análise deste subgrupo não se demonstrou efeito da 17P em relação à redução do parto prematuro, dados não apresentados em tabela. Em conclusão, este estudo também não confirma que o 17P possa reduzir morbidade neonatal ou nascimento prematuro em gestações múltiplas<sup>18</sup> (A).

Segundo Senat et al.<sup>19</sup>, que, em sua pesquisa, incluiu apenas gestantes gemelares assintomáticas com medida cervical inferior a 25 mm, não se observou diferença estatística entre o uso de 17P e nenhuma intervenção. Entre os desfechos secundários analisados, somente um apresentou diferença significativa, que foi a taxa de parto prematuro antes de 32 semanas de gestação. Esta se apresentou significativamente maior no grupo que utilizou as injeções intramusculares da 17P (29 *versus* 12%; RR=2,41; IC95% 1,18–5,31; p=0,007). Digno de nota, também, foi uma maior tendência de morbidade neonatal no grupo da intervenção. Apesar do estudo não ter apresentado poder suficiente para detectar qualquer diferença significativa entre os resultados neonatais, essa alta morbidade talvez tenha sido devido à maior taxa de prematuridade abaixo de 32 semanas no grupo da intervenção<sup>19</sup> (A). Em relação à dose utilizada de 1.000 mg semanais do progestagênio, os autores supunham

que maiores doses poderiam ser necessárias para inibir o processo patológico de amadurecimento cervical em curso e se apoiaram em estudo que sugeria que a dose utilizada em gestações únicas poderia ser insuficiente para as gemelares, frente ao grande volume de distribuição encontrado nesse tipo de gestação; entretanto, esta hipótese não pode ser confirmada<sup>19,20</sup> (A,B).

Ainda segundo os autores, uma das possíveis explicações para o aumento do parto prematuro no grupo da intervenção seria o efeito contrátil adjuvante do óleo de castor na gestação, substância esta utilizada como veículo na preparação do 17P e nas injeções de placebo. Tem sido reportado aumento importante da contratilidade miometrial em soluções com este veículo, o que pode ter interferido nos resultados obtidos com o uso deste tipo de formulação<sup>26</sup> (B).

Segundo estudo complementar ao de Rouse et al.<sup>16</sup>, ao se analisar a relação entre concentrações de 17P, a IG no parto gemelar e marcadores de trabalho de parto (17 hidroxiprogesterona; progesterona; proteína C reativa – PCR, e o Hormônio liberador de corticotrofina – CRH), foi observado que mulheres com maiores concentrações de 17P tiveram seu parto com idade gestacional mais precoce (p<0,001), concluindo que o uso de 17P poderia ter impacto negativo na idade gestacional do parto gemelar<sup>27</sup> (B).

Os resultados acima nos fazem remeter à reflexão de que, além de não apresentar efeitos positivos em relação ao parto prematuro gemelar e aos seus resultados perinatais, o uso do 17P pode inclusive ser prejudicial aos mesmos (Tabela 1).

Na Tabela 2 observamos os estudos que compararam a progesterona tópica *versus* o placebo. No estudo STOPPIT<sup>21</sup> (n=494), a utilização de 90 mg de progesterona vaginal em gel não apresentou diferença em relação ao placebo, quanto ao resultado principal esperado: 61/247 (24,7%) *versus* 48/247 (19,4%) (OR=1,36; IC95% 0,89–2,09; p=0,16). Além disso, o estudo relata que a resposta ao tratamento não diferiu em relação à corionicidade da gestação (monocoriônica *versus* dicoriônica), apesar de sugerir uma tendência de aumento do trabalho de parto abaixo de 34 semanas nas gestações dicoriônicas em associação com uso de progesterona; porém, sem significância estatística (p=0,056). O autor faz um questionamento acerca da dose empregada, sugerindo que esta pode ter sido insuficiente e propôs à época outros estudos para esclarecer essa hipótese<sup>21</sup> (A).

O estudo de Cetingoz et al.<sup>22</sup> avaliou gestantes de alto-risco para trabalho de parto prematuro (TPP), incluindo gestações únicas e gemelares (n=67). Neste subgrupo, observou-se que o uso de progesterona foi eficaz em prevenir

o trabalho parto prematuro (51,3 *versus* 78,6%;  $p=0,043$ ). Entretanto, este estudo tem como limitação o tamanho da amostra e a metodologia de randomização, que não permitiu equiparar o subgrupo dos gemelares ( $n=39$  *versus*  $n=28$ ), além do fato de não haver diferença entre os grupos, em relação à ocorrência de parto inferior a 34 semanas (10,3% progesterona *versus* 25% placebo;  $p=0,20$ )<sup>22</sup> (B), dados não mostrados em tabela.

No estudo PREDICT<sup>23</sup>, com 677 participantes, além do estudo principal, também foi realizado um estudo secundário que avaliou o efeito da medicação num subgrupo composto por 72 gestantes gemelares de alto risco (10,6%), seja por comprimento cervical menor que 3 cm, TPP prévio abaixo de 34 semanas ou abortamento tardio, registrado em outra publicação<sup>28</sup> (B). A idade gestacional ao parto foi em média de 252 dias no grupo da progesterona e 251 no grupo placebo, não havendo diferença estatística entre os grupos, exceto pelo risco de cesárea de emergência, que foi reduzido no grupo da progesterona (32,8 *versus* 41,7%; OR=0,7; IC95% 0,5–0,9), o que necessitaria maior investigação para ser explicado. Também não foram encontradas diferenças em relação aos desfechos secundários nem quanto aos efeitos colaterais, dados não especificados em tabela<sup>23</sup> (B). Além disso, foi relatada, em concordância com Norman et al.<sup>21</sup>, uma tendência de benefício da progesterona nas gestações monocoriônicas em relação às dicoriônicas, o que requer outros estudos ou meta-análise<sup>21</sup> (A).

Serra et al.<sup>24</sup> incluiu 290 gestantes e comparou dois esquemas de progesterona em pessários contendo 200 e 400 mg da medicação ou placebo. Os pesquisadores mediram rotineiramente o comprimento do colo entre 20 e 24 e com 28 semanas, mas os resultados foram semelhantes entre os três grupos, não se observando redução do parto prematuro. Este estudo relatou maior incidência de colestase intrahepática, com prurido generalizado, entre as mulheres tratadas com a progesterona, com tendência a ser dose dependente (0 *versus* 1 *versus* 5%), porém sem diferença estatística<sup>24</sup> (A). Outros estudos também demonstram aumento de risco de colestase intrahepática em associação com tratamento com progesterona oral durante o segundo e terceiro trimestres de gestação<sup>11</sup> (A).

Assim como o estudo anterior<sup>24</sup>, o ensaio clínico de Aboulghar et al.<sup>25</sup> não teve como intenção analisar somente a gravidez gemelar, mas, dentro de seu estudo, destinou uma pequena parcela da discussão para este assunto. Assim, randomizou 306 mulheres gestantes que realizaram fertilização *in vitro*, das quais 49 do Grupo da Progesterona e 42 do Grupo Placebo

eram grávidas de gêmeos. Não houve uso de progesterona por nenhuma paciente no período anterior à randomização. Em relação ao desfecho principal do estudo, não houve diferença significativa entre os grupos dentro da subanálise para as gestações gemelares (OR=0,86; IC95% 0,36–2,00). Esse resultado encontrado pode ser devido ao insuficiente tamanho da amostra envolvida no estudo ( $n=91$ ), apesar de ser conhecido que o poder estatístico de uma subanálise nos ensaios clínicos é menor do que da análise principal, ou o desfecho primário do estudo<sup>25</sup> (B).

Ainda no grupo de estudos que avaliou a progesterona vaginal, Wood et al.<sup>29</sup> foi um que analisou tal substância em gel comparando com um grupo placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao resultado principal em semanas ( $p=0,585$ ), ainda que, no segundo grupo, 7 participantes (17%) apresentassem história de TPP prévio, em contraste com nenhuma participante do grupo de intervenção. Em relação aos resultados secundários maternos, não houve diferença estatisticamente significativa entre parto abaixo de 35 ou de 37 semanas de IG, apesar de terem ocorrido mais casos no grupo placebo: 31 *versus* 36% e 60 *versus* 64%, respectivamente. Quanto à análise secundária dos resultados dos recém-nascidos, o percentual de neonatos com necessidade de ventilação não foi diferente entre os grupos; entretanto, o tempo de permanência em ventilação assistida, sim: 2 *versus* 1 dia ( $p=0,034$ ), dados não relatados em tabela<sup>29</sup> (A).

Em contraste com os demais estudos acerca do uso da progesterona vaginal, foi visto que Wood et al.<sup>29</sup> optaram por um período de intervenção mais precoce, compatível com o tempo em que as mudanças cervicais ocorrem nas gestações gemelares, entre 16 a 20 semanas de IG. Talvez seja esse um dos motivos que os maiores ensaios clínicos dessa revisão (PREDICT<sup>23</sup> e STOPPIT<sup>21</sup>), não tenham conseguido demonstrar efeitos benéficos da intervenção com progesterona na prevenção do TPP gemelar, apesar do ensaio clínico em questão também não ter mostrado eficácia<sup>29</sup> (A).

Apesar de alguns autores acreditarem que o TPP nas gestações gemelares esteja mais fortemente associado à sobredistensão uterina, com conseqüente maior contratilidade das fibras do miométrio, quando comparada a problemas cervicais, faltam ensaios clínicos randomizados com uma amostragem mais adequada e em gestantes selecionadas, como as que sabidamente apresentam comprimento cervical curto ou história de parto prematuro prévio, em busca de melhores resultados na redução da incidência do parto prematuro nesse tipo de gestação.

Em consonância com nossos resultados, recente meta-análise (n=3.768) de Schuit et al.<sup>30</sup>, que reavaliou os dados individuais das participantes juntamente aos autores principais e incluiu 13 ensaios clínicos randomizados, 1 não publicado, demonstrou que o tratamento da progesterona nas gestações gemelares, em geral (independente da via de administração), não reduziu o risco de parto prematuro ou de resultados perinatais adversos em comparação com o controle. Entretanto, na análise do subgrupo de mulheres com colo curto, ao contrário do que ocorre com a da 17P, a progesterona vaginal teve resultado favorável significativo em relação ao TPP nas mulheres com colo menor ou igual a 25 mm na randomização (p=0,0060); com colo curto com IG abaixo de 24 semanas (p=0,0055) e aquelas com trabalho de parto prematuro prévio (p=0,0013). Neste subgrupo, houve melhoria dos resultados perinatais adversos com progesterona vaginal em comparação com o controle naquelas com colo menor ou igual a 25 mm na randomização (15/56 *versus*

22/60; RR=0,57; IC95% 0,47–0,70; NNT=10) e antes de 24 semanas de gestação (14/52 *versus* 21/56; RR=0,56; IC95% 0,42–0,75; NNT=9,5), sugerindo que pode haver benefício da progesterona vaginal para uma subpopulação de gestantes gemelares de alto risco<sup>30</sup> (A).

## Conclusão

Esta revisão sistemática demonstra que, até o momento, não há evidências científicas que indiquem o uso de progesterona regular em mulheres grávidas de gêmeos com objetivo de evitar o parto prematuro ou reduzir a morbimortalidade neonatal.

Diante da importância do tema, é sugerida a produção de estudos randomizados específicos e com amostragem adequadas, utilizando a progesterona vaginal em mulheres com gestação gemelar de alto risco para parto prematuro com aquelas com colo uterino curto e/ou história de parto prematuro prévio.

## Leituras suplementares

- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJK, Mathews TJ. Births: final data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2013;62(1):1-69.
- Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):156-61.
- Schaaf JM, Mol BW, bu-Hanna A, Ravelli AC. Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007. *BJOG*. 2011;118(10):1196-204.
- DATASUS - SINASC Nascimentos por ocorrência por Unidade da Federação no ano de 2013. [cited 2014 Nov. 02]. Available from: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/pnvuf.def>>
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief*. 2012;1(80):1-8.
- Ananth CV, Joseph KS, Smulian JC. Trends in twin neonatal mortality rates in the United States, 1989 through 1999: influence of birth registration and obstetric intervention. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1313-21.
- Buck GM, Msall ME, Schisterman EF, Lyon NR, Rogers BT. Extreme Prematurity and school outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000;14(4):324-31.
- Veen S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very-low-birthweight infants at five years of age. The Collaborative Project On Preterm and Small for gestational Age Infants (POPS) in the Netherlands. *Lancet*. 1991;338(8758):33-6.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):273-9.
- Andersson S, Minjarez D, Yost NP, Word RA. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2366-74.
- Rode L, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(2):273-283.
- Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Curso de revisão sistemática e metanálise [internet] [cited 2014 Nov. 02]. Available from: <<http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise/conteudo/valida.php>>.
- Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1):83-9.
- Brubaker SG, Gyamfi C. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth in Twin Gestations. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):190-4.
- Hartikainen-Sorri AL, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1980;56(6):692-5.
- Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*. 2007;357(5):454-61.
- Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M; Obstetrix Collaborative Research Network. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):221.e1-8.
- Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, Bernardus RE, Duvekot JJ, Erwich JJ, et al. 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple pregnancies: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):513-20.
- Senat MV, Porcher R, Winer N, Vayssière C, Deruelle P, Capelle M, et al. Prevention of preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):194.e1-8.
- Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology*. 1965;26:393-9.
- Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9680):2034-40.
- Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):423-9.
- Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A; PREDICT Group. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(3):272-80.
- Serra V, Perales A, Meseguer J, Parrilla JJ, Lara C, Bellver J, et al. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG*. 2013;120(1):50-7.

25. Aboulghar MM, Aboulghar MA, Amin YM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI. The use of vaginal natural progesterone for prevention of preterm birth in IVF/ICSI pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(2):133-8.
26. O'Sullivan MD, Hehir MP, O'Brien YM, Morrison JJ.. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate vehicle, castor oil, enhances the contractile effect of oxytocin in human myometrium in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(5):453.e1-4.
27. Caritis SN, Simhan HN, Zhao Y, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, et al. Relationship between 17-hydroxiprogesterone caproate concentrations and gestational age at delivery in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):396.e1-8.
28. Klein K, Rode L, Nicolaides KH, Krampl-Bettelheim E, Tabor A, for the PREDICT Group. Vaginal micronized progesterone and risk of preterm delivery in high-risk twin pregnancies: secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:281-7.
29. Wood S, Ross Su, Tang S, Miller L, Sauve R, Brant R.. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. *J Perinat Med*. 2012;40(6):593-599.
30. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG*. 2014;122(1):27-37.

# Rastreamento mamográfico no câncer de mama

Mammographic screening for breast cancer

Cássio Furtini Haddad<sup>1</sup>

## Palavras-chave

Neoplasias da mama  
Mamografia  
Mortalidade  
Programas de rastreamento

## Keywords

Breast neoplasms  
Mammography  
Mortality  
Mass screening

## Resumo

O câncer de mama permanece como uma doença de elevada mortalidade não só no Brasil, mas em diversos países em todo o mundo. Muitos esforços vêm sendo direcionados para a melhora dos resultados obtidos pelas modalidades terapêuticas (cirurgia, radioterapia e tratamento sistêmico), com o auxílio de estudos genéticos e de biologia tumoral, porém, o diagnóstico precoce continua sendo ferramenta fundamental para a melhora de sobrevida, possibilidade de cura e, conseqüentemente, redução das taxas de mortalidade pela doença. Como método de rastreamento, a mamografia é amplamente utilizada e demonstrou ser um exame capaz de reduzir a mortalidade específica por câncer de mama, constituindo-se na mais importante técnica de imagem para as mamas. Questionamentos sobre os possíveis riscos do rastreamento mamográfico ganharam força nos últimos anos e este artigo objetiva revisar dados sobre os benefícios e riscos do rastreamento, avaliando as reais evidências da atualidade.

## Abstract

Breast cancer remains a disease with high mortality not only in Brazil but also in many countries around the world. Many efforts have been directed to improve the results of therapeutic modalities (surgery, radiotherapy and systemic treatment), with the aid of genetic studies and tumor biology, but early diagnosis remains an essential tool for improving survival, the possibility of cure and consequently reducing mortality rates from the disease. As a screening method, mammography is widely used and proved to be a test that can reduce the specific mortality from breast cancer, constituting the most important imaging technique for the breasts. Questions about the possible risks of mammography screening gained strength in recent years and this article aims to review data of the benefits and risks of screening, assessing the current real evidence.

Estudo realizado no Serviço de Mastologia da Santa Casa de Misericórdia de Lavras – Lavras (MG), Brasil.

<sup>1</sup>Especialista em Mastologia e em Ginecologia e Obstetrícia. Membro do Serviço de Mastologia da Santa Casa de Misericórdia de Lavras – Lavras (MG), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Cássio Furtini Haddad – Rua Doutor João Silva Pena, 71 – Centro – CEP: 37200-000 – Lavras (MG), Brasil – E-mail: cassiohaddad@hotmail.com

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

O câncer de mama (CM) é o tipo de câncer não cutâneo mais comum e a segunda causa de morte por câncer entre mulheres em todo o mundo. Cerca de 40 mil mulheres morrem de CM nos Estados Unidos a cada ano<sup>1</sup>. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou mais de 57.100 novos casos em 2014 e a taxas de mortalidade continuam elevadas<sup>2</sup>. O crescente conhecimento da biologia tumoral e o avanço das modalidades terapêuticas, especialmente o tratamento sistêmico, são essenciais para melhorar o prognóstico do carcinoma mamário, entretanto, o diagnóstico precoce continua a ser fundamental para reduzir as taxas de mortalidade. A idade representa um fator de risco importante para o CM e um dilema envolvendo a questão do rastreamento mamográfico. Nos Estados Unidos, 21% dos casos de CM são diagnosticados em mulheres com menos de 50 anos de idade, afetando quase 49 mil mulheres<sup>3</sup>. Durante décadas, tem havido grande interesse em estratégias de rastreamento que permitam detectar o câncer precocemente, antes que o tumor progrida, reduzindo, assim, sua taxa de mortalidade. Sabemos, atualmente, que um tumor pode levar de 8 a 10 anos para atingir 1 cm de diâmetro, mas que, a partir daí, seu ritmo de multiplicação e crescimento tendem a ser mais acelerados, enfatizando, novamente, a necessidade de detectá-lo precocemente. Diversos estudos têm demonstrado que a mamografia está associada à diminuição da mortalidade por CM, mas esses dados, com o crescente questionamento sobre os riscos do rastreamento mamográfico, têm sido alvo de controvérsias.

Os primeiros ensaios clínicos randomizados controlados que demonstraram haver redução da mortalidade por CM entre as mulheres convidadas para rastreamento com mamografia foram relatados há cerca de 50 anos. O *Health Insurance Plan (HIP) Study* forneceu a primeira evidência sobre o potencial da mamografia para reduzir a taxa de mortalidade. Neste estudo, realizado na década de 1960, cerca de 60 mil mulheres foram randomizadas em dois grupos, um de controle e outro submetido a exames físicos e mamografias. Após 7 anos de seguimento, foi observada uma redução de 30% na taxa de mortalidade no grupo submetido ao rastreamento<sup>4,5</sup> (A). Após esse estudo, a mamografia começou a ser amplamente utilizada para o rastreamento do CM.

Entre mulheres com CM não metastático, o risco de recorrência à distância está estreitamente relacionado ao número de linfonodos axilares acometidos, seguido pelo tamanho do tumor. Além disso, há uma forte correlação entre o tamanho do tumor e a extensão da propagação axilar. Desse modo, o método de rastreamento ideal deve ser um que permita a detecção de um tumor antes que ele se torne suficientemente grande para ser

palpável, reduzindo, assim, o risco de metástase linfonodal e à distância, com consequente aumento da possibilidade de cura.

Nos Estados Unidos, desde que os programas de rastreamento foram introduzidos, a taxa de mortalidade reduziu cerca de 30%. Na Europa, países como a Suécia detectaram uma redução na taxa de mortalidade de 36% em relação à era pré-rastreamento. Vários estudos randomizados têm testado a eficácia da mamografia como método de rastreamento. Uma revisão da Organização Mundial de Saúde, mais de 10 anos atrás, indicou que o rastreio mamográfico pode reduzir a mortalidade por CM em 25%<sup>6</sup> (B). No Brasil, não existe uma política de rastreamento de base populacional. Assim, a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam a mamografia anual para as mulheres a partir dos 40 anos de idade, visando o diagnóstico precoce e a redução da mortalidade<sup>7</sup> (D).

Por outro lado, muitos estudos observacionais demonstraram resultados inconsistentes, variando de nenhum efeito a pequenos benefícios sobre as taxas de mortalidade. Além disso, o rastreamento mamográfico pode estar associado a alguns riscos como a ocorrência de resultados falso-positivos, *overdiagnosis* e tratamentos desnecessários.

Em 2009, a *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) reverteu a sua recomendação anterior de mamografia a cada 1 a 2 anos, com início aos 40 anos, e passou a recomendar mamografia de rotina para rastreamento a cada 2 anos a partir de 50 anos de idade<sup>8</sup> (D). Essa mudança foi consistente com as recomendações de alguns países da Europa, mas não com outras diversas organizações norte-americanas<sup>9-11</sup> (D). Esse fato revitalizou o debate atual sobre a política e a prática da mamografia em todo o mundo.

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto do rastreamento mamográfico para o CM, analisando a real e atual evidência de seus benefícios e riscos.

## Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura através da busca abrangente em bancos de dados (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* – MEDLINE e *Public Medline* – PubMed), pesquisa direta por artigos científicos em periódicos de renome e em buscadores como o Google, no período de setembro a novembro de 2014. Foram utilizados, na busca, os descritores: “*breast neoplasms*”, “*mammography*”, “*mortality*” e “*mass screening*”. Foram pré-selecionados 52 artigos científicos e, após análise qualitativa, 41 foram utilizados na confecção do presente texto. Foram priorizados artigos em idioma inglês, com data de publicação e dados recentes e contendo nível de evidência relevante.

## Discussão

Os programas de rastreamento em todo o mundo divergem quanto à idade de início e a frequência entre os exames. A Tabela 1 mostra alguns dos programas de rastreamento mamográfico existentes para o CM e ilustra essa desuniformidade.

Entre 1960 e 1990, oito grandes e importantes ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliaram a mortalidade por CM associado ao rastreamento mamográfico. O estudo que demonstrou os melhores benefícios do exame de mamografia foi um estudo sueco, denominado *Swedish Two-Count Trial*, no qual uma redução de 31% na taxa de mortalidade foi encontrada no grupo de mulheres que foram submetidas ao rastreamento. Metanálises desses ensaios clínicos demonstraram uma redução de 15 a 20% no risco relativo de morte específica por CM. Apesar das contestações, os ECRs representam os melhores dados disponíveis do ponto de vista científico. Duas metanálises mais recentes desses ensaios analisaram a mortalidade por CM de acordo com grupos etários. Tanto a *Canadian Task Force* quanto a *Cochrane review* encontraram que o risco relativo (RR) para a redução da mortalidade por CM com o rastreamento mamográfico foi de 0,81, com intervalos de confiança de 95% (IC95%) de 0,74–0,88 e 0,74–0,87, respectivamente, com uma média de 11,4 e 13,0 anos de acompanhamento, respectivamente<sup>12,13</sup> (B).

Um recente estudo norueguês comparou o risco de morte por CM entre mulheres convidadas para rastreamento e mulheres não convidadas. Durante 15.193.034 pessoas-anos de observação (1986-2009), a morte por CM ocorreu em 1.175 mulheres convidadas para o rastreio mamográfico e em 8.996 mulheres que não foram convidadas. A razão da taxa de mortalidade associada a ser convidada para o rastreio foi de 0,72 (IC95% 0,64–0,79), indicando um risco 28% menor de morte por CM no grupo rastreado<sup>14</sup> (A).

Em uma revisão abrangente dos estudos europeus, dois (da Dinamarca e Finlândia) que utilizaram a mortalidade baseada em incidência foram identificados como particularmente confiáveis. De acordo com esses estudos, o programa de rastreio mamográfico em Copenhague foi associado a uma redução de 25% na mortalidade por CM e, na Finlândia, uma redução de 24% foi atribuída ao recente programa de rastreio mamográfico adotado<sup>15,16</sup> (A).

Estudos continuaram a ser realizados para demonstrar a reprodutibilidade dos resultados dos ECRs iniciais e para tratar de questões específicas sobre a eficácia do rastreamento em diferentes idades e diferentes intervalos. Análises dos programas de rastreamento têm sido realizadas em vários países. Broeders et al.<sup>17</sup> avaliaram, em uma revisão de estudos observacionais, o impacto do rastreamento mamográfico na mortalidade por CM na Europa. Eles realizaram uma revisão sistemática da literatura baseada em estudos europeus de tendências (n=17), de mortalidade baseada em incidência (n=20) e de caso-controle (n=8). As reduções estimadas de mortalidade por CM variaram de 1 a 9% ao ano, em estudos que relataram taxa de variação anual, e de 28 a 36% naqueles que compararam os períodos pós e pré-rastreamento<sup>17</sup> (B).

Um recente estudo canadense também mostrou redução considerável e significativa na mortalidade por CM com rastreamento mamográfico. O estudo foi desenhado para comparar a taxa de mortalidade de mulheres que participaram de um programa de rastreio organizado com uma estimativa do que teria ocorrido se elas não tivessem participado, com base na avaliação das mulheres da mesma localidade que não fizeram rastreamento. O estudo foi constituído por mulheres que tiveram pelo menos um exame de rastreamento entre as idades de 40 e 79 anos no período entre 01 de janeiro de 1990 e 31 de dezembro de 2009. O grupo rastreado incluiu observações de 2.796.472 mulheres. A participação em um programa de rastreamento foi associada

**Tabela 1** - Recomendações para rastreamento mamográfico

Organização e ano da recomendação	Recomendação
<i>Norwegian Breast Cancer Screening Program</i> (Noruega), 2010	Mamografia a cada 2 anos para mulheres com idade de 47 a 73 anos
<i>US Preventive Services Task Force</i> (Estados Unidos), 2009	Mamografia a cada 2 anos para mulheres com idade de 50 a 74 anos
<i>United Kingdom National Health Service Breast Screening Program</i> (Reino Unido), 2010	Mamografia a cada 3 anos para mulheres com idade de 47 a 73 anos
<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> (Canadá), 2011	Mamografia de rotina para mulheres com idade de 50 a 74 anos
<i>National Cancer Institute</i> (Estados Unidos), 2012	Mamografia a cada 1 ou 2 anos para mulheres com idade ≥40 anos
<i>BreastScreen Australia Program</i> (Austrália), 1996	Mamografia a cada 2 anos para mulheres com idade de 50 a 69 anos
<i>American Cancer Society</i> (Estados Unidos), 2013	Mamografia anual iniciada aos 40 anos de idade
SBM, CBR, FEBRASGO (Brasil), 2012	Mamografia anual entre 40 e 69 anos de idade
National Centre for Screening Monitoring (Itália), 2005	Mamografia a cada 2 anos para mulheres com idade de 50 a 69 anos

SBM: Sociedade Brasileira de Mastologia; CBR: Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem; FEBRASGO: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia.

com taxas de mortalidade por CM 40% menores do que o esperado. O número necessário para participar do rastreamento a fim de prevenir uma única morte por CM, em um período de 10 anos, diminuiu em função da idade, indo de 1.247 para as mulheres com início do rastreamento entre 40 e 49 anos para 498 para aquelas cujo início se deu entre 70 e 79 anos<sup>18</sup> (A).

Não há dúvidas de que tanto a sobrevivência quanto a mortalidade do CM têm melhorado ao longo das últimas décadas, e isso coincide com o período de rastreamento mamográfico organizado em muitos países. Na Austrália, estima-se que o *BreastScreen*, um programa de rastreio de base populacional que oferece a mamografia bienal a uma população-alvo composta por todas as mulheres sem sintomas de CM na idade entre 50 e 69 anos, esteja associado a uma redução da taxa de mortalidade por CM entre 21 e 28%. Um estudo de caso-controle do *BreastScreen South Australia* demonstrou que a realização da mamografia esteve associada a uma redução de 30 a 41% na mortalidade por CM, e outro estudo recente, também de caso-controle, do *BreastScreen Western Australia*, demonstrou uma redução de 52%<sup>19,20</sup> (B).

Nos Estados Unidos, utilizando resultados do *Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network* (CISNET), Hendrick e Helvie<sup>21</sup> desenharam um estudo para estimar o número de mulheres necessárias para serem rastreadas (NNS) para se evitar uma morte por CM e comparar o NNS com o número necessário para serem convidadas (NNI) a um programa de rastreamento para evitar uma morte por CM. Eles concluíram que o NNS é muito menor do que o NNI, baseado em dados dos ECRs. Oitenta e quatro mulheres precisam ser rastreadas anualmente entre 40 e 84 anos para salvar uma vida por CM. Por idade, para mulheres entre 40 e 49 anos submetidas a mamografia anual, os resultados do modelo do CISNET estimam um NNS de 746 (39% do NNI de 1.904 estimado pela USPSTF, com base em dados dos ECRs). Entre 50 e 59 anos, o NNS é 351 (26% do NNI de 1.339 estimado pelo USPSTF); para as mulheres entre 60 e 69 anos, o NNS é 233 (62% do NNI de 377 estimado pelo USPSTF); e para as mulheres entre 70 e 79 anos, o NNS é 377<sup>21</sup> (B).

Como dito, um importante tópico envolvendo as discussões sobre rastreamento é a idade ideal para iniciá-lo. Embora haja consenso estabelecido de que o rastreio mamográfico seja eficiente para mulheres com idade entre 50 e 69 anos, a sua eficácia para mulheres com idade entre 40 e 49 anos ainda é questionada. Sabe-se, entretanto, que a multiplicação das células tumorais ocorre mais rapidamente em mulheres mais jovens, em função de características próprias do tumor nessa faixa etária, o que reforça a necessidade de oferecer um método de diagnóstico precoce também para esse grupo de mulheres. Poucos estu-

dos têm focado a triagem na faixa etária entre 40–49 anos. Um estudo sueco avaliou a mortalidade por CM comparando mulheres convidadas para o serviço de triagem em idade de 40 a 49 anos (grupo de estudo), com mulheres da mesma faixa etária que não foram convidadas (grupo controle). A média de acompanhamento foi de 16 anos. Houve 803 mortes por CM no grupo de estudo e 1.238 mortes no grupo controle. O RR estimado para as mulheres que foram convidadas para o rastreio foi de 0,74 (IC95% 0,66–0,83), mostrando que o rastreamento mamográfico foi eficiente, também, para reduzir a mortalidade em mulheres com idade entre 40 e 49 anos (26% de redução de risco)<sup>22</sup> (B).

Baker et al.<sup>23</sup> avaliaram o programa de rastreio do câncer da mama da Nova Zelândia conforme a faixa etária. A redução do risco relativo de morte por CM no grupo de 40 a 49 anos foi de 15% e no grupo de 50 anos ou mais foi de 22%<sup>23</sup> (B). Eles também concluíram que há benefícios do rastreamento para a faixa etária de 40 e 49 anos, porém em menor grau, em função dos seguintes pontos principais:

- a sensibilidade da mamografia aumenta com a idade. Em uma revisão do programa de rastreamento mamário do *British Columbia* (Canadá), a sensibilidade foi de 76% para as mulheres com idade entre 40 e 49 anos, 85% para aquelas com idade entre 50 e 59 anos, e 90% para aquelas com idade entre 60 e 69 anos<sup>24</sup> (B);
- até 25% de todos os cânceres invasivos não são detectados pela mamografia entre 40 e 49 anos de idade, em comparação com 10% dos casos de cânceres invasivos entre 50 e 59 anos idade<sup>25</sup> (D);
- a história natural do CM entre as mulheres com mais e com menos de 50 anos é diferente. A duração do período em que o câncer é livre de sintomas, mas potencialmente detectável por triagem, é menor em mulheres com idade entre 40 e 49 anos do que para as mulheres com idade entre 50 e 74 anos<sup>23</sup> (B).

Outro estudo recente, na Noruega, mostrou que a incidência anual de CM localizado entre as mulheres com idade entre 50 e 69 anos subiu de 63,9 por 100 mil antes da introdução do rastreamento para 141,2 após a introdução. A conclusão foi que a incidência de CM localizado aumentou significativamente entre as mulheres com idade entre 50 e 69 anos após a introdução do rastreamento mamográfico<sup>26</sup> (A).

Apesar de todas as evidências demonstradas pelos ECRs e por suas metanálises, além de vários outros estudos bem desenhados, muitas contestações foram surgindo em relação aos benefícios de rastreio mamográfico nos últimos anos. Os pontos negativos do rastreamento incluem *overdiagnosis*, resultados falso-positivos e

tratamentos desnecessários. Resultados falso-positivos levantam a suspeita de CM e levam a mais testes, como os de imagem e/ou biópsia adicional, mas não resultam em um diagnóstico de câncer. Evidências recentes do *Breast Cancer Surveillance Consortium* sugerem que o risco cumulativo em 10 anos de pelo menos um resultado falso-positivo é de 61,3% para as mulheres que iniciam o rastreamento com idade de 40 ou 50 anos, e 49,7% para as mulheres com idade entre 66 e 74 anos submetidas à triagem anual<sup>27,28</sup> (B).

A recomendação da USPSTK para realizar triagem bienal a partir de 50 anos de idade foi influenciada, entre outros pontos, pelo fato de que o risco de resultados falso-positivos aumenta quando o rastreamento começa em idade mais jovem ou ocorre anualmente<sup>8</sup> (D). Uma revisão de 23 estudos observacionais concluiu que resultados falso-positivos de mamografia aumentam a ansiedade e angústia relacionada à mamografia e CM, mas não aumentaram os quadros de ansiedade diagnosticada clinicamente nem de depressão. Há, ainda, dados conflitantes sobre a persistência de ansiedade ou sintomas depressivos ao longo do tempo e se as mulheres são mais ou menos propensas a voltar para mamografias subsequentes depois de um resultado falso-positivo<sup>29-32</sup> (B). Cerca de 7,0 a 9,8% das mulheres experimentam biópsias desnecessárias após 10 anos de rastreio anual, representando cerca de 940 casos (IC95% 740–1150) em 10 mil mulheres com 50 anos submetidas à mamografia anual<sup>27,28</sup> (B).

*Overdiagnosis* é a detecção de um tumor através do exame de rastreamento que não se tornaria clinicamente evidente na ausência do rastreio. O *overdiagnosis* pode ocorrer em função de características patológicas indolentes do tumor ou da competição de riscos de mortalidade atribuíveis à idade avançada e comorbidades<sup>33</sup> (B). As estimativas de *overdiagnosis* provenientes de estudos observacionais variam de menos de 5% para mais de 50% devido às diferentes populações, suposições e métodos de medição<sup>33</sup> (B). A estimativa de uma metanálise de 3 ECRs é que a taxa de *overdiagnosis* seja de aproximadamente 19% (entre 10 mil mulheres com 50 anos submetidas à realização de mamografia anual por 10 anos, de 302 casos de casos de carcinoma invasivo ou *in situ*, entre 30 e 137 casos refletiriam *overdiagnosis*)<sup>34</sup> (A). Uma revisão mais recente da literatura sobre *overdiagnosis* em programas de rastreamento europeus encontrou uma taxa variando de 1 a 10% após o ajuste para riscos e viés de tempo<sup>35</sup> (A).

Considerando os dados positivos e negativos, atualmente existe a ideia de que o rastreamento é um balanço entre o benefício de reduzir mortalidade e o risco de *overdiagnosis* e de possível tratamento desnecessário para o CM.

Em outro estudo recente sobre benefícios e riscos da mamografia, Welch e Passow<sup>36</sup> quantificaram esses resultados

para cada mil mulheres rastreadas anualmente por dez anos. Para mulheres de 50 anos que se submetem à mamografia anual por 10 anos, o limite superior da redução da mortalidade foi de 3,2 por mil mulheres e o limite inferior foi de 0,3 por mil. A probabilidade de reavaliação por resultado falso-positivo foi de 490 a 670 por mil, e de biópsia por falso-positivo foi de 70 a 100 por mil. O risco em 10 anos de *overdiagnosis* para uma mulher com rastreamento anual a partir de 50 anos de idade foi de 14 por mil<sup>36</sup> (A).

Sabe-se que o *status* axilar representa um fator prognóstico e preditivo importante, sendo um parâmetro decisivo na indicação ou não de determinadas modalidades terapêuticas. Uma interessante e valiosa revisão de ECRs mostrou que os estudos que reduziram a taxa de CM linfonodo positivo também reduziram a taxa de mortalidade pela doença e que a magnitude da redução da taxa de doença avançada esteve diretamente associada à magnitude da redução da mortalidade<sup>37</sup> (A). Outra revisão sobre os resultados do rastreamento em mulheres com idade entre 40 e 49 na randomização mostrou que os fatores mais preditivos da redução da mortalidade foram as reduções correspondentes dos carcinomas mamários linfonodo positivos e dos tumores medindo 2 cm ou mais<sup>38</sup> (A). Esses dados reforçam o conceito de que diagnosticar o CM precocemente é uma ferramenta fundamental para a melhoria das taxas de mortalidade pela doença.

Miller et al.<sup>39</sup>, em outra relevante publicação sobre o rastreamento mamográfico no Canadá, denominada *Canadian National Breast Screening Study*, mostraram não haver redução de mortalidade por CM em mulheres rastreadas com mamografia quando comparadas ao grupo acompanhado apenas com exame físico periódico, após período de 25 anos de seguimento (RR 0,99; IC95% 0,88–1,12;  $p=0,87$ )<sup>39</sup> (A). A conclusão do estudo, envolvendo mais de 6.300 mulheres com diagnóstico de CM, iniciado em 1980 e finalizado em 2005, de que a mamografia anual não resulta em diminuição de mortalidade específica por CM em mulheres entre 40 e 59 anos em relação à realização do exame físico apenas, apesar de impactante, merece algumas observações. Além da impossibilidade de generalizar esses dados para países que ainda lutam para melhorar seus índices de diagnóstico precoce, o estudo revela benefícios importantes oriundos do rastreamento mamográfico. O tamanho médio do tumor foi significativamente menor no grupo da mamografia em relação ao grupo controle (1,4x2,1 cm;  $p<0,001$ ). A proporção de casos diagnosticados já com acometimento axilar também foi significativamente menor no grupo do rastreamento mamográfico (16,5x34,7%;  $p<0,001$ ). Ademais, a sobrevida em 25 anos foi de 70,6% para mulheres com CM diagnosticado no grupo da mamografia e de 62,8% para mulheres com CM diagnosticado no grupo controle (RR=0,79; IC95% 0,64–0,97;  $p=0,02$ ).

Finalmente, em um dos mais recentes estudos sobre mamografia de rastreamento no CM, foi realizada uma metanálise sobre o risco relativo de CM avançado comparando o grupo rastreado com o grupo controle<sup>40</sup> (A). A redução global de carcinomas mamários estágio II ou mais avançados, envolvendo todos os ensaios, foi de 18% (RR=0,82; IC95% 0,77–0,88;  $p < 0,001$ ). Os efeitos variaram de uma redução de 31% de doença em estágio avançado no estudo sueco *Swedish Two-County Trial* a um aumento de 27% de doença em estágio avançado na combinação dos estudos canadenses. No geral, a metanálise indicou uma redução de 22% na mortalidade por CM associado ao convite para o rastreamento, o que é consistente com outras metanálises de estudos sobre o tema<sup>13,41,42</sup> (A). Os estudos que reduziram doença em estágio avançado em 20% ou mais mostraram uma redução de 28% na mortalidade associada ao convite para o rastreio, o que corresponderia a uma redução de aproximadamente 40% nas mulheres que realmente participaram do rastreamento. Assim, o potencial para detecção precoce em termos de prevenção de mortes por CM foi consideravelmente maior do que o indicado pelas metanálises em geral. Eles concluíram que, nos programas de rastreamento que atingiram um alto impacto em termos de detecção precoce (20% ou mais na redução de doença avançada), seis mortes por CM seriam impedidas por mil mulheres convidadas e oito mortes por CM seriam impedidos por mil mulheres rastreadas. Estima-se que entre 2 e 2,5 vidas são salvas para cada caso de *overdiagnosis*<sup>43</sup> (B).

## Conclusões

O rastreamento do CM envolve controvérsias e, ainda hoje, representa algo desafiador. Novas tecnologias em exames de imagem vêm sendo testadas e, certamente, avanços ainda são necessários. Apesar das contestações, os dados atuais, baseados na maioria dos grandes ECRs e metanálises, são claros em demonstrar que há uma significativa redução no risco de mortalidade por CM com o rastreamento mamográfico. O efeito da detecção precoce na incidência de CM avançado é responsável por boa parte desse substancial efeito sobre a mortalidade nos estudos randomizados. Resultados falso-positivos e *overdiagnosis* devem ser considerados e as mulheres participantes de programas de rastreamento devem ser informadas sobre riscos e benefícios do rastreamento mamográfico. Tais riscos são conhecidos e não negligenciados, entretanto, os benefícios do rastreamento em muito os superam. Estima-se que, atualmente, essa redução de mortalidade em mulheres efetivamente rastreadas seja maior ainda do que a encontrada nos estudos em mulheres convidadas para rastreamento (38 a 48% *versus* 25 a 31%)<sup>17</sup> (B). Em uma era, na qual considerar riscos e benefícios de intervenções médicas é uma crescente normativa, os benefícios de se detectar um CM precocemente devem ser considerados não apenas em termos de redução de mortalidade, mas também em termos de diminuir os riscos das morbidades e agressividade do tratamento e da piora na qualidade de vida após um diagnóstico de CM avançado.

## Leituras suplementares

1. U.S. Department of Health and Human Services. SEER Stat Fact Sheets: breast cancer. [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>>
2. Instituto Nacional do Câncer. Incidência de câncer no Brasil. Mama. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. 2014. [citado em 02 Jan 2015]. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer\\_mama++](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama++)>
3. DeSantis C, MA J, Bryan L, Jemal A. Breast Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):52-62.
4. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. Cancer. 1977;39(Suppl 6):2772-82.
5. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. J Nat Cancer Inst. 1982;69(2):349-55.
6. World Health Organization. IARC handbooks of cancer prevention: handbook 7 – breast cancer screening. North Carolina: IARC press; 2001.
7. Urban LABD, Duarte LD, Santos RD, Canella EO, Schaefer MB, Ferreira CAP, et al. Breast cancer imaging screening. Radiol Bras. 2012;45(6):334-9.
8. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;151(10):716-26.
9. The Norwegian Breast Cancer Screening Programme [Internet]. Cancer Registry of Norway, 2012 [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://www.kreftregisteret.no/en/Cancer-prevention/Breast-Cancer-Screening-Programme/>>
10. American Cancer Society [Internet]. Press Releases: American Cancer Society Responds to Changes to USPSTF Mammography Guidelines, 2009. [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://pressroom.cancer.org/index.php?s=43&item=201>>
11. National Cancer Institute [Internet]. Mammograms, 2012. [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/mammograms>>
12. Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, Peirson L, Gauld M, Liu YY. Breast Cancer Screening. Canadian Task Force on Preventive Health Care. [Internet]. [cited 2015 Jan 02]. Available from: <<http://canadiantaskforce.ca/ctfphc-guidelines/2011-breast-cancer/systematic-review>>
13. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD001877.
14. Weedon-Fekjaer H, Romundstad PR, Vatten LJ. Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. BMJ. 2014;348:g3701.
15. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. BMJ. 2005;330(7485):220.
16. Hakama M, Pukkala E, Heikkilä M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. BMJ. 1997;314(7084):864-7.
17. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. J Med Screen. 2012;19(Suppl 1):14-25.
18. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2014;106(11):dju261.
19. Roder D, Houssami N, Farshid G, Gill G, Luke C, Downey P, et al. Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. Breast Cancer Res Treat. 2008;108(3):409-16.

20. Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(9):1479-88.
21. Hendrick RE, Helvie MA. Mammography screening: a new estimate of number needed to be screen to prevent one breast cancer death. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(3):723-8.
22. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Björneld L, Bordás P, Tabar L, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer.* 2011;117(4):714-22.
23. Baker S, Wall M, Bloomfield A. Breast cancer screening for women aged 40 to 49 years: what does the evidence mean for New Zealand? *N Z Med J.* 2005;118(1221):U1628.
24. Olivotto IA, Kan L, d'Yachkova Y, Burhenne LJ, Hayes M, Hislop TG, et al. Ten years of breast screening in the Screening Mammography program of British Columbia, 1988-97. *J Med Screen.* 2000;7(3):152-9.
25. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Statement: breast cancer screening for women ages 40-49. Washington: National Cancer Institute; 1997.
26. Lousdal ML, Kristiansen IS, Møller B, Støvring H. Trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. *Eur J Public Health.* 2014;24(6):1017-22.
27. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):481-92.
28. Braithwaite D, Zhu W, Hubbard RA, O'Meara ES, Miglioretti DL, Geller B, et al. Screening outcomes in older US women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumor characteristics or false positive rates? *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):334-41.
29. Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med.* 2007;146(7):502-10.
30. Alamo-Junquera D, Murta-Nascimento C, Macià F, Baré M, Galcerán J, Asuncion N, et al. Effect of false-positive results on reattendance at breast cancer screening programmes in Spain. *Eur J Public Health.* 2012;22(3):404-8.
31. Burman ML, Taplin SH, Herta DF, Elmore JG. Effect of false-positive mammograms on interval breast cancer screening in a health maintenance organization. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):1-6.
32. Setz-Pels W, Duijm LE, Coebergh JW, Rutten M, Nederend J, Voogd AC. Re-attendance after false-positive screening mammography: a population-based study in the Netherlands. *Br J Cancer.* 2013;109(8):2044-50.
33. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):831-8.
34. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380(9855):1778-86.
35. Puliti D, Duffy S, Miccenese G, de Koning H, Lyng E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammography screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen.* 2012;19(Suppl 1):42-56.
36. Welch HG, Passow HJ. Quantifying the benefits and harms of screening mammography. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):448-54.
37. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am.* 2004;42(5):793-806.
38. Organizing Committee and Collaborators. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. *Int J Cancer.* 1996;68(6):693-9.
39. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ.* 2014;348:g366.
40. Tabár L, Yen AM, Wu WY, Chen SL, Chiu SY, Fann JC, et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J.* 2015;21(1):13-20.
41. Duffy SW, Yen AMF, Chen THH, Chen SLS, Chiu SYH, Fan JY, et al. Long-term benefits of breast screening. *Breast Cancer Manag.* 2012;1(1):31-8.
42. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet.* 2012;380(9855):1778-86.
43. Lee W, Peters G. Mammographic screening for breast cancer: a review. *J Med Radiat Sci.* 2013;60(1):35-9.



# Esterilização histeroscópica ambulatorial pelo procedimento Essure: *stent* tubário

Outpatient hysteroscopic sterilization by the Essure procedure: stent tubal

Laura Osthoff<sup>1</sup>  
Atila Haddad Crelier<sup>2</sup>  
Fabiano Malzac Franco<sup>2</sup>  
Cristos Pritsivelis<sup>3</sup>  
Carlos Antonio B. Montenegro<sup>4</sup>

## Palavras-chave

Esterilização tubária  
Histeroscopia  
Anticoncepção

## Keywords

Sterilization, tubal  
Histeroscopy  
Contraception

## Resumo

A esterilização cirúrgica é um dos métodos contraceptivos mais populares. Métodos tradicionais de esterilização permanente (por exemplo, ligadura tubária abdominal ou laparoscópica) utilizam a anestesia geral ou regional, necessitando de incisão na parede abdominal ou introdução de trocater, expondo a paciente aos riscos intrínsecos ao procedimento cirúrgico e à obrigatoriedade da recuperação pós-operatória. A *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos aprovou em 2002 o sistema de *stent* tubário Essure. O Essure oclui as trompas estimulando a fibrose tecidual e a subsequente cicatrização. Esse é um artigo de revisão, que tem o objetivo de apresentar esse método aos tocoginecologistas brasileiros, como uma alternativa eficaz e segura para uso na nossa população. O Hospital da Mulher Mariska Ribeiro é atualmente Centro de Referência no Brasil para o Essure já tendo realizado cerca de 1000 procedimentos.

## Abstract

Surgical sterilization is a popular contraceptive method. Traditional methods of permanent sterilization (eg, abdominal or laparoscopic tubal ligation) use general or regional anesthesia, requiring incision in the abdominal wall or introduction of trocars, exposing the patient to the inherent risks of the surgical procedure and the requirement of postoperative recovery. The Food and Drug Administration (FDA) of the United States in 2002 approved the Essure tubal stent system. The Essure occludes the fallopian tubes stimulating tissue fibrosis and subsequent healing. This is a review article, which aims to present this method to Brazilian obstetricians and gynecologists as an effective and safe alternative for use in our population. The Hospital da Mulher Mariska Ribeiro is currently a Reference Center in Brazil for the Essure having already performed about 1000 procedures.

Estudo realizado no Hospital da Mulher Mariska Ribeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Diretora do Hospital da Mulher Mariska Ribeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Médico do Hospital da Mulher Mariska Ribeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Médico da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>4</sup>Diretor Científico do Hospital da Mulher Mariska Ribeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Cristos Pritsivelis – Rua Carvalho Alvim, 475, apto. 401 – CEP: 20510-100 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: cristos.pritsivelis@me.ufrj.br

**Conflito de interesses:** não há

## Introdução

Embora múltiplos métodos estejam disponíveis, a esterilização cirúrgica é um dos mais populares<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos, a esterilização feminina é a segunda na preferência para a prevenção da gravidez, ultrapassada apenas pela anticoncepção oral.

Para mulheres que não desejam mais engravidar, a esterilização é segura e opção eficaz.

Métodos tradicionais de esterilização permanente (por exemplo, ligadura tubária abdominal ou laparoscópica) utilizam a anestesia geral ou regional, expondo a paciente aos riscos intrínsecos ao procedimento cirúrgico e à obrigatoriedade da recuperação pós-operatória. Ademais, ambos os procedimentos necessitam de incisão na parede abdominal e, no caso da laparoscopia, na introdução dos trocarters. De forma alternativa, a esterilização histeroscópica pode ser realizada ambulatorialmente, não havendo incisões abdominais e, além de estar associada à redução de dor no pós-operatório.

A esterilização histeroscópica está avançando em popularidade especialmente porque vem sendo realizada ambulatorialmente, o que a torna custo-efetiva, conveniente e segura. As pacientes podem se beneficiar da não necessidade das visitas hospitalares, exames laboratoriais excessivos, espera de sala operatória, anestesia e custos associados à internação hospitalar.

A revisão a seguir foi baseada no excelente artigo de Hodges e Swaim<sup>1</sup>.

## Mecanismo de ação do stent

O *stent* Essure tem comprimento de 4 cm, e, uma vez posicionado, expande o seu diâmetro em 1,5 a 2,0 mm para se ancorar nas paredes das tubas uterinas. O *stent* tem uma mola interna de aço inoxidável e uma mola externa de Nitinol (níquel-titânio) que se expande na luz das trompas. Em volta da mola interna, existem fibras de tereftalato de polietileno (PET) (Figuras 1 e 2). Essas fibras PET estimulam os tecidos circundantes para o crescimento, que se infiltram no *stent* com o tempo, resultando na oclusão das trompas e esterilização permanente.

## Avaliação pré-operatória

### Seleção da paciente

A seleção da paciente para a esterilização ambulatorial é crítica para o sucesso do procedimento. As razões mais frequentes de falha são dor, má visualização dos óstios tubários e estenose cervical. Para assegurar a esterilização exitosa com

colocação correta do *stent* a paciente deve utilizar método alternativo de contracepção por 3 meses até que a oclusão tubária seja confirmada.

Eis alguns critérios principais para a exclusão de pacientes no procedimento Essure<sup>2</sup>:

- Essure é contraindicado em pacientes incertas a respeito do término da fertilidade, que tiveram apenas um *stent* colocado (incluindo pacientes com oclusão da tuba contralateral e útero unicorno), sofreram ligadura tubária prévia, tiveram gravidez a menos de 6 semanas, apresentam infecção pélvica ativa ou recente;
- Pacientes com medicação imunossupressiva (e.g. corticoesteróide sistêmico ou quimioterapia);
- Anomalias uterinas ou tubárias que dificultam a colocação do Essure.

### Exame da paciente

História e exame físico, especialmente o pélvico. O exame pélvico será focado no tamanho, posição e mobilidade do útero e avaliação da permeabilidade cervical.

### Exames laboratoriais pré-operatórios

Apenas recomendado um teste de gravidez.

### Época do procedimento

O sucesso do procedimento depende da adequada visualização dos óstios tubários e a colocação do *stent* deve ocorrer na fase folicular do ciclo menstrual. Não se recomenda a colocação do *stent* durante a menstruação.

### Pré-medicação

Está indicada medicação anti-inflamatória não-esteróide (AINE), 30 a 60 minutos antes do procedimento, para reduzir o espasmo tubário, e um diazépínico. Vale dizer: 600 mg de ibuprofeno e 10 mg de diazepam.

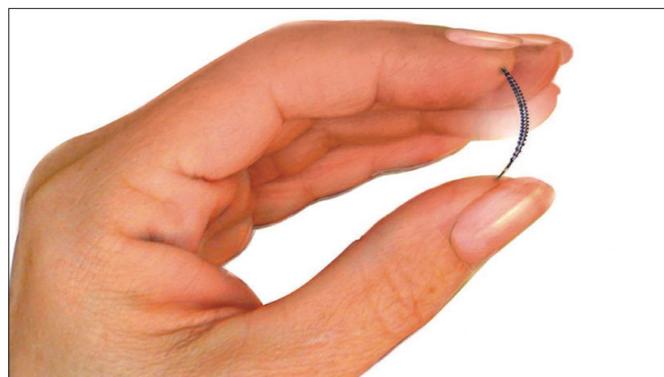


Figura 1 - *Stent* Essure.

**Profilaxia antibiótica**

Não está indicada.

**Procedimento****Meio de distensão**

A solução salina normal é a recomendada para se obter a distensão uterina durante o procedimento Essure.

**Técnica**

Foge ao escopo dessa revisão a descrição pormenorizada da técnica do procedimento Essure (Figuras 3 e 4). O cateter de colocação do *stent* é descartável (Figura 5).

Eis algumas considerações da Bayer<sup>2</sup> sobre o procedimento:

- Realize o procedimento Essure durante o início da fase proliferativa do ciclo menstrual;
- Termine o procedimento se a distensão do déficit de líquido exceder 1.500 cm<sup>3</sup> ou o tempo de exame ultrapassar 20 minutos, assim como se houver suspeita ou sinal de perfuração uterina ou tubária. Nesse caso, agende a paciente para investigação de possíveis complicações da perfuração;

- Uma vez colocado o Essure, não tente a sua remoção; a menos que 18 ou mais molas sejam vistas dentro da cavidade uterina devido ao risco de fratura do *stent*, perfuração da trompa ou outra lesão;
- Não realize o procedimento Essure concomitantemente com a ablação endometrial. Evite a eletrocirurgia do corno uterino ou do segmento proximal da trompa sem a visão adequada do *stent*.

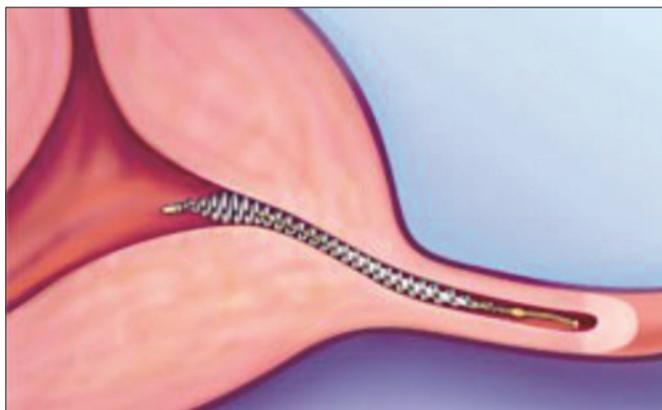


Figura 3 - Colocação do *stent* Essure.

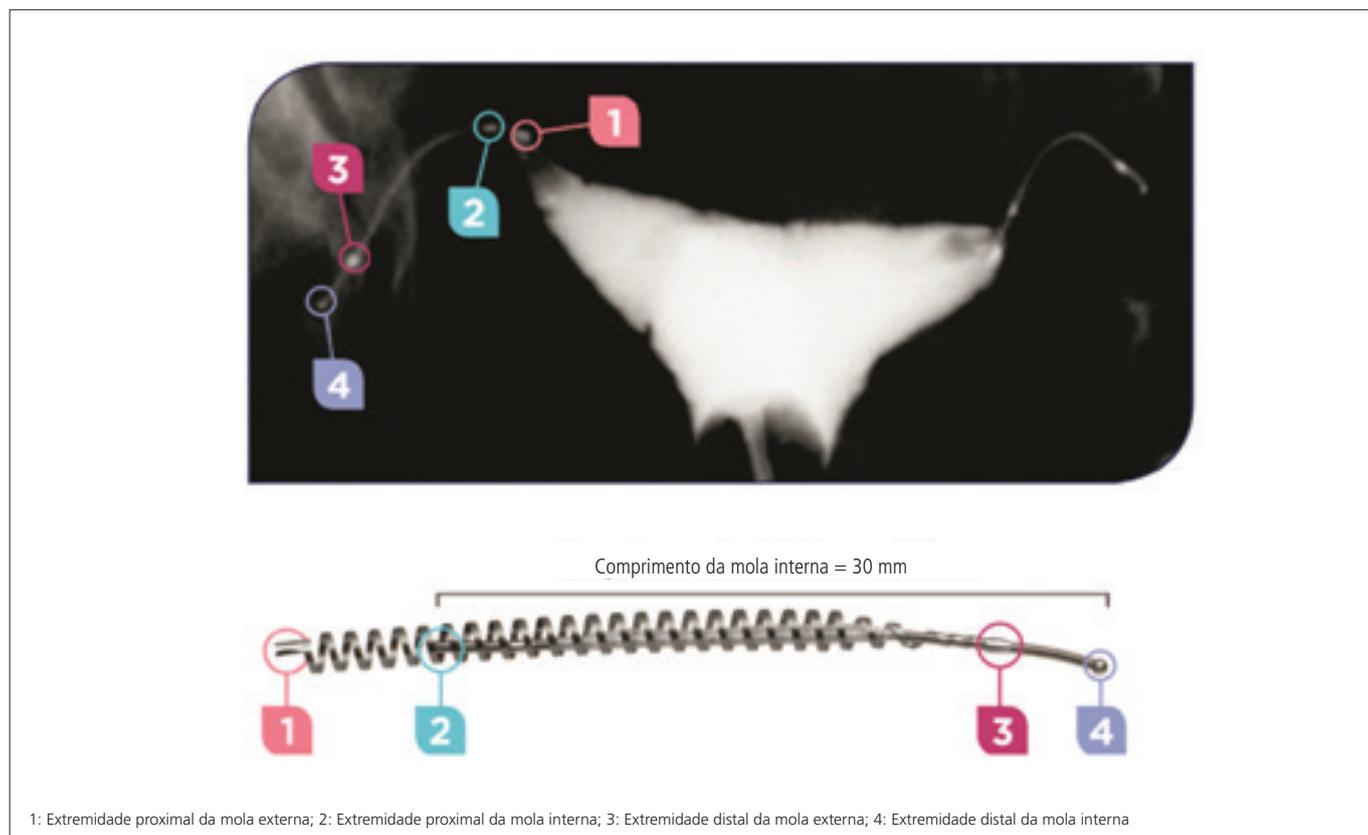


Figura 2 - *Stent* Essure com marcadores radiológicos (Permissão da Bayer, 2014)<sup>2</sup>.

## Complicações e conduta

### Eventos adversos

A maioria das mulheres está apta de desempenhar suas atividades normais dentro de 24 horas<sup>3</sup>. Algumas mulheres apresentam desconforto durante o procedimento até decorrida uma semana. Os efeitos colaterais arrolados são:

- Dor (similar às cólicas menstruais);
- Náusea e vômito;
- Tonteira (síncope vasovagal);
- Sangramento.

As reações adversas mais comuns após a colocação do Essure são as dores abdominais. O procedimento deve ser interrompido se a paciente não puder tolerá-lo.

A incidência de dor pélvica aguda após esterilização histeroscópica com Essure foi de 8.1%, e dor persistente após três

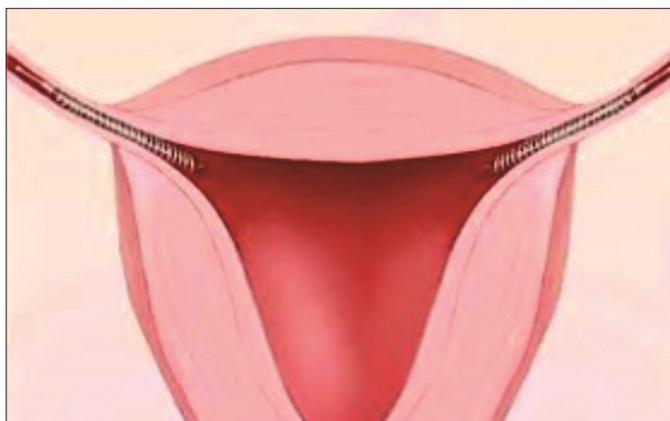


Figura 4 - Ambos os stents colocados.

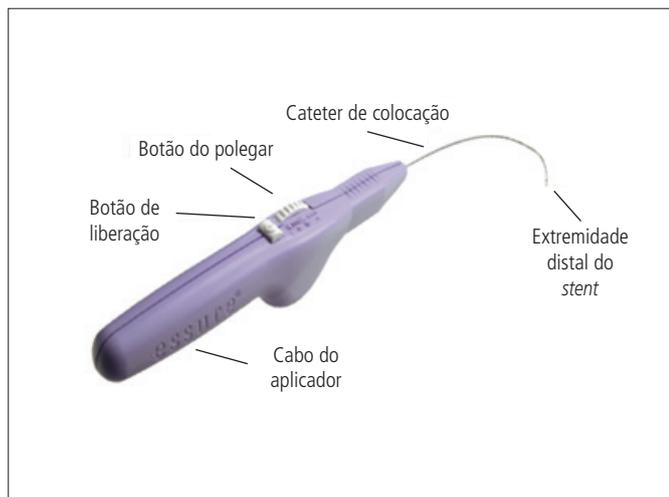


Figura 5 - Sistema de colocação descartável (Bayer, 2014)<sup>2</sup>.

meses do procedimento de 4.2%<sup>4</sup>. Pacientes com diagnóstico prévio de dor pélvica crônica podem ter risco aumentado de desenvolver o sintoma após o procedimento. Cerca de 50% dos casos de dor pélvica após a colocação do Essure é resolvida dentro de três meses.

A dor após a esterilização histeroscópica tem sido relatada por perfuração tubária ou mau posicionamento do dispositivo; entretanto, pode ocorrer também com o posicionamento adequado.

Em conclusão, sugere-se cautela na realização de esterilização histeroscópica em pacientes com dor pélvica crônica.

O conforto da paciente e a sua cooperação são indispensáveis para a segurança e a realização completa do procedimento.

### Síncope vasovagal

Ocorre em cerca de 2% dos procedimentos.

### Hipersensibilidade ao níquel

O stent Essure, como já se disse, tem níquel na sua composição. A hipersensibilidade ao níquel é considerada uma contraindicação. Todavia, a incidência relatada de efeitos adversos relacionados à hipersensibilidade ao níquel é muito baixa (0,01%).

### Conduta na colocação inadequada do stent

As taxas citadas de colocação exitosa do Essure variam entre 88 e 98%.

A taxa de falha na colocação do Essure foi de 6% na primeira tentativa e de 3,3% na segunda<sup>5</sup>. O único fator associado à falha na colocação foi a má visualização dos óstios tubários.

Quando falha a colocação do stent em virtude de dificuldades em acessar ou visualizar a luz tubária é válida uma nova tentativa em uma data futura.

### Perfuração ou migração

A perfuração ou migração do stent são complicações incomuns. A perfuração uterina/tubária ou a migração do stent são facilmente conduzidas pela remoção laparoscópica do dispositivo.

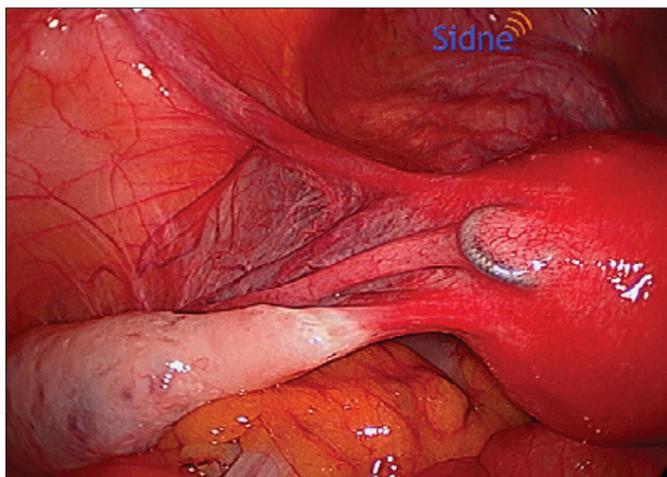
É apresentado o caso de uma mulher 37 anos, com histórico de quatro gestações prévias, e dois filhos, que tinha dor pélvica crônica a um ano<sup>6</sup>. A dor ocorreu após esterilização histeroscópica por Essure realizada sem aparentes complicações.

No momento da laparoscopia, a mola do Essure foi identificada, tendo perfurado a tuba esquerda e aparecendo como mola subserosa elíptica sobreposta a essa tuba na junção do ligamento útero-tubário (Figura 6).

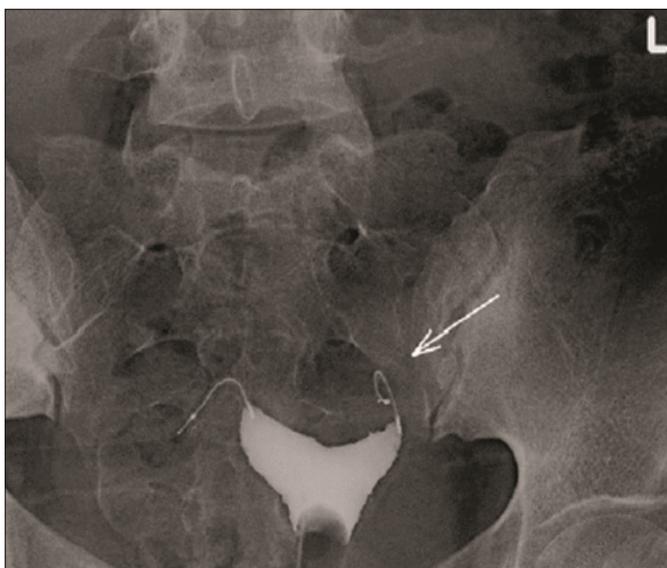
A dor localizada no quadrante inferior esquerdo, que se iniciou após a colocação do Essure esteve, portanto, relacionada à perfuração da trompa (Figura 7).

### Confirmação pós-procedimento

A *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda a histerossalpingografia para confirmar a oclusão bilateral após o procedimento Essure. A histerossalpingografia deve ser realizada três meses após a colocação, porque a cicatrização e a oclusão devem ser esperadas estar completas por essa época (Figura 8).



**Figura 6** - A laparoscopia mostrou que o Essure perfurou a região cornual acima da tuba esquerda atingindo a serosa.



**Figura 7** - A histerossalpingografia demonstra oclusão tubária bilateral embora com o stent esquerdo localizado em topografia anormal.

### Ultrassonografia

Após decorridos três meses da colocação do dispositivo Essure, a prática habitual é a realização de histerossalpingografia para observar a oclusão tubária e a localização do *stent*<sup>7</sup>.

A abordagem por ultrassonografia junto com a histerossalpingografia e radiografias pélvicas foram idealizadas com o objetivo de avaliar se o ultrassom seria capaz de detectar com segurança a posição do *stent*.

Na prática, foi considerado importante simplificar o acompanhamento do posicionamento do dispositivo sem comprometer a acurácia. O *stent* Essure é ecogênico suficiente para ser facilmente detectado pela ultrassonografia.

Em 100% das ultrassonografias, todos os dispositivos foram visualizados sem dificuldade. Em 98% dos casos, ambos os dispositivos apareceram estar devidamente posicionados. Todas as histerossalpingografias confirmaram oclusão tubária bilateral e localização adequada do *stent*; e a ultrassonografia realizada poucos dias após também confirmou o seu correto posicionamento.

Uma simples ultrassonografia transvaginal realizada ambulatorialmente três meses após a inserção do dispositivo por histeroscopia foi considerada aceitável, confiável e precisa para a localização do *stent*, além de ter custo mais baixo do que a radiografia pélvica (Figura 9).

Foi demonstrado recentemente que a inserção bilateral do dispositivo pode ser atingida em 98% dos casos. A histerossalpingografia pode ser indicada em menos de 5% quando a colocação é insatisfatória.

Um teste para confirmar a oclusão tubária com *stent* inserido corretamente poderá ser considerado como não necessário no futuro.

A ultrassonografia convencional 2D ou 3D mostrou adequado posicionamento das molas, incluindo a tuba proximal em 84% das mulheres; 10% requereram histerossalpingografia para mostrar



**Figura 8** - Oclusão bilateral satisfatória (Bayer, 2014)<sup>2</sup>.

adequado posicionamento<sup>8</sup>. A ultrassonografia transvaginal é um método aceitável para avaliar a localização do *stent* Essure três meses após o procedimento, reduzindo a necessidade da histerossalpingografia e da radiografia pélvica. A histerossalpingografia está indicada, após três meses da colocação do Essure, quando o procedimento for considerado insatisfatório. Nas pacientes nas quais a ultrassonografia não consegue confirmar satisfatoriamente a localização do Essure, uma radiografia pélvica complementar pode ser realizada<sup>9</sup>.

## Resultados

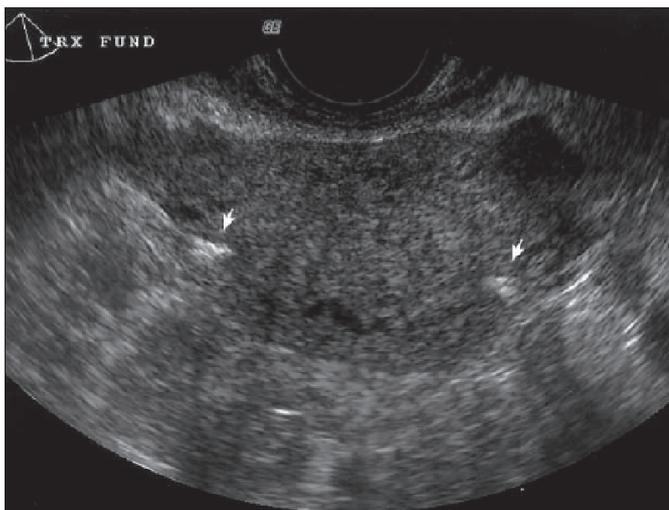
A satisfação da paciente após a esterilização histeroscópica é elevada em termos de colocação do *stent* e eficácia contraceptiva. A colocação adequada bilateral do Essure varia aproximadamente entre 88 e 98%.

### Eficácia

A empresa Conceptus Inc. relata que, em mulheres nas quais a oclusão tubária foi confirmada, a eficácia do sistema *stent* Essure para a prevenção da gravidez em 5 anos é de 99,83%. A maioria das falhas ocorre antes da oclusão tubária confirmatória.

### Custos

Após cuidadosa avaliação, parece que o procedimento Essure apresenta custo mais baixo que a ligadura tubária laparoscópica<sup>10,11</sup>. Devido ao custo do *stent* ser alto, a não utilização de sala operatória possibilita a este procedimento uma opção financeiramente vantajosa.



**Figura 9** - *Stent* Essure bilateralmente ecogênico ao ultrassom.

A incidência relatada de hipersensibilidade ao níquel incorporado ao *stent* Essure é extremamente pequena (0,01%), de tal forma que, em 2011, a contraindicação de sensibilidade ao níquel foi removida das instruções para o uso do Essure.

Um dos maiores benefícios da esterilização histeroscópica é o fato de que ela pode ser realizada ambulatorialmente e não requerer entrada na cavidade peritoneal. Por essa razão, a morbidade maior, associada com a anestesia geral e a cirurgia abdominal, pode ser evitada. Isso é particularmente atraente para pacientes coexistindo com desordens médicas, obesidade ou aderências intra-abdominais.

## Permissão legal

A esterilização cirúrgica está regulamentada pela Lei do Planejamento Familiar, de dezembro de 1996<sup>12</sup>:

“Art. 10. Somente é permitida a esterilização voluntária nas seguintes situações:

- I. em homens e mulheres com capacidade civil plena e maiores de 25 anos de idade, ou, pelo menos, com dois filhos vivos.
- II. risco à vida ou à saúde da mulher ou do futuro conceito, testemunhado em relatório escrito e assinado por dois médicos.

§ 2º É vedada a esterilização cirúrgica em mulher durante os períodos de parto ou aborto, exceto nos casos de comprovada necessidade, por cesarianas sucessivas anteriores.”

## Essure – experiência asiática

Não houve efeitos adversos ou complicações com a utilização do *stent* Essure<sup>13</sup>. Nenhuma gravidez foi relatada nessa casuística até a data de publicação deste artigo. Uma redução significativa de posicionamento inadequado com *stent* Essure (20% *versus* 4,0%;  $p=0,021$ ) e média de tempo operatório (27,3 *versus* 19,6 minutos;  $p=0,0006$ ) foi encontrada nas pacientes que foram pré-medicadas com analgésicos e antiespasmódicos.

O Essure é seguro e adequado para asiáticos. Seu posicionamento inadequado pode ser melhorado com medicação antiespasmódica e analgésicos.

## Histeroscopia versus laparoscopia

Foram realizadas, nos hospitais da França, 39.169 esterilizações por Essure e 70.108 por ligaduras tubárias<sup>14</sup>.

Após a esterilização, pacientes submetidas ao Essure engravidaram com uma taxa significativamente inferior à da ligadura tubária laparoscópica, respectivamente, 0,36 e 0,46%.

Este estudo em toda França sobre esterilização tubária demonstra que o Essure foi associado a taxas mais baixas de gravidez que a ligadura tubária.

Mais de 15% das mulheres em idade fértil utilizam a ligadura tubária como método de controle da natalidade. A ligadura tubária laparoscópica foi método de referência longamente utilizado. Desde 2000, entretanto, procedimentos histeroscópicos têm se tornado uma alternativa. De 2002 a 2011, a Conceptus Inc. distribuiu 610.483 kits de Essure.

Entre as muitas vantagens estão: ausência de incisão, alto sucesso de colocação bilateral, opção de se evitar anestesia e internação, baixo nível de dor e de risco do procedimento. A Alta Autoridade de Saúde (HAS) da França recentemente recomendou que o Essure seja utilizado como primeira linha de controle permanente da natalidade em mulheres acima de 40 anos.

O estudo confirma que a técnica de esterilização histeroscópica com o dispositivo implantado dentro da trompa previne a gravidez mais efetivamente que a laqueadura videolaparoscópica, apesar da baixa fecundidade, pela idade média desta população, prejudicar essa avaliação.

Neste artigo, complicações associadas ao procedimento histeroscópico parecem raras e menores. Os possíveis efeitos adversos possuem duas fontes potenciais. A primeira é relacionada à abordagem histeroscópica, embora a utilização de solução salina (soro fisiológico) junto com o tempo operatório curto diminua o potencial de morbidade. A segunda é a colocação técnica específica do Essure, sendo o principal risco de complicação a perfuração uterina com migração abdominal do *stent* associado à dor persistente e/ou sangramento. Isto pode ocorrer em cerca de 1 a 2% dos procedimentos. Entretanto, nenhuma destas complicações esteve associada a período prolongado de complicações médicas ou sérias sequelas, exceto em dois casos que houve obstrução intestinal por perfuração tubária não identificada.

Por outro lado, as complicações da laparoscopia, apesar de raras, são graves e incluem lesão de órgãos ou vasculares e problemas oriundos de anestesia geral.

A baixa taxa de gravidez utilizando a inserção de dispositivos tubários justifica o desenvolvimento desta técnica e sua preferência por organizações de saúde.

A taxa global do posicionamento bilateral do *stent* de Essure foi de 81%<sup>15</sup>. A taxa de satisfação com Essure foi de 94

versus 80% da ligadura laparoscópica. Apenas 11% do grupo das pacientes submetidas ao Essure tiveram complicações pós-operatórias imediatas comparadas com 27% do grupo da laparoscopia.

O estudo demonstra que o Essure pode ser realizado na maioria dos casos e, quando tem sucesso, é associado a satisfação maior global das pacientes do que a esterilização laparoscópica. Mulheres ficam menos tempo no hospital, têm melhor tolerância ao procedimento e menos dor grave pós-operatória. Entretanto, o *stent* não é colocado bilateralmente em todos os casos e algumas mulheres não toleram o procedimento quando acordadas.

## Experiência americana e as recomendações do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) – 2013

A técnica do Essure foi aprovada pelo FDA dos Estados Unidos, em 2002. Nesse país, a histeroscopia é realizada através de solução salina normal como meio de distensão e está aprovada para seis semanas do pós-parto.

A técnica de oclusão histeroscópica, seguida pela histerossalpingografia confirmatória, apresenta eficácia no mínimo igual, se não superior, à oclusão tubária por laparoscopia ou por minilaparotomia.

É recomendado o uso de um método alternativo de anticoncepção por no mínimo três meses após a colocação, até que a histerossalpingografia confirmatória indique a oclusão tubária exitosa<sup>16</sup>.

A taxa de gravidez com o Essure foi de 1,64 por 1.000 procedimentos em 5 anos. A taxa de gravidez ectópica foi nula. A maioria das falhas se deve à falta de aderência da paciente a um método alternativo contraceptivo até que a oclusão tubária tenha ocorrido e confirmada pela histerossalpingografia.

As complicações da esterilização histeroscópica incluem a perfuração tubária, a colocação imprópria do *stent* e a sua expulsão. Em uma análise retrospectiva, 98,5% das pacientes tiveram a colocação correta do *stent*, e a taxa global de complicações foi de 2,7%. Nenhuma paciente teve complicação grave que tenha requerido mais de 2 horas de observação.

## Projeto essure-mariska

O Hospital da Mulher Mariska Ribeiro é, atualmente, Centro de Referência no Brasil para o Essure, já tendo realizado cerca de 530 procedimentos.

## Leituras suplementares

---

1. Hodges KR, Swaim LS. Hysteroscopic sterilization in the office setting. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(4):671-85.
2. Essure® Clinical Resource. Physician Training Manual. Bayer, 2014. [cited 2015 May 5]. Available from: <[http://www.hcp.essure-us.com/assets/pdf/250-40-0001-14a\\_clinical-resource\\_digital-use\\_final.pdf](http://www.hcp.essure-us.com/assets/pdf/250-40-0001-14a_clinical-resource_digital-use_final.pdf)>
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. FAQ 180. Hysteroscopic sterilization, 2013. [cited 2015 May 5]. Available from: <<http://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq180.pdf>>
4. Yunker AC, Ritch JMB, Robinson EF, Golish CT. Incidence and risk factors for chronic pelvic pain after hysteroscopic sterilization. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(3):390-4.
5. Panel P, Grosdemouge I. Predictive factors of Essure® implant placement failure: prospective multicenter study of 495 patients. *Fertil Steril.* 2010;93(1):29-34.
6. Moawad N, Mansuria S. Essure perforation and chronic pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(3):285-6.
7. Kerin JF, Levy BS. Ultrasound: an effective method for localization of the echogenic Essure sterilization micro-insert: correlation with radiologic evaluations. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(1):50-4.
8. Thiel JA, Suchet IB, Lortie K. Confirmation of Essure® microinsert tubal coil placement with conventional and volume-contrast imaging three-dimensional ultrasound. *Fertil Steril.* 2005;84(2):504-8.
9. Veersema S, Vleugels MPH, Timmermans A, Brölmann HAM. Follow-up of successful bilateral placement of Essure® microinserters with ultrasound. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1733-6.
10. Levi MD, Chudnoff SG. Office hysteroscopic sterilization compared with laparoscopic sterilization: a critical cost analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(4):318-22.
11. Hopkins MR, Creedon DJ, Wagie AE, Williams AR, Famuyide AO. Retrospective cost analysis comparing Essure hysteroscopic sterilization and laparoscopic bilateral tubal coagulation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(1):97-102.
12. BRASIL. Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996. Regula o § 7º do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar, estabelece penalidades e dá outras providências.
13. Chern B, Siow A. Initial Asian experience in hysteroscopic sterilization using the Essure permanent birth control. *BJOG.* 2005;112(9):1322-7.
14. Fernandez H, Legendre G, Blein C, Lamarsalle L, Panel P. Tubal sterilization: pregnancy rates after hysteroscopic versus laparoscopic sterilization in France, 2006-2010. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol.* 2014;180:133-7.
15. Duffy S, Marsh F, Rogerson L, Hudson H, Cooper K, Jack S, et al. Female sterilization: a cohort controlled comparative study of ESSURE versus laparoscopic sterilization. *BJOG.* 2005;112(11):1522-8.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 133: Benefits and risks of sterilization. *Obstet Gynecol.* 2013;121(2 Pt 1):392-404.

# Biologia molecular no carcinoma de endométrio: uma revisão

Molecular biology in endometrial carcinoma: a review

Márcia Appel<sup>1</sup>  
Tiago Selbach<sup>2</sup>

## Palavras-chave

Neoplasias do endométrio  
Carcinoma do endométrio  
Marcadores genéticos  
Genes p53  
Genes p16

## Keywords

Endometrial neoplasms  
Endometrial carcinoma  
Genetic markers  
Genes, p53  
Genes, p16

## Resumo

Este artigo objetivou oferecer uma visão atual do papel dos marcadores gênicos no carcinoma de endométrio. Os principais genes descritos são o TP53, o Bcl-2, o c-erbB2 e o p16. Nos últimos anos, com a ampliação do conhecimento na área de biologia molecular, tem sido sugerido que os marcadores biológicos possam ser tão ou mais importantes do que os fatores prognósticos convencionais.

## Abstract

The main of this study is offer the present situation of genic markers in endometrial carcinoma. The principal genes have been described are TP53, Bcl-2, c-erbB2 and p16. In the last few years, thanks to improvements in molecular biology, some biological markers have been suggested to be as important as or more important than conventional prognostic factors.

Estudo realizado no Serviço de Oncologia Genital, vinculado ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>1</sup>Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Médica da Unidade de Oncologia Genital do HCPA. Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>2</sup>Médico Ginecologista Contratado do HCPA. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Márcia Appel – Rua Comendador Caminha, 128/501 – CEP: 90430-030 – Porto Alegre (RS), Brasil – E-mail: marciaappel@terra.com.br

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

O carcinoma de endométrio é uma das neoplasias ginecológicas mais comuns. No Brasil, calcula-se que o carcinoma endometrial seja responsável por 3% de todas as neoplasias diagnosticadas na mulher, colocando-se atrás dos tumores de pele, mama, colo uterino, cólon e estômago<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos é a neoplasia genital mais prevalente<sup>2</sup>.

A neoplasia endometrial afeta principalmente pacientes nos períodos peri e pós-menopáusicos, com idade entre 50 e 65 anos. Produz sangramento vaginal anormal, especialmente pós-menopáusicos<sup>3</sup>.

De 75 a 88% das pacientes com carcinoma endometrial apresentam-se ao diagnóstico com doença em estágio I (tumor restrito ao corpo uterino), com taxa de sobrevida de 82 a 95%<sup>4</sup>. Essa taxa cai para 50 a 60% para doença em estágio II, 15 a 25% em estágio III e valores ainda mais baixos em estágio IV<sup>5</sup>.

De acordo com a recomendação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 2009), a neoplasia endometrial deve ser estadiada cirurgicamente. Para tanto, são recomendadas a histerectomia total com anexectomia bilateral e a linfadenectomia pélvica e para-aórtica<sup>6</sup>. Em alguns subtipos histológicos, como o seroso e o de células claras, a omentectomia infracólica também está indicada<sup>6,7</sup>.

Vários fatores têm sido utilizados para prever o prognóstico das pacientes com neoplasia endometrial. Entre esses se incluem tipo histológico, grau de diferenciação tumoral, profundidade de invasão miometrial e estadiamento cirúrgico<sup>8</sup>. Essas variáveis são obtidas, primariamente, por meio do fragmento endometrial diagnóstico e complementadas pela análise do espécime cirúrgico.

A subjetividade e a limitação da interpretação patológica representam possíveis limitações às abordagens prognósticas correntes. Presumivelmente, a disseminação e a recorrência precoces, a refratariedade ao tratamento e a curta sobrevida refletem características biológicas diferenciadas do tumor. Assim, a busca por novos indicadores do potencial maligno das neoplasias endometriais fez-se necessária.

## Métodos

Realizada pesquisa virtual da literatura existente por meio das bases de dados PubMed e LILACS utilizando as expressões “carcinoma de endométrio” e “marcadores gênicos”, associadas aos nomes dos genes mais popularmente relacionados à neoplasia endometrial em revisões anteriores: p53, Bcl-2, c-erbB2, p16. Além dos resultados obtidos nessas pesquisas virtuais, também foi realizada busca manual por intermédio das referências bibliográficas dos trabalhos obtidos nessas bases

de dados. A pesquisa foi limitada a artigos escritos nas línguas portuguesa e inglesa, sem restrição de tempo de publicação. A última atualização da pesquisa nas bases de dados foi realizada em novembro de 2014.

## Marcadores gênicos

Sabe-se que o câncer é essencialmente uma doença genética. Uma célula normal torna-se uma célula tumoral como resultado de uma série de mutações em genes importantes no controle do ciclo celular, da proliferação celular e da morte<sup>9</sup>.

Acredita-se que três tipos de genes estejam envolvidos no processo de transformação maligna: oncogenes, genes supressores tumorais e genes de reparo do DNA. Os primeiros são proto-oncogenes inapropriadamente ativados e que promovem a proliferação da célula anormal; os genes supressores tumorais retardam o crescimento ou a replicação celular frente a danos no genoma; e os genes de reparo do DNA são responsáveis pela detecção e correção de erros no DNA<sup>9</sup>. Para que ocorra a transformação neoplásica, é necessário, além da presença gênica, sua ativação ou inativação, mutação, amplificação e/ou expressão do seu conteúdo proteico de forma anormal, excessiva ou mutada. O resultado dessas alterações define o comportamento e a expressão fenotípica neoplásica.

Desde que Silverman et al.<sup>10</sup> reconheceram uma série de mutações no DNA da célula endometrial resultando em uma célula neoplásica, muito tem se acrescentado ao conhecimento da biologia molecular desse tumor. O câncer endometrial é acessível à avaliação molecular por várias razões: primeiro, apresenta um componente pré-maligno; segundo, existem tipos histológicos distintos e, portanto, diferentes expressões gênicas; terceiro, é acessível para amostragem histológica<sup>9</sup>.

Entre os genes descritos na neoplasia endometrial incluem-se TP53, Bcl-2, c-erbB2 e p16.

### TP53

O TP53 é um gene localizado no braço curto do cromossoma 17 e codifica uma proteína nuclear de 53 kilodaltons, a proteína p53. É considerado um gene supressor tumoral, uma vez que, diante de agressões ao DNA da célula, determina parada do processo de divisão celular, e, em situações de dano grave, induz à morte celular programada ou apoptose<sup>11</sup>.

O TP53 encontra-se mutado em aproximadamente 50% das neoplasias humanas<sup>11</sup>. As mutações inativam o efeito regulador negativo do TP53 sobre a proliferação celular, conferindo maior poder de divisão a essas células<sup>12</sup>. A perda da função do

gene TP53 está associada, portanto, ao aumento da atividade proliferativa e à progressão tumoral.

Existem dois métodos comercialmente disponíveis, um para detecção da proteína p53 e outro para a determinação de mutações no gene TP53: o método de imuno-histoquímica (IMH) e a amplificação do DNA pela reação em cadeia da polimerase (PCR), respectivamente<sup>11</sup>. Cabe salientar que a IMH é a técnica mais utilizada. É de fácil execução, baixo custo e permite o aproveitamento de material biológico conservado em parafina. A imunopositividade para p53 ocorre no núcleo das células afetadas, que se coram em marrom. A forma de leitura é semiquantitativa, por vezes quantitativa, quando do uso da análise digital de imagem<sup>13-16</sup>.

A proteína p53 (selvagem/normal) é expressa em níveis baixos na maioria dos tecidos normais e tem uma meia-vida de somente 5 a 45 min, não se acumulando em níveis detectáveis por métodos de IMH. Mutação *missense* no gene TP53 produz uma proteína anormal com meia-vida mais longa (4 a 8h). O aumento da meia-vida permite que essa proteína se acumule no núcleo das células afetadas e, portanto, seja detectável na avaliação IMH. Correlacionando a presença de mutações com a positividade a IMH, em avaliação de amostras de carcinomas serosos e de carcinomas endometriais intraepiteliais, Tashiro et al.<sup>17</sup> identificaram mutações em 90% dos serosos e 78% das lesões intraepiteliais, e a maioria dessas amostras demonstrou forte positividade para IMH, demonstrando não só que as mutações levam a hiperexpressão da proteína, mas que tais alterações já estão presentes precocemente nas lesões, visto que essas lesões intraepiteliais são consideradas precursoras dos carcinomas serosos. Ocasionalmente, identificam-se tumores que são p53 positivos à leitura IMH, mas não carregam mutações gênicas do tipo *missense*, sendo a estabilidade da p53 resultante de outros mecanismos, tais como a ligação a proteínas celulares. Em avaliação da expressão das proteínas p53 e MDM2, proteína com capacidade de ligação a p53 alterando sua conformação, Ambros et al.<sup>18</sup> avaliaram 27 peças de adenocarcinomas endometrioides e 25 de carcinomas serosos. Esses autores identificaram que havia maior expressão da p53 em 52% dos endometrioides e 84% dos serosos, enquanto a de MDM2 estava presente em 70% dos endometrioides e 36% dos serosos. A expressão de p53 correlacionou-se fortemente à presença da MDM2 entre os tumores endometrioides ( $p=0,01$ ), mas não entre os serosos. Esse achado sugere que a inativação da p53 nesses tumores é secundária à ligação a proteínas celulares, não sendo necessária a mutação gênica, como ocorre nos carcinomas serosos.

O papel do acúmulo da proteína p53 e a sua utilidade como fator prognóstico na neoplasia maligna endometrial já

foram bastante investigados, especialmente no final da década de 1990. Vários estudos demonstraram ser a imunopositividade para a p53 fator prognóstico independente para recidiva<sup>19-22</sup>, enquanto outros falharam em confirmar tal achado<sup>23,24</sup>. Outros estudos relacionaram a expressão desse marcador à diminuição do tempo de sobrevida. Oreskovic et al.<sup>25</sup> observaram que a positividade celular para p53 relacionou-se a pior sobrevida em tumores G1 e G2. Em um estudo de Kohler et al.<sup>20</sup>, utilizando IMH para avaliar a expressão de p53 em peças cirúrgicas de 179 pacientes com doença estádios III e IV da FIGO, a sua hiperexpressão foi fator prognóstico para pior sobrevida ( $p=0,04$ ), independentemente de idade, estadiamento e grau histológico. Além disso, vários estudos que avaliaram o endométrio da peça uterina encontraram uma associação direta da expressão da p53 com pouca diferenciação tumoral, estadiamento cirúrgico avançado e tipo histológico não endometriode<sup>14,15,26,27</sup>. Todos esses fatores relacionados à agressividade tumoral.

Estudos mais recentes têm explorado o papel da IMH para p53 na amostra endometrial diagnóstica e sua possibilidade de se correlacionar a fatores prognósticos adversos e metástase linfonodal, selecionando, em tempo pré-operatório, pacientes para tratamento cirúrgico mais amplo, inclusive para linfadenectomia retroperitoneal. Em ensaio clínico randomizado de Fayallah et al.<sup>28</sup>, 38 pacientes com diagnóstico pré-operatório e estágio clínico I foram randomizadas para realização de histerectomia ou histerectomia com linfadenectomia pélvica. Foi reportado que a expressão da p53 na biópsia endometrial correlaciona-se a tumores de tipo não endometriode, especialmente de tipo seroso, e tumores com estadiamento cirúrgico mais avançado (estádios II e III), assim como a menor tempo de sobrevida. O ensaio demonstrou que não houve diferença significativa nas taxas de sobrevida dos dois grupos; entretanto, considerando apenas as pacientes com hiperexpressão de p53, no grupo em que foi realizada linfadenectomia, as pacientes com IMH positiva beneficiaram-se do procedimento, já que apresentaram maior sobrevida livre de doença apesar desse marcador de pior prognóstico. Obeidat et al.<sup>29</sup> analisaram vários marcadores biomoleculares na peça de curetagem uterina, incluindo p53, c-erbB2, Ki-67, receptores de progesterona e de estrogênio. Demonstraram estar a expressão da p53 associada a tumores não endometrioides e a tumores G3. Concluíram que a determinação IMH de marcadores biomoleculares na peça de curetagem uterina pode ser útil para definir o planejamento cirúrgico, oferecendo cirurgias mais ou menos extensas.

É possível que a expressão IMH positiva para p53 possa se constituir em fator prognóstico independente, sendo sua presença valorizada mesmo em pacientes consideradas, pelos

critérios convencionais, como portadoras de doença de baixo risco (tumores endometrioides, bem diferenciados e em estágio inicial), alterando, inclusive, o planejamento terapêutico.

## Bcl-2

O gene Bcl-2 codifica uma proteína de mesmo nome localizada na membrana mitocondrial, no retículo endoplasmático e na membrana nuclear<sup>30</sup>. A expressão desse gene inibe a apoptose em vários sistemas celulares e em condições fisiológicas e neoplásicas.

A regulação da apoptose é fundamental nos processos de embriogênese, na manutenção da homeostase tecidual na vida adulta, na remoção das células senescentes e na deleção de células com dano genético. Ademais, tem importância na transformação neoplásica de alguns órgãos. Pode ser encontrada em todos os tumores malignos não tratados. O aumento da apoptose em tumores é o resultado, principalmente, de processos intrínsecos da célula tumoral. As taxas de apoptose são célula-específicas, diferindo entre si conforme a expressão combinada de diferentes oncogenes. Estímulos apoptóticos, particularmente os provenientes de drogas citotóxicas ou radioionizantes, alterando as taxas espontâneas de morte, são de extrema importância quando se analisa o comportamento tumoral frente ao tratamento. O efeito apoptótico das drogas anticâncer é responsável pela regressão tumoral. Clones tumorais capazes de resistir à apoptose e de se perpetuar são clones quimio ou radorresistentes<sup>31</sup>.

Os mecanismos que levam à morte celular são regulados por um grande número de genes. A forma como se relacionam e interagem influencia as taxas de proliferação celular e morte. Por essa razão, definir de forma abrangente a via de apoptose é sempre difícil. Os genes mais frequentemente envolvidos são o Bcl-2 e genes homólogos a ele (Bax, Bcl-xl, Bcl-xs), além de c-myc, v-abl, v-rel e v-ras e TP53<sup>11</sup>.

Altos níveis da proteína Bcl-2, sem associação com alterações estruturais grosseiras no gene Bcl-2, têm sido descritos em uma grande variedade de tumores, incluindo os neuroblastomas e os carcinomas de pulmão, próstata, cólon e nasofaringe<sup>32</sup>. Translocações ou outros tipos de alterações morfológicas no gene ocorrem somente em linfomas ou tipos raros de leucemia<sup>33</sup>. A detecção da proteína Bcl-2 tem sido feita por IMH e a coloração é citoplasmática<sup>33</sup>.

O padrão e o significado da expressão da Bcl-2 no endométrio são incertos. Gompel et al.<sup>34</sup> descreveram variações da Bcl-2 no endométrio normal durante o ciclo menstrual. Parece que sua expressão é máxima durante a fase proliferativa e desaparece no início da fase secretora, sugerindo uma regulação hormonal. A expressão da Bcl-2, relativamente alta no endométrio normal, diminui gradualmente nas hiperplasias típicas, atípicas e carcinoma<sup>35,36</sup>.

Vários estudos tentaram associar a expressão da Bcl-2 aos clássicos fatores prognósticos do câncer endometrial. A sua alta expressão parece estar relacionada a fatores prognósticos favoráveis — estádios iniciais, lesões bem diferenciadas e de tipo endometriode<sup>35,37-39</sup>. Coppola et al.<sup>35</sup> observaram a presença da Bcl-2 em 90% dos tumores de baixo grau (estádios I e II) e em 50% dos tumores de alto grau (estádios III e IV); entretanto, tais autores não encontraram correlação com sobrevida. Kounelis et al.<sup>40</sup> encontraram, em seus estudos, a Bcl-2 expressa em 75% dos tumores endometriais em estádios precoces, contra 55% de expressão nos tumores avançados ( $p=0,07$ ). Fyallah et al.<sup>41</sup>, analisando biópsias endometriais pré-operatórias de 38 carcinomas com estágio I pré-operatório, encontraram uma relação entre baixa expressão de Bcl-2 e fatores histológicos adversos na peça cirúrgica. Uma possível explicação para esses achados é a de que, quando ocorre um aumento da apoptose, devido à diminuição da Bcl-2, aumenta também a proliferação celular. Portanto, a diminuição da expressão da Bcl-2 parece relacionar-se a tumores endometriais de alto grau e alto índice proliferativo<sup>30,35</sup>.

A expressão da Bcl-2 também variou de acordo com os subtipos histológicos. A imunorreatividade para essa proteína parece estar aumentada nos tumores endometrioides e diminuída ou ausente nos não endometrioides<sup>35,42</sup>. Da mesma forma, a persistência da Bcl-2 parece relacionar-se a tumores endometriais bem diferenciados<sup>38</sup>.

A associação da expressão da Bcl-2 com a sobrevida é assunto ainda mais controverso. Utilizando-se análise univariada fica evidente que a imunopositividade para Bcl-2 parece estar relacionada a tumores endometriais de bom prognóstico e boa chance de sobrevida em 5 anos<sup>43,44</sup>. Geisler et al.<sup>37</sup> e Sakuragi et al.<sup>45</sup> analisaram a expressão de Bcl-2 por meio da IMH da peça cirúrgica de 120 e 61 pacientes, respectivamente, e demonstraram que a persistência da Bcl-2 se constitui também em fator prognóstico independente em análise multivariada ( $p=0,012$  e  $p=0,0398$ , respectivamente). No entanto, Coppola et al.<sup>35</sup> e Fyallah et al.<sup>41</sup> não demonstraram uma relação significativa entre expressão Bcl-2 e sobrevida.

## c-erbB2

O proto-oncogene c-erbB2, também conhecido como HER-2/neu, está localizado no braço longo do cromossoma 17 e codifica a proteína c-erbB2. Do ponto de vista molecular, essa proteína é análoga ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Uma vez ativada, transmite sinais de crescimento de fora da célula para o núcleo, controlando aspectos da divisão e do crescimento celular. A expressão proteica aumentada tem sido observada em inúmeras neoplasias ginecológicas, tais como as

de ovário, endométrio, colo uterino e mama, sendo secundária à amplificação gênica<sup>46</sup>. A superexpressão da proteína c-erbB2 está associada com características fenotípicas celulares mais agressivas e mau prognóstico nos tumores ginecológicos<sup>46</sup>.

Na neoplasia de endométrio, Mariani et al.<sup>47</sup> observaram que cerca de 12% dos tumores endometrioides e 22% dos tumores não endometrioides expressam c-erbB2 ( $p=0,07$ ). Em trabalho do *Gynecologic Oncologic Group*, avaliando a expressão do HER-2 por meio de IMH e a amplificação gênica pela técnica de FISH (do inglês, hibridização *in situ* por fluorescência) de 234 peças cirúrgicas de histerectomia de tumores avançados ou recorrentes, foi possível identificar hiperexpressão em 44% e amplificação em 12% dos espécimes. Tal expressão aumentada está associada a tumores pouco diferenciados ( $p=0,003$ ) e subtipos não endometrioides ( $p=0,03$ ) e menor sobrevida<sup>48</sup>. O estudo de Cross et al.<sup>49</sup>, utilizando amostras de seis carcinomas serosos, com metade deles apresentando hiperexpressão de HER-2, avaliou a sensibilidade tumoral *in vitro* a diversos quimioterápicos, demonstrando que a superexpressão desse gene está relacionada a maior sensibilidade à platina (cisplatina e carboplatina), sugerindo que o pior prognóstico desses tumores relaciona-se provavelmente à sua alta capacidade proliferativa mais do que a uma maior resistência ao agente quimioterápico.

Além de definição prognóstica, o conhecimento da expressão da c-erbB2 pode ter papel terapêutico. Assim como na neoplasia mamária, em que já estão em uso medicamentos que apresentam essa proteína como alvo específico, estão sendo avaliados estes mesmos medicamentos e outras substâncias novas na doença endometrial. O Trastuzumab, disponível para uso em câncer de mama, foi utilizado em estudo de fase II em 33 pacientes com tumores de endométrio estádios III e IV ou recorrentes, sendo um terço desses composto por carcinomas serosos ou de células claras, e não promoveu resposta tumoral<sup>50</sup>. Inibidores da PIK3CA (Taselisib, Genentech Inc., South San Francisco, CA), envolvidos no processo de proliferação celular, têm sido testados em tumores serosos com expressão aumentada de c-erbB2. Pesquisa *in vivo* e *in vitro* sobre a eficácia dessa substância demonstrou inibição do crescimento tumoral e aumento de sobrevida em modelo animal<sup>51</sup>. Mais estudos precisam ser conduzidos para comprovar sua eficácia.

## p16

O gene INK4a localiza-se no braço curto do cromossomo 9 e codifica a proteína p16, sendo considerado um gene supressor tumoral. Tal proteína participa do controle do ciclo celular. Inibe a transição da fase G1 para a fase S e leva a célula anor-

mal à senescência<sup>52</sup>. A ação da p16 se dá por bloqueio sobre o complexo ciclina D/CDK4, inibição da fosforilação da pRB e parada do ciclo celular em G1. Mutações, deleção ou metilação do gene levam à alteração estrutural e funcional da proteína, resultando em proliferação celular anormal (oncogênese)<sup>53</sup>. Outros mecanismos que resultam do desequilíbrio na regulação da via p16-pRB podem levar à anormalidade na função dessa proteína, apesar de ser evidente a sua superexpressão em exames de coloração (IMH).

O p16 é expresso em alguns tecidos adultos normais, tais como endométrio, epitélios gástrico e esofágico, ductos mamários e células neuroendócrinas<sup>53</sup>. Está envolvido no processo de carcinogênese de vários tumores e, com a mutação da p53, é um dos mais importantes mecanismos de transformação maligna dos tumores de endométrio do tipo não endometriode<sup>54</sup>.

A avaliação da expressão da p16 é obtida por intermédio do exame de IMH, em que a coloração é vista no núcleo e/ou citoplasma da célula. Tumores endometrioides de endométrio têm baixa expressão; em contrapartida, tumores não endometrioides, especialmente os de tipo seroso, apresentam positividade difusa e intensa. Tal característica faz com que o padrão de expressão da p16 seja utilizado na diferenciação entre esses tumores. Yemelyanova et al.<sup>55</sup>, avaliando 49 peças de carcinomas serosos, 101 de carcinomas endometrioides e 51 de adenocarcinomas endocervicais por meio de IMH, demonstraram diferença estatisticamente significativa, utilizando um ponto de corte de 90% de células tumorais coradas, conseguindo distinguir os adenocarcinomas endometrioides dos de tipo seroso, com os últimos apresentando positividade muito mais difusa do que os primeiros. Outra importante aplicação clínica da expressão da p16 é a diferenciação entre lesões endocervicais primárias e lesões endometriais do tipo endometriode que se estendem ao colo. Sabe-se que, no colo uterino, a ligação da proteína inibitória E7 codificada pelo papilomavírus humano (HPV) de alto risco à pRB leva ao excesso da p16, sendo esse acúmulo expresso pela positividade difusa ao exame de IMH. Ao contrário, as lesões endometriais de tipo endometriode não apresentarão imunorreatividade, ou apresentarão reatividade apenas focal<sup>53,55</sup>. Para diferenciação entre os carcinomas serosos e os de origem endocervical, faz-se necessária a associação com outros marcadores, como p53 e presença de HPV, já que ambos apresentam expressão difusa do p16<sup>53,55</sup>.

Engelsen et al.<sup>56</sup>, ao avaliarem a expressão da p16 em biópsias endometriais pré-operatórias, identificaram a expressão dessa proteína em 25% dos espécimes analisados. Esse achado se

correlacionou significativamente com os tipos tumorais de alto risco e com estádios mais avançados da doença, assim como a uma menor sobrevida em 5 anos, cerca de 50%. Os casos em que as biópsias apresentavam simultaneamente expressão IMH da p16 e da p53 tiveram uma taxa ainda mais baixa de sobrevida (13%). Apesar de parecer mais lógico que a p16 tenha sua expressão diminuída nos casos mais agressivos da neoplasia endometrial, demonstrando que há falha nesse mecanismo de controle do ciclo celular, acredita-se que o seu acúmulo (superexpressão) ocorra por anormalidades ainda não claramente definidas na via p16-pRb<sup>54</sup>.

## Conclusão

Muito se discute sobre o papel dos marcadores gênicos no carcinoma de endométrio. É possível que venham a se constituir em variáveis independentes cujo conhecimento será de fundamental importância na definição de condutas terapêuticas. O uso de um painel de marcadores IMH na peça endometrial diagnóstica poderá trazer informações importantes no tempo pré-operatório, inclusive norteando a abordagem cirúrgica (mais ou menos radical) e o tratamento complementar. Tal prática não é nova e já vem sendo utilizada sistematicamente nas biópsias pré-operatórias de tumores de mama.

## Leituras suplementares

- INCA. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. [cited 2014 Nov 14] Available from: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>
- Institute NC. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010 [Internet]. [cited 2014 Nov 14]. Available from: <[http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2010/results\\_merged/sect\\_07\\_corpus\\_uteri.pdf](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_07_corpus_uteri.pdf)>
- Rivoire WMH, Appel M. Neoplasias do corpo uterino. Rotinas em Ginecologia. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
- Fanning J, Nanavati PJ, Hilgers RD. Surgical staging and high dose rate brachytherapy for endometrial cancer: limiting external radiotherapy to node-positive tumors. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):1041-4.
- Burton JLWM. Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium-review. *Histopathol.* 1998;33:297-303.
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. [cited 2014 Nov 16]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
- Valejo FATD. Tratamento do câncer de endométrio. *Femina.* 2009;37(11):603-10.
- Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(8 Suppl):2035-41.
- Mutch DG. Molecular characteristics of cancers: the way of the future? *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):8-10.
- Silverman MB, Roche PC, Kho RM, Keeney GL, Li H, Podratz KC. Molecular and cytogenetic pretreatment risk assessment in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):1-7.
- Rossi BM PM. Genética e Biologia molecular para o cirurgião. São Paulo: Lemar; 1999.
- Ito K, Watanabe K, Nasim S, Sasano H, Sato S, Yajima A, et al. Prognostic significance of p53 overexpression in endometrial cancer. *Cancer research.* 1994;54(17):4667-70.
- Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;74(3):468-71.
- Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1996;61(2):245-8.
- Hamel NW, Sebo TJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Suman VJ, et al. Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1996;62(2):192-8.
- Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, Roche PC, Keeney GL, Lesnick TG, et al. Endometrial cancer: can nodal status be predicted with curettage? *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):594-600.
- Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol.* 1997;150(1):177-85.
- Ambros RA, Sheehan CE, Kallakury BV, Ross JS, Malfetano J, Paunovich E, et al. MDM2 and p53 protein expression in the histologic subtypes of endometrial carcinoma. *Mod Pathol.* 1996;9(12):1165-9.
- Ciriano FD, Jr., Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1999;74(3):385-94.
- Kohler MF, Carney P, Dodge R, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Marks JR, et al. p53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1246-52.
- Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1997;81:228-32.
- Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr., O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):418-23; discussion 23-6.
- Athanassiadou P, Athanassiades P, Graps D, Gonidi M, Athanassiadou AM, Stamati PN, et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(3):697-704.
- Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF, Kerns BJ, Bentley R, Rodriguez GC, et al. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer.* 1994;73(9):2380-5.
- Oreskovic S, Babic D, Kalafatic D, Barisic D, Beketic-Oreskovic L. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004;93(1):34-40.
- Appel ML, Edelweiss MI, Fleck J, Rivero LF, Rivoire WA, Monego HI, et al. P53 and BCL-2 as prognostic markers in endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2008;14(1):23-30.
- Zheng W, Cao P, Zheng M, Kramer EE, Godwin TA. p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecol Oncol.* 1996;61(2):167-74.
- Fayallah EA, Hemida RA, Gamal AM, Abd Elhady E, Anwar KI, Nada NA, et al. Pretreatment study of P53 overexpression for selection of candidates for pelvic lymphadenectomy in clinical stage I endometrial carcinoma: a randomized-controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(3):617-22.
- Obeidat BR, Matalka, II, Mohtaseb AA, Al-Kaisi NS. Selected immuno-histochemical markers in curettage specimens and their correlation with final pathologic findings in endometrial cancer patients. *Pathol Oncol Res.* 2013;19(2):229-35.
- Morsi HM, Leers MP, Radespiel-Troger M, Bjorklund V, Kabarity HE, Nap M, et al. Apoptosis, bcl-2 expression, and proliferation in benign and malignant endometrial epithelium: An approach using multiparameter flow cytometry. *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):11-7.
- Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer.* 1994;73(8):2013-26.
- Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, Wang HG, Lin HK, Liebermann DA, et al. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene.* 1994;9(6):1799-805.
- Reed JC. Regulation of apoptosis by bcl-2 family proteins and its role in cancer and chemoresistance. *Curr Opin Oncol.* 1995;7(6):541-6.
- Gompel A, Sabourin JC, Martin A, Yaneva H, Audouin J, Decroix Y, et al. Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle. *The American Journal of Pathology.* 1994;144(6):1195-202.

35. Coppola D, Fu L, Nicosia SV, Kounelis S, Jones M. Prognostic significance of p53, bcl-2, vimentin, and S100 protein-positive Langerhans cells in endometrial carcinoma. *Hum Pathol.* 1998;29(5):455-62.
36. Marone M, Ferrandina G, Macchia G, Mozzetti S, de Pasqua A, Benedetti-Panici P, et al. Bcl-2, Bax, Bcl-x(L) and Bcl-x(S) expression in neoplastic and normal endometrium. *Oncology.* 2000;58(2):161-8.
37. Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. Lack of bcl-2 persistence: an independent prognostic indicator of poor prognosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1998;71(2):305-7.
38. Saegusa M, Okayasu I. Bcl-2 is closely correlated with favorable prognostic factors and inversely associated with p53 protein accumulation in endometrial carcinomas: immunohistochemical and polymerase chain reaction/loss of heterozygosity findings. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;123(8):429-34.
39. Yamauchi N, Sakamoto A, Uozaki H, Iihara K, Machinami R. Immunohistochemical analysis of endometrial adenocarcinoma for bcl-2 and p53 in relation to expression of sex steroid receptor and proliferative activity. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15(3):202-8.
40. Kounelis S, Kapranos N, Kouri E, Coppola D, Papadaki H, Jones MW. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2000;13(4):379-88.
41. Fyallah EA, RA Hemida,, Anwar KI, Nadia NA, Sherif LS, Sayed-Ahmed MT. Preoperative evaluation of P53 and bcl-2 over expression in clinical stage 1 endometrial carcinoma and their correlation with surgico-pathological data and prognosis of patients. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2011;1:55-63.
42. Kokawa K, Shikone T, Otani T, Nishiyama R, Ishii Y, Yagi S, et al. Apoptosis and the expression of Bcl-2 and Bax in patients with endometrioid, clear cell, and serous carcinomas of the uterine endometrium. *Gynecol Oncol.* 2001;81(2):178-83.
43. Athanassiadou P, Petrakakou E, Liossi A, Nakopoulou L, Zerva C, Dimopoulos A, et al. Prognostic significance of p53, bcl-2 and EGFR in carcinoma of the endometrium. *Acta Cytologica.* 1999;43(6):1039-44.
44. Ohkouchi T, Sakuragi N, Watari H, Nomura E, Todo Y, Yamada H, et al. Prognostic significance of Bcl-2, p53 overexpression, and lymph node metastasis in surgically staged endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):353-9.
45. Sakuragi N, Ohkouchi T, Hareyama H, Ikeda K, Watari H, Fujimoto T, et al. Bcl-2 expression and prognosis of patients with endometrial carcinoma. *Int J Cancer.* 1998 17;79(2):153-8.
46. Cirisano FD, Karlan BY. The role of the HER-2/neu oncogene in gynecologic cancers. *J Soc Gynecol Investig.* 1996;3(3):99-105.
47. Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, Riehle DL, Dowdy SC, Keeney GL, et al. HER-2/neu overexpression and hormone dependency in endometrial cancer: analysis of cohort and review of literature. *Anticancer Res.* 2005;25(4):2921-7.
48. Grushko TA, Filiaci VL, Mundt AJ, Ridderstrale K, Olopade OI, Fleming GF, et al. An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):3-9.
49. Cross SN, Cocco E, Bellone S, Anagnostou VK, Brower SL, Richter CE, et al. Differential sensitivity to platinum-based chemotherapy in primary uterine serous papillary carcinoma cell lines with high vs low HER-2/neu expression in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):162 e1-8.
50. Fleming GF, Sill MW, Darcy KM, McMeekin DS, Thigpen JT, Adler LM, et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;116(1):15-20.
51. Lopez S, Schwab CL, Cocco E, Bellone S, Bonazzoli E, English DP, et al. Taselisib, a selective inhibitor of PIK3CA, is highly effective on PIK3CA-mutated and HER2/neu amplified uterine serous carcinoma in vitro and in vivo. *Gynecol Oncol.* 2014;135(2):312-7.
52. Rayess H, Wang MB, Srivatsan ES. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *Int J Cancer.* 2012;130(8):1715-25.
53. O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2006;13(1):8-15.
54. Llobet D, Pallares J, Yeramian A, Santacana M, Eritja N, Velasco A, et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J Clin Pathol.* 2009;62(9):777-85.
55. Yemelyanova A, Ji H, Shih Ie M, Wang TL, Wu LS, Ronnett BM. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2009;33(10):1504-14.
56. Engelsens IB, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB. Pathologic expression of p53 or p16 in preoperative curettage specimens identifies high-risk endometrial carcinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):979-86.



# Mola hidatiforme parcial recorrente evoluindo para neoplasia trofoblástica gestacional

Recurrent partial hydatidiform mole evolving to gestational trophoblastic neoplasia

Leda Ferraz<sup>1</sup>  
Consuelo Lozoya<sup>2</sup>  
Patrícia de Fátima Lopes<sup>2</sup>  
Valéria Moraes<sup>3</sup>  
Joffre Amim-Júnior<sup>4</sup>  
Jorge Rezende-Filho<sup>4</sup>  
Antonio Braga<sup>4,5</sup>

## Palavras-chave

Doença trofoblástica gestacional  
Mola hidatiforme  
Recorrência  
Quimioterapia

## Keywords

Gestational trophoblastic disease  
Hydatidiform mole  
Recurrent  
Chemotherapy

## Resumo

Mola hidatiforme parcial recorrente é evento em que há repetição da mola hidatiforme parcial. Há cerca de 100 casos relatados na literatura e dúvida se essa entidade pode evoluir para neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar. Apresenta-se relato de caso de paciente com recorrência de mola hidatiforme parcial em que houve aumento de embriopatia, bem como transformação maligna da mola parcial recorrente. Empregou-se quimioterapia com Methotrexate para induzir cura. Não obstante seja ocorrência rara, a importância deste relato encontra-se na evidência de neoplasia trofoblástica gestacional em recorrência de mola hidatiforme parcial, determinando vigilância hormonal rigorosa para detectar a malignização desses blastomas.

## Abstract

Recurrent partial hydatidiform mole is an event of repetitive partial hydatidiform mole. It has been reported around 100 cases in the literature and it is still unclear if this entity can evolve to postmolar gestational trophoblastic neoplasia. In this report, it is presented a case of recurrent partial hydatidiform mole with an increase in embryologic alterations, as well as malignization of recurrent partial hydatidiform mole. Chemotherapy with Methotrexate regimen was used to induce remission. Although rare, the importance of this report relies on the evidence of gestational trophoblastic neoplasia in recurrent partial hydatidiform mole, demanding straight hormonal surveillance to detect malignization of these tumors.

Estudo realizado na Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Professora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Chefe de Clínica da Maternidade do Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>4</sup>Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Saúde Perinatal da Faculdade de Medicina da UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>5</sup>Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFF; Diretor do Centro de Doenças Trofoblásticas do Rio de Janeiro (Maternidade Escola da UFRJ, Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF e 33ª Enfermaria – Maternidade da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Antônio Braga – Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rua das Laranjeiras, 180 – Laranjeiras – CEP: 22240-003 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: bragamed@yahoo.com.br

**Conflito de interesse:** não há.

## Introdução

Mola hidatiforme parcial (MHP) é moléstia reprodutiva caracterizada por fecundação anômala e que compõe, com a mola hidatiforme completa (MHC), o espectro benigno da doença trofoblástica gestacional (DTG). Em sua caracterização etiopatogênica, cerca de 75 a 80% das MHP decorrem de diandria<sup>1</sup>. Nesse processo de diandria, há dois mecanismos citogenéticos distintos: dispermia, quando um ócito é fecundado por dois espermatozoides, gerando ovo triploide, ou a fertilização por espermatozoide contendo carga genética diploide por falha na meiose 1, ambos os mecanismos gerando zigoto com conteúdo genético nuclear de 69 XXX, 69 XXY ou 69 XYY (sabe-se que ovo 69 YYY não é célula vitanda)<sup>2-4</sup>. É mola hidatiforme recorrente acontecimento extraordinário que acomete mulheres no menacme, em que há repetição da mola hidatiforme<sup>5</sup>. Sabe-se que a gravidez molar aumenta em 20 a 40 vezes a chance de ter-se uma nova mola hidatiforme em gravidez subsequente<sup>5</sup>. Ainda assim, isso ocorrerá em apenas 1-2% das pacientes com história de gravidez molar anterior<sup>6-9</sup>.

Situação excepcional diz respeito à recorrência de MHP. Com pouco menos de 40 anos da descrição original e cerca de 100 casos relatados, é a exceção do raro<sup>10-13</sup>. Essas formas clínicas de DTG recorrente, ainda que não apresentem de hábito piora nos parâmetros histológicos em termos de hiperplasia/anaplasia do trofoblasto, cursam com aumento de embriopatias nos abortos molares. Há, porém, dúvida se essa entidade pode evoluir para as formas malignas e metastáticas de DTG — a constituir a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) na gravidez molar recorrente.

Neste relato de caso, apresenta-se história de paciente com MHP recorrente que cursou com transformação maligna, exigindo quimioterapia para promover remissão. Além de encorpar a casuística desse evento clínico raro, é de real interesse narrar a evolução tumultuada que seguiu a história clínica dessa recorrência de MHP, demonstrando que a entidade pode cursar com transformação maligna e necessitar de quimioterapia para induzir remissão da neoplasia.

Segue breve revisão da literatura cotejando experiências.

## Relato do caso

Cumpramos ressaltar que o relato deste caso foi elaborado após consentimento informado da paciente, seguindo as orientações do Código de Ética Médica – Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1931/2009 e observando os Princípios Éticos para Pesquisa Médica Envolvendo Indivíduos Humanos compilados na Declaração de Helsinki (1964) e atualizada pela Assembleia Geral da Associação Médica Mundial ocorrida em Fortaleza (2013).

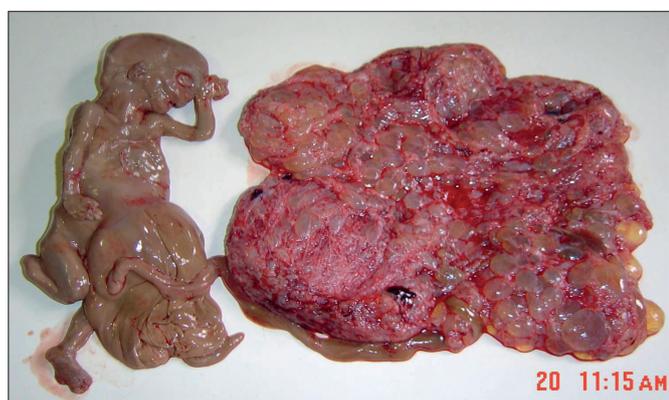
Paciente GF, professora, nascida em 12 de setembro de 1973 no Rio de Janeiro – RJ. Menarca aos 12 anos, ciclos regulares, primeira relação sexual aos 17 anos. Iniciou contracepção hormonal oral regularmente, interrompida aos 26 anos para engravidar. Primeira gestação aos 27 anos, com evolução normal, culminando com parto vaginal dirigido a termo e nascimento de concepto feminino, pesando 3.300 g, sem anormalidades. Após 5 meses de aleitamento materno exclusivo, reiniciou contracepção hormonal oral até 29 anos, quando decidiu engravidar novamente.

Após 7 meses sem contracepção, referindo atraso menstrual, última menstruação em 5 de julho de 2002, realizou teste imunológico de gravidez com resultado positivo. Iniciou pré-natal com queixa de vômitos incoercíveis, determinando internação hospitalar por 3 dias a fim de sedação e administração de antieméticos, via venosa. Em 29 de setembro de 2002, com 17 semanas de amenorria, realizou ultrassonografia (US) transvaginal cuja imagem revelou placenta espessada com espaços císticos de permeio, feto hidrópico com batimentos cardíacos presentes e massa abdominal protusa sugerindo anomalia no fechamento da parede abdominal (Figura 1). Suspeitou-se de mola hidatiforme parcial, e a paciente foi encaminhada ao Centro de Referência, chegando à Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro em 4 de outubro de 2002. À internação apresentava fundo de útero aumentado para a idade gestacional (16 cm) e referia melhora da hiperêmese gravídica. Não apresentou hemorragia, mas encontrava-se hipertensa (PA: 170x100 mmHg), com cistose ovariana e anasarca. A dosagem inicial de gonadotrofina coriônica humana — fração  $\beta$  ( $\beta$ -hCG) foi 180.790 mUI/mL (técnica ELISA – MEIA). Optou-se por terminação da gravidez, mediante indução de abortamento com 200  $\mu$ g de misoprostol,

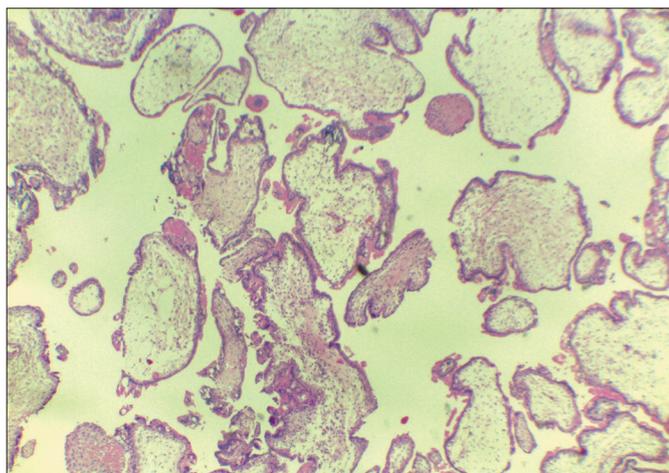


**Figura 1** - Ultrassonografia pélvica mostrando feto vivo de 17 semanas de gestação, hidrópico, com placenta preenchida por áreas anecogênicas, sugerindo caso de mola hidatiforme parcial.

após injeção intracardíaca de cloreto de potássio. Durante o processo de indução de abortamento, a paciente evoluiu com hemorragia vultosa, seguida por eliminação do produto uterino. A inspeção macroscópica do material eliminado (Figura 2) revelou vesículas múltiplas confinadas focalmente à placenta, acompanhadas de feto com 95 mm de comprimento e onfalocelo. A estrutura bem definida de membranas ovulares e cordão umbilical e o feto apresentavam acentuado grau de hidropsia. O material foi enviado à histopatologia, que encontrou vilosidades hidrópicas com hiperplasia discreta, sem anaplasia celular, entremeadas por vilosidades normais, vasculares e com hemácias fetais (Figura 3). A imunohistoquímica com p57<sup>Kip2</sup> exibiu imunopositividade nas células do estroma e do citotrofoblasto



**Figura 2** - Macroscopia de material obtido de abortamento induzido apresentando feto algo hidrópico, compatível com 14 semanas de gestação, apresentando restrição de crescimento e onfalocelo, acompanhado de placenta com em que se alternam áreas de aparência normal, com outra focalmente preenchida por vesículas hidatiformes, sugestiva de mola hidatiforme parcial. Nota-se ainda a presença de cordão umbilical de aparência normal.

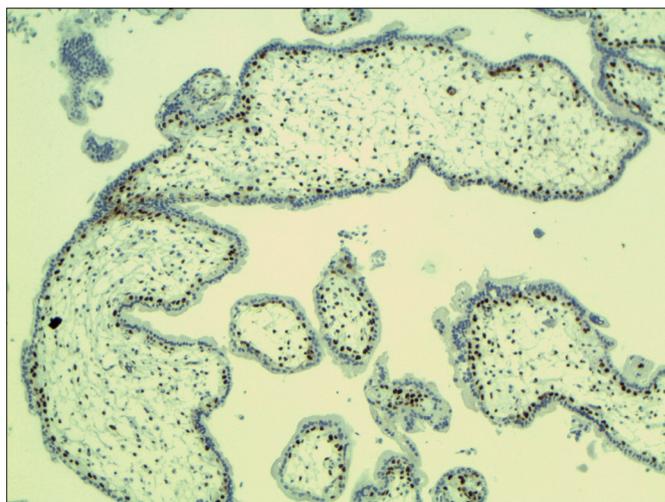


**Figura 3** - Microscopia de material obtido de gravidez uterina mostrando vilosidades com projeções digitiformes, inclusões e invaginações trofoblásticas, demais de revestimento trofoblástico com discreta atipia e hiperplasia compatível com mola hidatiforme parcial. Técnica: H.E. Aumento: 4x.

(Figura 4). Esses elementos anatomopatológico e imunohistoquímico permitiram exarar o diagnóstico de MHP.

Após alta hospitalar, a paciente iniciou seguimento pós-molar com dosagens semanais de gonadotrofina coriônica. Os níveis de hCG declinaram rapidamente, alcançando a normalidade em 6 semanas; a partir daí, manteve seguimento mensal por mais 6 meses até obter a cura e receber alta em 30 de junho de 2003.

A paciente foi submetida à contracepção hormonal oral durante o seguimento pós-molar, a fim de resguardar o  $\beta$ -hCG como marcador biológico de transformação maligna da mola hidatiforme. Após a alta, liberada para gestar, engravidou novamente aos 38 anos, em 2011. Referindo atraso menstrual, última menstruação em 10 de março de 2011, submeteu-se à US transvaginal em 14 de abril de 2011, que mostrou saco gestacional sem embrião ou vesícula vitelina, sugerindo gravidez anembrionada. Tratando-se de gestação com 5 semanas, foi aconselhada a repetir a US após 7 dias. Entretanto, em 18 de abril de 2011, iniciou-se sangramento transvaginal de moderada intensidade, e a paciente realizou nova US, que revelou áreas anecogênicas na cavidade endometrial sugerindo mola hidatiforme, estando o embrião ainda vivo (Figura 5). No dia seguinte, 19 de abril de 2011, retornou ao Centro Especializado onde uma nova US não atestou mais atividade cardíaca embrionária, sendo a paciente submetida, no mesmo dia, à vácuo-aspiração uterina, com saída de  $\pm 100$  mL de material compatível com mola hidatiforme (Figura 6). A histopatologia do material obtido descreveu grupos de vilosidades coriônicas normais e hidrópicas, ainda que sem cisternas centrais, com proliferação trofoblástica multifocal, hiperplasia moderada, presença de hemácias fetais e resquícios embrionários (Figura 7), com diagnóstico de MHP confirmado pela imunohistoquímica

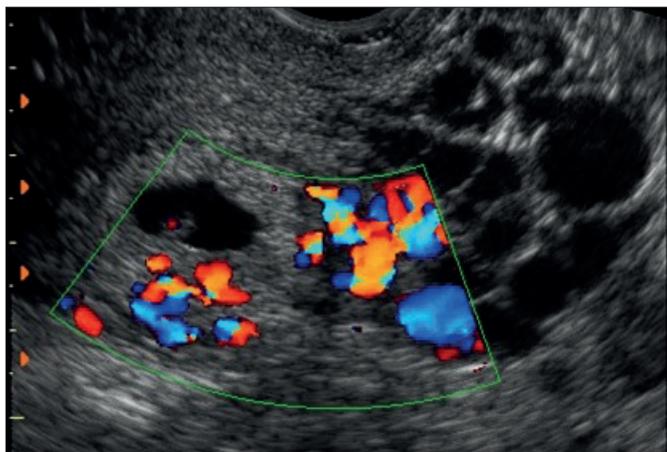


**Figura 4** - Microscopia de material obtido de gravidez uterina com imunomarcagem positiva para o anticorpo p57<sup>Kip2</sup> no estroma viloso e citotrofoblasto compatível com mola hidatiforme parcial. Técnica: Imunohistoquímica. Marcador: p57<sup>Kip2</sup>. Aumento: 10x.

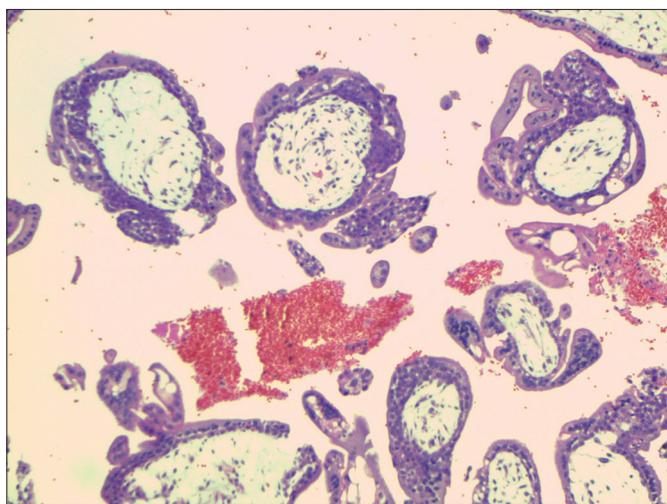
com o p57<sup>Kip2</sup> (Figura 8), sendo a paciente orientada a iniciar novo seguimento pós-molar. A dosagem inicial de hCG foi 120.300 mUI/mL (técnica ELISA/MEIA), mas o comporta-

mento da eliminação da gonadotrofina foi tumultuado e pode ser analisado na Tabela 1.

Como pode ser observado nessa tabela, os níveis de β-hCG foram decrescentes até a sexta semana de seguimento pós-molar, quando apresentou elevação em duas semanas consecutivas. Foi submetida à US transvaginal, que revelou imagem miometrial heterogênea, com dopplerfluxometria mostrando padrão vascular anômalo e acentuado, sugerindo mola invasora (Figura 9). O raio X de tórax mostrou



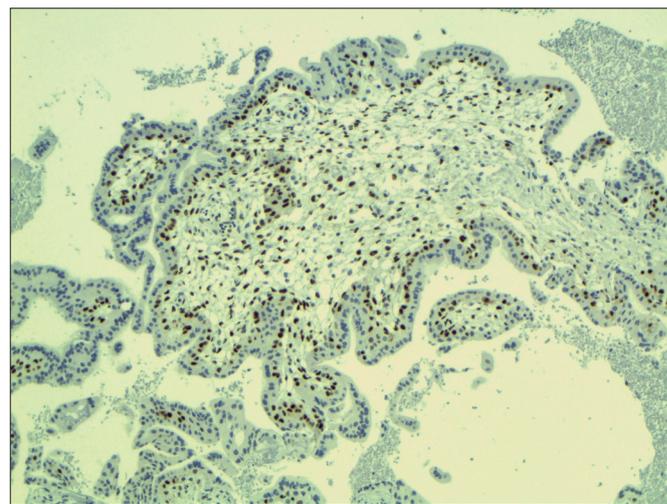
**Figura 5** - Ultrassonografia transvaginal mostrando saco gestacional contendo embrião com atividade cardíaca ao lado de decídua exibindo aspecto tipo “queijo-suíço” com inúmeras áreas anecogênicas, sugestiva de mola hidatiforme parcial.



**Figura 7** - Microscopia de material obtido de gravidez uterina exibindo vilosidades coriônicas com dupla população mostrando vilosidades menores e outras maiores, com hiperplasia e atipia de moderada a acentuada e o estroma com vasos rudimentares. Técnica: H.E. Aumento: 4x.



**Figura 6** - Macroscopia de material obtido de vácuo-aspiração uterina mostrando fragmentos de decídua, com presença de escassas vesículas, com diminutas dimensões, ao lado de material compatível com produto embrionário, sugestivo de mola hidatiforme parcial.



**Figura 8** - Microscopia de material obtido de gravidez uterina com imunomarcção positiva para o anticorpo p57<sup>Kip2</sup> no estroma viloso e citotrofoblasto compatível com mola hidatiforme parcial. Técnica: Imunoistoquímica. Marcador: p57<sup>Kip2</sup>. Aumento: 10x.

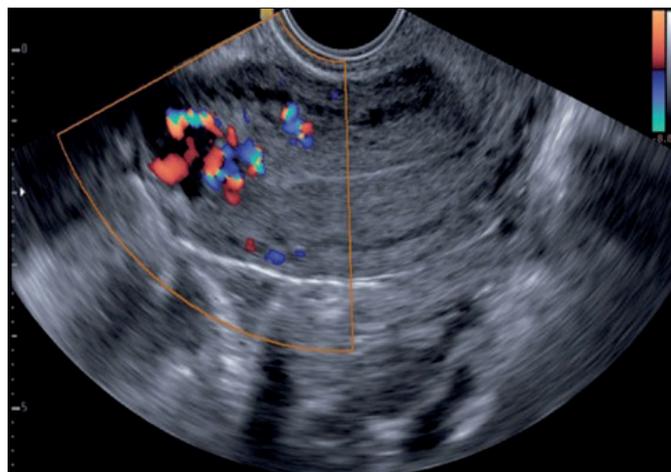
inúmeros nódulos pulmonares (Figura 10), confirmado pela tomografia computadorizada (Figura 11); a ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio e abdome estavam normais. Dessa forma, a NTG da paciente foi estadiada como III:5 (baixo risco), sendo instituída quimioterapia: regime Methotrexate com “resgate” do ácido folínico (MTX/FC), ciclo de 8 dias (Methotrexate 1 mg/kg de peso nos dias 1, 3, 5 e 7, alternado com Ácido folínico 15 mg nos dias 2, 4, 6 e 8). Foram realizados 4 ciclos de quimioterapia até a obtenção da remissão, seguida por mais 3 ciclos de consolidação. A paciente manteve-se em remissão monitorada mensalmente nos primeiros 12 meses após a última sessão de quimioterapia, recebendo alta do seguimento em 27 de novembro de 2012. A paciente permaneceu em seguimento e não engravidou novamente até 2014.

Em 2014, aos 41 anos, a paciente engravidou novamente, apresentando gestação com evolução normal, culminando com parto vaginal dirigido a termo e nascimento de con-

cepto masculino, pesando 3.000 g, sem anormalidades. A placenta foi enviada para histopatologia, cujo resultado foi normal. Da mesma forma, foi realizada dosagem de hCG 6 semanas após o parto, com resultado menor que 0,1 mUI/mL. Desejando não mais engravidar, foi inserido DIU TCu 380A no 6º mês pós-parto.

**Tabela 1** - Dosagem de gonadotrofina coriônica humana – fração β, de paciente com mola hidatiforme parcial recorrente

Data	βhCG (mUI/mL)	Data	β-hCG (mUI/mL)
19/04/11	120.300	07/06/11	3.900
26/04/11	50.780	14/06/11	6.700
03/05/11	26.190	28/06/11	1.200
10/05/11	17.323	05/07/11	790
17/05/11	8.167	12/07/11	530
24/05/11	4.769	19/07/11	610
31/05/11	3.781	26/07/11	753



**Figura 9** - Ultrassonografia transvaginal mostrando útero aumentado de tamanho, com miométrio irregular, apresentando no fundo uterino áreas anecogênicas, hipervasculares a doplerfluxometria, sugestivo de mola invasora. Notar presença de endométrio fino, centrado e regular, sinalando ausência de material sugestivo de restos molares.



**Figura 10** - Radiografia de tórax em PA, mostrando inúmeros nódulos pulmonares, bilaterais, de diferentes tamanhos, sugestivos de implantes de coriocarcinoma.



**Figura 11** - Tomografia computadorizada de tórax mostrando inúmeras lesões metastáticas no parênquima pulmonar, a maior sinalada. Embora de significado clínico limitado, observa-se ainda presença de micrometástases.

## Discussão

Aspetos morfológicos e evolutivos variáveis de molas hidatiformes levaram Vassilakos, Riotton e Kajii<sup>14</sup> a suspeitar da existência de duas entidades clínicas distintas reunidas sob a rubrica única de mola hidatiforme. Concomitantemente, Kajii e Ohama<sup>15</sup> elucidaram a origem citogenética da mola hidatiforme, fornecendo elementos essenciais aos estudos subsequentes de Szulman e Surti<sup>16,17</sup>, que introduziram o conceito das síndromes da mola hidatiforme, separando, em definitivo, MHC da MHP. Não obstante as diferenças citogenéticas e anatomopatológicas entre a MHC e a MHP, é o seu transcurso clínico variável e diverso o elemento de maior relevância da moléstia. Sabe-se que as MHP são quase sempre benignas, de raro associadas à transformação maligna, levando alguns a acreditar que essas molas não poderiam cursar com NTG<sup>14,16</sup>. É fato reconhecido que, conquanto infrequente, cerca de 4% das mulheres com MHP evoluem para as formas persistentes da doença<sup>18</sup>. NTG consequente à MHP é, quase sempre, mola invasora e não costuma exibir metástases, respondendo prontamente à quimioterapia.

Mola hidatiforme recorrente é evento reprodutivo em que pacientes experimentam a repetição da gravidez molar. É sabido que antecedente de mola hidatiforme aumenta o risco de recorrência, a qual ocorre em cerca de 1–2% das pacientes com história pregressa de DTG<sup>5</sup>. Nesses casos, o risco de transformação maligna da mola hidatiforme está aumentado, bem como a agressividade da NTG, impondo seguimento rigoroso. A raridade com que recorre a MHP, entretanto, faz com que a história natural dessa afecção seja ainda obscura, por vezes referida como sem possibilidade de cursar com progressão para NTG<sup>19–22</sup>.

O relato original de MHP recorrente coube a Honoré em 1987<sup>19</sup>. A despeito de apresentar o caso inaugural, o autor concluiu que, embora a morfologia embrionária apresentasse alterações intensas, essa característica não se refletia em um comportamento histológico mais anaplásico. Faltava, porém, à literatura casos para que pudesse ser delineado o comportamento biológico e tumoral da MHP recorrente. No ano seguinte, Honoré et al.<sup>20</sup> apresentaram novo caso de MHP recorrente, levando-os a concluir que, a despeito de a MHP recorrente cursar com aumento de embriopatias, o risco relativo de malignização não se encontrava aumentado.

O relato desse caso clínico traz novas perspectivas à história natural da MHP recorrente. Ele confirma a tese do aumento da embriopatia nos casos de MHP recorrente. A despeito da malformação grosseira encontrada no feto da primeira gravidez

molar parcial, não se observou nenhuma formação embrionária organizada na MHP recorrente senão resquícios embrionários que definiram a existência da mola parcial. O fato de não haver qualquer estrutura do embrião revela a intensa desorganização arquitetural embrionária.

Nos dez anos seguintes ao relato de Honoré<sup>19</sup>, os dados surgidos na literatura confirmaram sua tese acerca da benignidade da mola parcial recorrente. Foram relatados mais dois casos de MHP recorrente por Laurel et al.<sup>21</sup> sem evidenciar NTG, e Narayan et al.<sup>22</sup> descreveram um caso de MHP recorrente sem evolução para doença persistente. Transpunha-se para os casos de MHP recorrente a pergunta que há muito se fazia em relação à MHP: pode essa modalidade de mola hidatiforme — parcial e recorrente — evoluir para neoplasia trofoblástica gestacional? Seria necessário submeter a paciente acometida por essa afecção ao controle hormonal pós-molar? E a resposta surgiu com estudos mais encorpados divulgados na literatura.

Berkowitz et al.<sup>23</sup>, ao avaliar 1.933 novas gravidezes de pacientes acompanhadas entre 1965 e 1996 no *New England Trophoblastic Disease Center*, encontraram 29 casos de molas recorrentes, das quais um caso de MHP recorrente que cursou com NTG, requerendo 2 ciclos de Methotrexate para curar. Ao apresentarem esse caso de NTG oriunda de MHP recorrente, os autores aventaram ser fator de risco para esse evento quando ainda no primeiro episódio de MHP já há evolução para NTG.

O caso ora apresentado cursa com MHP de repetição que evoluiu com remissão espontânea na primeira gravidez molar e com NTG metastática em sua recorrência. De forma diversa ao estudo de Berkowitz et al.<sup>23</sup>, apresentamos recorrência de MHP em que apenas na segunda gravidez molar houve transformação maligna da mola hidatiforme, com evolução metastática e necessidade de quimioterapia a fim de obter a cura.

Também de modo inovador, a casuística ora apresentada foi encorpada com o estudo imunoistoquímico com o p57<sup>kip2</sup>. Sabe-se que o emprego da ultrassonografia na rotina pré-natal de primeiro trimestre tornou precoce o diagnóstico da gravidez molar, pelo geral antes de 12 semanas de gestação, diminuindo a manifestação dos sinais e sintomas clássicos da gravidez molar<sup>4,24</sup>. Por outro lado, a interrupção do desenvolvimento da mola hidatiforme, ainda no primeiro trimestre, tornou difícil o diagnóstico diferencial entre MHC e MHP pelo uso dos aspectos histomorfológicos clássicos<sup>4</sup>.

Assim, novos critérios morfológicos foram exarados a fim de reconhecer a MHP oriunda de idade gestacional

precoce, com menos de 12 semanas de gestação: presença de estroma imaturo, mucóide, semelhante ao observado nas MHC; nas vilosidades não hidrópicas há fina trama de fibras de reticulina, onde estão as células. A hidropisia vilosa é discreta, raramente exibindo cisternas centrais. O sítio de implantação não chama atenção, reconhecido pela presença de trofoblasto endovascular. Pseudo-inclusão vilositária é a característica mais marcante da MHP jovem, apresentando-se como inclusões pequenas e arredondadas em vilosidades denteadas aumentadas. Ainda assim, em muitos casos, fica impossível diferenciar a MHP da MHC diante da terminação precoce da gravidez<sup>25-27</sup>.

Para resolver esse dilema, técnicas de apoio, notadamente a imunistoquímica utilizando-se o marcador p57<sup>Kip2</sup>, mais baratas que as técnicas de estudo genético (citogenética, citometria de fluxo, análise de microssatélites), foram incorporadas para distinguir casos de MHC de MHP<sup>4</sup>. A expressão do p57<sup>Kip2</sup> (*kinase inhibitor protein* – proteína inibidora de quinase 2), por vezes referido como CDKN 1C (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1C* – inibidor de quinase dependente de ciclina 1C), é a caracterização gênica de alelo paterno de impressão materna, que muito tem sido arrolado na diferenciação entre MHC e MHP. Trata-se de proteína inibidora de ciclina dependente de quinase (cdk), recentemente arrolada como gene de impressão materna em ratos e humanos<sup>28</sup>.

Nos casos de MHC, androgenética, pelo fato de não haver alelos maternos envolvidos nessa entidade, algumas proteínas paternas, de impressão materna, não se expressam no produto gestacional, como o p57<sup>Kip2</sup>. Essa característica citogenética e imunistoquímica permite que se utilize o p57<sup>Kip2</sup> no diagnóstico diferencial entre MHC e MHP, o que foi realizado, de vanguarda, por Chilosi et al.<sup>29</sup>, encontrando ausência da expressão de p57<sup>Kip2</sup> em 100% (20/20) das MHC por eles analisadas.

Já os casos de MHP, por apresentar constituição genética biparental, expressam fortemente o p57<sup>Kip2</sup> no citotrofoblasto, estroma das vilosidades coriônicas, trofoblasto extraviloso e decídua. De modo interessante, o sinciciotrofoblasto não expressa p57<sup>Kip2</sup>, quer nos casos de MHC, quer nos casos de MHP<sup>30</sup>.

A sensibilidade e a especificidade do p57<sup>Kip2</sup> no diagnóstico de MHC e MHP variou de 90 a 100% ao analisar a ausência da expressão de marcador no citotrofoblasto e no estroma das vilosidades coriônicas, o que o consagra marcador diagnóstico de MH<sup>29,31-34</sup>.

Nesse relato de caso, confirmado o diagnóstico de MHP por imunistoquímica em ambas as gestações, a evolução da gravidez molar de repetição atesta ser possível a transformação

maligna da MHP recorrente, independentemente de ter havido evolução de mola parcial para NTG na primeira gravidez molar. Assim, a MHP recorrente deve ser acompanhada de modo sistemático a fim de detectarem-se precocemente as formas malignas e metastáticas de NTG e tratá-las de forma rigorosa, sistemática e pontual. Nesse relato, pode-se observar que não apenas a MHP pode evoluir para NTG como também para suas formas metastáticas. Felizmente, mesmo nos casos de neoplasia disseminada, o diagnóstico precoce e o tratamento feito em Centros de Referência em DTG cursa com elevadas taxas de cura<sup>1,35</sup>. Vale cita que o tratamento desses casos não difere das pacientes com NTG.

Após a remissão da NTG depois de sua MHP recorrente, a paciente ainda estava desejosa de encorpar sua prole. Foi importante insistir para que ela diferisse nova gravidez, ao menos, por 12 meses após a última sessão de quimioterapia. Diversos estudos apontam risco elevado de embriopatias que determinam risco elevado de abortamento quando essas gravidezes ocorrem com menos de 6 meses do término do tratamento<sup>7,9</sup>.

Alcançada a gravidez, havia risco ainda mais aumentado, após história obstétrica de duas gestações molares, que isso se repetisse em uma nova prenhez. Por isso, ela foi acompanhada cuidadosamente em seu pré-natal: minuciosa ultrassonografia transvaginal foi feita por ocasião do estudo morfológico fetal precoce na 12ª semana de gestação, com especial atenção à morfologia placentária. Não foi negligenciado nenhum cuidado antenatal habitual, salientando-se que, após o parto, sua placenta foi enviada para a anatomia patológica. Esse cuidado é importante a fim de excluir-se coriocarcinoma intraplacentário oculto, mais comuns em mulheres com história de gravidez molar<sup>5</sup>. Da mesma forma, após seis semanas do parto, uma singela dosagem de hCG foi realizado, a fim de diagnosticar coriocarcinoma pós-parto<sup>5</sup>. Ambos os exames normais, todas as possibilidades de complicações neoplásicas oriunda do trofoblasto dessa gravidez podem ser afastadas<sup>5</sup>.

O que se quer com esse relato de caso é apresentar a segurança de uma nova gravidez em pacientes com história da DTG. Todavia, registra-se risco de 1-2% de nova gravidez molar. Em se tratando de MHP recorrente, notadamente se confirmada pelos préstimos da imunistoquímica, não se deve olvidar dos cuidados habituais do seguimento pós-molar, uma vez que essa entidade pode evoluir para NTG. O tratamento consagrado desses blastomas, feito por médicos experientes e vinculados a Centros de Referência, promove elevadas taxas de cura e preservação da capacidade reprodutiva.

## Leituras suplementares

- 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.
- 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.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376(9742):717-29.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1639-45.
- Belfort P, Braga A. Doença trofoblástica gestacional recorrente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(1):61-6.
- Joneborg U, Eloranta S, Johansson AL, Marions L, Weibull CE, Lambe M. Hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):681.e1-7.
- Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, Diver E, Bernstein M, Goldstein DP, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med*. 2014;59(5-6):188-94.
- Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2013;33(4):406-11.
- Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):568-71.
- Barut A, Arikani I, Harma M, Harma MI, Barut F, Coskan A. Recurrent partial hydatidiform mole. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(10):1016-7.
- Sebire NJ, Fisher RA, Foskett M, Rees H, Seckl MJ, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG* 2003;110(1):22-6.
- Narayan H, Mansour P, McDougall WW. Recurrent consecutive partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 1992;46(1):122-7.
- Lorigan PC, Sharma S, Bright N, Coleman RE, Hancock BW. Characteristics of women with recurrent molar pregnancies. *Gynecol Oncol* 2000;78(3Pt1):288-92.
- Vassilakos P, Riotton G, Kajiji T. Hydatidiform mole: two entities. A morfologic and cytogenetic study with some clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;127(2):167-70.
- Kajiji T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatidiform mole. *Nature*. 1977;268(5621):633-4.
- Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. I. Cytogenetic and morphologic correlations. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131(6):665-71.
- Szulman AE, Surti U. The syndromes of hydatidiform mole. II. Morphologic evolution of the complete and partial mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;132(1):20-7.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Presentation and management of molar pregnancy. In: Hanko BW, Newlands ES, Berkowitz RS, Cole LA. *Gestational trophoblastic disease*. 2<sup>nd</sup> ed. Sheffield: ISSTD; 2003. chap. 5. p. 206-28. Available from: URL: <http://isstd.org/gtd/index.html>
- Honoré LH. Recurrent partial hydatidiform mole: Report of a case. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(4):922-4.
- Honoré LH, Lin EC, Morrish DW. Recurrent partial mole. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(2):442.
- Laurel WR, Lage JM, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Repetitive complete and partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol*. 1989;74(2):217-9.
- Narayan H, Mansour P, McDougall WW. Recurrent consecutive partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1992;46(1):122-7.
- Berkowitz RS, In SS, Bernstein MR, Goldstein DP. Gestational Trophoblastic Disease: Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *J Reprod Med*. 1998;43(1):81-6.
- Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;26(3):483-8.
- Paul M, Goodman S, Feliz J, Lewis R, Hawking M, Drey E. Early molar pregnancy: experience in a large abortion service. *Contraception*. 2010;81:150-6.
- Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka T, Mikami Y, Minamiguchi S, Lage JM. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:942-7.
- Wachtel MS. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1410.
- Garcia-Barriola V, de Gomes MN, Dickson-González S, Figueira L, Cortés-Charry R. Utility of p57 protein (KIP2) in molar disease to determine its androgenetic origin. *J Reprod Med*. 2008;53:476-80.
- Chilosi M, Piazzola E, Lestani M, Benedetti A, Guasparri I, Granchelli G, et al. Differential expression of p57<sup>Kip2</sup>, a maternally imprinted cdk inhibitor, in normal human placenta and gestational trophoblastic disease. *Lab Invest*. 1998;78(3):269-76.
- Hoffner L, Dunn J, Esposito N, Macpherson T, Surti U. p57<sup>Kip2</sup> immunostaining and molecular cytogenetics: combined approach aids in diagnosis of morphologically challenging cases with molar phenotype and in detecting androgenetic cell lines in mosaic/chimeric conceptions. *Hum Pathol*. 2008;39:63-72.
- Castrillon DH, Sun D, Weremowicz S, Fisher RA, Crum CP, Genest DR. Discrimination of complete hydatidiform mole from its mimics by immunohistochemistry of paternally imprinted gene product p57<sup>Kip2</sup>. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1225-30.
- Jun SY, Ro JY, Kim KR. p57<sup>Kip2</sup> is useful in the classification and differential diagnosis of complete and partial hydatidiform moles. *Histopathol*. 2003;43:17-25.
- Crisp H, Burton JL, Stewart R, Wells M. Refining the diagnosis of hydatidiform mole: image ploidy analysis and p57<sup>Kip2</sup> immunohistochemistry. *Histopathol*. 2003;43:363-73.
- Hayati AR, Tan GC. Clinicopathologic and immunohistochemical differences in complete and partial hydatidiform moles in a multiracial Malaysian population. *Int J Gynecol Pathol*. 2005;24:277-85.
- Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(1):42-51.

---

## AGENDA

### 2015

---

#### AGOSTO

##### **27 a 29 de agosto de 2015**

XX Congresso Paulista de Obstetrícia  
e Ginecologia

Local: Transamérica Expo Center

Informações: (11) 3884-7100

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](http://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/](http://www.febrasgo.org.br/56cbgo/)