

# Femina

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

---

Setembro/Outubro 2015 | Vol 43 | nº 5

Escreva uma revisão  
sistemizada 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**

Olímpio Barbosa de Moraes Filho (PE)

**Vice-presidente da região Centro-Oeste**

Paulo Roberto Dutra Leão (MT)

**Vice-presidente da região Sudeste**

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

**Vice-presidente da região Sul**

Jorge Abi Saab Neto (SC)

**Assessora Especial de Diretoria**

Hitomi Miura Nakagawa (DF)

**Presidência e Secretaria Executiva**

Avenida das Américas, 8.445, sala 711 –

Barra da Tijuca

CEP 22793-081 – Rio de Janeiro/RJ

Tel.: (21) 2487-6336

Fax: (21) 2429-5133

[www.febasgo.org.br](http://www.febasgo.org.br)

[presidencia@febrasgo.org.br](mailto:presidencia@febrasgo.org.br)

[femina@febrasgo.org.br](mailto: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](mailto:administrativo@febrasgo.org.br)

Tiragem: 100 exemplares



Publicação indexada na Base de Dados LILACS

**PRODUÇÃO EDITORIAL**

Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César – São Paulo/SP - CEP 01415-000  
 Zeppelini – Tel: 55 11 2978-6686 – [www.zeppelini.com.br](http://www.zeppelini.com.br)  
 Instituto Filantropia – Tel: 55 11 2626-4019 – [www.institutofilantropia.org.br](http://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 Nardoza (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)  
 Olímpio Barbosa de Moraes Filho (PE)  
 Olívia 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 Nerme (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](mailto: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 | Setembro/Outubro 2015 | vol 43 | nº 5

### Editorial

---

193

#### **Transformando vacina em vacinação: a importância da recomendação médica**

*Denise Leite Maia Monteiro, Isabella Ballalai, José Alcione Macedo Almeida*

### Revisão

---

197

#### **Ginecomastia**

*Evandro Eduardo Canhaço, Simone Elias, Afonso Celso Pinto Nazário*

203

#### **Uso da cirurgia minimamente invasiva em ginecologia oncológica**

*Andrea Giroto Amorim, Maria Clara Magni Ferreira, Larissa de Oliveira Aquino, Maurício Bechara Noviello, Admário Silva Santos Filho, Lívia Murta Tanure, Augusto Henriques Fulgêncio Brandão*

209

#### ***Trichomonas vaginalis* e sua associação com o câncer cervical: uma revisão sistemática**

*Patrícia Abreu Pinheiro de Lemos, Waldemar Naves do Amaral*

215

#### **A doença celíaca como causa de infertilidade feminina: uma revisão sistemática**

*Geraldo Antônio Roni Neto, João Alexandre Cardoso Lopes Rêgo, Hilário Parise Júnior, Antônio de Pádua Peppe Neto, Guilherme Mesquita Elias Batista Soares, Marcos de Araújo Nunes Ferreira, Vera Lúcia Angelo Andrade, Liubiana Arantes Araújo Regazzoni*

225

#### **Alterações hepáticas da gravidez**

*Priscila Pollo-Flores, Leda Ferraz, Patrícia de Fátima Lopes, Luciano Marcolino, Joffre Amim-Júnior, Jorge Rezende-Filho, Antônio Braga*

235

#### **Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos**

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

# Transformando vacina em vacinação: a importância da recomendação médica

Denise Leite Maia Monteiro<sup>1</sup>  
Isabella Ballalai<sup>2</sup>  
José Alcione Macedo Almeida<sup>3</sup>

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) é a doença sexualmente transmissível mais recorrente em todo o mundo. A infecção persistente por HPV de alto risco, principalmente pelos HPV 16 e 18, é reconhecida como causa necessária para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, enquanto a infecção pelos tipos de baixo risco, como HPV 6 e 11, está associada ao desenvolvimento de verrugas genitais<sup>1,2</sup>.

A cada ano, cerca de cinco mil mulheres brasileiras morrem de câncer do colo do útero. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), ocorrem aproximadamente 15 mil novos casos anuais<sup>3</sup> – praticamente 100% causados pelo HPV.

Na adolescência, a incidência da alteração citopatológica no primeiro ano de vida sexual é de aproximadamente 24%. Em cinco anos, a probabilidade é que 40% das adolescentes já tenham apresentado algum tipo de lesão HPV induzida<sup>4</sup>.

A prevenção primária da infecção pelo HPV pode ser feita pelo estímulo ao uso de preservativos e pela vacinação contra o vírus.

Estão disponíveis no mercado duas vacinas contra HPV, ambas eficazes e seguras. As vacinas são produzidas a partir de VLPs L1 (do inglês *virus-like particles* ou partículas semelhantes ao vírus, geradas por expressão recombinante da proteína principal do capsídeo viral L1), não contendo material genético (DNA). Portanto, as vacinas não são infecciosas nem oncogênicas. Sua ação é induzir a formação de anticorpos neutralizantes de alta titulação, específicos para o HPV, sendo capazes de induzir resposta imune adaptativa superior à produzida pela infecção natural<sup>5,6</sup>.

Nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), a vacina HPV<sub>6,11,16,18</sub> encontra-se disponível gratuitamente para as meninas de 9 a 13 anos. No entanto, as coberturas vacinais estão baixas, apesar das robustas evidências de eficácia e segurança. Em março de 2014, quando introduzida a vacina HPV<sub>6,11,16,18</sub> na rede pública no Brasil, foi alcançada cobertura de cerca de 100% para a primeira dose, fato inédito em todo o mundo e motivo de orgulho para nosso Programa Nacional de Imunizações (PNI). Contudo, a adesão para a segunda dose (setembro 2014) não repetiu esse resultado e, inicialmente, girava em torno de 30 a 40%, tendo alcançado em 17 de novembro de 2015, 60,4% das meninas de 11 a 13 anos<sup>7</sup>.

Em 2015, o Ministério da Saúde estendeu o benefício para as meninas de 9 a 13 anos e para as meninas e mulheres de 9 a 26 anos convivendo com o HIV, grupo de maior risco para a doença

<sup>1</sup>Vice-presidente da região sudeste da Sociedade Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência (SOGIA-BR) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Presidente da Sociedade Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência (SOGIA-BR) – São Paulo (SP), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Denise Leite Maia Monteiro – Núcleo Perinatal HUPE/UERJ – Rua Professor Manoel de Abreu, 500 – Vila Isabel – CEP: 20550-170 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: denimonteiro2@yahoo.com.br

**Conflito de interesses:** Denise Monteiro eventualmente atua como palestrante participo dos eventos de: GlaxoSmithKline, MSD e TEVA. Isabella Ballalai eventualmente atua como palestrante convidada e participa dos eventos de: Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, MSD, Johnson e Novartis.

causada pelos diferentes HPV. A adesão à primeira dose ocorrida em março de 2015 ainda se mostra baixa (61% entre 9 a 11 anos), com aumento expressivo nos últimos meses. A adesão à segunda dose, iniciada em setembro 2015, é de cerca de 30%<sup>8</sup>.

Essa adesão aquém da desejada (a meta é vacinar 80% das meninas de 9 a 13 anos), vem aumentando lentamente ao longo dos meses e alguns fatores parecem influenciar positivamente a adesão das famílias: prescrição médica, informação e fácil acesso à vacinação.

Ao lançar a campanha no Brasil em 2014, o Ministério da Saúde orientou aos municípios que levassem a vacinação às escolas, o que, sem dúvidas, contribuiu para as altas taxas de adesão. A partir de setembro de 2014, essa recomendação não mais ocorreu e poucos municípios optaram pela vacinação escolar. Vale destacar que em países como a Austrália que adotaram a vacinação no ambiente escolar, as coberturas são altas e alcança mais de 80%, diferente do que ocorre nos países onde a vacina está disponível apenas nas salas de vacinação<sup>9</sup>.

Em setembro de 2014, notificações de eventos adversos graves (como paralisias), especialmente em um município de São Paulo, que tiveram grande destaque na mídia, provavelmente contribuíram para a baixa adesão que assistimos desde então, apesar de esclarecidos os motivos de cada uma das ocorrências e a não relação causal com a vacina.

Preocupados com esse fato, em setembro de 2015, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) lançaram a campanha “Onda contra câncer”, publicando um manifesto voltado aos médicos, levando a informação para jornalistas, em *workshop* para esse público e para a população em geral, através da divulgação nos diferentes canais da web. Resultados positivos em relação à adesão da população foram observados desde então.

Sabemos que a prescrição médica pode mudar essa realidade e contribuir para melhores coberturas vacinais. Estudos recentes mostram que um paciente que recebe recomendação de seu médico é 4 a 5 vezes mais propenso a se vacinar<sup>10,11</sup>. Uma recomendação hesitante, vaga ou sem robustez pode levar o paciente a acreditar que a vacina HPV não é tão importante quanto as outras. A SBIIm, a SBI, a SBP, a FEBRASGO e a Sociedade Brasileira de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência (SOGIA-BR), convocam os médicos a recomendar fortemente às suas pacientes a vacinação contra o HPV, recomendando de forma prioritária a vacinação de meninas a partir dos 9 anos.

Vale a pena reforçar que, no Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza a vacina HPV<sub>6,11,16,18</sub> para meninas de 9 a 13 anos, gratuitamente, no esquema de três doses (0,5 mL – 0,6 e 60 meses) e para meninas e mulheres HIV-positivo entre 9 e 26 anos, com o esquema de três doses (0,5mL – 0,1 e 6 meses)<sup>12</sup>. As duas vacinas licenciadas no país (HPV<sub>6,11,16,18</sub> e HPV<sub>16,18</sub>) estão disponíveis nas clínicas privadas de vacinação.

Ambas as vacinas foram originalmente licenciadas utilizando esquema de três doses. As vacinas são altamente imunogênicas com maior resposta imune observada entre meninas de 9 a 15 anos, 2 a 3 vezes maior do que no grupo com mais de 15 anos<sup>13,14</sup>. Estudos com as duas vacinas demonstram que, do ponto de vista da imunogenicidade, o esquema de duas doses em meninas com menos de 15 anos traz resultados equivalentes àqueles de três doses para as maiores de 15 anos. Apesar de ainda não existirem dados de eficácia clínica para as meninas de 9 a 15 anos que receberam apenas duas doses, diversos países aderiram a esquemas alternativos para essa faixa etária (de duas doses ou o estendido de três doses com maior intervalo entre as doses). Com base nestes

estudos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o esquema de duas doses da vacina HPV<sub>6,11,16,18</sub> para meninas de 9 a 13 anos e a vacina HPV<sub>16,18</sub> para meninas de nove a 14 anos<sup>15</sup>.

Aconselha-se que o início da vacinação ocorra antes da primeira relação sexual, de preferência aos nove anos, mas as vacinas não são contraindicadas em mulheres que já iniciaram a atividade sexual ou que apresentam infecção por HPV atual ou prévia<sup>15</sup>. Até o presente, não há recomendação de reforço.

A vacinação HPV pode ainda beneficiar meninas, meninos, mulheres e homens. Não há indicação para realização de exames antes da vacinação, nem mesmo para avaliar a presença do HPV<sup>12-15</sup>.

Em mulheres não previamente infectadas, ambas as vacinas apresentam mais de 95% de eficácia na prevenção de lesões precursoras do câncer cervical causadas pelos HPV-16 e 18. A vacina HPV<sub>16,18</sub> demonstra eficácia clínica em prevenir infecções persistentes causadas por HPVs 16, 18, 31 e 45 e lesões causadas por HPVs tipos 16 e 18, as quais podem evoluir para câncer de colo de útero<sup>13,14</sup>.

A vacina HPV<sub>6,11,16,18</sub> está licenciada no Brasil para meninas e mulheres de 9 a 45 anos e também para meninos e jovens de 9 a 26 anos de idade e a vacina HPV<sub>16,18</sub> para meninas e mulheres a partir dos 9 anos, sem limite superior de idade para indicação<sup>9,15</sup>.

Não há dados clínicos disponíveis sobre a equivalência das duas vacinas contra o HPV. No entanto, os níveis de anticorpos aceitáveis e a proteção contra o HPV-16 e 18 (tipos compartilhados por ambas as vacinas) que seriam esperados seguiria o cronograma de combinação. Recomenda-se que, ao iniciar o esquema com uma vacina deve-se, sempre que possível, completar com essa vacina. Onde o esquema inclui combinação das duas vacinas contra o HPV inadvertidamente ou devido a um evento adverso após uma vacina, o indivíduo é considerado completamente imunizado contra a doença por HPV-16 e 18, se um total de três doses de vacina foi aplicado, obedecendo-se o intervalo entre as doses<sup>9,15</sup>.

Estima-se que, em 2014, 44 milhões de mulheres em todo mundo receberam o esquema completo de três doses em programas nacionais de imunização – 30 milhões delas em países desenvolvidos e 14 milhões em países em desenvolvimento.

Mundialmente, o Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GAVCS) monitora todas as vacinas, incluindo a vacina HPV<sub>6,11,16,18</sub>. Em 2014, o relatório da GAVCS afirma não ter havido ocorrência que pudesse afetar a segurança ou as recomendações atuais para o uso da vacina. O comitê continua confirmando o bom perfil de segurança da vacina HPV<sub>6,11,16,18</sub>, hoje disponível na rede pública brasileira<sup>16</sup>.

Síncope pode ocorrer entre adolescentes que recebem vacinas, incluindo a vacina HPV. A reação de ansiedade após a vacinação, com relatos de diversos desmaios e outras manifestações individuais e no grupo, principalmente em campanhas voltadas para o público adolescente, vem sendo relatada desde 1992 com as vacinas para tétano, influenza e outras.

A incidência de eventos adversos relacionados às vacinas HPV não é maior do que a esperada e nem tampouco maior do que aquela relacionada com outras vacinas do calendário de vacinação da criança e do adolescente. No entanto, apesar de dados robustos sobre a segurança da vacina, a cobertura com a vacina HPV ainda se mantém baixa. Apesar da realização de campanhas do governo em março e setembro, é importante reforçar com seus pacientes que a vacina contra o HPV permanece disponível nas Unidades Básicas de Saúde o ano todo.

## Leituras suplementares

---

1. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):3-13.
2. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5A):3-8.
3. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). HPV e câncer [acesso em 24 ago 2015]. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=2687](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2687)>
4. Monteiro DLM, Trajano AJB, Katia SS, Russomano FB. Incidence of cervical intraepithelial lesions in a population of adolescents treated in public health services in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad. saúde pública.* 2009;25(5):1113-22.
5. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18. *Vaccine.* 2006;24:5571-83.
6. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine.* 2006;24(33-34):5937-49.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de Vacinação contra HPV. Vacinômetro em 17.11.15 [acesso em 17 nov 2015]. Disponível em: <[http://pni.datasus.gov.br/consulta\\_hpv\\_14\\_selecao.php](http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_14_selecao.php)>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Estratégia de Vacinação contra HPV. Vacinômetro em 17.11.15. Disponível em: <[http://pni.datasus.gov.br/consulta\\_hpv\\_15\\_C17.php](http://pni.datasus.gov.br/consulta_hpv_15_C17.php)>
9. Australian Government. Department of health [cited 2015 Jul 15]. Disponível em: <<http://www.health.gov.au/>>
10. Ylitalo KR, Lee H, Mehta NK. Health care provider recommendation, human papillomavirus vaccination, and race/ethnicity in the U.S. National Immunization Survey. *Am J Public Health.* 2013;103(1):164-9.
11. Lau M, Lin H, Flores G. Factors associated with human papillomavirus vaccine-series initiation and healthcare provider recommendation in U.S. adolescent females: 2007 National Survey of Children's Health. *Vaccine.* 2012;30(20):3112-8.
12. Ballai I, Cunha J. Destaques da Nota Técnica do Ministério da Saúde sobre a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante), março de 2015 [acesso em 12 jul 2015]. Disponível em: <[http://www.sbm.org.br/wp-content/uploads/2015/03/resumo\\_hpv\\_site\\_sbim.pdf](http://www.sbm.org.br/wp-content/uploads/2015/03/resumo_hpv_site_sbim.pdf)>
13. Gardasil. Summary of product characteristics [cited 2015 Nov 12]. Available from: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf)>
14. European Medicines Agency. Bula da vacina HPV oncogênico [acesso em 12 nov 2015]. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf)>
15. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2014 [cited 2015 Jul 02]; 43(89):465-92. Available from: <[www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf](http://www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf)>
16. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination [cited 2015 Aug 25]. Available from: <[http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/GACV/S\\_Statement\\_HPV\\_12\\_Mar\\_2014.pdf?ua=1&ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACV/S_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1&ua=1)>

# Ginecomastia

Gynecomastia

Evandro Eduardo Canhaço<sup>1</sup>  
Simone Elias<sup>2</sup>  
Afonso Celso Pinto Nazário<sup>3</sup>

**Palavras-chave**

Ginecomastia  
Fisiopatologia  
Diagnóstico  
Terapêutica

**Keywords**

Gynecomastia  
Physiopathology  
Diagnosis  
Therapeutics

## Resumo

O objetivo deste trabalho foi observar na literatura dados referentes à etiologia da ginecomastia, seu diagnóstico e aspectos radiológicos. A metodologia adotada foi a pesquisa bibliográfica sistematizada para a produção de um artigo de revisão, de modo a responder ao objetivo proposto. A ginecomastia pode ser dividida em fisiológica (neonatal, puberal e senil) e patológica (resultante da diminuição da ação da testosterona, ou do aumento da ação estrogênica, por mecanismo de indução por drogas, idiopática ou secundária a outras causas). O diagnóstico deve ser realizado através do exame físico, investigação endócrina e exames radiológicos, como a mamografia e a ultrassonografia. O tratamento está baseado na orientação, medicamentos e, em último caso, cirúrgico.

## Abstract

The objective of this study was to observe data in the literature regarding the etiology, diagnosis and radiological aspects of gynecomastia. The methodology included a systematic literature search to produce a review article in order to meet the objective. Gynecomastia can be divided into physiologic (neonatal, pubertal and senile) and pathological (due to decreased action of testosterone, increased estrogen action, drug-induced, idiopathic or due to other causes). The diagnosis could be made by physical examination, endocrine and radiological investigation, as mammography and ultrasound. The treatment is based on the guidance, medication and, ultimately, surgery.

<sup>1</sup>Médico mastologista especializado em Diagnóstico e Procedimentos Invasivos em Mastologia pela Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Pós-doutora; Coordenadora do Ambulatório da Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup>Livre Docente; Chefe da Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Simone Elias – Avenida Ibirapuera, 2907, sala 218 – Indianópolis – CEP: 04029-200 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: simone.elias@me.com

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

Etimologicamente, ginecomastia provém do grego *gyne* (mulher) e *mastos* (mama), sendo definida como o crescimento benigno da mama masculina, de maneira transitória ou definitiva.

Diferentemente da mulher, as doenças da mama masculina não são objeto de preocupação na população. Devido a isso, a incidência real da ginecomastia não é conhecida com precisão, porém, autópsias revelaram que 5 a 9% dos homens têm essa alteração<sup>1</sup>.

A ginecomastia ocorre devido ao aparecimento de ramificações secundárias dos ductos e hiperplasia estromal e deve ser diferenciada do aumento de volume causado pelo acúmulo de gordura denominado lipomastia ou falsa ginecomastia.

Os principais sintomas que levam o homem a procurar ajuda médica são desconforto, aumento do volume das mamas e medo de doença maligna<sup>1</sup>.

Com exceção da síndrome de Klinefelter, não há relatos de que a ginecomastia predisponha ao desenvolvimento de carcinoma<sup>2</sup>.

O objetivo deste trabalho foi observar na literatura dados referentes à etiologia da ginecomastia, seu diagnóstico, incluindo os aspectos radiológicos e o tratamento.

## Metodologia

A metodologia adotada foi a pesquisa bibliográfica sistematizada para a produção de um artigo de revisão, de modo a responder ao objetivo proposto. Foi utilizada a busca ativa de artigos contendo o tema proposto, utilizando uma única combinação com todos os descritores, por meio de *browser* científico (Google Scholar), portais (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP e Conselho Federal de Medicina – CFM), banco de dados bibliográficos virtuais (MEDLINE, LILACS, Cochrane, SciELO, High Wire, Ovid), utilizando como palavras-chave: ginecomastia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Foram encontrados 27 artigos no período de 1997 a 2011. Critérios de inclusão: neonatal, puberal, senil, medicamentosa. Critério de exclusão: pseudoginecomastia.

## Discussão

A etiologia da ginecomastia pode ser dividida em fisiológica e patológica.

### Fisiológica

Existem três períodos bem definidos de causa fisiológica: neonatal, puberal e senil.

No período neonatal ocorre devido à ação dos hormônios maternos e/ou placentários, se inicia em torno do terceiro dia e permanece por, aproximadamente, duas a três semanas.

Na adolescência a ginecomastia é comum, atingindo dois em cada três rapazes<sup>3</sup>. Nesse período ocorre desajuste na relação estrogênios/androgênios, havendo predomínio do estradiol plasmático. Inicia-se por volta dos 10 anos, tendo pico aos 14 e involução em torno dos 17 anos. É a ginecomastia de maior incidência, prevalecendo em 30 a 60% dos adolescentes e podendo ser uni ou bilateral, simétrica ou assimétrica, concêntrica ou excêntrica<sup>3</sup>. Habitualmente, o tecido glandular tem menos de 4 cm e corresponde à mama feminina no estágio I-II de Tanner<sup>4</sup>. Clinicamente é subareolar, móvel, não aderente à pele nem a tecidos subjacentes<sup>3</sup>. É bilateral em 55% dos casos. A macroginecomastia é definida por mamas maiores do que 5 cm e de aspecto análogo à mama feminina (estádio III-IV Tanner)<sup>4</sup>.

Alguns estudos demonstraram decréscimo na relação androgênios/estrogênios nos adolescentes com ginecomastia quando comparados com adolescentes sem ginecomastia. Outros estudos encontraram aumento da atividade da aromatase nos fibroblastos da pele dos adolescentes com ginecomastia<sup>3</sup>. Na prática clínica o caso mais típico é de um adolescente saudável, obeso ou com excesso de peso. A ginecomastia é uma fase transitória que na maioria desaparece em 12 a 18 meses de evolução. Se o diâmetro for superior a 2 cm, a regressão pode demorar até 2 anos. Ao fim de 2 anos pode persistir uma ginecomastia residual numa ou em ambas as mamas por fibrose em até 8% dos casos<sup>3</sup>. A macroginecomastia, seja fisiológica ou patológica, não regride espontaneamente e por isso necessita de tratamento, geralmente cirúrgico.

A ginecomastia senil é causada devido a um estado de hipogonadismo que ocorre em vários graus por volta dos 60 anos, como consequência de uma diminuição da concentração total e livre de testosterona, aumento da globulina ligadora dos hormônios sexuais, alterações do hormônio luteinizante (LH) e níveis de estradiol mantidos<sup>3</sup>. Sugere-se que o aumento da aromatização periférica dos androgênios em estrogênios está relacionado com o aumento da adiposidade que contribui para a elevação dos estrogênios circulantes e, desse modo, para ginecomastia senil nos idosos. A globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) também aumenta com a idade, e como a sua afinidade é maior para a testosterona, que nessa idade está diminuída, é um fator que acentua a diminuição da taxa de testosterona livre circulante<sup>3</sup>.

O grupo etário mais atingido situa-se entre os 50 e 69 anos, com uma incidência de 72%<sup>3</sup>.

## Patológica

Classificada em diferentes grupos<sup>1</sup>:

- Devido à diminuição da produção ou ação da testosterona, podendo ser congênita ou adquirida. No Quadro 1 estão descritas as principais causas de ginecomastia congênita ou adquirida;
- Causada pelo aumento da ação estrogênica, devido ao aumento na produção (tumores testiculares, pulmonares) ou ao aumento da aromatização periférica (doenças hepáticas, suprarrenais, hiper e hipotireoidismo, desnutrição), sendo o hipertireoidismo a doença mais associada com a ginecomastia;
- Induzida por drogas<sup>5</sup>: algumas que causam ginecomastia por mecanismo conhecido e outras por mecanismo desconhecido (Quadro 2);
- Outras causas: relacionadas à parede torácica, como derrame pleural, cor pulmonale crônico, tuberculose ou após toracotomia;
- Idiopática: corresponde a 50% dos casos. Deve ser considerada sem causa detectável quando nenhuma evidência etiológica for encontrada<sup>5</sup>.

### Fases histológicas

Existem duas fases histológicas a serem relatadas: a proliferativa ou florida e a fibrótica. A ginecomastia inicia com a proliferação do epitélio ductal, hiperplasia e edema do tecido conjuntivo e do estroma periductal com aumento da vascularização. É a denominada fase proliferativa, correspondente ao tipo florido e é reversível ao se tratar a causa subjacente<sup>6</sup>.

Mas quando a evolução é superior a dois anos, ocorrem modificações do quadro histológico com menor crescimento epitelial e aumento da fibrose e hialinização do estroma periductal. Essa fase fibrótica não é reversível, sendo necessária cirurgia para corrigir a ginecomastia<sup>1</sup>.

**Quadro 1** - Principais causas de ginecomastia patológica (congênita ou adquirida)

Congênita	Anorquia congênita
	Síndrome de Klinefelter: cromossomo 47XXY, com testículos pequenos, hipofunção das células de Leydig, levando a níveis baixos de testosterona e concentração elevada de estrogênios (*) Há um aumento significativo do câncer de mama nesses indivíduos
	Síndromes de Rosewater, Gwinup e ginecomastia familiar de Hamwi: hipogonadismo sem hipospádia e padrão XY normais
	Síndrome de Reifenstein e de feminilização testicular: resistência a androgênios
Adquirida	Defeitos na produção de testosterona
	Traumatismo
	Orquite viral
	Tratamentos com radioterapia ou quimioterapia
	Distrofias musculares

Citologicamente, o tipo florido apresenta-se com um aspirado moderadamente hiperplasmático e atipia nuclear moderada. O tipo fibrótico define-se por um aspirado hipocelular e com escassas células epiteliais sem atipia<sup>6</sup>.

### Diagnóstico

A maioria dos pacientes com ginecomastia é assintomática, sendo essa condição detectada durante o exame físico, que estabelece o diagnóstico com certa facilidade<sup>7</sup>.

A história clínica é fundamental na orientação diagnóstica. Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes referem história de trauma mamário, sendo esse o fator desencadeante da percepção da ginecomastia. O sinal clínico mais relevante é o aumento da mama, na maioria dos casos unilateral. Deve-se inquirir sobre o início e duração da ginecomastia, sintomatologia associada (crescimento rápido e doloroso é mais preocupante do que um crescimento lento, indolor ao longo de anos), medicação em curso ou já efetuada, doenças concomitantes, sinais de hipogonadismo (como infertilidade, diminuição da libido e disfunção erétil). As doenças sistêmicas associadas a hipogonadismo e/ou ginecomastia também devem ser inquiridas<sup>3</sup>.

A história medicamentosa e social é importante para determinar o abuso de álcool ou de drogas. Deve-se diferenciar ginecomastia de lipomastia (pseudoginecomastia) em pacientes obesos, em que há exclusivamente tecido adiposo, e sem aumento da glândula mamária. A história clínica completa associada ao exame físico muitas vezes é suficiente para o diagnóstico.

**Quadro 2** - Drogas que podem induzir ginecomastia por mecanismo conhecido ou desconhecido

Mecanismo conhecido	Ligação aos receptores de estrógeno	Cremes ou substâncias que contenham estrogênio Exemplos: digitálicos, clomifeno, cannabis, isoniazida
	Estímulo à síntese de estrógeno	Gonadotrofinas, hormônio de crescimento
	Precursores para aromatização	Andrógenos exógenos
	Lesão testicular	Bisulfan, nitrosureia, vincristina, etanol
	Bloqueio da síntese de testosterona	Cetoconazol, espironolactona, metronidazol, etomidato, leuprolide
	Bloqueio da ação androgênica	Flutamida, finasterida, ciproterona, cimetidina, espironolactona
Mecanismo desconhecido	Liberação do estrógeno da globulina ligadora dos hormônios sexuais(SHBG)	Espironolactona, etanol
	Drogas anti-hipertensivas ou com ação cardíaca	Bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), betabloqueadores, amiodarona, metildopa, nitratos
	Drogas psicotrópicas	Neurólépticos, diazepam, fenitoína, antidepressivos tricíclicos, haloperidol
	Drogas contra doenças infecciosas	Medicamentos para terapia anti-HIV
	Outras	Anfetaminas, teofilina, omeprazol, domperidona, heparina

No exame físico, o achado característico consiste em nódulo discoide, de consistência elástica, bordas bem delimitadas, não aderidas aos planos profundos e com crescimento concêntrico<sup>9</sup>. Sua consistência é mais ou menos firme em razão da proporção entre tecido fibroglandular e tecido adiposo. Diferencia-se do câncer devido à sua mobilidade e não aderência à pele, além de sua localização concêntrica. Se uma massa excêntrica é encontrada, um diagnóstico alternativo tem que ser considerado e a mamografia obrigatoriamente deve ser solicitada, entre outros exames. No doente não obeso deve-se palpar pelo menos 2 cm de tecido mamário subareolar para definir e/ou confirmar ginecomastia. Pode haver derrame papilar nos casos de uso de medicamentos. É de extrema importância o exame testicular para excluir sinais de hipogonadismo.

A investigação de rotina está confinada aos testes de função hepática e à radiografia do tórax no doente idoso, a não ser que exista uma razão para suspeitar de anormalidade endócrina, e nesse caso é necessário dosagem hormonal de testosterona (T), gonadotrofina coriônica humana (hCG), estradiol (E2) e hormônio luteinizante (LH)<sup>3</sup>. Diagnostica-se hipogonadismo primário quando há níveis elevados de LH e baixos de T. Se houver aumento de LH e T, deve-se investigar alteração de tireoide. Já se estiverem presentes altos valores de hCG ou E2, é necessário descartar tumores testiculares germinativos<sup>9</sup>.

Há casos relatados em que a ginecomastia foi o primeiro sinal de paciente com tumor de células germinativas<sup>10</sup>.

No adolescente ou no adulto, com ginecomastia uni ou bilateral, dolorosa, hipersensível e com história clínica e exame físico sem alterações, devemos sempre dosar os níveis de hCG, LH, testosterona e estradiol<sup>8</sup>.

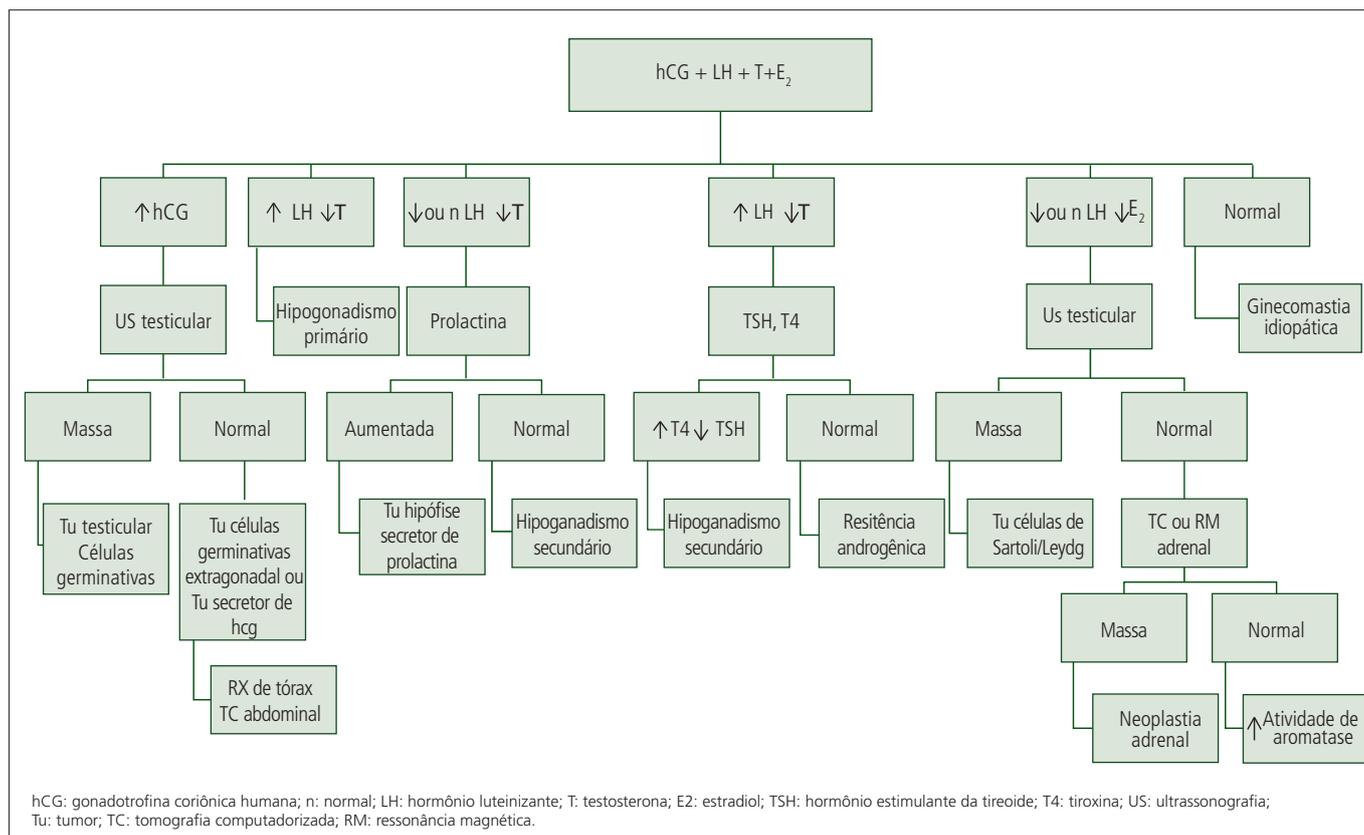
Os testes laboratoriais em indivíduos com ginecomastia assintomática, sem história clínica sugestiva de causa patológica subjacente, provavelmente não são necessários, e a avaliação hormonal nestes casos se mantém controversa<sup>4</sup>.

O fluxograma da Figura 1 resume a etiologia da ginecomastia de acordo com as dosagens hormonais e exames de imagem.

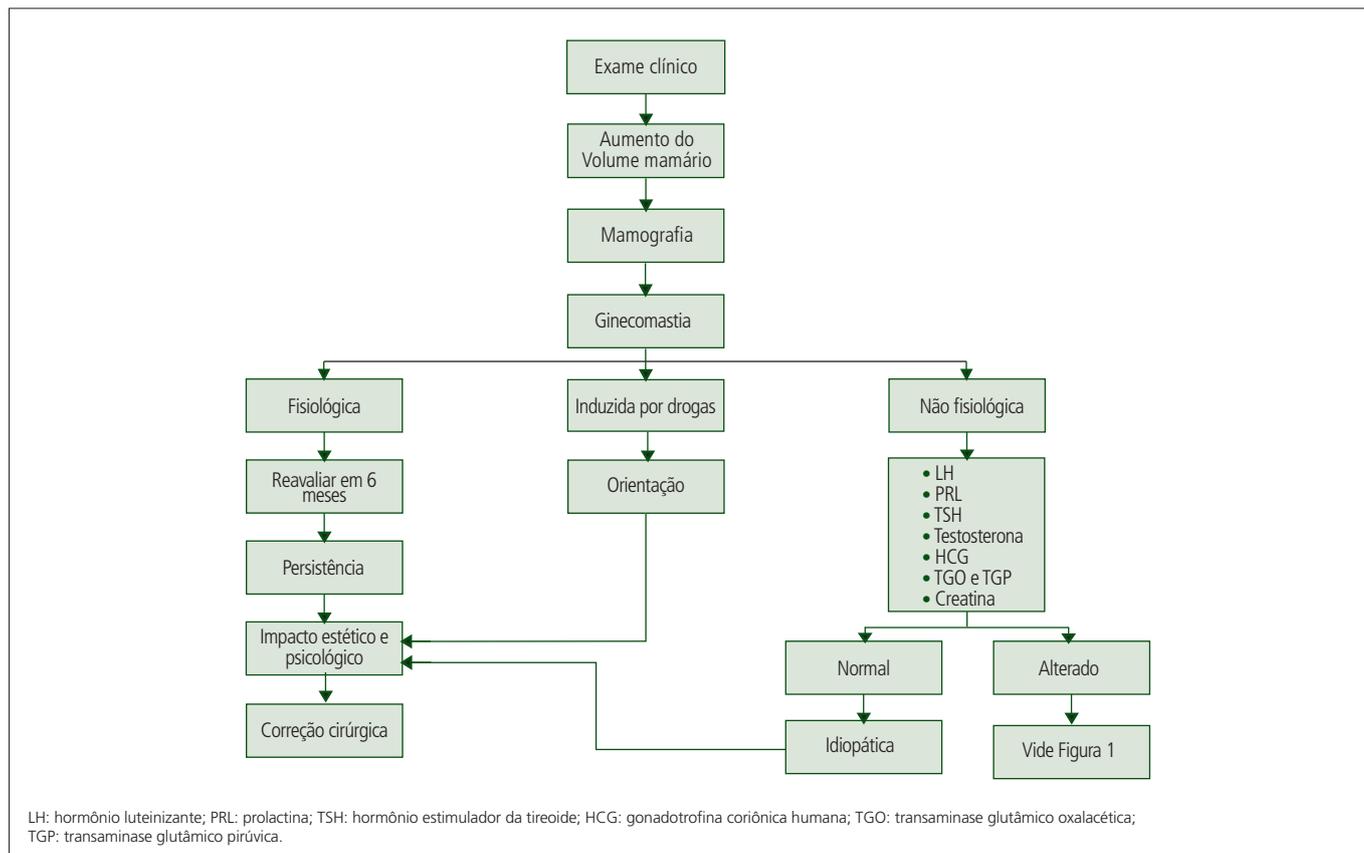
O algoritmo utilizado na rotina da propedêutica da ginecomastia no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo está ilustrado na Figura 2.

**Aspectos radiológicos**

A exclusão de doença maligna é importante na ausência ou numa causa mal definida, na doença unilateral e quando a massa palpável é excêntrica em vez da usual concentricidade da lesão benigna. A malignidade pode ser muitas vezes diagnosticada pela mamografia e casos de pseudoginecomastia são identificados



**Figura 1** - Etiologia da ginecomastia de acordo com as dosagens hormonais e exames de imagem



**Figura 2** - Algoritmo da propedêutica da ginecomastia no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo

pela ausência de tecido mamário. A mamografia no homem representa menos de 1% dos exames mamográficos realizados na maioria dos serviços de radiologia<sup>11</sup>.

Não há consenso na literatura sobre o primeiro exame de imagem a ser realizado. Alguns autores sugerem que a ultrassonografia seja o primeiro exame, devido ao baixo custo e pelo fato da mamografia ser de difícil realização em homens<sup>12</sup>. Com a modernização da técnica e auxílio da dopplerfluxometria, houve melhora da sensibilidade e especificidade, e é considerado por alguns autores o método mais preciso de diferenciação<sup>12</sup>.

Outros autores, por outro lado, definem a mamografia como exame padrão-ouro na ginecomastia, devendo a ultrassonografia ser reservada aos casos em que a mamografia foi inconclusiva ou recusada pelo paciente<sup>13</sup>. Na mamografia, a ginecomastia aparece como uma opacidade em “chama de vela”, estendendo-se à gordura circundante.

Há estudos orientando a realização de mamografia de maneira habitual em homens com ginecomastia e idade superior a 50 anos<sup>14</sup>. Outros estimulam a realização de ultrassonografia complementar à mamografia com o objetivo de ter um diagnóstico mais preciso<sup>15</sup>. E há autores, ainda, que afirmam que a mamografia em homens nunca deve ser realizada, exceto quando há forte suspeita clínica de neoplasia maligna de mama<sup>16</sup>.

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) tem sido proposta por alguns autores, porém a maioria refere sua falta de utilidade devido ao resultado pobre<sup>5</sup>.

A ecografia testicular é um método não invasivo, de fácil disponibilidade, que pode detectar inúmeras anormalidades. É útil na determinação do volume testicular e contribui para identificação de tumores, mesmo os de tamanho reduzido. Deve ser realizada nos casos de elevação dos níveis de hCG.

### Tratamento

Na maioria das vezes, a explicação cuidadosa ao paciente de que a ginecomastia é uma doença benigna, limitada, não maligna nem pré-maligna, assim como tranquilizá-lo quanto às suas preocupações são suficientes. Em uma minoria dos doentes será necessário tratamento devido ao incomôdo ou à alteração cosmética que provoca. Na maioria dos pacientes bastará tratar a causa desencadeante e identificada da ginecomastia. Quando o tamanho do aumento mamário é inferior a 4 cm o médico poderá esperar sua regressão espontânea<sup>3</sup>.

Para o tratamento clínico, existem três tipos de medicação, conforme a causa identificada: os androgênicos (testosterona e danazol), os inibidores da aromatase (testolactona) e os

antiestrogênicos (tamoxifeno e clomifeno)<sup>17</sup>. Não há estudos conclusivos sobre a terapia com testosterona, devido à possibilidade desta servir como substrato para a aromatização periférica a estrogênios. O danazol, um androgênio fraco, inibe a secreção de gonadotropinas e também pode diminuir a testosterona<sup>18</sup>.

Os inibidores da aromatase atuam bloqueando a enzima responsável pela conversão periférica de androstenediona e testosterona em estradiol e estrona, porém, não existem estudos recentes com letrozol ou anastrozol, somente com a testolactona<sup>18</sup>.

O tamoxifeno é um forte antagonista do estrógeno na mama. Apesar de não ser aprovado pelo *Food and Drug Administration* para o tratamento da ginecomastia, o uso de tamoxifeno por três meses demonstrou ser efetivo. Estudos obtiveram 80% de regressão parcial da ginecomastia e até 60% com regressão completa, além da diminuição da dor e da hipersensibilidade ao fim de um mês de tratamento<sup>8</sup>. A terapia com tamoxifeno é reservada exclusivamente à ginecomastia idiopática após a avaliação completa. O uso do citrato de clomifeno ainda está sendo investigado e não é considerado primeira linha no tratamento.

Em casos de ginecomastia fisiológica persistente ou nos casos com evolução superior a 18 meses, a opção terapêutica mais adequada é a cirúrgica<sup>19</sup>.

O impacto psicológico também deve ser avaliado, uma vez que a ansiedade, a depressão e a fobia social são significativamente maiores nesses pacientes, principalmente em adolescentes<sup>20</sup>.

## Conclusão

O desenvolvimento mamário anômalo, como a ginecomastia, ainda que apenas transitório (adolescência e senilidade) e embora não seja uma doença maligna, deve ser valorizado, pois pode causar importante morbidade psicológica.

Na maioria das vezes, seu manejo inclui apenas acompanhamento (fisiológica) e interrupção da causa externa (drogas lícitas ou ilícitas), embora o tratamento medicamentoso e até cirúrgico possa ser necessário.

Quando a ginecomastia ocorre fora dos períodos de alteração hormonal (fisiológica) ou sem outras causas externas, deve-se estar atento principalmente para as causas tumorais (testículo e adrenal).

## Leituras suplementares

- Ramos JL, Vieira G. Ginecomastia. Parte IV – Problemas clínicos. 4.7 Abordagem do paciente com problemas endócrinos, metabólicos e da nutrição. [cited 2015 Mar 15]. Available from: <[http://csgois.web.interacesso.pt/MGFV001MASTER/textos/47/273\\_texto.html](http://csgois.web.interacesso.pt/MGFV001MASTER/textos/47/273_texto.html)>
- Facina G, Nazário ACP, Kemp C, Gebrim LH. Carcinoma de mama em homem: epidemiologia e tratamento. *Rev Bras Mastologia*. 2006;16(3):131-5.
- Bland KI, Copeland EM. The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases. Capítulo 6: Ginecomastia. Philadelphia: Elsevier; 2004.
- Lima SRS. Ginecomastia [dissertação]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2008. p. 1-40.
- Alonso MER, Pérez CC. Ginecomastia. *La Medicina Hoy*. 2004;67(1542):48-52. [cited 2015 Mar 15]. Available from: <<http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/67/1542/48/1v67n1542a13069259pdf001.pdf>>
- Zackhour H, Wells, C. Diagnostic cytopathology of the breast. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 1-10.
- Boff RA, Wisintainer F. Mastologia moderna: abordagem multidisciplinar. 1a ed. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006. p. 223.
- Braunstein GD. Ginecomastia. *N Engl J Med*. 2007;357:1229-37.
- Frasson AL. Doenças da mama: guia prático baseado em evidências. São Paulo: Ateneu; 2011.
- Kolitsas N, Tsambalas S, Dimitriadis F, Baltogiannis D, Vlachopoulou E, Vappa S. Ginecomastia as a first clinical sign of nonseminomatous germ cell tumor. *Urol Int*. 2011;87(2):248-50.
- Maranhão N, Costa I, Nascimento RCG. Anormalidades radiológicas da mama masculina. *Rev Imagem*. 1998;20(1):7-13.
- Derkacz M, Chmiel-Perzyska I, Nowakowski A. Gynecomastia: a difficult diagnostic problem. *Endokrynol Pol*. 2011;62(2):190-202.
- Dialani V, Baum J, Mehta TS. Sonographic features of gynecomastia. *J Ultrasound Med*. 2010;29(4):539-47.
- Cooper RA, Gunter BA, Ramamurthy L. Mammography in men. *Radiology*. 1994;191(3):651-6.
- Jackson VP, Gilmor RL. Male breast carcinoma and gynecomastia: comparison of mammography with sonography. *Radiology*. 1983;149(2):533-6.
- Nuttall FQ. Gynecomastia. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(10):961-2.
- Fawzi A, Bain J. Gynecomastia. In: Paletta C, Talavera F, Shenaq SM (eds). *The eMedicine Clinical Knowledge Base, Institutional Edition*. WebMD; 1996-2006.
- Bembo SA, Carlson HE. Gynecomastia: its features, and when and how to treat it. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(6):511-7.
- Oroz J, Pelay MJ, Roldán P. Ginecomastia: tratamiento quirúrgico. *Anales Sin San Navarra*. 2005;28(Suppl 2):109-16.
- Kinsella C Junior, Landfair A, Rottgers SA, Cray JJ, Weidman C, Deleyiannis FW. The psychological burden of idiopathic adolescent gynecomastia. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(1):1-7.

# Uso da cirurgia minimamente invasiva em ginecologia oncológica

The use of minimally invasive surgery in gynecologic oncology

Andrea Giroto Amorim<sup>1</sup>  
 Maria Clara Magni Ferreira<sup>2</sup>  
 Larissa de Oliveira Aquino<sup>1</sup>  
 Maurício Bechara Noviello<sup>3</sup>  
 Admário Silva Santos Filho<sup>3</sup>  
 Lívia Murta Tanure<sup>3</sup>  
 Augusto Henriques Fulgêncio Brandão<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Laparoscopia  
 Procedimentos cirúrgicos robóticos  
 Neoplasias do endométrio  
 Neoplasias ovarianas  
 Neoplasias do colo do útero

## Keywords

Laparoscopy  
 Robotic surgical procedures  
 Endometrial neoplasms  
 Ovarian neoplasms  
 Uterine cervical neoplasms

## Resumo

A cirurgia minimamente invasiva se tornou mais utilizada no campo da ginecologia oncológica. O objetivo deste texto é abordar o seu uso, descrevendo suas indicações, vantagens e desvantagens em relação à laparotomia. As técnicas laparoscópicas continuam a evoluir e novos meios de abordagem como a laparoscopia roboticamente assistida e a laparoscopia por portal único estão também se difundindo. No câncer de endométrio, esse tipo de cirurgia vem sendo utilizada para estadiamento ou mesmo para tratamento de casos em estágios iniciais. No câncer de ovário, destaca-se seu uso para avaliação, diagnóstico e tratamento dos estádios iniciais, tratamento cirúrgico de casos avançados, avaliação da viabilidade de uma cirurgia citorrredutora, abordagem após remissão completa com o tratamento primário e citorredução em caso de recorrência da doença. No câncer de colo uterino, vem sendo realizadas histerectomia radical, linfadenectomia e até mesmo alguns casos de exenteração. De uma maneira geral, os benefícios da cirurgia minimamente invasiva são: menores problemas relacionados com a ferida operatória, maior conforto da paciente, melhor visualização do campo cirúrgico, menor perda sanguínea durante o procedimento, recuperação em menor período de tempo, diminuição da necessidade de analgésicos, menor tempo de hospitalização, recuperação precoce e melhora da qualidade de vida. Porém, o tempo de cirurgia por via aberta ainda é menor quando comparado à laparoscópica e robótica.

## Abstract

Minimally invasive surgery is increasingly being used in the field of gynecologic oncology. The objective of this paper is to describe its indications, advantages and disadvantages compared to laparotomy. Laparoscopic techniques continue to evolve and new approaches as robotically assisted laparoscopy and single incision laparoscopy had emerged. In endometrial cancer, laparoscopy has been used for staging or definitive treatment of selected cases. In ovarian cancer, it is used for assessment, diagnosis and treatment of early stages, surgical treatment of advanced cases, and to assess the viability of a cytoreductive surgery approach. In cervical cancer, it has been used for radical hysterectomy, lymphadenectomy and even some cases of pelvic exenteration. In general, the benefits of minimally invasive surgery are minor problems with the wound, increased patient comfort, better visualization of the surgical field, less blood loss during the procedure, shorter recovery time, reducing the need of painkillers, shorter hospital stay, early recovery, and improved quality of life. However, the surgical time of laparotomy is still shorter when compared to laparoscopic and robotic approaches.

<sup>1</sup>Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital Odilon Behrens – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>3</sup>Serviço de Cirurgia Ginecológica da Fundação Benjamim Guimarães, Hospital da Baleia – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Augusto Henriques Fulgêncio Brandão – Universidade Federal de Minas Gerais – Maternidade Otto Cirne-Hospital das Clínicas – Avenida Professor Alfredo Balena, 110 – 4º andar – CEP: 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: augustohfbrandao@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

## Introdução

A cirurgia minimamente invasiva começou a ser utilizada no campo da ginecologia na década de 1940, quando a culdoscopia foi introduzida como uma ferramenta de visão<sup>1</sup> (C). Desde então, a laparoscopia evoluiu de limitados procedimentos cirúrgicos ginecológicos — como diagnóstico e salpingotripsia — para uma importante ferramenta utilizada para um número cada vez maior de procedimentos ginecológicos não oncológicos e oncológicos<sup>1</sup> (C).

As técnicas laparoscópicas continuaram a evoluir, primariamente como resultado de avanços tecnológicos. Em adição a melhores câmeras/ópticas e instrumentos, surgiram novas técnicas como a laparoscopia roboticamente assistida e a laparoscopia por portal único<sup>1</sup> (C).

O objetivo deste trabalho é abordar o uso da cirurgia minimamente invasiva em oncologia ginecológica, descrevendo suas indicações, vantagens e desvantagens em relação à laparotomia.

## Materiais e métodos

No período de março a abril de 2015 foi realizada busca de artigos na base do MEDLINE via PubMed, usando os termos MeSH *laparoscopicsurgery; roboticsurgical procedures; cancer, endometrial; cancer, ovarian; cancer, uterine cervical*. Foram selecionados apenas artigos escritos na língua inglesa ou portuguesa, publicados nos últimos seis anos. Foram encontrados 591 artigos, sendo selecionados 95 artigos após leitura dos títulos. Com a leitura dos resumos, foram selecionados 20 artigos, utilizados na redação do texto. Outros cinco artigos de relevância ao assunto, porém de data anterior, também foram utilizados.

## Câncer de endométrio

O tratamento padrão para o câncer de endométrio é cirúrgico, assim como seu estadiamento. Consiste tradicionalmente em laparotomia com histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral. Dependendo do tipo histológico e estágio, são realizadas linfadenectomia pélvica e para-aórtica, omentectomia e biópsia peritoneal.

Na busca por aperfeiçoar tal tratamento, a abordagem cirúrgica minimamente invasiva tem ganhado cada vez mais espaço, seja para estadiamento ou mesmo para tratamento nos casos de estágios iniciais<sup>2</sup> (C). Destacam-se como alternativas a laparoscopia convencional, a cirurgia robótica e laparoscopia por portal único. Diversos trabalhos e análises têm sido realizados na tentativa de estabelecer a segurança e eficácia de tais técnicas como tratamento da doença maligna em questão<sup>2-4</sup> (C,D,B).

Os procedimentos descritos para o tratamento videolaparoscópico do câncer de endométrio são a histerectomia vaginal assistida via laparoscópica com salpingo-ooforectomia bilateral e linfadenectomia ou histerectomia laparoscópica com salpingo-ooforectomia bilateral e linfadenectomia. Em vários estudos randomizados e meta-análises conduzidos não foi encontrada diferença com relação à sobrevida total e sobrevida livre de doença entre as pacientes submetidas a procedimentos minimamente invasivos (laparoscopia tradicional, laparoscopia por *single-port* e laparoscopia assistida por tecnologia robótica) e laparotomia<sup>1-3</sup> (C,C,D). Além disso, menor incidência de complicações per e pós-operatórias a curto e médio prazo, menor perda de sangue e menor período de internação foram associados à laparoscopia em comparação com a cirurgia aberta. No entanto, o tempo cirúrgico foi significativamente menor para essa última modalidade enquanto o alcance do esvaziamento linfonodal pélvico foi semelhante entre todas as abordagens<sup>1-5</sup> (C,C,D,B,C).

Pacientes obesas parecem se beneficiar de maneira especial de cirurgias minimamente invasivas devido à redução de complicações per e pós-operatórias, apesar da dificuldade técnica de acesso à pelve, em alguns casos<sup>4,6</sup> (B,C).

A introdução de assistência robótica à laparoscopia tem contribuído para a disseminação de alternativas à laparotomia em diversos centros cirúrgicos. São conhecidas as limitações dessa modalidade, como custo inicial e manutenção, agendamento de cirurgias e instrumentos não reutilizáveis, entre outros. Porém, seus benefícios são semelhantes aos da laparoscopia por múltiplos portais, inclusive nas taxas de conversão para cirurgia aberta, e os resultados são talvez ainda mais aprimorados no que diz respeito à redução de complicações cirúrgicas, da perda sanguínea e do tempo de hospitalização e recuperação. Parece ser uma abordagem ainda mais adequada para tratamento de pacientes obesas, com ressecção nodal extremamente satisfatória e restauração da percepção em três dimensões, além de curva de aprendizado similar ao da videolaparoscopia por múltiplos portais<sup>1,5-8</sup> (C,C,C,D,B).

Com relação ao custo, a laparotomia, devido ao maior tempo de internação, complicações mais frequentes e maior prazo para retorno às atividades, gera mais ônus do que as cirurgias não invasivas. A laparoscopia tradicional tem o melhor custo entre elas, de acordo com Frumovitz et al.<sup>7</sup> (D) e Bell et al.<sup>4</sup> (B).

A introdução da cirurgia laparoscópica por portal único data de 1973. De acordo com revisões publicadas, esse procedimento oferece benefícios estéticos consideráveis e evita potencial morbidade associada a várias incisões, apesar de requerer habilidade para lidar com a perda da noção de profundidade e manuseio de diversos instrumentos em uma única porta de acesso<sup>1,7,9</sup> (C,D,C).

A técnica apresenta redução importante da dor no pós-operatório com resultados semelhantes ao da laparoscopia padrão, segundo Frumovitz et al.<sup>7</sup> (D).

No entanto, um fato a ser considerado para avaliar metas de melhorias no futuro é a presença de relatos de doença recorrente no local do portal e em cúpula vaginal, sendo necessária cautela e aprimoramento da técnica<sup>3,10</sup> (D,C).

Sendo assim, diversos estudos mostram que a cirurgia minimamente invasiva é comparável à laparotomia como meio de citorredução ou estadiamento no câncer de endométrio, em termos de segurança e eficácia, além de apresentar algumas vantagens. Evidentemente possui limitações com relação ao tamanho do útero e doença avançada. Porém, a evolução constante da técnica e dos instrumentos somada ao treinamento e qualificação dos cirurgiões poderá ampliar e aperfeiçoar o papel de tal abordagem na cirurgia ginecológica<sup>10</sup> (C).

## Câncer de ovário

O tratamento padrão para o câncer de ovário inclui o procedimento cirúrgico com intenção de estadiamento e citorredução máxima, associado à quimioterapia adjuvante. Tradicionalmente, o estadiamento consiste em laparotomia exploradora com lavado peritoneal, histerectomia, salpingo-ooforectomia, omentectomia, biópsias peritoneais e linfadenectomia pélvica e paraórtica<sup>11</sup> (C).

Em 1975, Rosenoff et al.<sup>12</sup> (D) descreveram as primeiras experiências da cirurgia minimamente invasiva no câncer de ovário<sup>1</sup> (C). Atualmente, destaca-se seu uso para avaliação, diagnóstico e tratamento dos estádios iniciais, tratamento cirúrgico de casos avançados, avaliação da viabilidade de uma cirurgia citoredutora, abordagem após remissão completa com o tratamento primário e citorredução em caso de recorrência da doença<sup>11</sup> (C).

Existem várias séries de casos e estudos retrospectivos sobre o uso da laparoscopia na abordagem de tumores no estágio I da FIGO. Quando comparada com a laparotomia, mostrou menor sangramento, retorno mais rápido da função vesical, menor tempo de permanência hospitalar e, ainda, maior facilidade em visualizar alguns sítios, como parede abdominal anterior, região subdiafragmática, espaço obturatório, superfície peritoneal e fundo de saco, sem impactar na sobrevida<sup>11</sup> (C). Alguns estudos mostram maior taxa de ruptura do tumor na via laparoscópica, porém ainda não há estudos sobre a disseminação tumoral e o impacto da sobrevida nesses casos, e se isso realmente seria uma desvantagem<sup>11</sup> (C).

Existem poucos dados a respeito da cirurgia minimamente invasiva na citorredução de casos avançados de câncer de ovário.

Os estudos mostraram menor sangramento e menor tempo de internação, propondo que a citorredução laparoscópica parece ser satisfatória, com menor morbidade e taxa de sobrevida aceitável. Na última revisão sobre o assunto, publicada em 2014, a Cochrane reforça que não há dados conclusivos para garantir que a laparoscopia possa identificar a extensão da doença nesses casos<sup>11,13-15</sup> (C,C,D,B).

Assim como em outras doenças ginecológicas, no câncer de ovário a robótica apresenta menor sangramento e menor tempo de permanência hospitalar quando comparada com a laparotomia e a laparoscopia convencional. A grande desvantagem ainda é o maior tempo de cirurgia, associado à dificuldade de posicionamento, ao custo e à pouca disponibilidade. A laparotomia parece superior à laparoscopia e robótica nos casos de doença extensa, com vários implantes e sítios. Magrina et al. mostraram que a robótica pode ter benefícios em pacientes obesas, porém sem impacto no que diz respeito aos resultados e complicações<sup>14,16,17</sup> (D,D,C).

Apesar de ser o objetivo inicial, nem todas as pacientes conseguem ser submetidas à citorredução ideal. Nesses casos, a laparoscopia mostrou não comprometer a sobrevida, especialmente se realizada em 42 dias após a quimioterapia neoadjuvante<sup>11</sup> (C).

A aplicação da avaliação laparoscópica no câncer de ovário assume destaque como técnica de triagem inicial para determinar ressecabilidade e no seguimento das pacientes, quando os métodos de imagem e dosagem de CA125 forem discordantes ou duvidosos<sup>11</sup> (C).

Na abordagem da doença recorrente a laparoscopia ainda é discutível, reservada para casos selecionados. Relatos de séries mostraram resultados aceitáveis quanto à eficácia e ao resultado<sup>11</sup> (C).

Ainda não existem estudos sobre a laparoscopia por portal único (LESS) no câncer de ovário, apenas relato de casos<sup>18</sup> (C).

Conforme reforçado por recente revisão da Cochrane, vivenciamos grandes avanços na abordagem laparoscópica em ginecologia, especialmente na área oncológica, mas ainda temos grandes limitações, como as variações regionais e a habilidade dos cirurgiões, não sendo possível ainda recomendar a abordagem laparoscópica de rotina no câncer de ovário<sup>19</sup> (D).

## Câncer de colo uterino

A histerectomia radical aberta e a linfadenectomia pélvica são consideradas tratamento cirúrgico tradicional para o câncer de colo uterino em estágio inicial da doença. Desde que a primeira histerectomia total radical laparoscópica, com linfadenectomia pélvica e para-aórtica foi realizada por Nezhat et al.<sup>20</sup> (B), em

junho de 1989, a cirurgia endoscópica minimamente invasiva tornou-se uma alternativa aceitável. Nos últimos anos, a cirurgia robótica se popularizou, e a primeira histerectomia radical com linfadenectomia robótica foi realizada em 2006 por Sert e Abeler<sup>21</sup> (C).

Os benefícios da cirurgia minimamente invasiva são: menores problemas relacionados com a ferida operatória, maior conforto da paciente, melhor visão do campo cirúrgico, menor perda sanguínea durante o procedimento, recuperação em menor período de tempo, diminuição da necessidade de analgésicos, menor tempo de hospitalização, recuperação precoce e melhora da qualidade de vida<sup>22</sup> (C). O uso da cirurgia robótica está, ainda, associado a melhor desempenho, maior precisão, maior destreza, sutura mais rápida e redução do número de erros quando comparado com a cirurgia laparoscópica convencional<sup>17</sup> (C). Na maioria dos estudos disponíveis na literatura, o tempo cirúrgico da histerectomia radical por via aberta foi menor quando comparado à laparoscópica e robótica<sup>23</sup> (C). Poucos estudos não mostraram diferença significativa no tempo operatório<sup>24</sup> (C), o que foi corroborado por dados de uma revisão sistemática<sup>22</sup> (C). Além disso, o número de lesões vesicais e em vasos sanguíneos é ligeiramente superior na via laparoscópica em comparação à laparotômica e à robótica<sup>22</sup> (C).

O custo do sistema cirúrgico robótico é um fator limitante para o desenvolvimento desse tipo de cirurgia. Porém, apesar do custo intra-operatório ser mais alto, os custos indiretos em termos de redução do tempo de internação, redução das complicações per e pós-operatórias, menor tempo de recuperação pós-operatória e rápida retomada das atividades diárias do paciente devem ser levados em consideração<sup>24</sup> (D).

Sabe-se hoje que a linfadenectomia pélvica pode ser empregada por via laparoscópica com segurança. Alguns grupos<sup>24</sup> (D) publicaram suas experiências, demonstrando a viabilidade e segurança do procedimento e sugerindo que o prognóstico ou a

sobrevivência não são adversamente afetados pelo procedimento. No entanto, são necessários mais estudos para definição de morbidade e sobrevida a longo prazo<sup>25</sup> (B).

Outro procedimento que vem sendo feito por via laparoscópica é a exenteração pélvica. Estudos demonstram que a exenteração pélvica laparoscópica robótica assistida também está significativamente associada a menor perda sanguínea, menos dor no pós-operatório e melhores resultados estéticos. Além disso, menor tempo de internação e um retorno mais rápido para as atividades cotidianas favorecem o início precoce do tratamento complementar, como a quimioterapia adjuvante ou a radioterapia<sup>26</sup> (C).

É necessário que estudos maiores sejam realizados a fim de quantificar as vantagens dessas técnicas, principalmente para o paciente, em termos de taxas de morbidade e mortalidade e se as mesmas alcançariam o mesmo resultado oncológico esperado para o procedimento convencional<sup>21,26</sup> (C).

## Conclusão

A cirurgia minimamente invasiva está ganhando cada vez mais espaço entre os cirurgiões onco-ginecológicos devido aos vários benefícios já citados, quando comparados com o mesmo procedimento por via aberta. Fatores limitantes são a grande curva de aprendizado da técnica laparoscópica e os custos de material. Outra grande limitação para realização da cirurgia laparoscópica roboticamente assistida é a pouca disponibilidade de centros no Brasil que dispõem do maquinário e tecnologia. Porém, a utilização e superioridade em alguns aspectos da cirurgia minimamente invasiva já são realidade e cabe aos profissionais da área se adequarem e atualizarem.

Faltam ainda na literatura estudos maiores, principalmente na abordagem do uso da laparoscopia por portal único na ginecologia oncológica.

## Leituras suplementares

- Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;312982.
- Zhang H, Cui J, Jia L, Hong S, Kong B, Li D. Comparison of laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;116(3):185-91.
- He H, Zeng D, Ou H, Tang Y, Li J, Zhong H. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(4):413-23.
- Bell MC, Torgerson J, Seshadri-Kreaden U, Suttle AW, Hunt S. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecol Oncol*. 2008;111(3):407-11.
- Seror J, Bats AS, Huchon C, Bensaïd C, Douay-Hauser N, Lécure F. Laparoscopy vs robotics in surgical management of endometrial cancer: comparison of intraoperative and postoperative complications. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(1):120-5.
- Juhász-Bösz I, Haggag H, Baum S, Kerl S, Rody A, Solomayer E. Laparoscopic and laparotomic approaches for endometrial cancer treatment: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(1):167-72.
- Frumovitz M, Escobar P, Ramirez PT. Minimally invasive surgical approaches for patients with endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(2):226-34.
- Gala RB, Margulies R, Steinberg A, Murphy M, Lukban J, Jeppson P, et al. Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(3):353-61.
- Jung YW, Kim SW, Kim YT. Recent advances of robotic surgery and single port laparoscopy in gynecologic oncology. *J Gynecol Oncol*. 2009;20(3):137-44.

10. Chang WC, Lee LC, Huang SC, Sheu BC. Application of laparoscopic surgery in gynecological oncology. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(8):558-66
11. Nezhat FR, Pejovic T, Finger TN, Khalil SS. Role of minimally invasive surgery in ovarian cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(6):754-65.
12. Rosenoff SH, Young RC, Chabner B, Hubbard S, De Vita VT Jr, Schein PS. Use of peritoneoscopy for initial staging and posttherapy evaluation of patients with ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975;42:81-6.
13. Fanning J, Yacoub E, Hojat R. Laparoscopic-assisted cytoreduction for primary ovarian cancer: success, morbidity and survival. *Gynecol Oncol.* 2011;123(1):47-9.
14. Magrina JF, Cetta RL, Chang Y, Guevara G, Magtibay PM. Analysis of secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer by robotics, laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2013;129(2):336-40.
15. Rutten MJ, Leeflang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD009786.
16. Magrina JF, Zanagnolo V, Noble BN, Kho RM, Magtibay P. Robotic approach for ovarian cancer: perioperative and survival results and comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):100-5.
17. Magrina JF. Robotic surgery in gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(2):77-82.
18. Fistarol M, Magalhães PG, Giostri PG, Santos Filho AS, Brandão AHF, Noviello MB. Is single incision laparoscopy a feasible alternative for advanced ovarian cancer approach? A case report and literature review. *Obstet Gynecol Cases Rev.* 2014;1(3).
19. Lawrie TA, Medeiros LR, Rosa DD, Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD005344.
20. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(3):864-5.
21. Sert BM, Abeler VM. Robotic-assisted laparoscopic radical hysterectomy (Piver type III) with pelvic node dissection: case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(5):531-3.
22. Geetha P, Nair MK. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review. *J Minim Access Surg.* 2012;8(3):67-73.
23. Lee EJ, Kang H, Kim DH. A comparative study of laparoscopic radical hysterectomy with radical abdominal hysterectomy for early-stage cervical cancer: a long-term follow-up study. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol.* 2011;156(1):83-6.
24. Sedlacek TV, Campion MJ, Hutchins RA, Reich H. Laparoscopic radical hysterectomy: a preliminary report. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1994;1(4, Part 2):S32.
25. Salicrú S, Gil-Moreno A, Montero A, Roure M, Pérez-Benavente A, Xercavins J. Laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(5):555-68.
26. Iavazzo C, Gkegkes ID. Robotic technology for pelvic exenteration in cases of cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125(1):15-7.

**25 a 28 de Maio de 2016**



***XIV Congresso Brasileiro  
de Obstetrícia e Ginecologia  
da Infância e Adolescência  
e***

***XXXI Congresso de  
Ginecologia e Obstetrícia de  
Mato Grosso do Sul***

**Local:** Centro de Convenções Arquiteto Rubens Gil de Camilo  
Parque dos Poderes – Campo Grande (MS)

**Realização:** SOGOMAT-SUL

**Informações:** (67) 3042-2131 | [sogomat@terra.com.br](mailto:sogomat@terra.com.br)

# *Trichomonas vaginalis* e sua associação com o câncer cervical: uma revisão sistemática

*Trichomonas vaginalis* associated with cervical cancer: a systematic review

Patrícia Abreu Pinheiro de Lemos<sup>1</sup>  
Waldemar Naves do Amaral<sup>2</sup>

## Palavras-chave

*Trichomonas vaginalis*  
Neoplasias uterinas  
Transdução de sinal

## Keywords

*Trichomonas vaginalis*  
Uterine cervical neoplasms  
Signal transduction

## Resumo

A correlação entre *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*) e o desenvolvimento do câncer cervical foi estabelecida. Uma revisão sistemática baseada em artigos originais (padrão ouro) foi conduzida a partir de duas importantes bases eletrônicas: PubMed e MEDLINE. A partir das bases de dados *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS) os seguintes termos “*T. vaginalis & uterine cervical neoplasms*” e “*T. vaginalis & signal transduction*” foram buscados. Critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos considerando as características específicas de cada artigo visando garantir a qualidade dos artigos selecionados (testes de relevância 1 e 2). Com relação aos efeitos patogênicos de *T. vaginalis*, o teste de relevância 1 selecionou 13 artigos de ambas as bases, PubMed e MEDLINE, enquanto o teste de relevância 2 finalizou com 8 artigos. Os estudos selecionados demonstraram correlação entre *T. vaginalis* e neoplasia cervical, apontando os efeitos citopatogênicos do parasito e enfatizando a importância das vias de sinalização, tais como as proteínas mitógenoativadas (MAPK).

## Abstract

A correlation between *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*) and the development of cervical cancer was investigated. A systematic review based on original articles (the gold standard) was conducted by performing a search of two major electronic databases, PubMed and MEDLINE. The search was performed by using the exploded MeSH and DeCS terms “*T. vaginalis & uterine cervical neoplasms*” and “*T. vaginalis & signal transduction*”. Inclusion and exclusion criteria were assessed using specific characteristics to determine whether the quality of each article was high enough to warrant selection (the first and second tests of relevance). With reference to the cytopathogenic effects of *T. vaginalis*, the first test of relevance selected 13 articles from both databases, PubMed and MEDLINE, whereas the second test of relevance selected 8 articles. The studies selected showed a correlation between *T. vaginalis* and cervical neoplasia, demonstrating the cytopathogenic effects of the parasite and highlighting the importance of cell signaling pathways such as the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway.

<sup>1</sup>Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO); Especialista em Citologia Clínica pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>2</sup>Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFG; Diretor Acadêmico do Hospital e Maternidade Dona Iris do Fundo Municipal de Saúde – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Patrícia Abreu Pinheiro de Lemos – Rua S-4, 125, apto. 1201 – setor Bela Vista – CEP: 74823-450 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: patricia.ap@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

## Introdução

*Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*), um protozoário que infecta a vagina, atinge cerca de 170 milhões de mulheres no mundo, sendo a tricomoníase considerada a infecção sexualmente transmitida não viral mais frequente no sexo feminino<sup>1</sup> (B). Considerado um comensal até 1950, o seu efeito patogênico começou a ser esclarecido a partir dessa década. Além da transmissão sexual, *T. vaginalis* pode estar presente em objetos úmidos tais como vasos sanitários e artigos de toalete<sup>2</sup> (A).

A infecção por *T. vaginalis* quase sempre propicia intensas alterações inflamatórias em esfregaços de Papanicolaou, e processos neoplásicos podem ser sugeridos<sup>3,4</sup> (A). O risco estimado de câncer do colo uterino no Brasil está em torno de 17 casos por 100.000 habitantes. Na Região Centro-Oeste, a estimativa é de 28 mulheres a cada 100.000 habitantes, sendo o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres. A quantidade de 8.253 anatomopatológicos anormais foi notificada no Brasil no período de 2006 a 2008<sup>5</sup> (A).

A forma trofozoítica de *T. vaginalis* pode ser observada em exame direto (solução fisiológica), em meios de cultura e/ou esfregaços de Papanicolaou. Seus tamanhos variam de 7 a 11 µm de comprimento, com axóstilo medindo de 1 a 5 µm e flagelos de 7 a 13 µm. Em esfregaços corados por derivados de Romanowsky (Giemsa, Panótico Rápido) o parasito aparece em formato de pera exibindo um visível núcleo alongado, os quatro flagelos aparecem, entretanto nem sempre conservados. O axóstilo (citoesqueleto), que atravessa o corpo do parasito, não aparece em preparações coradas, mas pode ser visualizado por microscopia de transmissão eletrônica (MTE)<sup>6,7</sup> (A).

A propriedade de se aderir às células epiteliais é característica de *T. vaginalis*, que, ao entrar em contato com a célula humana, passa à forma ameboide ou pseudocística (demonstrada por MTE), em que os flagelos são adentrados ao corpo do parasito, forma considerada essencial para a iniciação e manutenção da infecção na mucosa cérvico-vaginal<sup>8-11</sup> (A). A adesão de *T. vaginalis* à célula epitelial vaginal (VEC) propicia a troca de sinais químicos, que é iniciada a partir de receptores específicos da célula humana obtendo reconhecimento dos domínios contidos na membrana citoplasmática do parasito<sup>12-14</sup> (A). O objetivo do presente trabalho foi conduzir uma revisão sistemática para identificar as principais vias de sinalização envolvidas na interação *T. vaginalis* e célula do hospedeiro, com o propósito de estabelecer uma correlação entre esse parasito e o câncer cervical.

## Metodologia

Uma revisão sistemática da literatura (RSL) foi conduzida em acordo com as especificações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>15</sup> (A). Artigos científicos advindos de bases de dados indexadas foram incluídos com o propósito de responder ao seguinte questionamento: “Qual é a principal via de sinalização entre *T. vaginalis* e a célula humana tendo em vista o efeito de citopatogenicidade?”.

As bases de dados foram definidas mediante a busca eletrônica e os artigos foram selecionados. Todos os estudos incluídos na seleção foram publicados entre 1980 e 2014. Devido ao escasso número de publicações encontradas no período de 10 anos, o presente estudo optou por começar sua busca e análise a partir de 1980.

As palavras-chave foram pesquisadas nas bases de dados *Medical Subject Headings* (MeSH), PubMed, e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os termos cruzados foram: “*Trichomonas vaginalis* & uterine cervical neoplasms” e “*Trichomonas vaginalis* & signal transduction”.

Os artigos identificados foram incluídos nesta revisão apenas quando os critérios de inclusão e exclusão adotados demonstraram relevância quanto ao objetivo deste estudo (Tabela 1). O teste 1 incluiu os melhores artigos encontrados com o primeiro intercruzamento em que a presença do parasito foi correlacionada com as neoplasias cervicais. O teste 2 envolveu os artigos selecionados usando o segundo par de palavras-chave (Tabela 1).

## Resultados

Ao todo, 171 artigos foram selecionados, 50 com MeSH e 121 com DeCS (Tabela 2).

**Tabela 1** - Formulário de aplicação dos testes de relevância

Formulário de aplicação do teste 1	Yes	No
Critérios de inclusão:		
1. A infecção por <i>T. vaginalis</i> é relacionada ao câncer do colo uterino?		
Critérios de exclusão:		
1. Não obedece critérios de inclusão		
2. É editorial, carta ou revisão?		
Motivo da exclusão:		
Formulário de aplicação do teste 2		
Critérios de inclusão:		
1. Os resultados indicam efeito citopatogênico e/ou alguma via de sinalização entre <i>T. vaginalis</i> e a célula do hospedeiro?		
Critérios de exclusão:		
1. Não obedece critérios de inclusão		
2. Os dados são insuficientes para análise?		
Motivo da exclusão:		

Dos artigos encontrados a partir das palavras-chave inter-cruzadas do primeiro descritor (MeSH) “*Trichomonas vaginalis & uterine cervical neoplasms*”, 35 foram selecionados para a análise, sendo que deles 13 foram incluídos e 22, excluídos. Dos 22 excluídos, 5 eram artigos de revisão, 3 eram relacionados a outros aspectos e 14 eram de data anterior a 1980.

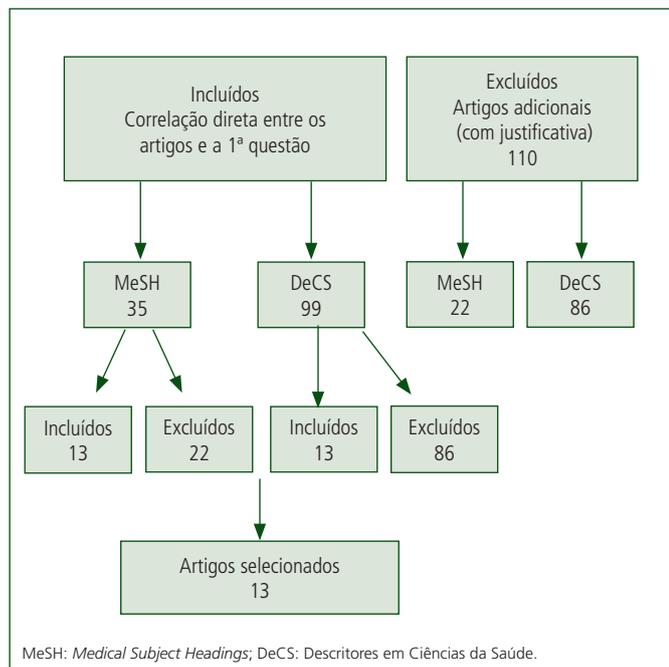
As mesmas palavras-chave encontradas no segundo descritor (DeCS) “*Trichomonas vaginalis & uterine cervical neoplasms*” revelaram 99 artigos no teste de relevância 1 (Figura 1), entretanto apenas 13 foram incluídos (Tabela 3), enquanto 86 foram excluídos. Dos artigos excluídos, 53 eram correlacionados a outros fatores, enquanto 3 consistiram artigos de revisão, 5 estiveram em duplicata e 25 eram anteriores a 1980.

O teste de relevância 2 (Figura 2) foi aplicado para avaliar o segundo par de palavras-chave inter-cruzadas “*Trichomonas vaginalis & signal transduction*” no primeiro descritor MeSH (PubMed). O teste

**Tabela 2** - Estudos selecionados de acordo com as bases de dados

Bases de dados	Data	Hora	Total
MeSH	30/10/2014	8h00	35
	30/10/2014	9h30	15
DeCS	30/10/2014	15h00	99
	30/10/2014	16h30	22
Total			171

MeSH: *Medical Subject Headings*; DeCS: *Descritores em Ciências da Saúde*.

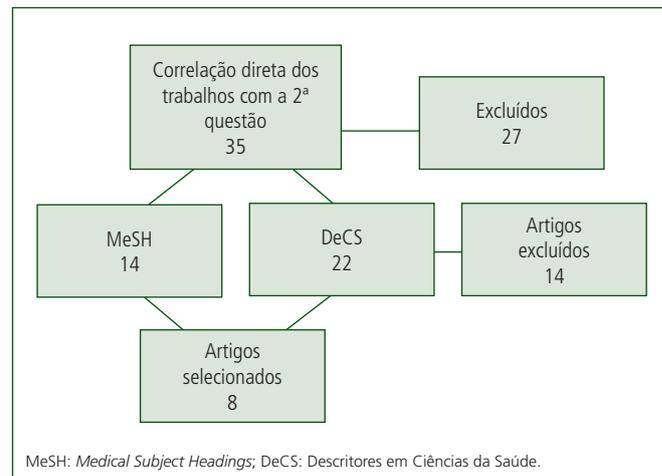


**Figura 1** - Fluxograma do estudo: teste de relevância 1

**Tabela 3** - Estudo qualitativo dos artigos incluídos nas bases *Medical Subject Headings* e *Descritores em Ciências da Saúde* – unitermos: “*Trichomonas vaginalis & uterine cervical neoplasms*”

Autores	País de publicação/ano/língua	Métodos de diagnóstico	Journal	Fator de Impacto
Yap et al. <sup>3</sup>	Estados Unidos/1995/inglês	Western blot	Genitourin Med	1.14
Yusofe Kumar <sup>8</sup>	Reino Unido/2012/inglês	Cultura, citoquímica, MTE	Parasit Res	2.32
AfzaneSuresh <sup>11</sup>	Alemanha/2012/inglês	Cultura, citoquímica, epifluorescência	Exp Parasitol	2.03
Lazenby et al. <sup>16</sup>	Estados Unidos/2014/inglês	NAATS	Clin Therap	2.62
Kharsany et al. <sup>21</sup>	Reino Unido/1993/inglês	Colposcopia, Papanicolaou	Genitourin Med	1.14
Roeters et al. <sup>22</sup>	Estados Unidos/2006/inglês	Papanicolaou	Diagn Cytopathol	1.52
Misrae Singh <sup>23</sup>	Estados Unidos/2006/inglês	Papanicolaou	Diagn Cytopathol	1.52
Simões-Barbosa et al. <sup>24</sup>	Brasil/2002/inglês	Papanicolaou, biópsia	Braz J Infect Dis	1.18
Sayed el-Ahl et al. <sup>25</sup>	Egito/2002/inglês	Western blot, immunoblot	Egypt Soc of Paras	0.20
Viiki et al. <sup>26</sup>	Suécia/2000/inglês	Papanicolaou, biópsia	Acta Oncol	3.71
Zhang et al. <sup>27</sup>	Estados Unidos/1995/inglês	Papanicolaou biópsia	Ann Epidemiol.	2.89
Omer et al. <sup>28</sup>	Kenya/1991/inglês	Papanicolaou Exame a fresco	East African Med Res	0.22
Lukic et al. <sup>29</sup>	Estados Unidos/2006/inglês	Colposcopia, Papanicolaou exame a fresco	Anticanc Res	1.87

NAATS: testes de ácidos nucleicos; TEM: microscopia de transmissão eletrônica.



**Figura 2** - Fluxograma do estudo: teste de relevância 2

selecionou 15 artigos, dos quais 8 foram incluídos (Tabela 4) e 7, excluídos. Dos sete excluídos, um foi artigo de revisão e os demais eram relacionados a outros fatores.

O mesmo cruzamento de palavras no segundo descritor DeSC (BVS) selecionou 22 artigos, dos quais 8 foram incluídos (todos do MEDLINE), enquanto 14 foram excluídos. Destes, 9 eram artigos correlacionados com outros aspectos, um artigo em chinês, um de revisão da literatura e 2 artigos em duplicata.

## Discussão

A associação entre *T. vaginalis* e o câncer cervical vem sendo feita preferencialmente por meio de dois métodos de diagnóstico: o exame histopatológico e o exame de Papanicolaou. O histopatológico ou biópsia é considerado padrão ouro na detecção de neoplasias uterinas, por intermédio dele o parasito pode ser observado envolto a células neoplásicas ou mesmo aderido às suas membranas. E no momento em que é visto dessa forma, as estruturas proeminentes em seu citoplasma são notadas, indicando uma ativação possivelmente ocasional. Núcleo intensamente

corado, cromatina condensada proeminente e maior número de hidrogenossomos foram evidenciados em uma cepa de *T. vaginalis* cultivada em células epiteliais vaginais de pacientes portadoras de neoplasia cervical uterina<sup>11</sup> (A).

O estudo recente conduzido por Lazenby et al. encontrou uma alta prevalência de *T. vaginalis* em um pequeno grupo de mulheres com câncer cervical. Os autores utilizaram testes moleculares de alta precisão; além disso, os resultados estiveram em acordo com o trabalho de Yap et al., que utilizaram a técnica de *Western blot*<sup>3,16</sup> (A).

A adesão de *T. vaginalis* às células epiteliais vaginais humanas (HVEC) ocorre a partir da sua membrana glicofosfolipídica (LPG), composta por uma camada superficial de carboidratos. Fichorova et al. demonstraram a condição de aderência na interação entre LPG e a célula do hospedeiro propiciada por uma via molecular comum que é ancorada por uma proteína adaptadora *Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88* (MyD88). Essa via é estimulada pela LPG de *T. vaginalis* e pela interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), com a consequente produção de interleucina 8 (IL-8) e a ativação do fator de necrose kappa B (NF-kB). A IL-8, quando produzida no líquido amniótico durante a gravidez, por estimulação de *T. vaginalis*, pode provocar o rompimento da placenta, causando a prematuridade do parto<sup>12</sup> (A).

A interação entre *T. vaginalis* e as HVEC pelas vias dos receptores do tipo Toll (*toll like receptors* ou TLR) não é dependente da MyD88<sup>12</sup> (A). Os TLRs, sendo responsáveis pelo reconhecimento de patógenos, também levariam *T. vaginalis* a estimular a produção de IL-8. A proteína TRIF e/ou TICAM 1 é um domínio conte do adaptadores de indução à interferon beta (IF- $\beta$ ) e promotores de NF-kB. Ela se liga preferencialmente à TLR3 requerendo a dimerização, mas está envolvida também nas vias TLR2, TLR4 e TLR7. As vias TLR3 e TRIF dependentes, desencadeadas por um vírus endossimbionte, liberado de *T. vaginalis* (denominado vírus de *T. vaginalis* ou TVV na sigla em inglês), foram verificadas por meio da comparação entre culturas tratadas com baciloficina (que inibe a acidificação do endossomo essencial para a via TLR3) e culturas não tratadas. O experimento demonstrou, ao final, a não indução de IL-8, NF-kB e IF $\beta$  na ausência do TVV<sup>17</sup> (A).

*T. vaginalis* induz a fosforilação de importantes mediadoras envolvidas na rede intracelular de proteínas tradutoras dos sinais extracelulares: as proteínas quinases mitógenoativadas (MAPK). A introdução de *T. vaginalis* em cultura de células HeLa induziu a fosforilação da p38 MAPK, desencadeando a sua atividade e a da quinase regulada por sinal extracelular (ERK). A fosforilação começou a ser induzida uma hora após a indução de *T. vaginalis* à cultura de células, tendo atingido o pico sete horas depois. O tratamento com inibidores demonstrou uma regulação da expressão gênica de mRNA, TLRs 2, 4 e 9 demonstrando citocinas pré-inflamatórias (IL-8 e TNF- $\alpha$ ) mediadas pelas vias MAPK no

**Tabela 4** - Estudo qualitativo dos artigos incluídos nas bases *Medical Subject Headings* e Descritores em Ciências da Saúde – unitermos: “*Trichomonas vaginalis* & signal transduction”

Autores	País de publicação/ano/língua	Métodos de diagnóstico	Journal	Fator de impacto
Fichorova et al. <sup>12</sup>	Estados Unidos/2006/inglês	Cultura, cromatografia de massa, citoquímica	Infect Immunol	4.09
Chang et al. <sup>13</sup>	Estados Unidos/2006/inglês	Cultura, PCR, citoquímica	Immunol	3.73
Mudodi et al. <sup>14</sup>	Canadá/2006/inglês	RT-PCR, imunoblot, imunofluorescência	Microbiol	2.83
Fichorova et al. <sup>17</sup>	Estados Unidos/2012/inglês	Cultura, espectrometria de massa, PCRq	PLoS One	3.73
Ryang et al. <sup>18</sup>	Korea/2004/inglês	Cultura, imunoblot, PCR	Yonsei MJ	1.26
Bricheux et al. <sup>20</sup>	Alemanha/2000/inglês	Cultura, imunoblot, RT-PCR, MEV, imunofluorescência	Euro J of Cell Biol	3.50
Huang et al. <sup>30</sup>	Estados Unidos/2012/inglês	Cultura, electroforese de proteínas, análise de imagem, PCRq	Inf Immun	4.15
Nam et al. <sup>31</sup>	França/2011/inglês	Cultura, RT-PCR	Microb Infect	2.76

MEV: microscopia de transmissão eletrônica; PCRq: reação em cadeia da polimerase quantitativa; PCR: reação em cadeia da polimerase; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real.

epitélio<sup>13</sup> (A). A infecção por *T. vaginalis* em macrófagos, produzida *in vitro*, também ativou essa via, tendo sido demonstrada por Ryang et al. por meio da técnica do *immunoblotting* utilizando anticorpos específicos para as quinases<sup>18</sup> (A).

A proteína de superfície TV44 foi isolada de *T. vaginalis* pela técnica do *immunoblot* e o gene *tvv* analisado por análise em *Southern*. Essa proteína é reconhecida pela IgA (imunoglobulina que oferece proteção contra infecções por micro-organismos incluindo parasitoses) e a modulação da sua expressão depende do contato com as HVEC, assim como da demanda de ferro. Na condição de aderido à célula epitelial, *T. vaginalis* manifestou a diminuição da TV44, fato que sugeriu o seu envolvimento na via de sinalização entre o parasito e a célula do hospedeiro<sup>14</sup> (A).

A forma amebóide de *T. vaginalis*, configurada durante a adesão celular, é proveniente dos monômeros de actina, essenciais nos processos dinâmicos que transformam as formas celulares e geram as forças necessárias para locomoção celular, divisão celular, quimiotaxia, fagocitose, macropinocitose e citocinese, assim como para a polaridade celular e o processo de diferenciação. Filamentos de actina levam à locomoção de muitas partículas citoplasmáticas, incluindo endossomos, bactérias patogênicas e vírus, inclusive partículas se dirigindo para o engolfamento durante a fagocitose. A adesão celular e o sinal de transdução são processos coordenados que podem estar ligados a proteínas associadas à actina. Dentre as proteínas regulatórias da actina, a representativa coronina interage com a F-actina<sup>19,20</sup> (A).

A coronina é uma das proteínas-chave na regulação do citoesqueleto de *T. vaginalis* em resposta à sua interação com as células do hospedeiro. Essa proteína se concentra às margens da célula aderente e eventualmente em outros locais. Bricheux et al. caracterizaram molecularmente a coronina do citoesqueleto de actina de *T. vaginalis* localizando-a ultraestruturalmente em dinâmicos locais das células amebóides. A coronina em *T. vaginalis*

é constituída de repetidas regiões WD, uma estrutura C-terminal e  $\alpha$ -helical, além de muitas fosforilações entre C1 e C2. O trabalho de Bricheux et al. não esclareceu a parte da proteína responsável pela ligação à actina, no entanto gerou a expectativa da existência de uma via de sinalização onde a coronina seja protagonista da reorganização do citoesqueleto para a adaptação de *T. vaginalis* à forma amebóide durante o contato celular<sup>20</sup> (A).

As formas amebóides de *T. vaginalis* têm sido estudadas por vários autores, dentre eles, Huang et al., cujos experimentos expuseram outra matriz extracelular (ECM), a fibronectina. Os autores verificaram, por intermédio de reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa, um menor número de genes expressos nas formas amebóides de *T. vaginalis* em relação às formas trofozoíticas, fato que pode sugerir uma incorporação proteico-enzimática que, conseqüentemente, enfatiza o papel citopatogênico do parasito<sup>21</sup> (A).

## Conclusão

*T. vaginalis* é uma agente infeccioso do epitélio vaginal que atinge mulheres em todo o mundo, sendo sua prevalência oscilante e de acordo com a população estudada. O método diagnóstico mais utilizado na detecção desse agente é a citologia de Papanicolaou, que apresenta sensibilidade em torno de 80% e é requerida no rastreamento do câncer cervical. O contato dele com as HVEC induz sinalizações químicas provavelmente capazes de gerar danos significativos na mucosa local. A produção da IL-8 por *T. vaginalis* tem sido comprovada mediante experimentos de alta complexidade.

As importantes MAP quinases representam, no momento, as principais vias de sinalização entre *T. vaginalis* e a célula humana, tendo em vista o efeito da citopatogenicidade. Entretanto, a via molecular ancorada à proteína adaptadora MyD88 e a via dos receptores do tipo Toll independentes constituem alternativas a serem consideradas e melhor avaliadas.

## Leituras suplementares

- World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Syphilis and *Trichomonas vaginalis*. 2011 [cited 2014 Oct 30]. Available from: <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502450\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502450_eng.pdf)>
- Pessoa SB, Martins AV. Parasitologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan AS; 1982.
- Yap EH, Ho TH, Chan YC, Thong TW, Ng GC, Ho LC, et al. Serum antibodies to *Trichomonas vaginalis* in invasive cervical cancer patients. *Genitourin Med*. 1995;71 (6):402-4.
- Silva Filho AM, Longato Filho AL. Colo uterino e vagina: processos inflamatórios – aspectos histológicos, citológicos e colposcópicos. Rio de Janeiro: Editora Revinte R Ltda.; 2000.
- Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). SISCOLO/SISNAMA – Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero e Sistema de Informação do Câncer de Mama. 2012. [cited 2014 Oct 30]. Available from: <<http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php>>
- Cheon S-H, Kim SR, Song H-O, Ahn MH, Hyu J-S. The dimension of *Trichomonas vaginalis* measured by scanning electron microscopy. *Korean J Parasitol*. 2013;51 (2):243-6.
- Lemos PAP, García-Zapata MTA, Guimarães NMC, Morais RG. Comparison of methods for the identification of *Trichomonas vaginalis* in HIV – positive and negative women. *Int J Trop Med*. 2009;4 (20):76-81.
- Yusof AM, Kumar S. Pseudocyst forms of *Trichomonas vaginalis* from cervical neoplasia. *Parasitol Res*. 2012;111:371-81.
- Alderete JF, Benchimol M, Lehker MW, Crouch ML. The complex fibronectin – *Trichomonas vaginalis* interactions and *Trichomonosis*. *Parasitol Int*. 2012;51 (3):285-92.
- Tasca T, De Carli GA. Shape variations of *Trichomonas vaginalis* in presence of different substrates. *Parasitol Latinoam*. 2002;57:5-8.

11. Afzan MY, Suresh K. Phenotypic 'variant' forms of *Trichomonas vaginalis* trophozoites from cervical neoplasia patients. *Exp Parasitol*. 2012;131 (2012):267-73.
12. Fichorova RN, Trifonova RT, Gilbert RO, Costelo CE, Hayes GR, Lucas L, Sign BN. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. *Infect Immun*. 2006;74 (10):5773-9.
13. Chang JH, Park JY, Kim SK. (2006) Dependence on p38 MAPK signaling in the up-regulation of TLR2, TLR4 and TLR9 gene expression in *Trichomonas vaginalis*-treated HeLa cells. *Immunol*. 2006;118 (2):164-70.
14. Mudodi V, Kucknoor AS, Chang TH, Alderete JF. A novel surface protein of *Trichomonas vaginalis* regulated independently by low iron and contact with vaginal epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2006;31:6-6.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6 (6):e1000097.
16. Lazenby GB, Taylor PT, Badman BS, McHaki E, Korte JE, Soper DE, et al. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. *Clin Ther*. 2014;36 (1):38-45.
17. Fichorova RN, Lee Y, Yamamoto HS, Takagi y, Hayes GR, Goodman RP, et al. Endobiont viruses sensed by the human host - beyond conventional antiparasitic therapy. *PLoS One*. 2012;7 (11):e48418.
18. Ryang YS, Chang JH, Park JY. Involvement of MAP kinases in apoptosis of macrophage treated with *Trichomonas vaginalis*. *Yonsei Med J*. 2004;45 (4):751-4.
19. Demirezen S, Safi Z, Beksac S. The interaction of *Trichomonas vaginalis* with epithelial cells, polymorphonuclear leucocytes and erythrocytes on vaginal smears: light microscopic observation. *Cytopathol*. 2000;11:326-32.
20. Bricheux G, Coffe G, Bayle D, Brugerolle G. Characterization, cloning and immune localization of a coronin homologue in *Trichomonas vaginalis*. *Eur J Cell Biol*. 2000;79 (6):413-22.
21. Kharsany AB, Hoosen AA, Moodley J, Bagaratee J, Gowurs E. The association between sexually transmitted pathogens and cervical intra-epithelial neoplasia in a developing community. *Genitourin Med*. 1993;69 (5):357-60.
22. Roeters AM, Boon ME, Van Haaften M, Vernooij F, Bontekoe TR, Heintz AP. Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions. *Diagn Cytopathol*. 2010;38 (2):85-93.
23. Misra JS, Singh U. Results of long-term hospital based cytological screening in asymptomatic women. *Diagn Cytopathol*. 2006;34 (3):184-7.
24. Simões-Barbosa A, Coutinho Feijó G, da Silva JX, Rama Leal T, Paes Barbosa TW. Six-year follow-up survey of sexually transmitted diseases in Brasilia, the capital of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2002;6 (3):110-8.
25. Sayed el-Ahl SA, El-Wakil HS, Kamel NM, Mahmoud MS. A preliminary study on the relationship between *Trichomonas vaginalis* and cervical cancer in Egyptian women. *J Egypt Soc Parasitol*. 2002;32 (1):167-78.
26. Viiki M, Pukkala E, Nieminen P, Hakama M. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. *Acta Oncol*. 2000;39 (1):71-5.
27. Zhang ZF, Graham S, Yu SZ, Marshall J, Zielezny M, Chen YX, et al. *Trichomonas vaginalis* and cervical cancer. A prospective study in China. *Ann Epidemiol*. 1995;5 (4):325-32.
28. Omer EE, Naeem HA, Ali MH, Catterall RD, Erwa HH. Vaginal and cervical abnormalities associated with trichomonal infection. *East Afr Med J*. 1991;68 (6):455-60.
29. Lukic A, Canzio C, Patella A, Giovagnolli MR, Cipriani P, Frega A, et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer Res*. 2006;26 (6C):4843-9.
30. Huang KY, Huang PJ, Ku FM, Lin R, Alderete JF, Tang P. Comparative transcriptomic and proteomic analyses of *Trichomonas vaginalis* following adherence to fibronectin. *Infect Immun*. 2012;80 (11):3900-11.
31. Nam YH, Min D, Kim HP, Song KJ, Lee YA, Kim SH, et al. Leukotriene B4 receptor BLT-mediated phosphorylation of NF- $\kappa$ B and CREB is involved in IL-8 production in human mast cells induced by *Trichomonas vaginalis*-derived secretory products. *Microbes Infect*. 2011;13 (14-15):1211-20.

# A doença celíaca como causa de infertilidade feminina: uma revisão sistemática

Celiac disease as a cause of women infertility: a systematic review

Geraldo Antônio Roni Neto<sup>1</sup>  
 João Alexandre Cardoso Lopes Rêgo<sup>1</sup>  
 Hilário Parise Júnior<sup>1</sup>  
 Antônio de Pádua Peppe Neto<sup>1</sup>  
 Guilherme Mesquita Elias Batista Soares<sup>1</sup>  
 Marcos de Araújo Nunes Ferreira<sup>1</sup>  
 Vera Lúcia Angelo Andrade<sup>2</sup>  
 Liubiana Arantes Araújo Regazzoni<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Doença celíaca  
 Infertilidade  
 Prematuridade  
 Aborto  
 Desnutrição

## Keywords

Celiac disease  
 Infertility  
 Prematurity  
 Abortion  
 Malnutrition

## Resumo

A doença celíaca (DC) apresenta, além de alterações gastrintestinais, manifestações atípicas, como infertilidade. O trabalho objetivou demonstrar a relação entre DC e infertilidade feminina, bem como elucidar a importância de sua triagem, por via sorológica, em mulheres com infertilidade de causa desconhecida. Revisão sistemática de 40 artigos publicados entre 1999 e 2014, por meio de buscas sistemáticas utilizando as bases de dados MEDLINE (via PUBMED), LILACS e SciELO. A prevalência de DC no Brasil foi de um para 681 em grupos presumivelmente saudáveis e 1 para 293 em adultos e crianças sem queixas gastrintestinais. Foi descrito relação entre anticorpos presentes na DC e distúrbios do aparelho reprodutor feminino, determinando supressão de fatores de crescimento, alterações das funções secretoras da placenta, dano trofoblástico e apoptose tecidual. Além disso, a atrofia das vilosidades na DC promove deficiência nutricional, determinando oligomenorreia, metrorragia e dismenorreia. No recém-nascido, observou-se prematuridade, pré-eclâmpsia e indivíduos pequenos para idade gestacional. A grande relevância do diagnóstico se dá pelo fato de o tratamento poder prevenir danos tanto para o feto quanto para a mãe. Existe relação entre DC e infertilidade e a triagem sorológica em mulheres com infertilidade de causa desconhecida está indicada.

## Abstract

The celiac disease (DC) presents gastrointestinal alterations, as well as unusual signs such as infertility. The objective of this review is to demonstrate the relation between DC and woman infertility, and show the importance of its screening through serological methods in women with unexplained infertility. Systematic review of 40 published articles between 1999 and 2014, through systematic search using MEDLINE (via PUBMED), LILACS e SciELO databases. The prevalence of DC in Brazil was from one to 681 in healthy groups and from one to 293 in adults and children without gastrointestinal complaints. It was described a relation between antibodies present in DC and women reproductive system disorders, determining suppression of growth factors, alterations in the secretory placenta functions, trophoblastic damage and tissue apoptosis. Besides that, the atrophy of intestinal villus in DC promotes nutritional deficiency, determining oligomenorrhea, metrorrhagia e dysmenorrhea. In newborns, it was observed prematurity, pre-eclampsia and small individuals for gestational age. The biggest relevance of the diagnosis is due to the fact of the treatment to prevent damage for the fetus as well as the mother. There is a relation between DC and infertility so, the serological screening in women with unexplained infertility is recommended.

<sup>1</sup>Acadêmico Curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano, *Campus* Belo Horizonte (UNIFENAS-BH) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Gastroenterologista Mestre e Doutora em Patologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>3</sup>Mestre e Doutora em Neuropediatria pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)/*Harvard Medical School*. Professora do Curso de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Geraldo Antônio Roni Neto – Alameda do Morro, 85, Torre 07, Apto. 1.602 – Vila da Serra – CEP: 34000-000 – Nova Lima (MG), Brasil – E-mail: geraldo931@hotmail.com

**Conflito de interesses:** nada a declarar.

## Introdução

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia que cursa com intolerância permanente induzida pelo glúten em indivíduos geneticamente predispostos, causando uma reação inflamatória crônica do intestino delgado, mediada por linfócitos T. Esta representa a síndrome abortiva de origem genética mais prevalente no mundo, acometendo cerca de 1% da população mundial, sendo também mais frequente em mulheres<sup>1-4</sup>. Estima-se que, nos Estados Unidos, a incidência de DC tenha quadruplicado nos últimos 50 anos e duplicado entre os anos 1990 e 2000, na Europa<sup>5,6</sup>. No Brasil, onde era tida como doença rara, detectou-se, no ano de 2003, uma prevalência que varia entre 1 e 681 em grupos presumivelmente saudáveis e entre 1 e 293 em adultos e crianças sem queixas gastrointestinais<sup>7</sup>.

Clinicamente, apresenta-se com manifestações típicas de síndromes de má absorção; entretanto, tem sido cada vez mais associada a manifestações extraintestinais, dentre elas disfunções do aparelho reprodutor feminino, como: abortos recorrentes, crescimento intrauterino restrito, prematuridade e infertilidade<sup>8-10</sup>.

Diante da suspeita de DC, a abordagem inicial do paciente deve ser feita por meio de exames de rastreio, dentre os quais existem dois principais: teste de pesquisa do anticorpo antiendomíseo IgA e antitransglutaminase IgA. A pesquisa do anticorpo antigliadina IgA e IgG, que também já foi utilizada para rastreio, atualmente, não é mais rotineiramente recomendada, dada a sua baixa sensibilidade e especificidade. A triagem por métodos sorológicos é importante, pois identifica os indivíduos que deverão ou não realizar biópsia intestinal, permitindo, muitas vezes, que o diagnóstico de DC seja feito mesmo em indivíduos assintomáticos<sup>3,5</sup>.

O anticorpo antiendomíseo da classe IgA, identificado pela técnica de imunofluorescência indireta, apresenta sensibilidade de 86 a 100% e especificidade de 90 a 100%. Por fim, o anticorpo antitransglutaminase da classe IgA, também obtido pelo método imunoenzimático de ELISA, possui sensibilidade de 77 a 100% e especificidade de 91 a 100%, com valores semelhantes entre crianças e adultos<sup>3,5</sup>.

A sensibilidade dos testes sorológicos, em geral, é diretamente proporcional ao grau de atrofia das vilosidades intestinais, porém um teste sorológico negativo não exclui DC<sup>9</sup>.

O diagnóstico definitivo é feito por endoscopia digestiva alta com biópsia do intestino delgado, sendo preconizada a obtenção de 4 a 6 amostras do duodeno descendente, uma vez que a atrofia das vilosidades ocorre de maneira desigual<sup>9</sup>.

A partir da década de 1970, a relação da DC com infertilidade foi aventada, sendo esta definida como a impossibilidade de conceber após 12 meses de relações sexuais desprotegidas<sup>11</sup>. Entretanto, a literatura ainda não comprovou o mecanismo fisiopatológico da

DC causando infertilidade. Considerando a natureza estigmatizante da infertilidade e sua influência negativa na autoestima, mostra-se importante um maior entendimento a respeito do assunto<sup>12</sup>.

## Objetivo

O presente estudo teve como objetivo elucidar a infertilidade como consequência da DC e alertar a respeito da importância da pesquisa de DC em mulheres com infertilidade de causa desconhecida. Além disso, correlacionou-se os efeitos da intolerância ao glúten com prematuridade, aborto, má nutrição fetal e suas consequências na gravidez.

## Metodologia

Foi realizada revisão sistemática da literatura, no primeiro semestre de 2015, usando os descritores conforme a base de dados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo estes: *celiac disease and infertility*; *celiac disease and premature*; *celiac disease and abortion*; *celiac disease and malnutrition and pregnancy*. Utilizaram-se três bases de dados, MEDLINE (via PubMed), LILACS e SciELO. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos 20 anos, estudos feitos em humanos e nos idiomas, português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão, mulheres com infertilidade de outra etiologia, que não DC.

As estratégias de busca e a quantidade de artigos recuperados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, estão descritas no Quadro 1.

Conforme as bases de dados e os descritores citados anteriormente, foram selecionados 32 artigos, a partir dos quais foram incluídos mais 5 presentes nas referências destes. Outros três artigos foram obtidos a partir de sugestão do orientador. Todo esse processo de seleção encontra-se ilustrado na Figura 1.

## Discussão

Diversas teorias vêm sendo propostas quanto à relação entre DC e infertilidade e quanto ao mecanismo fisiopatológico envolvido nesse processo. Entretanto, dos 40 artigos selecionados, apenas 16 mencionam possíveis explicações para esses fatos.

A prevalência de infertilidade em mulheres com DC apresentou valores discordantes entre alguns dos autores selecionados. Meloni et al., em estudo transversal realizado em 1999, estimaram que a DC afetaria 8% das mulheres com diagnóstico de infertilidade sem causa definida<sup>13</sup>. Khoshbaten et al. avaliaram um grupo de 100 casais iranianos com infertilidade não esclarecida, observaram alta prevalência de titulações sorológicas (6,5% para o teste

e 2,8% para o controle) para DC, quando comparado a pacientes com fertilidade normal<sup>14</sup>.

Tata et al. realizaram estudo com 1.521 mulheres com DC e 7.732 mulheres sem DC, concluindo que as taxas globais de fecundidade dos grupos com a doença é similar à da população em geral<sup>15</sup>. Zugna et al. chegaram à mesma conclusão quando realizaram pesquisa com 1.495 mulheres com DC e 51.109 controles<sup>16</sup>. Hogen Esch et al., em estudo caso controle, também apresentaram dados semelhantes aos anteriores em estudo com amostra de 1.038 pacientes atendidos em uma clínica de infertilidade e 1.432 controles<sup>17</sup>. Os mesmos resultados foram obtidos por Dhalwani et al., em estudo coorte realizado com 2.319.718 mulheres potencialmente férteis que não tinham DC e 6.506 mulheres com a doença<sup>18</sup>. Os quatro trabalhos apresentaram amostras numericamente significativas, o que representa

dado favorável ao estudo. Entretanto, houve perda de amostra populacional durante o estudo de Hogen Esch et al. e registro incompleto de dados dos pacientes nos estudos de Tata et al. e Dhalwani et al.

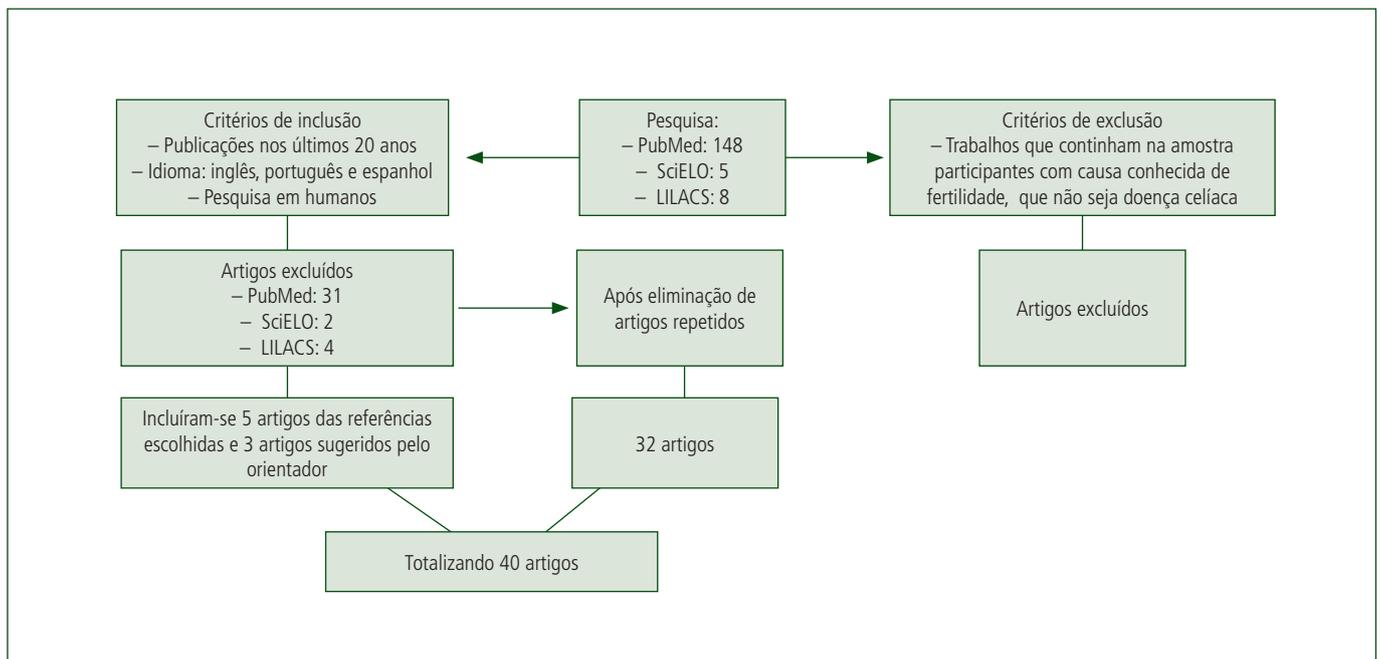
Outra informação relevante foi obtida por Marild et al., identificando relação positiva entre a realização de cesáreas eletivas e o desenvolvimento de DC, deixando sua hipótese de que essa patologia teria relação com a flora bacteriana do recém-nascido, mais consistente<sup>19</sup>.

Três estudos se destacam na avaliação da influência dos anticorpos antiendomísio, antigliadina e antitransglutaminase, presentes na DC, sobre a gênese de alterações no aparelho reprodutor feminino. Khashan et al., em um estudo coorte realizado em 2010, mostraram que a presença desses anticorpos determina alterações da dinâmica celular, supressão de fatores de crescimento e alterações de funções secretoras da placenta<sup>20</sup>. Enquanto isso, Piazza et al. relacionam a presença de anticorpos antitransglutaminase com dano trofoblástico e maior apoptose tecidual, o que condiciona uma dificuldade à implantação trofoblástica e, conseqüentemente, progressão da gestação<sup>8</sup>. Sharshiner et al., em estudo de caso controle, constataram que alguns casos de infertilidade têm etiopatogênese autoimune, principalmente relacionada à síndrome do anticorpo antifosfolípide, que também pode estar presente na DC<sup>21</sup>. Outro estudo, feito por Bourdon et al., tentou usar a citrulina urinária na prevenção de tolerância gastrointestinal, entretanto não obteve sucesso<sup>22</sup>.

**Quadro 1** - Artigos encontrados nas bases de dados selecionadas, a partir da associação entre os descritores

	PubMed	LILACS	SciELO
<i>Celiac disease and infertility</i>	68	4	3
<i>Celiac disease and premature</i>	34	2	1
<i>Celiac disease and abortion</i>	30	2	1
<i>Celiac disease and malnutrition and pregnancy</i>	16	0	0

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; SciELO: Scientific Electronic Library Online.



**Figura 1** - Fluxograma que demonstra a triagem dos artigos sobre doença celíaca versus infertilidade

Na DC ocorre atrofia das vilosidades intestinais, com consequente desencadeamento de síndrome de má absorção, podendo haver déficit de diversos nutrientes, tais como zinco, magnésio, fósforo e vitamina B12. Martinelli et al., em estudo de caso controle, mostraram associação da deficiência de nutrientes com alterações como: oligomenorreia, dismenorreia, metrorragia e hipomenorreia<sup>23</sup>. Na metanálise conduzida por Tersigni et al., observou-se queda na síntese e secreção de hormônio luteinizante e hormônio folículo estimulante, que foi relacionada à má absorção de zinco acarretando em regulação anormal do eixo ovariano, amenorreia secundária, abortos espontâneos e pré-eclâmpsia<sup>24</sup>. Já Khoshbaten et al. e Pellicano et al. concluíram que o desequilíbrio nutricional, especialmente a má absorção de nutrientes como zinco, selênio, ferro e ácido fólico, pode ser a base dos distúrbios reprodutivos mediada pela DC, principalmente a infertilidade<sup>14,25</sup>.

No estudo feito por Martinelli et al., realizado em 2000 com 845 gestantes, 12 eram portadoras de DC, constatou-se evolução desfavorável em 7 destas. As principais intercorrências gestacionais foram prematuridade, pré-eclâmpsia e PIG (criança pequena para idade gestacional: inferior a -2 desvios-padrão para média de nascidos vivos)<sup>26</sup>. Já Kumar et al. avaliaram grupos de pacientes com abortamentos de repetição, natimortos, retardo de crescimento intrauterino e infertilidade sem causa aparente, com base nos títulos de anticorpos IgA-tTG, e também observaram que a DC latente teve 5,43 vezes mais chances de ocorrer no primeiro grupo, 4,61 vezes no segundo, 7,75 vezes no terceiro e 4,51 vezes no quarto grupo, quando comparados com os grupos controles<sup>27</sup>. Quanto a Sher et al., observou-se que o número médio de crianças nascidas de pacientes com DC, 1,9, foi significativamente menor em comparação com o de pessoas saudáveis, 2,5<sup>28</sup>.

Khashan et al. também correlacionaram a DC com o peso ao nascer e a ocorrência de parto prematuro. As mães foram divididas em 3 grupos:

1. mães diagnosticadas e tratadas para DC;
2. mães portadoras de DC, porém ainda não diagnosticado no momento da gestação;
3. mães sem DC.

O grupo consistiu de 504.342 partos, com 346 crianças nascidas antes do diagnóstico de DC e 1.105 nascidas após o diagnóstico, levando em consideração que essas mães estavam utilizando dieta livre de glúten. A média de peso foi 3.500 g para mães tratadas, 3.354 g para as mães não tratadas e 3.490 g para os filhos sem a doença. O estudo concluiu que houve diferença nos pacientes com DC não tratada sobre peso ao nascer e sobre a frequência de partos prematuros, em comparação com a população normal, sendo a doença um fator de risco para ambos<sup>20</sup>.

Além disso, Ciacci et al., em estudo de caso controle, relacionaram a DC com trombofilia e esta com interrupção precoce da gravidez<sup>29</sup>. Por sua vez, Martinelli et al. observaram a presença de oligomenorreia, hipermenorreia, dismenorreia e metrorragia nas mulheres com DC, sendo que 70% destas não faziam dieta isenta de glúten. Outro aspecto analisado foi a associação entre DC e distúrbios na gestação, sendo quase duas vezes maior o risco de aborto nas mulheres com DC, embora não tenha observado relação estatisticamente significativa. Este estudo também correlacionou o distúrbio da intolerância ao glúten com risco de aborto, hipertensão gestacional, descolamento prematuro da placenta, anemia grave, hipercinesia uterina e crescimento intrauterino restrito<sup>23</sup>.

O diagnóstico laboratorial inicia-se com a pesquisa de anticorpos antiendomísio da classe IgA (IgA-EMA), teste laboratorial de maior importância, tendo sensibilidade e especificidade em torno de 97% e que evidencia a presença da transglutaminase tecidual, pelo método de imunofluorescência indireta, segundo Piazza et al., o qual demonstrou que também pode ser feito o teste de anticorpos antigliadina (Ig Aantigliadina), apesar de apresentar uma sensibilidade menor, em torno de 80 a 90%, e sua especificidade ser de 85 a 95%. Por sua vez, os anticorpos Ig Gantigliadina são menos sensíveis, com taxa de 75 a 85%, e sua especificidade é de 75 a 90%<sup>8</sup>.

Dentre os 40 estudos analisados, 14 abordaram o método de diagnóstico definitivo, que é realizado por meio da biópsia jejunal por via endoscópica<sup>2,3,5,19,25,29-37</sup>, como evidenciado por Martins et al. e Choi et al., em pacientes que apresentaram teste sorológico positivo, tendo sido obtidas de três a quatro amostras de mucosa duodenal. O diagnóstico histopatológico baseou-se na presença de linfócitos intraepiteliais (LIEs), hiperplasia de criptas e atrofia das vilosidades<sup>30,31</sup>. Os resultados são classificados, de acordo com os critérios de Marsh, em: tipo 0 (normal), tipo 1 (infiltrativo), tipo 2 (hiperplásico) e tipo 3 (destrutivo), como citado por Martins et al.<sup>30</sup>. Os critérios de Marsh são demonstrados em arquivo anexo (Anexo A).

Muitos estudos concordam que o tratamento mais efetivo para a DC se baseia em uma dieta isenta de glúten, proteína presente em trigo, cevada, aveia e centeio; entretanto, a adesão de forma correta e prolongada a essa dieta é muito difícil<sup>30-33,38-40</sup>. Martins et al. evidenciaram que a cada três pacientes positivas para DC, duas não conseguiram ou não quiseram seguir a dieta. Esse número se eleva ainda mais se as pacientes forem adolescentes<sup>30</sup>. Piazza et al. relataram que pequenas quantidades de glúten podem estar presentes em diversos produtos alimentares, mesmo que não derivados de trigo e centeio, funcionando assim como contaminantes permanentes<sup>8</sup>.

Pepper et al. sugerem que para as gestantes com DC, além da dieta livre de glúten, outra medida nutricional seria a suplementação de vitamina B12, visando uma redução de problemas fetais, como déficit de desenvolvimento cerebral e funcionamento cognitivo pós-nascimento. Porém, os mecanismos biológicos envolvidos na profilaxia não foram esclarecidos<sup>32</sup>.

Os resumos dos artigos selecionados conforme autor, ano, local de publicação, tipo de estudo, amostra, resultados, limitações e equator, dos trabalhos mais relevantes estão compilados no quadro anexo (Anexo B).

## Conclusão

A DC representa um possível fator etiopatogênico de infertilidade em mulheres, porém frequentemente negligenciado na prática clínica. A fisiopatologia ainda continua não totalmente esclarecida. Não há dados epidemiológicos que confirmem a prevalência de infertilidade em pacientes com DC em nosso meio. Apesar disso, o rastreio laboratorial em mulheres com

infertilidade inexplicada deveria ser realizado rotineiramente. Observou-se que o tratamento da DC permitiu obter a melhora dos sintomas e suas complicações, inclusive a infertilidade e os danos para o feto.

É importante que os profissionais da saúde se atentem para a DC em mulheres com infertilidade de causa desconhecida, devendo, assim, lançar mão dos exames laboratoriais disponíveis para o rastreio e diagnóstico inicial dessa comorbidade. Dessa forma, pode-se prevenir o estresse emocional provocado nas mulheres que desejam engravidar e as alterações no recém-nascido.

## Agradecimentos

Ao doutor Nivaldo Hartung Toppa, pela atenção e disponibilização de imagens obtidas por biópsias realizadas em seu Laboratório Análise Patológica.

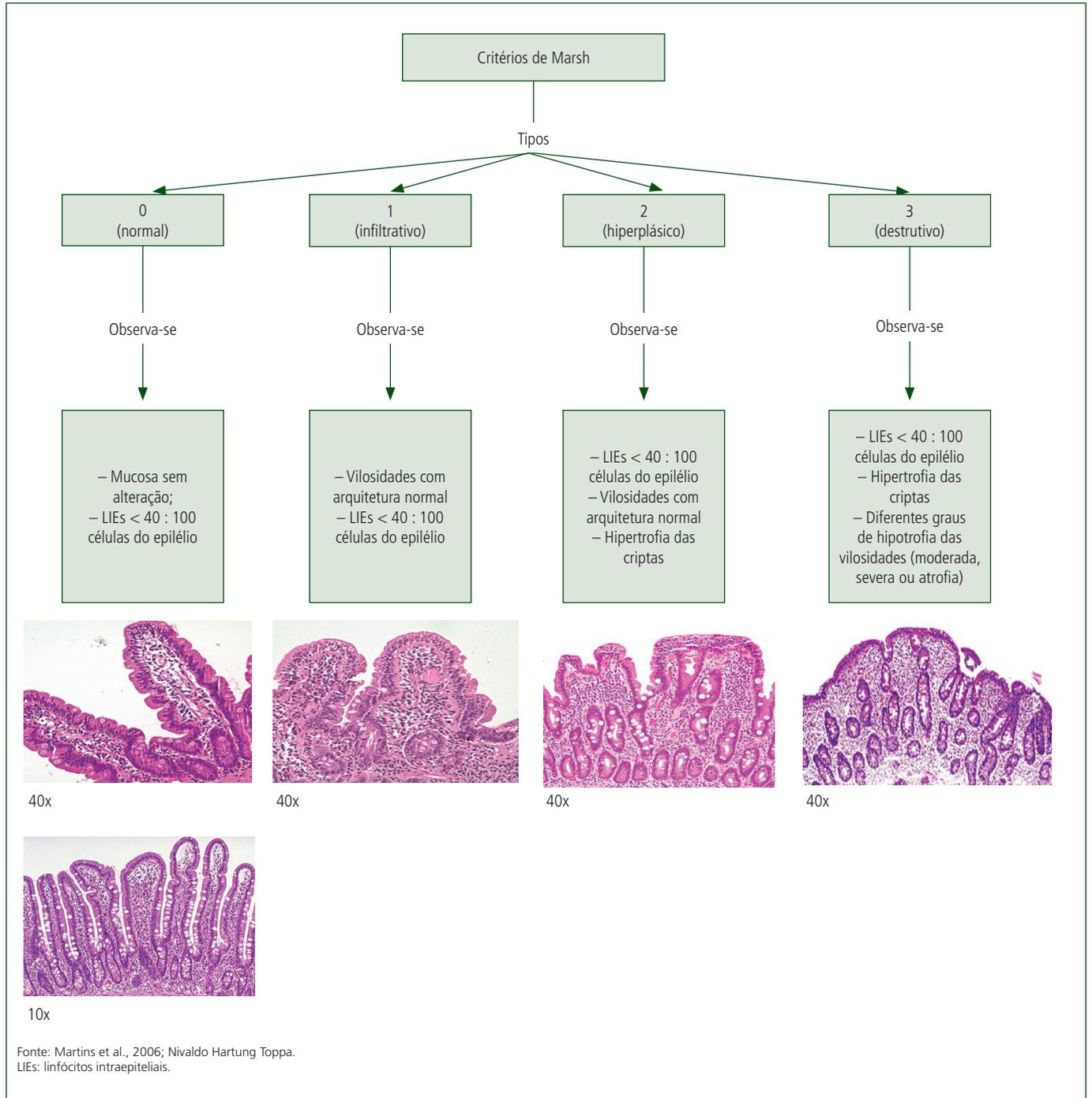
A Kely Aparecida Alves, pelo carinho, pela atenção e pelo imprescindível apoio institucional da UNIFENAS-BH na realização deste trabalho.

## Leituras suplementares

- Fortunato F, Mertinelli D, Prato R, Pedalino B. Results from *Ad Hoc* and Routinely Collected Data among Celiac Women with Infertility or Pregnancy Related Disorders: Italy, 2001–2011. *Scientific World Journal*. 2014;2014(2014):1-7.
- Guandalini S, Assiri A. Celiac Disease: A Review. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):272-8.
- Cappellanes CA, Moreira EF, Ferreira, CT, Segal F. Projeto diretrizes: Doença Celíaca. Rio Grande do Sul: SOBED, 2010. [cited 27 Jun 2015]. Available from: <<http://sobed.org.br/wp-content/uploads/2013/10/doencaceliaca.pdf>>
- Khashan AS, Kenny LC, McNamee, Mortensee R, Pedersen MG, McCarthy FP, et al. Undiagnosed coeliac disease in a father does not influence birthweight and preterm birth. *Pediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(4):363-9.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. Celiac disease guideline. World Gastroenterology Organization Global Guidelines 2012. [cited 24 Jun 2015]. Available from: <[http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012\\_Celiac%20Disease\\_long\\_FINAL.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_Celiac%20Disease_long_FINAL.pdf)>
- Jackson JE, Rosen M, McLean T, Moro J, Croughan M, Cedars MI. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2008;89(4):1002-4.
- Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, Modelli IC, Almeida AL, Bocca AL, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(7):747-50.
- Piazza MJ, Urbanetz AA, Carvalho NS, Peixoto APL. Doença celíaca e infertilidade. *FEMINA*. 2011;39(11):521-5.
- Green PHR. Celiac disease: how many biopsies for diagnosis? *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;67(7):1088-90. [cited 25 Jun 2015]. Available from: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001651070703341X>>
- Soni S, Badawy SZ. Celiac disease its effect on human reproduction: a review. *J Reprod Med*. 2010;55(2):3-8.
- Lasa JS, Zubiaurre I, Sofier LO. Risk Of Infertility In Patients With Celiac Disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(2):144-50.
- Slade P, O'Neill C, Simpson AJ, Lashen H. The relationship between perceived stigma, disclosure patterns, support and distress in new attendees at an infertility clinic. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2309-17.
- Meloni GF, Dessole F, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2759-61.
- Khoshbaten M, Nejad MR, Farzady L, Sharifi N, Hashemi SH, Rostami K. Fertility disorder associated with celiac disease in males and females: fact or fiction?. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(11):1308-12.
- Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *J Gastro*. 2005;128(4):849-55.
- Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. Celiac disease is not a risk factor for infertility in men. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1709-13.
- HogenEsch CE, Van Rijssen MJL, Ross A, Koning F, Dekker FW, Mearin ML, et al. Screening for unrecognized coeliac disease in subfertile couples. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(12):1423-8.
- Dhalwani NN, West J, Sultan AA, Ban L, Tata LJ. Women With Celiac Disease Present With Fertility Problems No More Than Women in the General Population. *J Gastro*. 2014;147(6):13-4.
- Marild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *J Gastro*. 2012;142(1):39-45.
- Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birth weight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2010;25(2):528-34.
- Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 2013;100(2):106-08.
- Bourdon A, Rougé C, Ledrand A, Des Robert C, Piloquet H, Vodovar M, et al. Urinary citruline in very low birth weight preterm infants receiving intravenous nutrition. *Br J Nutr*. 2012;108(7):1150-4.
- Martinelli D, Fortunato F, Tafuri S, Germinario CA, Prato R. Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2010;10(89):1-9.
- Tersigni C, Castellani R, Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):582-93.

25. Pellicano R, Astegiano M, Bruno M, Fagoonee S, Rizzetto M. Women and celiac disease: association with unexplained infertility. *Minerva Med.* 2007;98(3):217-9.
26. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Tranpanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and un favourable outcome of pregnancy. *BMJ.* 2000;46(3):332-5.
27. Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S, et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril.* 2011;95(3):922-7.
28. Sher KD, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 412(2):76-7.
29. Ciacci C, Tortora R, Scudiero O, Di Fiore R, Salvatore F, Castaldo G. Early pregnancy loss in celiac women: The role of genetic markers of thrombophilia. *Dig Liver Dis.* 2009;41(10):717-20.
30. Martins CLS, Gandolfi L, Tauij PL, Picanço MAR, Araujo MOG, Pratesi R. Doença celíaca e infertilidade feminina: associação frequentemente negligenciada. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(10):601-6.
31. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV, et al. Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients with Unexplained in the United States: A Prospective Study. *J Reprod Med.* 2011;56(6):199-203.
32. Pepper MR, Black MM. B12 in fetal development. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22(6):619-23.
33. Raiput R, Chatterjee S. Primary infertility as a are presentation of celiac disease. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2771-5.
34. Soler-Bel J, Veganzones I, Navarro A, Ramos F, Serra-Buxeda E, Ferreres JC. Fatal rickets in the fetus and undiagnosed maternal celiac disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;24(10):678-82.
35. Özgör B, Selimoglu MA, Temel I, Seçkin Y, Kafkaslı A. Prevalence of celiac disease in parents of preterm or low birthweight. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(11):1615-9.
36. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *J Gastro.* 2005;129(2):454-63.
37. Kotze LM. Celiac disease in Brazilian patients: associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. *Arg Gastroenterol.* 2009;46(4):261-9.
38. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac disease are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2254-61.
39. Carrizo C, Sevrini I. Complicaciones trombóticas y hemorrágicas en el embarazo: forma de representación de la enfermedad celíaca. *Arch Med Interna* 2009;31(4):113-5.
40. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):2925-8.

**Anexo A** - Diagnóstico definitivo de DC baseado nos critérios histopatológicos de MARSH<sup>3,30</sup>.



**Anexo B** - Resumo dos artigos selecionados conforme autor, ano, local de publicação, tipo de estudo, amostra, resultados, limitações e equator.

Autor/Ano/Local	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Limitações	Equator STROBE
Choi JM, 2012, EUA	Coorte	188 mulheres com idade entre 25 e 39 anos, que se apresentaram ao centro de cuidados de infertilidade primária e secundária com pelo menos 12 meses de duração.	Das 188 mulheres com infertilidade, quatro foram diagnosticadas com DC, prevalência de 2,1%, e 5,9% dentro das com infertilidade sem causa explicável. A prevalência esperada para população geral seria de 1,3%. As quatro pacientes, após introdução de dieta adequada, conseguiram engravidar e gerar crianças saudáveis.	Apesar do grande volume de pacientes no centro de saúde, muitos se mostraram relutantes, além de apresentar amostra limitada de pacientes.	18/22
Koshbaten M, 2011, Iran	Caso controle	100 casais com infertilidade inexplicável e 200 casais sem problemas reprodutivos relacionados.	Resultados positivos de tTGA foram detectados em 13 pacientes com infertilidade (6,5%) e 11 nos pacientes controle (2,8%) (P = 0,027). Deficiência de IgA foi identificada em 14 pacientes inférteis e em 11 do controle.	Apenas 5 dos 24 pacientes com tTGA positivo e quatro dos 25 com deficiência de IgA aceitaram ser submetidos a biopsia duodenal.	18/22
Zugna D 2011, Suécia	Caso controle	38.798 homens, sendo 7.121 homens com doença celíaca, entre 18-54 anos, e 31677 homens controle.	O estudo encontrou uma taxa de fertilidade normal para os pacientes portadores de DC	Homogeneidade étnica da amostra, falta de dados acerca do IMC e do uso de tabaco da amostra	21/22
Kumar A 2011, Índia	Caso controle	893 mulheres (104 com aborto recorrente idiopático, 104 mulheres com natimorto inexplicável, 230 casos de infertilidade inexplicável, 150 mulheres grávidas com restrição de crescimento intrauterino idiopática, 305 controles)	A soroprevalência de Ig Atransglutaminase foi de 6,7% no grupo com aborto recorrente, 5,70% in no grupo com natimorto inexplicável, 5,65% no grupo com infertilidade, 9,33% in no grupo com restrição de crescimento intrauterino, e 1,30% no grupo controle. As taxas de parto prematuro, baixo peso ao nascer, e partos via cesariana, foram maiores em indivíduos soropositivos, quando comparados com soronegativos.	Pacientes restritos ao Hospital LokNayak	18/22
Khashan AS, 2010, Dinamarca	Estudo de coorte	Mães sem DC n = 1.502.891 Mães com DC tratadas = 346 Mães com DC não tratadas = 1105	Mães com DC não tratadas apresentam filhos com peso 100g mais leve que mães tratadas ou que não possuem DC.	Possíveis erros de prontuários na quantificação de idade gestacional, confundindo se o baixo peso ao nascer seria da prematuridade, ou da DC materna.	20/22
Sharshiner R, 2013, Salt Lake City	Caso controle	Casos n = 116 mulheres com abortos recorrentes sem causa aparente. Controle n = 116 mulheres saudáveis sem história de complicação gestacional.	83% dos casos tiveram cerca de 3 vezes mais perdas e 39% de aborto do que o controle	Mulheres com sorologia positiva não realizaram biopsia jejunal. As participantes do estudo não sofreram investigação clínica para outras causas de perda da gravidez.	20/22
Martinelli D, 2010, Foggia	Caso controle	Casos n = 62 com diagnóstico de doença celíaca Controle n = 186, mulheres sem doença celíaca, com idade entre 15 e 49 anos.	Porcentagens mais elevadas de distúrbios do ciclo menstrual e amenorreia foram observados em mulheres com DC	Viés de seleção, pois uma parte da amostra participava de um grupo de pacientes com DC, sendo mais bem informadas sobre o assunto, podendo mascarar alguns resultados, como porcentagem mais elevada de perturbações menstruais e amenorreia em mulheres com DC.	18/22
Martins CLS, 2006, Rio de Janeiro	Caso controle	Grupo de 200 mulheres com DC (caso) e 400 mulheres (controle).	Não foi possível calcular a medida de associação, uma vez que todas as mulheres do grupo controle obtiveram testes sorológicos negativos.	Amostra considerada pequena.	12/22
Ciaci C, 2009, Itália	Caso controle	Casos n = 39 mulheres com um novo diagnóstico de CD com, pelo menos, duas perdas de gravidez dentro dos primeiros 3 meses de gestação. Controle n = 72 mulheres com doença celíaca e com pelo menos uma gravidez normal e sem histórico de perda da gravidez espontânea.	Não houve diferença na lesão de mucosa, menarca, níveis de hemoglobina, ferritina, IMC entre o grupo caso e o controle. Mulheres com perda gestacional precoce tiveram o diagnóstico de DC mais precocemente (grupo caso). Além disso, identificou-se uma relação entre a perda precoce da gravidez em mulheres com DC e a variante 4G do gene PAI-I.	Houve dificuldade em saber as causas de perda da gravidez no grupo controle. Além disso, a população amostral era pequena.	18/22

Continua...

## Anexo B - Continuação.

Autor/Ano/Local	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Limitações	Equator STROBE
Fortunato F, 2014, Itália	Transversal	91 mulheres com DC, diagnosticadas por especialistas, com idade entre 15 e 49 anos, residentes em Apulia ou em Basilicata	Há maior prevalência de distúrbios reprodutivos em mulheres com doença celíaca do que na população em geral.	Apenas 47% das mulheres com DC referem ter feito a biópsia do intestino delgado. Além disso, o uso dos prontuários de alta hospitalar como fonte de informação sobre as mulheres com DC hospitalizadas podem sub ou superestimar o número de resultados, uma vez que se baseia em testes de diagnóstico realizados durante a internação ao invés da revisão dos prontuários de mulheres com doença celíaca.	18/22
Hogen Esch CE, 2011, Holanda	Caso controle	1.038 casais que visitaram a clínica de fertilidade do Centro Médico da Universidade de Leiden.	A prevalência de DC não reconhecida em casais subférteis, masculino/feminino foi de 0,48% e não foi significativamente mais frequente em comparação com a população geral.	Não adesão total da amostra inicial durante o estudo	19/22
Slade P, 2007, Inglaterra	Estudo transversal	151 participantes sendo 62 casais (64 homens e 87 mulheres), avaliados no departamento de infertilidade da Universidade de Sheffield.	Mulheres apresentam mais estigmas que os homens e os relatam mais facilmente	Estudo apresentou uma pequena amostra disponível limitando a veracidade da pesquisa.	20/22
Meloni GF, 1999, Itália	Caso controle	Casos: 99 casais foram avaliados no departamento de ginecologia e obstetrícia da Universidade de Sassari. Controle: crianças saudáveis da mesma área.	Prevalência de DC subclínica em mulheres com infertilidade é maior que a população geral da mesma área geográfica. Já a prevalência em homens com problemas de infertilidade foi semelhante a população geral	Necessidade de estudos de triagem em uma área de maior abrangência regional.	18/22
Tata LJ, 2005, Reino unido	Estudo coorte	Representada por 1.521 mulheres com doença celíaca e 7.732 sem a doença.	As taxas globais de fecundidade são as mesmas em mulheres com doença celíaca em comparação com as mulheres da população geral. Entretanto, mulheres com a doença tendem a ter seu bebe em idades mais avançadas.	Foram incluídos no estudo eventos registrados retrospectivamente, de forma que sub-registros podem ter ocorrido. Além disso, alguns pacientes utilizados no estudo tiveram dados não registrados.	20/22
Martinelli P, 2000, Itália	Estudo transversal	845 Mulheres grávidas sem o diagnóstico de DC.	Das 845 mulheres, 12 foram diagnosticadas com DC. Destas, sete apresentaram problemas gestacionais.	Viés do observador decorrentes da presença de variáveis clínicas regionais utilizados na triagem	17/22

DC: doença celíaca.

**25 a 27 de agosto de 2016**



***XXI Congresso Paulista de  
Obstetrícia e Ginecologia***

**Local:** Transamérica Expo Center — São Paulo (SP)

**Realização:** SOGESP

**Informações:** (11) 3884-7100 / [www.sogesp.org.br](http://www.sogesp.org.br)

# Alterações hepáticas da gravidez

Liver disorders in pregnancy

Priscila Pollo-Flores<sup>1</sup>  
Leda Ferraz<sup>2</sup>  
Patrícia de Fátima Lopes<sup>3</sup>  
Luciano Marcolino<sup>4</sup>  
Joffre Amim-Júnior<sup>5</sup>  
Jorge Rezende-Filho<sup>5</sup>  
Antônio Braga<sup>5,6</sup>

## Palavras-chave

Gravidez  
Hepatopatias  
Esteatose hepática  
Síndrome HELLP  
Pré-eclâmpsia

## Keywords

Pregnancy  
Liver diseases  
Fatty liver  
HELLP syndrome  
Pre-eclampsia

## Resumo

A gestação é um período de significativas modificações no organismo materno, que objetivam promover a homeostase do binômio materno-fetal. Sob o ponto de vista hepático, demais das alterações conspícuas à gravidez, deve o obstetra detectar precocemente anomalias envolvendo o fígado, que complicam até 3% das gestações e são responsáveis por elevada mortalidade materna e perinatal. Por outro lado, certas doenças hepáticas têm sua história natural modificada quando ocorrem durante a gestação, demandando cuidados especiais de uma equipe multidisciplinar que envolva o obstetra e o hepatologista. Este artigo revisa as modificações fisiológicas do sistema hepático na gravidez, assim como suas alterações hepáticas mais prevalentes no Brasil. O objetivo é auxiliar e fornecer orientações ao obstetra e guiar o melhor cuidado das pacientes a fim de prevenir e reduzir as complicações hepáticas na gravidez.

## Abstract

Pregnancy is a period of significant changes in the mother's organism aimed at promoting the mother-fetus homeostasis. From the hepatic standpoint, the obstetrician should detect early the abnormalities attacking the liver, which complicates up to 3% of pregnancies and are responsible for high rates of maternal and perinatal mortality. On the other hand, some liver diseases have their natural evolution changed when they occur during the pregnancy, requiring special care of a multidisciplinary team involving obstetrician and hepatologist specialists. This study presents the physiological changes of the hepatic system during pregnancy, as well as the most prevalent pregnancy hepatic disorders occurring in Brazil. It aims to help the obstetrician and guide the best patient care to prevent and reduce hepatic complications in pregnancy.

Estudo realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil e na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>1</sup>Professora Adjunta Doutora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Doutorando em Ciências Médicas pela UFF – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Professora Adjunta Doutora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>4</sup>Chefe do Serviço de Obstetria do Hospital Universitário Antonio Pedro da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

<sup>5</sup>Professor de Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal da Faculdade de Medicina da UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>6</sup>Professor Adjunto Doutor de Obstetria da Faculdade de Medicina da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Antônio Braga – Centro de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense – Rua Marquês do Paraná, 303 – Centro – CEP: 24033-900 – Niterói (RJ), Brasil – E-mail: bragamed@yahoo.com.br

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

A gravidez é um momento de alterações hormonais expressivas que desencadeiam modificações na fisiologia de todo o organismo materno. O fígado, maior glândula (endócrina e exócrina) e o segundo maior órgão do corpo humano, cursa com substancial adaptação ao estado gestacional, como também pode interferir na evolução da gravidez, daí a importância de seu estudo pelo obstetra<sup>1</sup>.

Se, por um lado, sabe-se que a gravidez está associada a alterações laboratoriais hepáticas sem significado clínico, por outro, doenças hepáticas inerentes à gestação podem determinar um grave desfecho materno-perinatal. Além disso, doenças hepáticas prevalentes e crônicas podem interferir no desenvolvimento normal da gestação. Dessa forma, o diagnóstico específico da doença hepática na gestante é fundamental para orientar o acompanhamento, o tratamento e evitar complicações maternas e ao seu conceito<sup>2</sup>.

## Metodologia

Para a realização desta revisão, foram pesquisados trabalhos publicados na base de dados do PubMed/Medline nos últimos 30 anos (1986-2015). Utilizando-se dos descritores apresentados a seguir, foi encontrado, nas respectivas bases de dados, o seguinte número de artigos: “pregnancy and liver disease” (15.944/9.038 artigos), “fatty liver of pregnancy” (2.392/2.800 artigos), “HELLP syndrome” (2.325/2.304) e “intrahepatic cholestasis of pregnancy” (707/920 artigos). Foram excluídos os artigos que não foram escritos em Inglês, Francês, Espanhol ou Português e demais de relatos de casos ou de revisão da literatura publicada há mais de 10 anos. Foram lidos 250 artigos na íntegra, sendo selecionados os 10% mais relevantes para a confecção desse trabalho.

A despeito dos autores dessa revisão terem priorizado a seleção de metanálise e de ensaio clínico randomizado, foram incluídos consensos e recomendações de sociedades médicas especializadas, além de séries de casos apresentadas por *experts*.

## Alterações hepatofisiológicas da gravidez

Dentre as modificações clínicas da gravidez com repercussão hepática, sinala-se que, a despeito do aumento do débito cardíaco e da frequência cardíaca materna, o fluxo sanguíneo hepático encontra-se constante. A motilidade da vesícula biliar encontra-se reduzida, notadamente pela ação

dos estrógenos e da progesterona, predispondo ao acúmulo de lama biliar e à formação de cálculos<sup>3</sup>. Os parâmetros de normalidade dos exames laboratoriais relacionados ao fígado também podem sofrer alterações fisiológicas na gestação. A queda da albumina sérica ocorre pelo aumento do volume plasmático, assim como a manifestação de anemia, principalmente no final da gestação. O ácido úrico sérico também estará reduzido na gravidez. Os níveis de colesterol total e de triglicérides elevam-se significativamente. A dosagem de marcadores de lesão hepatocelular, como as aminotransferases, não apresenta alteração na gestação, bem como os exames de função hepática caracterizados pelo tempo de atividade da protrombina (TAP) e bilirrubinas. Os níveis circulantes de fosfatase alcalina estão aumentados, sobretudo pela produção placentária, enquanto o nível de gama-glutamil transferase encontra-se normal.

Doenças autoimunes, como a hepatite autoimune, podem levar a uma imunossupressão reduzida nesse período, bem como em pacientes pós-transplante de fígado. Isso se deve porque a gravidez representa um período de especial tolerância imunológica pela presença do feto, este com identidade genética única, verdadeiro aloenxerto a desenvolver-se nas entranhas maternas. Entretanto, no puerpério, a atenção deve ser redobrada pelo risco de reativação imunológica e rejeição em transplantadas<sup>4</sup>.

Pouco auxilia o exame físico do fígado na gestante com doença hepática, visto que, além do útero gravídico, o estado de hiperestrogenismo, próprio da gravidez, pode ocasionar o aparecimento de telangiectasias e eritema palmar, encontrados nas doenças hepáticas crônicas<sup>1,3</sup>.

Os exames de imagem para hepatologia na gravidez devem ser solicitados sempre à luz dos riscos e benefícios impostos pela teratogênese. A ultrassonografia de abdome pode ser realizada sem riscos, mas dependendo da idade gestacional, sua capacidade de predição pode estar reduzida pelo volume uterino. A tomografia computadorizada (TC) de abdome-pelve deve ser evitada pelo efeito fetal deletério da energia ionizante. A dose de radiação igual ou superior a 50 mGy é considerada ominosa ao conceito, pois eleva o risco de neoplasias na infância<sup>5</sup>. Já a ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome-pelve, por não utilizar radiação ionizante, pode substituir a tomografia em diversas oportunidades. É controverso o uso do contraste gadolínio nos exames de RNM na gravidez; seu emprego deve ser excepcional<sup>6</sup>.

Exames invasivos como a biópsia hepática encontram-se claramente contraindicados na gravidez, exceto em situações extremas (como na investigação oncológica, ou mesmo na

propedêutica da insuficiência hepática aguda). Nestes casos, a biópsia hepática deve, preferencialmente, ser realizada pela via transjugular<sup>2,3</sup>.

Exames mais atuais como a elastografia, importante e já consolidada no diagnóstico de fibrose hepática, apresentam poucos estudos em obstetrícia, mas são bastante promissores em algumas situações, dentre as quais a investigação da restrição de crescimento intrauterino relacionado às doenças placentárias e a pesquisa da elasticidade (*stiffness*) cervical durante a gestação<sup>7</sup>. Além disso, este novo método pode também auxiliar no diagnóstico diferencial entre síndrome HELLP (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) e fígado gorduroso da gravidez, quando existe hipertensão arterial sistêmica dificultando esse diagnóstico diferencial<sup>8</sup>.

Não apenas a gravidez impõe modificações ao fígado, como esse órgão pode determinar complicações obstétricas. Sabe-se que as desordens hepáticas podem acometer até 3% das gestações, o que não é desprezível. Dessas alterações, vale salientar as doenças hepáticas específicas da gravidez: a pré-eclâmpsia, a síndrome HELLP (hemólise, alteração das enzimas hepáticas, redução de plaquetas), o fígado gorduroso, a colestase intra-hepática e a hiperêmese gravídica, algumas das quais com elevados índices de morbimortalidade materna e perinatal<sup>2</sup>. Na Tabela 1 podemos observar os diferentes aspectos clínicos dessas doenças hepáticas da gravidez.

O conhecimento das relações entre o fígado e essas importantes entidades clínicas é fundamental no atendimento multidisciplinar das grávidas acometidas por essas manifestações hepáticas e será pormenorizado adiante.

### Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia, moléstia das teorias, tem etiopatogenia ainda desconhecida. Ao revés, são de todos conhecidos os fenômenos fisiopatológicos dessa importante doença multissistêmica da gravidez, notadamente sob o compartimento hepático. Da lesão endotelial, observa-se deposição de fibrina nos sinusóides entre as placas dos hepatócitos, determinando agregação plaquetária e conseqüente trombocitopenia<sup>1</sup>. Os níveis séricos de fosfatase alcalina e das aminotransferases elevam-se devido à lesão parenquimatosa hepática. Nesses casos, alterações laboratoriais características de coagulação intravascular disseminada (CID) são encontradas frequentemente, notadamente a redução dos níveis circulantes de fibrinogênio. A concentração sérica de bilirrubina se eleva quando há hemólise e o nível das aminotransferases aumenta acima de 10 vezes em relação ao valor superior da normalidade. A histologia hepática não

mostra inflamação, mas microtrombos na zona 1 (região centroacinar, próximo à tríade portal: artéria hepática, veia porta e ducto biliar)<sup>1,3</sup>.

A ruptura hepática é uma das complicações mais catastróficas da pré-eclâmpsia. Essa situação mórbida, que costuma se instalar em pacientes com pré-eclâmpsia grave<sup>9</sup>, apresenta alta taxa de mortalidade e resulta da deposição de fibrina nos sinusóides hepáticos; pode ocorrer também em decorrência do crescimento e ruptura de adenoma hepático durante a gravidez. Essas pacientes exibem sintomatologia exuberante, com dor abdominal em epigastro e hipocôndrio direito (pela distensão da cápsula de Glisson), seguida por hipotensão (quando ultimada a rotura da víscera e instalado o hemoperitônio). A hemorragia intraparenquimatosa precede, algumas vezes, a ruptura propriamente dita, e piora a distensão da víscera e a dor referida pela paciente. Os achados laboratoriais revelam, no prenúncio da rotura hepática, elevação sérica das aminotransferases e plaquetopenia, que devem ser minuciosamente investigados (Tabela 2). Os métodos de imagem disponíveis, como a ultrassonografia, TC e RNM, devem ser usados e o tratamento é cirúrgico. O hematoma subcapsular diagnosticado em pacientes hemodinamicamente estáveis, mediante métodos de imagem, deve ser tratado inicialmente de forma conservadora, alertando-se o serviço de cirurgia vascular para essa situação<sup>2,10</sup>. Não se deve intervir nesses casos, sendo contraindicada punção descompressiva ou mesmo drenagem do hematoma. Nos casos de rotura hepática ocorrida fora de centros terciários, na ausência de cirurgias gerais experimentados, quadro comum nas maternidades sediadas fora de hospital geral, pode-se estabilizar a paciente com o tamponamento hepático mediante o emprego de compressas, previamente contadas, envolvendo o fígado e controlando a hemorragia, por vezes, cataclísmica. Isso pode dar tempo para a transferência da paciente para unidades de referência no tratamento de complicações cirúrgicas da gravidez para a realização da hepatectomia parcial, por vezes a única e derradeira solução.

### Síndrome HELLP

A síndrome HELLP, que está intimamente relacionada à pré-eclâmpsia, ocorre em 1/1000 gestantes<sup>11</sup>, acometendo, pelo geral, grávidas no terceiro trimestre. O prognóstico reflete sua gravidade, apresentando mortalidade perinatal em torno de 10 a 60%, e materna em 1,5 a 5% dos casos<sup>12</sup>. É pouco frequente antes da 27ª semana de gravidez, podendo se manifestar em cerca de 30% das vezes no puerpério. Mulheres heterozigotas para o Fator V de Leiden apresentam maior predisposição a essa grave intercorrência obstétrica<sup>3</sup>.

Embora não seja específica, dor abdominal em quadrante superior direito acompanhada de náuseas e vômitos pode delimitar o diagnóstico, notadamente quando associadas às alterações laboratoriais que definem a síndrome: presença de esquizócitos no sangue periférico com aumento de bilirrubina devido à hemólise, elevação sérica das enzimas hepáticas e plaquetopenia. Achados clínicos tardios, como CID e edema agudo de pulmão, podem estar presentes. A gravidade da plaquetopenia, os níveis séricos elevados de lactato desidrogenase e das aminotransferases correlacionam-se com o prognóstico das pacientes.

Sibai *et al.*<sup>11</sup> demonstraram que a presença na biópsia hepática de hemorragia periportal e/ou necrose periportal não se correlacionaram com alterações nos exames de função hepática. Em fases precoces, o depósito de fibrina nos sinusóides e sangramento no espaço de Disse já são demonstrados. As complicações mais frequentes da síndrome HELLP são a CID, o descolamento prematuro de placenta, o edema agudo de pulmão e a insuficiência renal aguda, sendo que infarto e ruptura hepática são as consequências finais mais catastróficas. A taxa de mortalidade materna oscila em torno

**Tabela 1** - Comparação dos aspectos clínicos das doenças hepáticas relacionadas ou não à gravidez

Sinais ou sintomas	Doenças associadas com a gestação (Trimestre)	Doenças não relacionadas à gestação
Prurido	Colestase intra-hepática da gestação (2º ou 3º)	Cirrose biliar primária Hepatotoxicidade medicamentosa
Icterícia	Hiperêmese gravídica (1º) Colestase intra-hepática da gestação (2º ou 3º) Síndrome de Dubin-Johnson (2º ou 3º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º) Síndrome HELLP (2º ou 3º)	Coledocolitíase Hepatite viral aguda Hepatotoxicidade medicamentosa Exacerbação da doença hepática subjacente: hepatite crônica, doença autoimune, doença de Wilson, cirrose biliar primária
Dor abdominal superior (epigástrica ou quadrante superior direito)	Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º) Síndrome HELLP (2º ou 3º) Ruptura hepática aguda (3º) Síndrome Budd-Chiari (3º)	Doença do trato biliar Refluxo gastroesfágico Hepatite viral aguda Doença ulcerosa péptica
Náusea ou vômito	Hiperêmese gravídica (1º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º) Síndrome HELLP (2º ou 3º)	Doença do trato biliar Hepatite viral aguda Hepatotoxicidade medicamentosa Síndrome viral
Trombocitopenia com ou sem coagulação intravascular disseminada	Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º) Síndrome HELLP (2º ou 3º)	Hepatite fulminante Cirrose Púrpura trombocitopênica trombótica Síndrome hemolítica urêmica
Dor de cabeça	Síndrome hemolítica urêmica Púrpura trombocitopênica trombótica Síndrome HELLP (2º ou 3º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º)	
Lesão renal aguda	Síndrome hemolítica urêmica Púrpura trombocitopênica trombótica Esteatose hepática aguda da gestação (3º)	
Plaquetas baixas	Síndrome hemolítica urêmica Púrpura trombocitopênica trombótica Síndrome HELLP (2º ou 3º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º)	
Estado mental alterado	Púrpura trombocitopênica trombótica Eclâmpsia Esteatose hepática aguda da gestação (3º)	
Febre	Púrpura trombocitopênica trombótica	
Hipertensão	Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º)	
Apreensão	Eclâmpsia	
Aumento das enzimas hepáticas	Síndrome hemolítica urêmica Púrpura trombocitopênica trombótica Síndrome HELLP (2º ou 3º) Esteatose hepática aguda da gestação (3º) Pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (2º ou 3º)	
Coagulação intravascular disseminada	Púrpura trombocitopênica trombótica Esteatose hepática aguda da gestação (3º)	

HELLP: *Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count* (Hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas).

de 1%; já a de mortalidade perinatal atinge 30% e o parto imediato está indicado para minimizar os danos causados por essa síndrome<sup>10</sup>.

As manifestações hepáticas da síndrome HELLP são indicativas de gravidade, mas não possuem tratamento específico. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outras doenças como a esteatose hepática aguda da gravidez, hepatites agudas graves, demais da anemia hemolítica-urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome do anticorpo antifosfolípido<sup>3</sup> (Tabela 2).

O tratamento da paciente com síndrome HELLP é predominantemente de suporte, com controle pressórico adequado (com hidralazina ou nifedipina, preferencialmente),

monitorização fetal e a escolha do melhor momento para o parto que permite a normalização do quadro clínico e das alterações laboratoriais em aproximadamente duas semanas. O sulfato de magnésio, sistematicamente indicado nesses casos, é administrado via venosa para prevenir a convulsão eclâmptica nessas pacientes. Alguns estudos com esteroides (dexametasona, 10 mg endovenoso 12/12 h) foram realizados com resultados controversos no que tange ao aumento dos níveis plaquetários<sup>13</sup>. No momento, as evidências científicas não embasam o uso de corticoide de rotina<sup>14</sup>, estando restrito à sua indicação-mor em obstetrícia, que é a aceleração da maturidade pulmonar em gestações com menos de 34 semanas<sup>9</sup>. Medidas de suporte de hemoterapia com reposição de plasma,

**Tabela 2** - Diagnóstico diferencial das doenças hepáticas específicas da gravidez

Doença	Trimestre	Características clínicas	Patogênese-fisiológica	Patogênese-componentes moleculares	Diagnóstico laboratorial								Histologia	Tratamento
					Bili	Amino-transferases	AU	Ácidos biliares	Fosfatase alcalina	Plaquetas	TP/TPT	Proteína na urina		
Hiperêmese gravídica	1º	Náusea, vômito, perda de peso, deficiência nutricional	Fome, motilidade gástrica, fatores hormonais e psicológicos	Mutação genética de LCHAD, deficiência da palmitoil transferase I	<5 mg/dL	1-2 x	N	N	1-2 x	N	N	N	Sem distinção histopatológica; tecido normal ou necrose dos hepatócitos, esteatose,	Suporte, reidratação
Colestase intra-hepática da gestação	2º e 3º	Pruridos, icterícia, fadiga, dor abdominal, sem inflamação	Fatores hormonais	Mutação genética de MDR3 e BSEP	<5 mg/dL	1-4 x	N	30-100 x	1-2 x	N	N	N	Colestase centrilobular, sem inflamação	Ácido ursodeoxicólico ou colestiramina, parto de pré-termo
Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia	2º e 3º	Hipertensão, edema, proteinúria, déficits neurológicos	Trombo-capilar, depósito de fibrina, disfunção endotelial, ativação da coagulação	Remodelamento vascular, oxidação de ácido graxo e fatores imunológicos	<5 mg/dL	1-100 x	↑	N	1-2 x	↓	++↑	↑	Hemorragia periportal, necrose, depósito de fibrina; pode ser visto gordura microvesicular	Medicações anti-hipertensivas, sulfato de magnésio
Esteatose hepática da gestação	3º	Náusea, vômito, dor abdominal, fadiga, icterícia, hipoglicemia	Infiltração de gordura microvascular	Mutação genética de LCHAD	<5 mg/dL	1-5 x	↑	N	1-2 x	+-↓	↑	+-↑	Gordura microvesicular	Indução ao parto
Síndrome HELLP	3º	Dor abdominal, náusea, vômito, edema, hipertensão, proteinúria	Trombo-capilar, depósito de fibrina, disfunção endotelial, ativação da coagulação	Remodelamento vascular, oxidação de ácido graxo e fatores imunológicos	<5 mg/dL	1-100 x	↑	N	1-2 x	+-↓	++↑	++↑	Necrose, hemorragia periportal, depósito de fibrina	Indução ao parto
Ruptura hepática	-	-	-	-	+-↑	2-100 x	N	N	↑	+-↓	++↑	N	-	-

Bili: bilirrubina; AU: ácido úrico; TP/TPT: tempo de protrombina/tempo parcial tromboplastina, LCHAD: hidroxilacil-CoA desidrogenase de cadeia longa; N: normal

fator VII e fatores de coagulação podem ser necessárias assim como a prevenção da hipovolemia<sup>3</sup>. Por fim, salienta-se que essas pacientes têm risco elevado de cursar com nova síndrome HELLP em gravidez subsequente.

As complicações hepáticas como hematomas subcapsulares, hemorragia e ruptura hepática são desfechos graves. Em caso de hemorragia sem ruptura, a paciente pode ser tratada conservadoramente com reposição de produtos sanguíneos e hemoderivados, além de estrita monitorização hemodinâmica em unidade de terapia intensiva. Na ruptura ou iminência de ruptura demonstrada por método de imagem ou expansão do hematoma, a laparotomia pode ser o único procedimento capaz de salvar a paciente. Embolização da artéria hepática é uma alternativa em casos menos catastróficos<sup>3</sup>.

### Esteatose hepática aguda da gravidez

Esta entidade foi descrita inicialmente em 1934 e denominada “atrofia amarela aguda do fígado”. Não obstante rara, a esteatose hepática da gravidez determina elevado obituário materno e perinatal, sendo muitas vezes subdiagnosticada. É uma complicação clínica de maior prevalência no terceiro trimestre, sobretudo entre a 30<sup>a</sup> e a 38<sup>a</sup> semana de gravidez<sup>9</sup>. Em seu substrato histopatológico, observa-se infiltração gordurosa microvesicular nos hepatócitos, predominantemente pericentral e nas zonas 2 (região intermediária ou médio zonal) e 3 (região periacinar, próxima à veia centro lobular, área mais hipóxica)<sup>1,15</sup>.

Nessas pacientes, há uma citopatia mitocondrial causada por alteração molecular, determinando uma deficiência enzimática que interfere na oxidação dos ácidos graxos. Esses ácidos graxos, de cadeia longa, não metabolizados, atingem a circulação materna, onde desempenham hepatotoxicidade. O defeito da beta oxidação dos ácidos graxos se manifesta mais intensamente no final da gestação, quando o organismo materno é mais dependente de ácidos graxos como fonte primária de energia<sup>1</sup>.

O papel dos ácidos graxos na fisiopatogenia da esteatose aguda na gestação é sujeito de investigações; mas observa-se que gestantes com fetos com deficiência de enzima oxidativa, como ocorre na mutação do gene codificador da hidroxiacil-CoA desidrogenase de cadeia longa (LCHAD), cursam com 18 vezes maior risco de desenvolver essa grave doença hepática<sup>16</sup>. No entanto, apenas a presença dessa mutação não é suficiente para determinar a ocorrência da esteatose hepática, apontando para outras etiopatogenias.

Essas pacientes exibem sintomatologia clínica vaga, caracterizada por desconforto ou dor abdominal em hipocôndrio

direito ou epigastro, náuseas, vômitos e fadiga. Esses sintomas, muitas vezes, são atribuídos à própria gravidez, o que dificulta e atrasa o diagnóstico. À medida que a doença evolui, pode aparecer icterícia, encefalopatia e outros sinais de disfunção hepática grave como ascite ou mesmo anasarca. A hipoglicemia é um achado frequente nessas pacientes. A insuficiência renal pode complicar o quadro e aumentar substancialmente a mortalidade. Foi descrito *diabetes insipidus* no período periparto e pós-parto imediato, embora o mecanismo seja pouco elucidado<sup>2</sup>.

Os exames laboratoriais nesses casos exibem elevação de aminotransferases, alteração do TAP, tempo de tromboplastina parcial ativada e redução de fibrinogênio com consequente aumento dos produtos de degradação da fibrina. Acidose láctica e hiperuricemia são encontradas amiúde. Os níveis séricos das aminotransferases podem oscilar na faixa dos 200 mg/dL, raramente ultrapassando 500 mg/dL, o que dificulta sobremaneira o diagnóstico<sup>17</sup>. A ultrassonografia hepática pode demonstrar hiperecogenicidade intensa, que embasa o diagnóstico. A TC de abdome com contraste e estudo dinâmico é bastante útil, salientando-se que o contraste iodado não está contra-indicado na gravidez. A RNM de abdome também é utilizada e fornece esclarecimentos, sobretudo quanto a hematomas e ruptura hepática. Pode-se instalar CID, que, pelo geral, é manifestação tardia e sinal prognóstico desfavorável. A paciente evolui, muitas vezes, com hemorragia, encefalopatia hepática, icterícia e falência renal<sup>18</sup>.

O diagnóstico de certeza é concluído com a biópsia hepática, demonstrando esteatose microvesicular predominantemente nas zonas centrais com desarranjo lobular, inflamação periportal leve e colestase<sup>18</sup>. A segurança da realização deste procedimento invasivo impede que, na maioria dos casos, seja utilizada. Desta forma, o diagnóstico baseia-se na clínica e, também, nos critérios de Swansea.

O diagnóstico diferencial principal a ser realizado é com a síndrome HELLP, tendo em comum à idade gestacional alterações clínicas (como icterícia, CID, encefalopatia e alterações renais) e laboratoriais (alteração de enzimas hepáticas)<sup>18</sup> (Tabela 2). Além disso, as hepatites virais precisam ser descartadas devido à prevalência, sobretudo a hepatite E e por herpesvírus.

O tratamento da paciente deve ocorrer em unidade de tratamento intensivo, com equipe multidisciplinar envolvendo o obstetra, o hepatologista e o intensivista. O parto imediato deve ser realizado, sobretudo na presença de gravidade clínica, como insuficiência renal, encefalopatia e CID. A opção

entre cesariana e parto vaginal dependerá de cada caso, da urgência na resolução da complicação clínica e das condições cervicais. O parto vaginal cursa com menos hemorragia, o que é sempre desejável nesses casos. Todavia, em pacientes com importante deterioração clínica, na vigência de colo desfavorável, é a cesariana a melhor via de parto. O uso de ocitocina e de fator VII (2,4 mg) intravenoso, em até dois bolus, podem ser realizados no pós-parto para controle da hemorragia<sup>1</sup>. O recém-nato deve ser rastreado para defeitos enzimáticos na oxidação de ácido graxos.

A plasmaférese pode ser utilizada em casos mais graves de falência hepática com risco de morte materna elevada, quando o transplante hepático pode ser também necessário<sup>2,3</sup>.

### Colestase intra-hepática da gravidez

A colestase intra-hepática da gravidez é a mais frequente doença hepática relacionada à gestação e a segunda causa de icterícia, depois das hepatites virais. Acomete cerca de 0,5 a 1% das grávidas nos Estados Unidos da América<sup>9</sup>, pelo geral após a vigésima semana gestacional. Conquanto condição materna benigna, pode determinar até 20% de mortalidade fetal<sup>1-3</sup>. Existe predisposição étnica e familiar demonstrada em diversos estudos, bem como maior ocorrência em múltiparas. A doença é mais comum em alguns países como Chile e Bolívia e apresenta variação sazonal, sendo mais comum no inverno<sup>19</sup>.

Sua fisiopatogenia não está bem esclarecida, mas parece ter relação com hiperestrogenismo<sup>1-3</sup>. A ocorrência no segundo e terceiro trimestres reforçam o papel hormonal. Algumas alterações moleculares já foram descritas como mutações de nucleotídeos únicos nos genes que codificam a proteína de resistência à múltiplas drogas (MDR3) e proteínas hepatobiliares de transporte de fosfolípidos e sais biliares (ABCB4, ABCB11 e BSEP) através da membrana canalicular<sup>3</sup>.

Alteração dos níveis circulantes de LDL-c (colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade) e HDL-c (colesterol associado à lipoproteína de alta densidade) precedem as manifestações clínicas e correspondem à anormalidade precoce caracterizada por elevação de LDL-c e redução de HDL-c<sup>20</sup>.

O quadro clínico típico da colestase intra-hepática da gravidez é caracterizado por prurido moderado a intenso e icterícia em 20% dos casos. O prurido inicia-se pela palma das mãos e sola dos pés e ascende, levando a escoriações em todo corpo. A sintomatologia costuma ser mais pronunciada no período noturno<sup>2</sup>. Os níveis de ácidos biliares estão aumentados, assim como os de fosfatase alcalina, das aminotransferases e da bilirrubina (que não costuma ultrapassar

6 mg/dL). Os níveis séricos da gama-glutamil transferase mantêm-se normal, bem como o da 5' nucleotidase. Os ácidos biliares tóxicos estão mais elevados em proporção aos demais sais biliares, contribuindo para complicações maternas e, sobretudo, fetais. Estudo retrospectivo demonstrou que os níveis de ácidos graxos e o tempo de exposição fetal intra-útero aumentam o risco da síndrome de desconforto respiratório e eventos de asfixia neonatal<sup>21</sup>. Os níveis elevados de sais biliares estão, inclusive, associados com arritmias e morte fetal intrauterina, talvez a explicação pelo elevado obituário fetal<sup>22</sup>.

O diagnóstico desta afecção baseia-se no prurido e elevação sérica dos ácidos biliares. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com as hepatites agudas virais através de sorologias (Tabela 2). A ultrassonografia de abdome é indispensável quando há icterícia, a fim de descartar litíase biliar. As hepatites virais não apresentam curso diferenciado na gravidez, exceto pela hepatite E e pelo herpesvírus, que podem determinar disfunção hepática grave<sup>1</sup>. O tratamento da colestase intra-hepática da gravidez objetiva proporcionar melhora dos sintomas maternos e redução do risco de óbito fetal. O ácido ursodesoxicólico na dose de 10 a 15 mg/kg, de propriedade hidrofílica, permite a redução do ácido cólico e o aumento do ácido quenodesoxicólico materno e protege os hepatócitos em relação à toxicidade biliar, além de ser cardioprotetor para o concepto. Seu uso é relatado como seguro no terceiro trimestre<sup>22</sup>. A colestiramina sequestra os ácidos biliares e aumenta sua eliminação nas fezes. O seu uso eleva a taxa de morbidade materna, por impedir a absorção adequada de vitaminas lipossolúveis, assim contribuindo para sangramento pré- e pós-parto. O emprego de s-adenosil-L-metionina restaura o sistema glutatona hepático e reduz o prurido materno. S-adenosil L-metionina é menos efetiva que o ácido ursodesoxicólico, mas pode apresentar efeito aditivo em casos difíceis de tratar<sup>2,3</sup>. Alguns fármacos indutores enzimáticos foram testados com resultados variáveis, como o fenobarbital. Os anti-histamínicos, bastante utilizados em nosso meio, podem aliviar o prurido, principalmente noturno, pela sedação. A rifampicina tem a capacidade de reduzir o prurido em até 77% dos casos, mas possui efeitos adversos maternos. Os corticoides (dexametasona, 12 mg/dia por 7 dias) podem ser usados e auxiliam na maturidade pulmonar fetal, mas não aliviam o prurido com mais eficiência que o ácido ursodesoxicólico.

Em situação clínica de prurido extremo e não responsivo aos tratamentos apresentados, pode-se indicar a plasmaférese, que se apresenta como alternativa extremada, mas com bons

resultados. No entanto, é importante frisar que o parto possibilita o desaparecimento dos sintomas, das alterações laboratoriais e reversão completa da sintomatologia<sup>22</sup>. Dentre as repercussões tardias dessa doença, não obstante esteja descrita maior probabilidade de doenças hepatobiliares em conceptos que se desenvolvem nesta situação, ainda não há delineada uma estratégia específica para eles<sup>3</sup>. Sob o ponto de vista materno, em estudo de seguimento em longo prazo na Suécia, arrolando mulheres com história de gestações com colestase intra-hepática, evidenciou-se maior risco de ocorrência de neoplasias hepatobiliares, doenças autoimunes como tireoidopatias e diabetes mellitus, além de doenças cardiovasculares<sup>23</sup>. De modo geral, o prognóstico materno é bom e considera-se uma anomalia benigna da gestação, não obstante sua tanásica correlação fetal.

### Hiperêmese gravídica

A presença de vômitos incoercíveis no primeiro trimestre pode sinalizar hiperêmese gravídica. Essa situação acomete 0,3 a 2% das gestações<sup>9</sup>, sendo agravada pela perda de peso, desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos e elevação sérica das enzimas hepáticas, notadamente as aminotransferases, pelo geral, acima de 250 UI/L.

Os fatores de risco para sua ocorrência são idade jovem, primiparidade, obesidade, feto do sexo feminino e doença trofoblástica gestacional. Em 60% das pacientes, os níveis séricos das enzimas hepáticas estão alterados<sup>9</sup>. O tratamento é de suporte e a evolução da gravidez é acompanhada de melhora dos sintomas. Em alguns casos, o concepto pode ter baixo peso ao nascimento. Em algumas gestantes, há hiperestímulo tireoidiano e o hipertireoidismo transitório pode ser encontrado. A icterícia, a despeito de ser um sinal pouco encontrado, associa-se com gravidade se concomitante ao hipertireoidismo.

A fisiopatogenia da hiperêmese é multifatorial, compreendendo aspectos hormonais, psicológicos, genéticos, entre outros. Há descrição do papel da motilidade gástrica e estados de desnutrição no aparecimento desta síndrome<sup>24</sup>. Em relação aos fatores genéticos identificados, a alteração das enzimas LCHAD e carnitina-palmitoil transferase no feto está associada ao risco da doença, assim como a multiparidade e anomalias fetais. As manifestações clínicas são variáveis e o espectro é amplo, desde náuseas e vômitos até elevações séricas significativas das aminotransferases e icterícia. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com hepatopatias medicamentosas, alterações relacionadas à fun-

ção tireoidiana e hepatites virais (Tabela 2). Até 60% dos pacientes apresentam alterações tireoidianas caracterizadas por hipertireoidismo e hipotireoidismo<sup>2</sup>.

Os vômitos persistentes e intensos podem desencadear desidratação, emagrecimento, cetose, hipocalcemia, e alcalose metabólica. Interessantemente, a gravidade do quadro clínico se correlaciona com a elevação sérica das aminotransferases<sup>3</sup>. O tratamento é conservador na grande maioria dos casos, reservando-se a internação para controle dos sintomas ou de nutrição parenteral. Geralmente, refeições em pequenos volumes e frequentes com baixo teor de gordura e alto teor de carboidrato, associadas ao tratamento medicamentoso, são suficientes para prosseguir a gestação sem maiores intercorrências.

O uso de antieméticos (metoclopramida ou ondasetrona), assim como anti-histamínicos (prometazina), é permitido e cursa com bom perfil de segurança. A suplementação com tiamina, sempre antecedendo a reposição de glicose, está indicada para evitar a encefalopatia de Wernicke<sup>24</sup>. A recorrência em outras gestações é comum e a condição costuma se resolver ao final do primeiro trimestre.

### Gravidez hepática primária

A gravidez hepática primária é evento raro, pouco descrita, e classicamente estudada no bojo das gravidezes ectópicas. Mas, por ser uma doença hepática específica da gravidez, será aqui também abordada. A evolução da gestação hepática não é comum e, algumas vezes, evolui com hemoperitônio e choque. Quando o feto consegue se desenvolver por mais semanas, sintomas de massa e dor em hipocôndrio direito são comuns<sup>25</sup>.

A localização preferencial para essa implantação fetal aberrante é o lobo hepático direito. O diagnóstico desta gravidez ectópica deve levar sempre à interrupção da mesma pelo risco de ruptura e morte<sup>25</sup>. Nos casos em que a gravidez vai avançada, e o diagnóstico da gravidez abdominal é tardio, a melhor conduta é aguardar o termo da gestação para realizar-se a laparotomia mediana, xifo-pubiana, a fim de que se possa extrair o concepto. No que tange à placenta implantada no fígado, sua dequitação não deve ser ultimada, pelo risco de hemorragia cataclísmica. Nesses casos, o cordão umbilical deve ser ligado o mais proximamente de sua inserção placentária, que deve calcificar e não perturbar mais a paciente. Vale citar que o metotrexate não se configura bom medicamento para essas pacientes, pelo risco elevado de necrose e choque séptico.

## Considerações finais

Em vista da importância dos assuntos aqui abordados e do impacto destas doenças na vida da mulher e do nascituro, o diagnóstico específico e precoce das doenças hepáticas próprias da gravidez necessita ser aprimorado. Não são desprezíveis as taxas de morbimortalidade materna e perinatal na vigência das doenças hepáticas específicas da gravidez, como bem alerta a Tabela 3.

Esses diagnósticos consistem em desafio a ser superado pelos estudos e investigações apontando para um horizonte em que terapêuticas possam modificar a história natural dessas afecções.

É fundamental o trabalho multiprofissional envolvendo, notadamente, obstetras e hepatologistas, não apenas para o melhor emprego dos métodos diagnósticos, como também pelo tratamento específico dessas condições, à luz do binômio materno-fetal.

**Tabela 3 - Prognóstico materno e perinatal**

Doenças hepáticas específicas na gestação	Desfecho materno		Desfecho fetal		Desfecho neonatal
	Mortalidade materna	Morbidade	Mortalidade perinatal	Morbidade	
Colestase obstétrica	Cesarianas: 10-36% Hemorragia pós-parto: 2-22% Taxa de recorrência: 60-70%		10,6/1000 Passagem de mecônio: 12% 25% (tempo de protrombina)	Prematuridade: 7-25%	
Pré-eclâmpsia	Mortalidade: 1,8% Mortalidade: 2%		7-20% 14%	Prematuridade: 70% Restrição do crescimento intrauterino	
Síndrome HELLP	Descolamento de placenta: 16% Falha renal aguda: 8% Hematoma subescapular hepático: 1% Descolamento da retina: 1% Coagulação intravascular disseminada: 15% Edema pulmonar: 8% Recorrência: 2-6%	Falha hepática: 15%			
Fígado gorduroso da gravidez	10-21% Hipoglicemia Falha renal Pré-eclâmpsia: 20-40% Coagulação demorada	Falha hepática		27-33%	Mortalidade: 7%
Hiperêmese gravídica	Encefalopatia de Wernicke Psicose de Korasakoffs Mielinólise pontina Trombose venosa profunda		Baixo peso ao nascer		
Ruptura hepática e infarto	16-60% Coagulopatia Abscesso hepático Derrame pleural	Choque	40-60% Prematuridade		

## Leituras suplementares

- Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(2):151-62.
- Guntupalli SR, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med*. 2005;33(10):S332-9.
- Kamimura K, Abe H, Kawai H, Kamimura H, Kobayashi Y, Nomoto M, et al. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5183-90.
- Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(4):565-75.
- Goldberg-Stein S, Liu B, Hahn PF, Lee SI. Body CT during pregnancy: utilization trends, examination indications, and fetal radiation doses. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(1):146-51.
- Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros Jr RK. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 1):333-40.
- Kılıç F, Kayadibi Y, Yuksel MA, Adaletli İ, Ustaşaçoğlu FE, Öncül M, et al. Shear wave elastography of placenta: in vivo quantitation of placental elasticity in preeclampsia. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21(3):202-7.
- Duvekot J, Vermeer C, Neven L, De Man R, Steegers EA, Janssen HL, et al. [5-OR]: Transient elastography (TE) of the liver as a new diagnostic tool to discriminate between HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy (AFLP)? *Pregnancy Hypertens*. 2015;5(1):2-3.
- Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2334-58.

10. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut*. 2002;51(6):876-80.
11. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(4):1000-6.
12. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(3):501-9.
13. Varol F, Aydın T, Gücer F. HELLP syndrome and postpartum corticosteroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73(2):157-9.
14. Katz L, Amorim M, Souza JP, Haddad SM, Cecatti JG; COHELLP Study Group. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reprod Health*. 2013;10:28.
15. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(3):182-93.
16. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):115-20.
17. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):389-95.
18. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):897-906.
19. Bull LN, Hu D, Shah S, Temple L, Silva K, Huntsman S, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) in U.S. Latinas and Chileans: Clinical features, Ancestry Analysis, and Admixture Mapping. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131211.
20. Dann AT, Kenyon AP, Wierzbicki AS, Seed PT, Shennan AH, Tribe RM. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):106-14.
21. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-74.
22. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7134-41.
23. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *J Hepatol*. 2015;63(2):456-61.
24. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2011;118(11):1302-13.
25. Shippey SH, Bhoola SM, Royek AB, Long ME. Diagnosis and management of hepatic ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt2):544-6.

# Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos

Understanding the clinical research V: case report and series of case report

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

## Palavras-chave

Epidemiologia  
Relatos de casos  
Pesquisa biomédica

## Keywords

Epidemiology  
Case reports  
Biomedical research

## Resumo

Relatos e séries de casos são integrantes importantes da literatura médica e continuam a ter seus espaços nas revistas científicas. Frequentemente, eles são a primeira evidência para novas terapias. Relatos e séries de casos têm baixo nível de evidência e há vários argumentos contra o uso deles para a aplicação de novas terapias. O uso criativo e crítico desses estudos pode aumentar seu valor histórico no enriquecimento da experiência na medicina. Sua metodologia e tópicos devem ser desenvolvidos sob a luz da crescente abordagem pragmática em relação às evidências e argumentações de assuntos relacionados à medicina e outras ciências da saúde.

## Abstract

Case reports and case series are important for medical literature and continue to have their space in scientific journals. Often, they are the first evidence for new therapies. Case reports and case series have low level of evidence and there are several arguments against using them for the application of new therapies. The creative and critical use of these studies may increase their historical value in enriching the experience in medicine. Their methodology and topics should be developed in the light of growing pragmatic approach to the evidence and arguments of subjects related to medicine and other health sciences.

Estudo realizado no Hospital Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

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

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

<sup>3</sup>Pesquisador em Medicina Fetal Unidade de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional Fernandes Figueira (IFF-Fiocruz) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Renato Augusto Moreira de Sá – Unidade de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional Fernandes Figueira – Avenida Rui Barbosa, 716 – Flamengo – CEP: 22250-020 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: renato.sa@iff.fiocruz.br

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

Estudos descritivos consistem em dois grupos principais, os relacionados aos indivíduos e os relacionados às populações. Os estudos que envolvem os indivíduos são os relatos de caso, relatos de séries de casos, estudos transversais e observacionais. Habitualmente, um médico atento relata uma doença ou associação incomum, o que leva a mais investigações com desenhos de estudos mais elaborados. Já os relatos de séries de casos agregam casos individuais em um relato único<sup>1</sup>.

Por vezes, o aparecimento de vários casos semelhantes em curto período pode anunciar uma epidemia, como por exemplo a que alertou a comunidade médica sobre a AIDS. O relato de apenas um caso incomum pode não desencadear uma investigação mais aprofundada, diferente da série de vários casos incomuns. Por vezes uma série de casos pode constituir um grupo caso de um estudo de caso-controle, que pode então permitir um maior conhecimento da doença<sup>1</sup>.

## Relatos e séries de casos

Os relatos de casos foram durante muito tempo a única base de informações científicas da medicina. Grande parte das bases das principais técnicas cirúrgicas que perduram até hoje foram advindas desse tipo de estudo. Com o surgimento da medicina baseada em evidências, esse tipo de estudo virou o ponto mais fraco da literatura médica, e vários editores de periódicos evitam a publicação desses casos. O relato de caso é o estudo que mais se identifica com o médico clínico. Aguça a interpretação de sinais e sintomas e é farto material para discussões que solavancam o aprendizado de jovens médicos<sup>1,2</sup>.

Atualmente, é grande a pressão para publicação em revistas científicas para sustentar a carreira acadêmica, tornando cada vez mais presente entre os pesquisadores a expressão “*publish or perish*” (publique ou pereça). Nesse clima de competição exarcebada por aceites de periódicos, alguns membros da área acadêmica deturpam a função dos estudos do tipo relato e série de casos por os considerarem mais fáceis e rápidos de serem elaborados e escritos. Com isto, cresce o número de estudos de baixa qualidade e pouco valor para a comunidade científica. Esse desenho de estudo tem e terá por muito tempo bastante valia e espaço garantido na pesquisa, mas devemos saber quando realizá-lo e que cuidados tomar em sua realização.

Relatos de casos e séries de casos são, ainda hoje, integrantes importantes das publicações médicas e continuam a ser publicados em vários importantes periódicos como *Lancet* e *New England*. Geralmente, são a primeira fonte de evidências para

novas terapias (cirúrgicas ou clínicas) e para detecção de efeitos adversos raros de medicamentos<sup>1</sup>.

Embora a diferenciação entre os dois tipos de estudos seja subjetiva e divergente entre os autores, um relato de caso engloba não mais do que 3 casos e uma série de casos compreende de 3 a 10 casos, segundo alguns, e mais do que isso de acordo com outros autores<sup>3</sup>.

Relatos são a descrição detalhada de casos clínicos, contendo características importantes sobre os sinais, sintomas e outras características do paciente e relatando os procedimentos terapêuticos utilizados, bem como o desenlace do caso. Possuem indicação clara em situações de doenças raras, para as quais tanto o diagnóstico como a terapêutica não estão claramente estabelecidos na literatura científica.

Relatos e séries de casos ocupam posições hierarquicamente inferiores em relação ao nível de evidência de um estudo quando comparados, por exemplo, com ensaios clínicos (Tabela 1). Exatamente por esse fato, um estudo desse tipo somente deve ser publicado em revista especializada quando englobam objetivos e propósitos definidos. Um bom relato de caso deve ter o objetivo de acrescentar benefícios às práticas atuais ou de traçar possíveis novas direções na pesquisa de determinado tema em que um único ou poucos indivíduos possam ser representativos. Propõe formas inovadoras na abordagem de uma doença ou tratamento, além da formulação de novas hipóteses que podem ser testadas em outros desenhos de estudo. Além disso, em determinadas situações, o relato é um estudo inicial para a elaboração de estudos maiores<sup>4</sup>. São ainda importantes para detecção de epidemias.

Como indicações claras de relato e série de casos teríamos: detecção de epidemias, descrição de características de novas doenças, formulação de hipóteses sobre possíveis causas para doenças, descrição de resultados de terapias propostas para doenças raras e de efeitos adversos raros em doenças comuns. Como principais desvantagens desses estudos temos: conclusões baseiam-se em poucos casos,

**Tabela 1** - Níveis de evidência segundo os tipos de estudos para terapias e programas preventivos

Nível	Tipo de estudo
1a	Revisões sistemáticas homogêneas de ensaios clínicos randomizados
1b	Ensaio clínicos randomizados com intervalo de confiança estreito
2a	Revisões sistemáticas homogêneas de estudos de coorte
2b	Estudo de coorte ou ensaios clínicos de baixa qualidade metodológica
2c	Estudos ecológicos
3a	Revisões sistemáticas homogêneas de estudos de caso-controle
3b	Estudo de caso-controle
4	Relato de series de casos ou estudos de coorte e caso-controle de baixa qualidade metodológica
5	Opinião de especialistas

Fonte: Yusuf et al.<sup>5</sup>.

não possuem amostragem representativa e metodologia capaz de validar associação causal, não há grupo controle para comparação, não quantifica a prevalência na população e a metodologia de diagnóstico não é padronizada<sup>4</sup>.

Uma situação em que classicamente o relato de caso tem uma grande importância é no estudo de doenças raras. Isso se deve ao fato de ser praticamente impossível a compilação de vários casos de pacientes em um único estudo. Terapêuticas são avaliadas quanto ao sucesso e ao fracasso num único indivíduo e esses “erros e acertos” são apreendidos para um próximo caso. Exemplo recente disso é o uso de uma terapia contra raiva, que foi inicialmente testada nos Estados Unidos, e que propiciou o primeiro caso de sobrevivência com a doença instalada<sup>5,6</sup> e que depois foi utilizada em mais dois casos no mundo, sendo um no Brasil, noticiado amplamente pela imprensa.

As conclusões que podem ser retiradas desses estudos são geralmente limitadas pelo pequeno número de indivíduos e pela ausência de um grupo controle. Somente podem demonstrar eficácia de um tratamento sob raríssimas condições (melhora dramática e quando não há outra terapia disponível). Jamais podem ser utilizados para demonstração de segurança de uma intervenção devido à raridade de alguns efeitos adversos. O principal problema no uso de relatos de casos para a instituição de uma terapia nova é que geralmente são publicados aqueles casos que tiveram sucesso com a intervenção, o que constitui o viés de publicação. Uma pesquisa demonstrou que mais de 90% dos relatos de casos publicados em determinado período se referiam a sucessos<sup>4</sup>.

Além do fato de terem menor nível de evidência, os relatos de casos são menos citados por outros autores, quando comparados com outros estudos como metanálises e ensaios clínicos. Na busca desenfreada por um maior fator de impacto (fator que classifica os periódicos atualmente), os editores das importantes revistas desprestigiam relatos e séries de casos, somente publicando aqueles realmente relevantes e que acrescentem avanços a determinado assunto<sup>7</sup>.

A Ginecologia é rica em avançar com relatos e séries de casos. A endometriose foi primeiramente descrita por Rokitansky em 1860, baseado em relatos de casos<sup>7,8</sup>, assim como a patogênese dessa mesma doença também deve muito a Sampson observando e descrevendo casos de suas pacientes<sup>9,10</sup>. Stein e Leventhal descreveram a síndrome do ovário policístico em 1935 baseados em dados de sete pacientes, o que constitui um elegantíssimo exemplo de uma série de casos<sup>11</sup>. Os relatos de casos podem ser o alarme inicial para efeitos colaterais não vistos em ensaios com animais e humanos. Grande exemplo disso é a talidomida, que foi liberada para o tratamento de enjoo em grávidas. Com um relato de caso inicial<sup>12</sup> e depois com vários outros, foi comprovado que

era teratogênica e, com isso, retirada do mercado. Em nosso meio, o primeiro relato de tratamento de câncer de colo uterino por via laparoscópica com linfadenectomia no Brasil foi publicado na revista *Femina* na década de 1990<sup>13</sup>. A etiologia da metaplasia óssea endometrial foi descrita num estudo de série, o que mostra que há lugar para publicações de alto nível com o uso desses estudos.

Resumindo, um bom relato de caso deve ter as características a seguir:

- questão relevante como tema;
- questão claramente definida para ser respondida;
- ser único e interessante;
- apresentação que siga um roteiro que será apresentado a seguir;
- escrita compatível com o jornal escolhido para publicação;
- apresentar conclusões e respostas compatíveis com as limitações de um relato de caso.

Após a decisão de escrever um relato de caso, estando o autor convicto de que aquele estudo será relevante para a sociedade científica e não apenas pelo ímpeto em obter uma publicação, deve-se fazê-lo da forma mais elaborada possível. Embora critérios que devem ser utilizados como um *checklist* prévio à realização de um relato de caso, assim como meios de avaliação da qualidade de um relato de caso, não estejam bem definidos na literatura pelo fato de que a busca de erros metodológicos em um tipo de artigo em que os métodos são muito flexíveis e cuja principal característica é a “ausência” de planejamento é algo difícil, tentaremos passar pontos que são fundamentais.

O caso deve ser descrito com todos os detalhes relevantes e de forma sucinta. A descrição deve incluir idade, sexo, história clínica, comorbidades e desfecho de interesse. A intervenção, caso tenha, deve ser descrita em detalhes permitindo ser reproduzida por outros pesquisadores. Se for uma medicação, devem ser descritos: dose, esquema de administração e duração do tratamento. Critérios que demonstram qualidade em um relato de caso são:

- critérios diagnósticos claramente definidos;
- consentimento informado de todos os pacientes descritos;
- aprovação de Comitê de Ética para série de casos em estudos prospectivos;
- detalhes da intervenção (drogas ou cirurgias, por exemplo) descritos;
- desfechos clínicos relevantes e claramente definidos;
- descrição da percepção do paciente quanto ao desfecho e à intervenção nele efetuada;
- descrição de riscos associados com a intervenção;
- critérios de inclusão e exclusão claramente citados.

Em relação a esse último tópico, devemos atentar que relatos de casos não possuem método, e a maioria possui apenas um caso. Relato não é pesquisa, pois não é planejado! Relato é algo que caiu na vista de um clínico por acaso.

Concluindo, a principal pergunta que deve ser feita por quem cogita relatar um caso ou uma série de casos é: este relato contribui de forma substancial para a compreensão e o tratamento dessa doença ou de uma nova doença? Caso a resposta seja afirmativa, devemos tomar todos os cuidados para apresentar os casos da forma mais ética e contributiva possível para o manejo de determinada enfermidade, atendo-nos a concluir somente o possível para o desenho de estudo em questão<sup>14-16</sup>, deixando respostas mais rebuscadas e conclusivas para estudos com maior nível de evidência, que porventura aconteçam no futuro. Caso uma resposta seja negativa, não tentemos a publicação somente como forma de regozijo pessoal, que em nada contribui para a ciência. Mas para os que optarem por essa via deturpada do

método, temos o editor-chefe das importantes revistas que devem fazer o seu papel de descartar estudos que não contribuam de forma efetiva para a ciência. Revistas internacionais com alto fator de impacto somente aceitam relatos de casos inéditos com potencial de alterar a atual teoria sobre a etiopatogenia da doença ou que tragam uma terapêutica inovadora. Os relatos de caso muitas vezes são apenas “curiosidades médicas” que praticamente não acrescentam informações relevantes ao conhecimento da doença em questão<sup>17</sup>. Muitas vezes são publicados por autores que não possuem grupos de pesquisa focados em um problema bem definido<sup>1,5</sup>.

Esses estudos têm e continuarão tendo seu espaço, mesmo com todos os intrincados novos métodos estatísticos e supremacia de ensaios clínicos e metanálises na hierarquia das evidências. Mas cabe aos pesquisadores e editores de revistas não os transformarem em objeto tão somente de realização pessoal e de conquista de metas a cumprir pelos rígidos critérios atualmente vigentes para a qualificação de todos os envolvidos em pesquisa<sup>17</sup>.

## Leituras suplementares

1. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 2002;359(9301):145-9.
2. Albrecht J, Werth VP, Bigby M. The role of case reports in evidence-based practice, with suggestions for improving their reporting. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):412-8.
3. Albrecht J, Meves A, Bigby M. Case reports and case series from *Lancet* had significant impact on medical literature. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(12):1227-32.
4. Jenicek M. Clinical case reports and case series research in evaluating surgery. Part II. The content and form: uses of single clinical case reports and case series research in surgical specialties. *Med Sci Monit*. 2008;14(10):RA149-62.
5. Yusuf S, Cairns J, Camm J, Fallen EL, Gersh BJ (editors). *Evidence-based cardiology*. London: BMJ Books; 1998.
6. Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2508-14.
7. Patsopoulos NA, Analatos AA, Ioannidis JP. Relative citation impact of various study designs in the health sciences. *JAMA*. 2005;293(19):2362-6.
8. Von Rokitsansky C. Ueber uterusdrusen-neubildung in uterus und ovarilsarcomen. *Z Ges Aerzte Wein*. 1860;37:577-93.
9. Sampson JA. Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. *Boston Med Surg J*. 1922;186:445-56.
10. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obst Gynecol*. 1927;14:442-69.
11. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
12. Joki T, Vaananen I. Thalidomide and embryopathies. Report of 2 cases. *Duodecim*. 1962;78:822-7.
13. Oliveira M, Oliveira H, Melki L. Tratamento do câncer de colo por laparoscopia. *Femina*. 1997;25(10):873-80.
14. Parente RC, Patriarca MT, de Moura Neto RS, de Oliveira MA, Lasmar RB, de Holanda Mendes P, et al. Genetic analysis of the cause of endometrial osseous metaplasia. *Obstet Gynecol*. 2009;114(5):1103-8.
15. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiologia Clínica: elementos essenciais*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 1996.
16. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. *Epidemiology in medicine*. 1 ed. Boston: Little, Brown; 1987.
17. Parente RCM, Pinho Oliveira MA, Celeste RK. Case reports and case series in the era of evidence-based medicine. *Bras J Video-Sur*, 2010;3(2):67-70.

## AGENDA

---

### 2016

---

#### MAIO

##### **25 a 28 de Maio de 2016**

XIV Congresso Brasileiro de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência e XXXI Congresso de Ginecologia e Obstetrícia de Mato Grosso do Sul

Local: Centro de Convenções Arquiteto Rubens Gil de Camilo

Parque dos Poderes – Campo Grande-MS

Informações: (67) 3042-2131 |

sogomat@terra.com.br

Realização: SOGOMAT-SUL

#### JUNHO

##### **15 a 17 de Junho de 2016**

48º Congresso de Ginecologia e Obstetrícia do DF

Informações: (61) 3245-3681

sgob@sgob.org.br

Realização: SGOB

##### **24 e 25 de Junho de 2016**

XXI Jornada Matogrossense de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Cuiabá-MT

Informações: (65) 3322-6146

Realização: SOMAGO

#### AGOSTO

##### **25 a 27 de Agosto de 2016**

XXI Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia

Local: Transamérica Expo Center – São Paulo/SP

Informações: (11) 3884-7100

Realização: SOGESP

#### OUTUBRO

##### **13 a 15 de Outubro de 2016**

XXI Congresso Baiano de Obstetrícia e Ginecologia

Informações: (71) 3351-5907

Realização: SOGIBA

12 a 15 de novembro de 2015



*56° Congresso Brasileiro de  
Ginecologia e Obstetrícia*

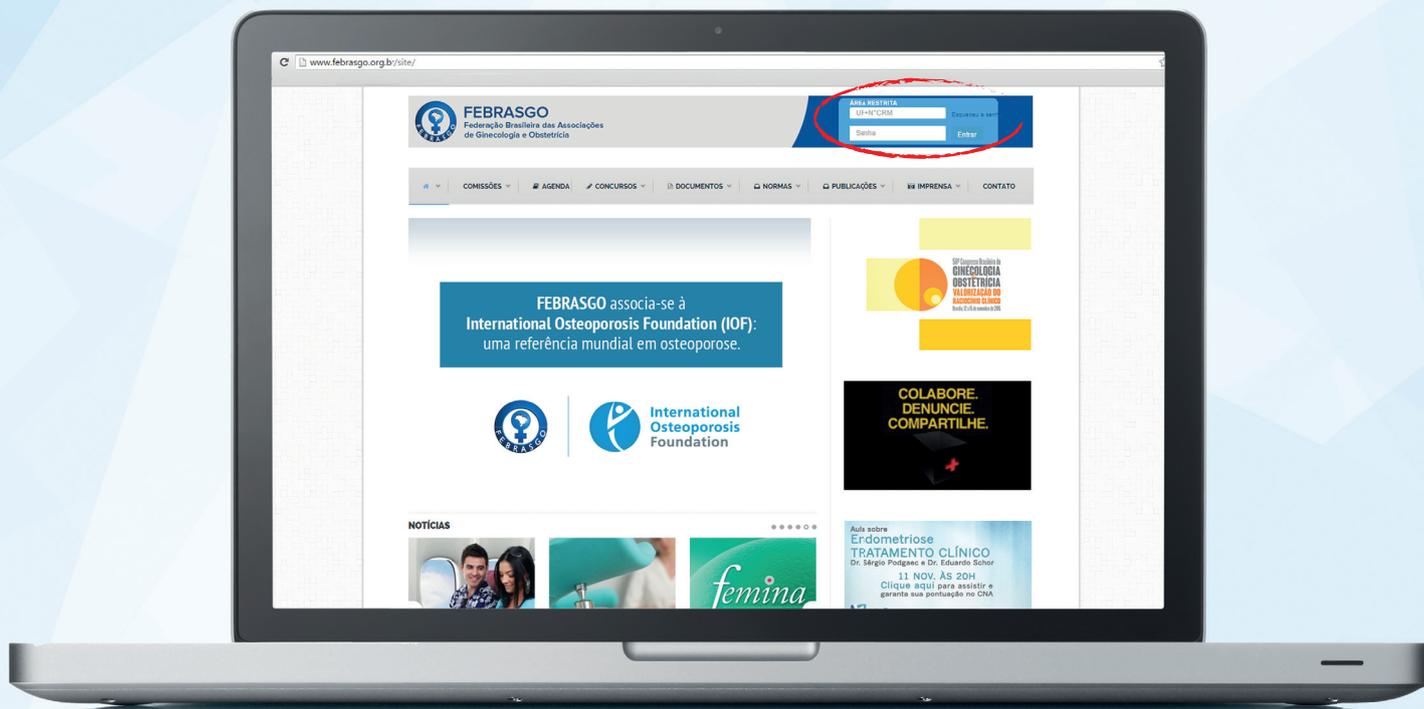
**Local:** Centro de Convenções Ulisses Guimarães - Brasília (DF)

**Realização:** SGOB

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



# ATUALIZE SEU CADASTRO



na **ÁREA RESTRITA**  
do portal da Febrasgo

[www.febrasgo.org.br](http://www.febrasgo.org.br)



**13 a 15 de outubro 2016**

***XXI Congresso Baiano de  
Obstetrícia e Ginecologia***

**Realização:** SOGIBA

**Informações:** (71) 3351-5907



