

Femina

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Março/Abril 2015 | Vol 43 | nº 2

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

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

FEBRASGO - DIRETORIA**Presidente**

Etelvino de Souza Trindade (DF)

Diretora Administrativa

Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

Diretor Financeiro

Francisco Eduardo Prota (SP)

Diretor Científico

Nilson Roberto de Melo (SP)

Diretor de Defesa e Valorização Profissional

Hélcio Bertolozzi Soares (PR)

Vice-presidente da região Norte

Júlio Eduardo Gomes Pereira (AC)

Vice-presidente da região Nordeste

Olimpio Barbosa de Moraes Filho (PE)

Vice-presidente da região Centro-Oeste

Paulo Roberto Dutra Leão (MT)

Vice-presidente da região Sudeste

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

Vice-presidente da região Sul

Jorge Abi Saab Neto (SC)

Assessora Especial de Diretoria

Hitomi Miura Nakagawa (DF)

Presidência e Secretaria Executiva

Avenida das Américas, 8.445, sala 711 –

Barra da Tijuca

CEP 22793-081 – Rio de Janeiro/RJ

Tel.: (21) 2487-6336

Fax: (21) 2429-5133

www.febrasgo.org.br

presidencia@febrasgo.org.br

femina@febrasgo.org.br

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

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

Tiragem: 100 exemplares

PRODUÇÃO EDITORIAL

ZEPPELINI
PUBLISHERS



INSTITUTO
FILANTROPIA

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



Revista da Federação
Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia

Corpo editorial

Editor Científico
Renato Augusto Moreira de Sá

Editor Científico de Honra
Jean Claude Nahoum

Editores Associados (Ginecologia)
Aroldo Fernando Camargos
Cláudia Navarro Carvalho D. Lemos

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Karen Panisset
Vera Lúcia Mota da Fonseca

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

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

Conselho editorial

Anderson Tadeu Berezowski (SP)
Alberto Carlos Moreno Zaconeta (DF)
Alex Sandro Rolland de Souza (PE)
Almir Antonio Urbanetz (PR)
Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva (SP)
Angela Maggio da Fonseca (SP)
Anna Maria Bertini (SP)
Antonio Carlos Vieira Lopes (BA)
Antonio Chambó Filho (ES)
Aurélio Antônio Ribeiro da Costa (PE)
Bruno Ramalho de Carvalho (DF)
Carlos Alberto Petta (SP)
Carlos Augusto Faria (RJ)
César Eduardo Fernandes (SP)
Coridon Franco da Costa (ES)
Cristiane Alves de Oliveira (RJ)
David Barreira Gomes Sobrinho (DF)
Denise Leite Maia Monteiro (RJ)
Denise Araújo Lapa Pedreira (SP)
Edmund Chada Baracat (SP)
Eduardo de Souza (SP)
Eduardo Leme Alves da Motta (SP)
Edson Nunes de Moraes (RS)
Ernesto Antonio Figueiró Filho (MS)
Evaldo Trajano (DF)
Fernanda Campos da Silva (RJ)
Fernanda Polissen (MG)
Fernando Monteiro de Freitas (RS)
Fernando Maia Peixoto Filho (RJ)
Fernando Marcos dos Reis (MG)
Frederico José Amedeé Péret (MG)

Frederico José Silva Corrêa (DF)
Garibaldi Morteza Junior (MG)
Geraldo Duarte (SP)
Gustavo Py Gomes da Silveira (RS)
Hélio de Lima Ferreira F. Costa (PE)
Henrique Moraes Salvador Silva (MG)
Hugo Miyahira (RJ)
Ione Rodrigues Brum (AM)
Ione Cristina Barbosa (BA)
Jorge de Rezende Filho (RJ)
José Eleutério Júnior (CE)
José Geraldo Lopes Ramos (RS)
José Mendes Aldrighi (SP)
José Mauro Madi (RS)
Julio Cesar Rosa e Silva (SP)
Laudelino de Oliveira Ramos (SP)
Lourivaldo Rodrigues de Souza (AM)
Lucas Vianna Machado (MG)
Luciano de Melo Pompei (SP)
Luciano Marcondes Machado Nardozza (SP)
Luiz Camano (SP)
Luiz Gustavo Oliveira Brito (SP)
Luiz Henrique Gebrim (SP)
Manoel João Batista Castello Girão (SP)
Marcelino Espírito Hofmeister Poli (RS)
Marcelo Burlá (RJ)
Marcelo Zugaib (SP)
Marco Aurélio Albernaz (GO)
Marco Aurélio Pinho de Oliveira (RJ)
Marcos Felipe Silva de Sá (SP)
Maria Bethânia C. Chein (MA)

Maria do Carmo Borges de Souza (RJ)
Marilza Vieira Cunha Rudge (SP)
Mário Dias Corrêa (MG)
Mario Silva Approbato (GO)
Mario Vicente Giordano (RJ)
Mary Ângela Parpinelli (SP)
Mauri José Piazza (PR)
Maurício Simões Abrão (SP)
Melania Ramos Amorin (PB)
Olimpio Barbosa de Moraes Filho (PE)
Olivia Lucia Nunes Costa (BA)
Renato de Souza Bravo (RJ)
Paulo Roberto Dutra Leão (MT)
Ricardo de Carvalho Cavalli (SP)
Roberto Eduardo Bittar (SP)
Roberto Noya Galuzzo (SC)
Rosa Maria Neme (SP)
Rossana Pulcineli Vieira Francisco (SP)
Roseli Mieke Yamamoto Nomura (SP)
Rosiane Mattar (SP)
Sabas Carlos Vieira (PI)
Sergio Flávio Munhoz de Camargo (RS)
Silvana Maria Quintana (SP)
Soubhi Kahhale (SP)
Suzana Maria Pires do Rio (MG)
Tadeu Coutinho (MG)
Vicente Renato Bagnoli (SP)
Wellington de Paula Martins (SP)
Zuleide Aparecida Félix Cabral (MT)
Walquiria Quida Salles Pereira Primo (DF)



femina@febrasgo.org.br

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

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

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

A FEMINA aceitará para publicação artigos nas seguintes SEÇÕES:

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

A FEMINA tem uma política de publicação de Suplementos às edições da revista. O Suplemento é definido como uma publicação fora do corpo principal da Revista, com capa

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

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

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

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

Informações gerais

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

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

Como submeter artigos

Os artigos devem ser enviados exclusivamente por meio eletrônico, para o e-mail femina@febrasgo.org.br, 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 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 | Março/Abril 2015 | vol 43 | nº 2

Editorial

55 **Ensino em Ginecologia e Obstetrícia**

José Geraldo Lopes Ramos

Revisão

59 **Tratamento videolaparoscópico para retirada de dispositivo intrauterino em fossa ilíaca direita**

Poliana Rodrigues Moraes, Amanda de Oliveira Bernardes, Juliano Vilela Dande, Maria do Carmo Borges

65 **Sequência Anemia-Policitemia em Gêmeos: definição, classificação e tratamento**

Paulo Nassar, Maria Cláudia Bayão Carelli

71 **Vulvodínia: diagnóstico e tratamento**

Marilene Vale de Castro Monteiro, Larissa Volpini Barreto, Andrea Giroto Amorim, Mucio Barata Diniz, Andrea Moura Rodrigues Maciel da Fonseca, Agnaldo Silva Lopes Filho

77 **Anticoncepção na paciente com lúpus eritematoso sistêmico**

Barbara Cury Soubhia, Denise Leite Maia Monteiro, Bárbara Garcia Mendes

83 **Obesidade e Pré-Eclâmpsia**

Lorena de Oliveira Macedo, Denise Leite Maia Monteiro, Bárbara Garcia Mendes

89 **Disfunção endotelial como um link fisiopatológico entre pré-eclâmpsia e diabetes *mellitus* gestacional**

Satomi Shikanai, Joana Carolina de Resende Paula, Henrique Vítor Leite, Antônio Carlos Vieira Cabral, Augusto Henriques Fulgêncio Brandão

Ensino em Ginecologia e Obstetrícia

Obstetrics and Gynecology Teaching

José Geraldo Lopes Ramos¹

A Ginecologia e Obstetrícia é considerada pelas Diretrizes Nacionais de Ensino como uma das seis grandes áreas de aprendizado no ensino médico. O estágio curricular obrigatório de treinamento em serviço incluirá necessariamente aspectos essenciais nas áreas de Clínica Médica, Cirurgia, Ginecologia-Obstetrícia, Pediatria, Saúde Coletiva e Saúde Mental¹.

A Diretriz Curricular de Medicina diz em seu artigo terceiro que o Curso de Graduação em Medicina tem como perfil do formando egresso/profissional o médico, com formação generalista, humanista, crítica e reflexiva, capacitado a atuar, pautado em princípios éticos, no processo de saúde-doença em seus diferentes níveis de atenção, com ações de promoção, prevenção, recuperação e reabilitação à saúde, na perspectiva da integralidade da assistência, com senso de responsabilidade social e compromisso com a cidadania, como promotor da saúde integral do ser humano. A formação do médico tem por objetivo dotar o profissional dos conhecimentos requeridos para o exercício de competências e habilidades específicas. Criada em 2001, essa diretriz foi revisada em 2014 com a finalidade de nortear os cursos de Medicina em como realizar a gestão do ensino médico².

Embora essa diretriz estabeleça os princípios básicos da formação do médico generalista, as diretrizes intrínsecas das grandes áreas como a nossa nunca foram estabelecidas.

Uma tentativa de formatar as habilidades e competências na especialidade de Ginecologia e Obstetrícia tem sido realizada por sucessivas Comissões de Ensino e Avaliação da FEBRASGO, desde cerca do ano de 2001, por meio da formação do Conteúdo Programático da Residência Médica encaminhado pela FEBRASGO para a Comissão Nacional de Residência Médica. Esse documento determina que os Programas de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia devem capacitar o médico residente em Obstetrícia e Ginecologia a promover a saúde, prevenir, diagnosticar e tratar as afecções relacionadas à mulher em seus diversos níveis de complexidade, nas diferentes fases da vida, bem como desenvolver habilidades, raciocínio clínico e crítico essenciais nas diversas áreas de atuação³.

Esse documento também serviu de base para construir o conteúdo programático da prova de Revalidação de Médicos formados no exterior na área de Ginecologia e Obstetrícia, o conhecido REVALIDA.

Já os Programas de Pós-Graduação têm como foco principal a formação do pesquisador, e não do médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia. As disciplinas ministradas nos diversos programas devem ter essa orientação. A maioria dos programas de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia não é voltada apenas para os tocoginecologistas, havendo abertura para todos os profissionais da Saúde interessados em fazer pesquisa na área. É importante entender

¹Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Presidente da Comissão de Avaliação profissional/TEGO da FEBRASGO; Diretor da Faculdade de Medicina da UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.
E-mail: jose.ramos@ufrgs.br

que a Pós-Graduação não visa exclusivamente ao aperfeiçoamento em Ginecologia e Obstetrícia, e sim à formação do professor e do pesquisador⁴.

Se observarmos os diversos planos de ensino de várias universidades no país, verificaremos que o conteúdo programático de todas é muito semelhante. De uma forma geral, o estudo prático da Ginecologia e Obstetrícia permite ao aluno o aprendizado, com visão de médico generalista, das condições fisiológicas e patológicas mais comuns da mulher durante o ciclo de vida, desde a infância ao climatério e pós-menopausa. A ênfase é centrada na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e no prognóstico das principais afecções ginecológicas e obstétricas. Ainda, existe um esforço por parte das universidades em iniciar o aprendizado da Ginecologia e Obstetrícia já no início do curso médico, realizando estágios no meio do curso e culminando com o internato ao final dos quatro últimos semestres, tornando esse ensino eminentemente prático.

Há uma tendência de nós termos cargas horárias teóricas cada vez menores, e cargas horárias práticas cada vez maiores. Sabe-se também que os programas de internato realizados com os programas de residência médica acabam melhorando o ensino do interno especialmente no que tange a “ver e fazer”. Contudo, existe o dilema de o estudante “praticar” com o paciente. Cada vez mais, há necessidade de o aluno “treinar” em laboratórios de ensino clínico e cirúrgico com manequins, laboratórios situacionais e de simulação direta ou virtual. O estudante tem que testar suas habilidades e competências antes de presenciar uma situação de fato.

Um dos aspectos mais difíceis neste momento tem sido manter o aluno “preso” ao ensino prático. Fato irrefutável é que os alunos têm priorizado tempo em cursos preparatórios para o ingresso em Residências Médicas em detrimento de tempo nas enfermarias e blocos cirúrgicos. Fato também claro nos dias atuais é que é muito mais interessante o aluno surfar na internet do que ficar preso em uma sala de aula monótona e clássica.

Um ponto crítico tem sido o ensino prático da Obstetrícia. No atendimento “humanizado”, os alunos deverão assimilar as boas práticas obstétricas atuais. Não há como ter muitos alunos dentro de um consultório ou uma sala de parto. O respeito à privacidade da paciente também faz parte do ensino médico. Já o atendimento ao parto não pode ser realizado sem supervisão. O aluno deverá praticar em manequins ou aparelhos de simulação antes de iniciar os procedimentos junto à paciente.

Com o aumento excessivo da taxa de cesariana, o ensino do fórceps tem sido diminuído. Muitos residentes saem dos programas de residência sem uma prática adequada do fórceps. E mais, mesmo depois, sem praticar, já formado, terá receio de usá-lo, preferindo uma cesárea a um Kielland. Vemos em nossas maternidades a ausência de professores aptos para o ensino da Obstetrícia. Na grande maioria das vezes, o R1 aprende com o R2, que aprende com o R3, que aprende com o plantonista.

Permanecem desafios já indicados anteriormente, como montar um processo de avaliação adequado para as práticas clínicas e cirúrgicas por meio de processos já padronizados como o *Objective Structured Clinical Examination* (OSCE), o mini-CEX e portfólios⁵. O desafio maior será realizar um conteúdo programático mínimo para os cursos de graduação assim como já foi realizado para a Residência Médica. Poderíamos até considerar formar uma Comissão de Ensino de Graduação da FEBRASGO criada a partir dos moldes da Comissão de Residência Médica da FEBRASGO. Esse conteúdo programático mínimo seria de grande valia para a avaliação dos Departamentos de Ginecologia e Obstetrícia de todo o país, bem como poderia ser balizador para a criação dos novos cursos de Medicina que vêm sendo fundados: outro assunto extremamente polêmico.

Leituras suplementares

1. Resolução CNE/CES nº 4, de 7 de novembro de 2001. Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Conselho Nacional de Educação/Câmara de Educação Superior. Ministério da Educação do Brasil.
2. Resolução nº 3, de 20 de junho de 2014. Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Conselho Nacional de Educação/Câmara de Educação Superior. Ministério da Educação do Brasil.
3. Resolução CNRM nº 02 /2006, de 17 de maio de 2006. Dispõe sobre requisitos mínimos dos Programas de Residência Médica e dá outras providências. Comissão Nacional de Residência Médica. Ministério da Educação do Brasil.
4. Rudge MVC, Calderon IMP, Maranhão TMO, Azevedo G. Perfil da pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(8):375-8.
5. Amaral E, Azevedo GD, Abbade J. O ensino e o aprendizado de Ginecologia e Obstetrícia na graduação: desafios e tendências. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(11):551-4.

27 a 29 de agosto de 2015



***XX Congresso Paulista de
Obstetrícia e Ginecologia***

Local: Transamérica Expo Center — São Paulo (SP)

Realização: SOGESP

Informações (11) 3894-7100 / www.sogesp.org.br

Tratamento videolaparoscópico para retirada de dispositivo intrauterino em fossa ilíaca direita

Laparoscopic treatment for removal of intrauterine device in the right iliac fossa

Poliana Rodrigues Moraes¹
Amanda de Oliveira Bernardes¹
Juliano Vilela Dande²
Maria do Carmo Borges³

Palavras-chave

Dispositivos intrauterinos
Laparoscopia
Remoção

Keywords

Intrauterine devices
Laparoscopy
Removal

Resumo

Dispositivo intrauterino pode sofrer expulsão da cavidade uterina. **Objetivo:** Descrever um caso de tratamento videolaparoscópico para retirada de dispositivo intrauterino de fossa ilíaca direita. **Material e Métodos:** Jovem do sexo feminino apresentou dor em fossa ilíaca direita de quatro dias de duração. No exame físico, apresentava dor abdominal localizada em fossa ilíaca direita, com discreta resistência de parede e dor à percussão e descompressão brusca na região. Em tomografia computadorizada, evidenciou-se dispositivo intrauterino fora do útero, na fossa ilíaca direita. Foram utilizadas as bases de dados SciELO, MedLine, Sobracil e PubMed no período compreendido de Abril a Junho de 2014. Vinte e dois artigos foram relacionados, entretanto somente os 10 artigos que compõem as referências bibliográficas foram selecionados por conter informações relevantes acerca do tema. **Resultados:** Na videolaparoscopia, pôde ser observado DIU em fossa ilíaca direita, próximo ao intestino, fora do útero, sem aderência, sem perfurações evidentes ou maiores complicações. **Conclusão:** A videolaparoscopia permite a retirada adequada de dispositivo intrauterino localizado indevidamente fora da cavidade uterina; permite inclusive avaliação adequada de toda a região pélvica para excluir lesões associadas.

Abstract

Intrauterine device may suffer expulsion of the uterine cavity. **Objective:** To describe a laparoscopic treatment of the case for removal of intrauterine device right iliac fossa. **Material and Methods:** Young female presented pain in the right iliac fossa of four days. On physical examination, showed abdominal pain localized in the right iliac fossa, with thin wall of resistance and pain on percussion and rebound in the region. In CT scan it was seen an intrauterine device outside the uterus, in the right iliac fossa. The SciELO, MedLine, Sobracil and PubMed databases were used in the period April to June 2014. Twenty-two articles were related, though only 10 articles that make up the references were selected because they contain important information about the theme. **Results:** In the laparoscopy it could be observed the IUD in the right iliac fossa, near the intestine, outside the uterus, without grip, with no obvious or larger perforations complications. **Conclusion:** Laparoscopy allows adequate removal of intrauterine device located improperly outside the uterine cavity; even allows proper evaluation of the entire pelvic region to rule out associated injuries.

Estudo realizado no Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós Graduação Padre Gervásio (INAPÓS) – Pouso Alegre (MG), Brasil.

¹Graduando em Odontologia no INAPÓS – Pouso Alegre (MG), Brasil.

²Fisioterapeuta com Mestrado em Bioengenharia pela Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP) – São José dos Campos (SP), Brasil.

³Médica Ginecologista com Mestrado na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo(SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Poliana Rodrigues Moraes – INAPÓS, Odontologia – Rua João Basílio, 219 – Centro – CEP: 37550-000 – Pouso Alegre (MG), Brasil – E-mail: pollyrmoraes@gmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A saída do dispositivo intrauterino (DIU), para fora da cavidade uterina é uma complicação rara e grave, ocorrendo a cada 350 a 2.500 inserções. Uma vez na cavidade abdominal, o DIU pode comprometer vários órgãos vizinhos, como a bexiga, o intestino delgado, o reto sigmoide e o apêndice vermiforme^{1,2}.

Raros casos têm sido descritos na literatura em que o DIU tenha saído da posição inicial, percorrido uma das trompas e se alojado em outro local que não um órgão^{3,4}.

O objetivo do presente artigo foi descrever um caso em que o DIU tenha percorrido uma estrutura delgada, sinuosa e aderente e se alojado em local diferente do comumente descrito na literatura atual.

Discussão de caso clínico

Paciente de 28 anos, do sexo feminino, apresentou história de dor em fossa ilíaca direita, com irradiação para Membro Inferior Direito (MID) com quatro dias de evolução, sem fator desencadeante. Não apresentava náuseas, vômito ou febre. No exame físico, apresentava dor abdominal localizada em fossa ilíaca direita, com discreta resistência de parede e dor à percussão e descompressão brusca na região. Relatou história de implantação uterina de DIU dez meses antes do início da dor.

Paciente relatou que, após implantação do DIU, foi realizado ultrassonografia transvaginal (Figura 1) e abdômen total (Figuras 2 a 4) que não evidenciou tal dispositivo dentro da cavidade uterina ou abdominal. Diagnóstico foi fechado com expulsão do mesmo.

Na atualidade, após início da dor, a paciente relata ter procurado um profissional ortopedista, acreditando ser algo relacionado a coluna (segundo informações colhidas), quando foi realizado

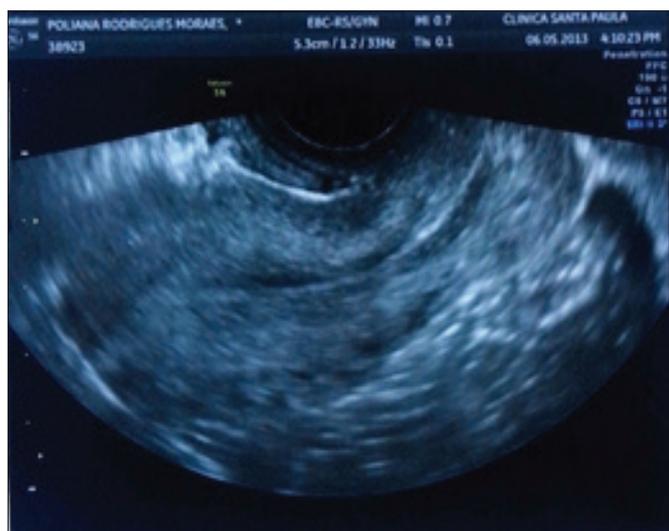


Figura 1 - Ultrassonografia sem achados compatíveis com DIU

radiografia da coluna na região lombar que evidenciou o DIU em local inadequado (Figura 5).

A paciente, então, retornou ao profissional ginecologista que fez a inserção do dispositivo intrauterino, que solicitou exames complementares. Foi realizada ultrassonografia de vias urinárias e pelve, que não evidenciaram presença de DIU em estruturas ocas adjacentes (Figura 6 e 7).

Assim, foi realizada tomografia computadorizada de abdômen e pelve que confirmou a presença do DIU em fossa ilíaca direita, próximo ao intestino, fora do útero (Figura 8 a 10).

A paciente foi, então, encaminhada para o centro cirúrgico para videolaparoscopia, onde foi visualizado útero sem anormalidades, nenhum sinal de perfuração evidente, sem sinais de inflamação ou infecção. Na efetivação desta, constatou-se a presença do DIU, que se encontrava localizado em região próxima ao intestino sem nenhuma aderência.

O mesmo foi retirado sem maiores complicações. A paciente apresentou boa recuperação pós-operatória. A mesma recebeu alta 14 horas após a cirurgia.

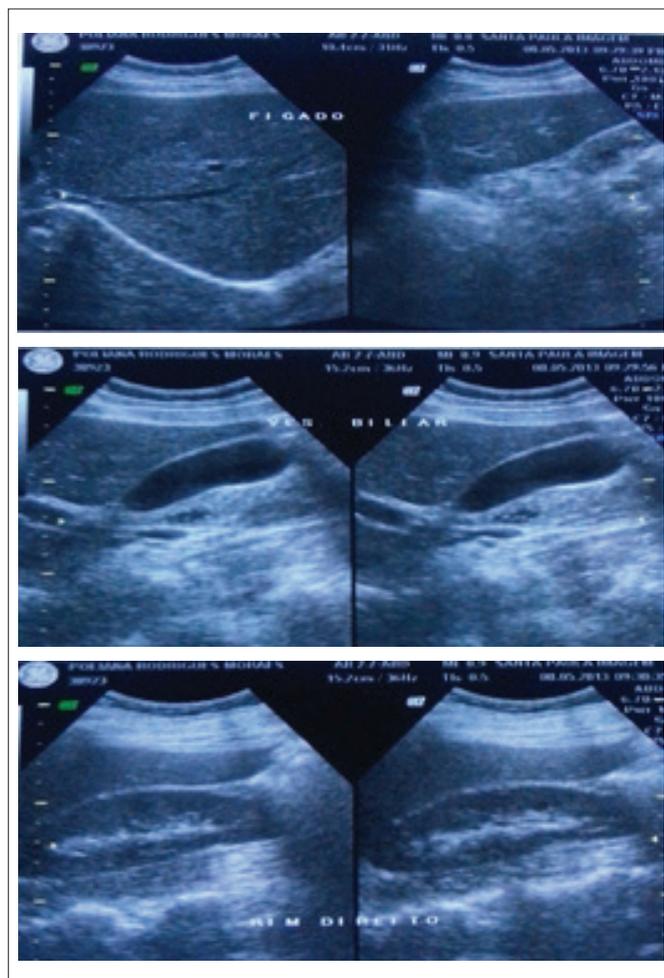


Figura 2 - Ultrassonografia de abdômen total sem achados compatíveis com DIU

Discussão

A grande maioria dos artigos trazem que o deslocamento do dispositivo intrauterino pode ocorrer por perfuração uterina durante a inserção de DIU ou posteriormente, en-

tretanto casos em que ele segue por estruturas adjacentes em conformidade com a anatomia local sem causar maiores danos são relativamente raros ou pouco relatados. Alguns autores sugerem que somente em casos sintomáticos a cirurgia deve ser indicada^{3,5,6}.

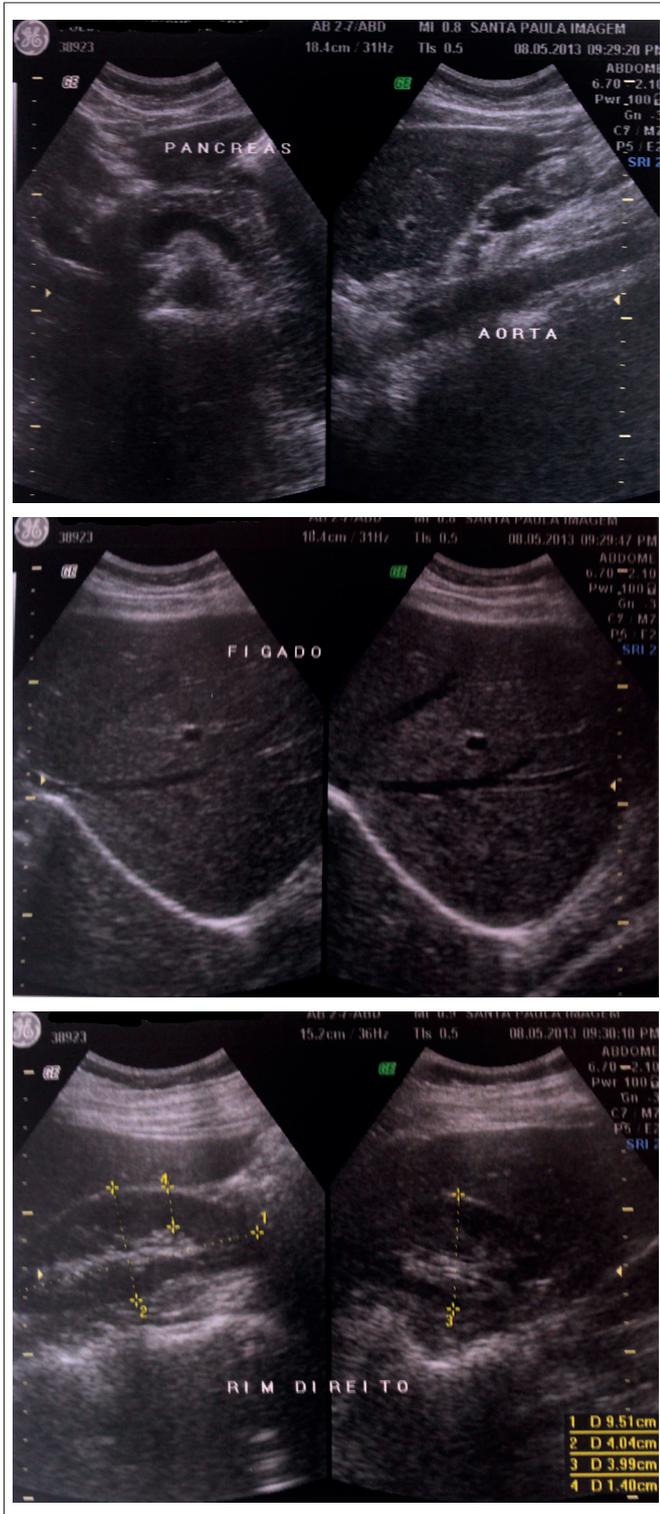


Figura 3 - Ultrassonografia de abdômen total sem achados compatíveis com DIU

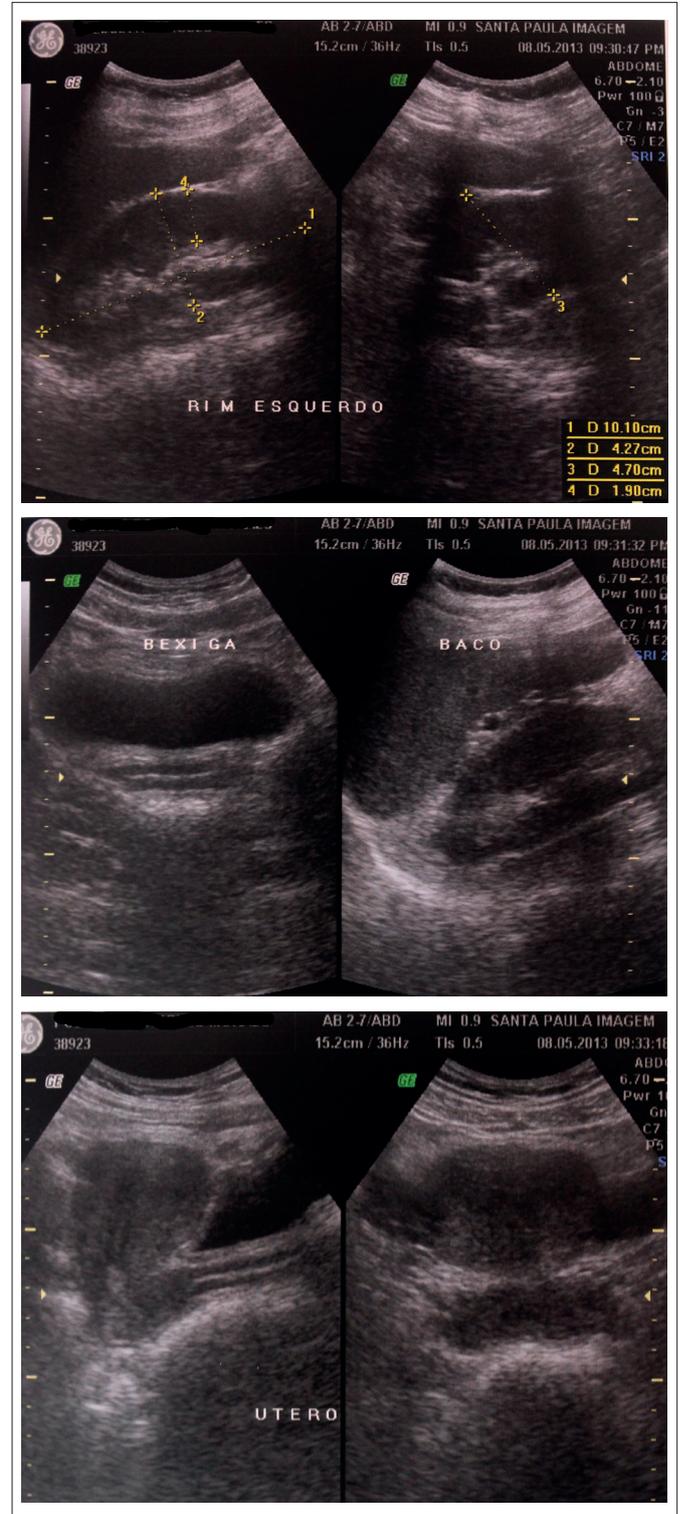


Figura 4 - Ultrassonografia de abdômen total sem achados compatíveis com DIU

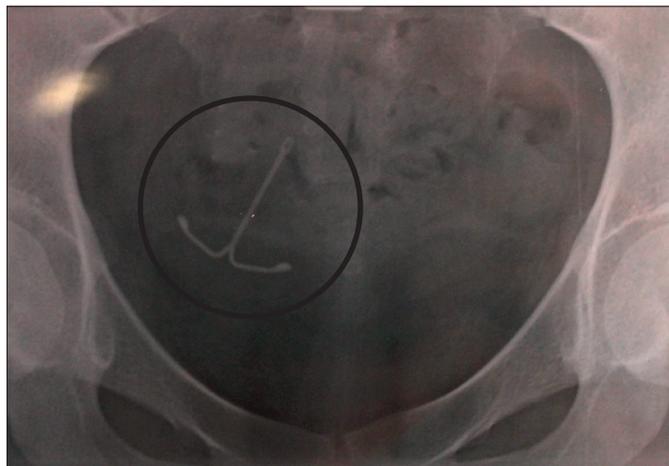


Figura 5 – Raio X de coluna lombar (pelve)



Figura 6 - Ultrassonografia de vias urinárias (sem anormalidades)



Figura 7 - Ultrassonografia da região anexial direita (sem anormalidades)

Entretanto, Zarhi et al.⁷ sugerem que a retirada do dispositivo é desejada pelas pacientes por questões psicológicas, mesmo sem sintomatologia aparente⁷.

Dentro da cavidade peritoneal, o DIU pode causar formação de fibrose, dor abdominal, infertilidade, obstrução intestinal e perfuração para órgãos vizinhos, como bexiga e o reto sigmoide^{1,4,7}.

Os sintomas da existência de um corpo estranho podem iniciar logo após a inserção do dispositivo ou até meses depois, estando ou não em local anômalo. A sintomatologia dependerá somente do local onde o DIU se fixou. Vieira⁴ relata sintomatologia pertinente ao local, pelo fato do DIU ter aderido à área, o que nesta discussão não ocorreu^{3,4}.

Na paciente objeto deste relato, a radiografia evidenciou implantação de DIU na cavidade abdominal; entretanto, a tomografia computadorizada foi o método de escolha para determinar a localização exata, que se deu em fossa ilíaca direita (Figura 10), próxima ao intestino.

A diferença entre os exames de imagem são de seis dias, e é possível observar a comutação da sua posição, o que pode comprovar que não houve aderência do DIU ao local onde foi localizado (Figuras 5 e 10).

Ao observar-se somente a Figura 7, é provável que, no caso apresentado, no momento da inserção, o DIU tenha sido inserido no óstio da trompa, e, através do peristaltismo do tubo, percorreu pela trompa de falópio e desvincilhou-se, ao seu final, acomodando-se; diferente de relato apresentado por Arslan et al.⁹, onde houve perfuração uterina, fato este raro, pois internamente a trompa de falópio é revestida por cílios e contém secreção mucosserosa, o que dificultaria a subida do dispositivo pela mesma^{1,2,4,6,8,9}.

Entretanto, cada trompa de falópio se aproxima do ovário correspondente sem se conectar, ou seja, a cavidade uterina está diretamente ligada à cavidade peritoneal, o que explica a saída do mesmo da cavidade uterina sem maiores complicações a paciente^{5,9,10}.

O tratamento consiste na remoção do DIU. Dois métodos de remoção poderiam ser adotados neste caso. A laparoscopia ou videolaparoscopia, que foi o método de escolha. Considerou-se a estética proporcionada à paciente, pois a mesma realizou parto natural e não desejava cicatrizes em seu abdômen^{6,8}.

O procedimento foi realizado com avaliação adequada de toda a região pélvica para excluir lesões associadas, inclusive o local de perfuração do útero, que neste caso não houve^{1,3}.

Outras complicações associadas a esta remoção, como a presença de aderências firmes e intensas, principalmente se próximas a alças intestinais, pode dificultar a dissecação do DIU e aumentar a possibilidade de perfuração intestinal. Assim, cabe ao cirurgião considerar a possibilidade de conversão para

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/



Sequência Anemia-Policitemia em Gêmeos: definição, classificação e tratamento

Twin Anemia-Polycythemia Sequence: definition, classification and treatment

Paulo Nassar¹
Maria Claudia Bayão Carelli²

Palavras-chave

Sequência anemia-policitemia em gêmeos
Dicorionização equatorial
Técnica Solomon
Doppler PVS-ACM

Keywords

Twin anemia-polycythemia sequence
Equatorial dichorionization
Solomon technique
MCA-PSV Doppler measurement

Resumo

A presença de anastomoses vasculares placentárias nas gestações gemelares monocoriônicas favorece o surgimento de complicações graves como a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF) e a Sequência Anemia-Policitemia em Gêmeos (TAPS). STFF e TAPS são ambas formas crônicas de transfusão feto-fetal. TAPS, descrita em 2007, é caracterizada por anemia crônica no gêmeo doador e policitemia no gêmeo receptor, na ausência de discordância no volume de líquido amniótico, característica da STFF clássica. O diagnóstico pode ser feito pré- e pós-natal. O critério diagnóstico pré-natal é baseado na discordância intergemelar da medida do Doppler do pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média (PSV-ACM). O diagnóstico pós-natal é baseado na grande diferença da hemoglobina intergemelar, ao nascimento, e reticulocitose no gêmeo doador.

Abstract

The presence of placental vascular anastomoses in monochorionic twins favors the development of several complications like Twin-Twin Transfusion Syndrome (TTTS) and Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS). TTTS and TAPS are both chronic forms of fetofetal transfusion. TAPS, described on 2007, is characterized by chronic anemia in the donor twin and polycythemia in the recipient twin, in the absence of amniotic fluid volume discordances, characteristic of classical TTTS. The diagnostic can be made pre- and postnatally. The prenatal diagnostic criteria is based on the inter-twin discordance in Doppler measurement of peak systolic velocity in the middle cerebral artery (MCA-PSV). The postnatal diagnosis is based on large intertwin hemoglobin difference at birth and reticulocytosis in the donor twin.

¹Médico do Departamento de Obstetria do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ; Coordenador do Centro de Diagnóstico da Clínica Perinatal Barra – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Pós-graduanda do curso de Medicina Fetal da Clínica Perinatal/Universidade Estácio de Sá – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Paulo Nassar – Clínica Perinatal Barra – Avenida Embaixador Abelardo Bueno, 201 – Barra da Tijuca – CEP: 22775-040 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: mbcarelli@yahoo.com.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Todos os gêmeos monocoriônicos dividem a mesma massa placentária, com anastomoses vasculares, promovendo a transfusão de sangue de um feto para o outro e vice-versa. Essas anastomoses são o substrato anatômico essencial para o desenvolvimento de sérias complicações¹ (B). A mais conhecida delas é a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF), uma forma crônica de transfusão que afeta 9% das gestações gemelares monocoriônicas. É caracterizada pela hipovolemia, oligúria e oligodramnia no feto doador, e hipervolemia, poliúria e polidramnia no feto receptor² (B).

Em 2007, Lopriore et al. descreveram uma nova forma de transfusão crônica intergemelar, denominada Sequência Anemia-policitemia em Gêmeos (TAPS). TAPS é caracterizada pela grande diferença nos níveis de hemoglobina entre os gemelares, ao nascimento, na ausência de anormalidades no volume do líquido amniótico, sinal clássico da STFF^{3,4} (B). A forma espontânea complica aproximadamente 3 a 5% das gestações monocoriônicas, enquanto a forma iatrogênica, surgida após ablação a laser seletiva para correção de STFF, ocorre em 2 a 13% dos casos de STFF tratados^{2,3} (B).

Metodologia

Este trabalho consistiu em uma revisão da literatura mundial, realizada pela consulta ao banco de dados: MEDLINE/PubMed e LILACS em busca de artigos, os quais foram classificados de acordo com seu nível e grau de recomendação. Utilizaram-se como palavras-chaves os termos: “*twin anemia-polycythemia sequence*”, “*equatorial dichorionization*”, “*Solomon technique*” e “*MCA-PSV Doppler measurement*”.

Com esses descritores, a seleção inicial continha 122 títulos, dos quais foram selecionados 54 resumos, por mais se adequarem ao objetivo do estudo. Após a exclusão de artigos em duplicidade e da restrição do idioma ao inglês e português, permanecemos com 32 artigos. Não houve critério para exclusão de artigos quanto ao desenho do estudo, tendo em vista a recente descrição da patologia e, portanto, a necessidade de uma revisão abrangente. A pesquisa incluiu os artigos publicados a partir do ano de 2007 até agosto de 2014.

Discussão

A patogênese da TAPS está baseada na angioarquitetura placentária única, onde são encontradas poucas e diminutas anastomoses arteriovenosas (AV), profundas e com fluxo unidirecional^{3,5} (B). As anastomoses arterioarteriais (AA) e venovenosas (VV) são raras e, como na STFF, caracterizam-se pelo fluxo bidirecional,

sendo o sentido e o volume dependentes da pressão entre as circulações fetais. As pequenas anastomoses AV promovem a transfusão lenta e crônica de sangue do gêmeo doador para o gêmeo receptor, levando a grande diferença nos níveis de hemoglobina ao nascimento⁴ (B).

Ainda não está esclarecido porque o feto doador nos casos de TAPS não desenvolve oligodramnia e o feto receptor não desenvolve polidramnia, como nas STFF. Acredita-se que essa condição possa estar relacionada à hemotransfusão lenta, seguida de mecanismos hemodinâmicos compensatórios. Outra explicação, tendo em vista os casos de TAPS surgidos após a ablação a laser, é que a pressão coloidosmótica do ex-receptor é fortemente aumentada logo após a cirurgia, o que atrai o excesso de fluido do sangue materno para o feto receptor. Isso provoca um aumento no volume plasmático fetal, seguido de produção de líquido amniótico, o que provoca atraso no desenvolvimento de oligodramnia no ex-feto receptor² (B).

A ocorrência de TAPS após a fetoscopia pode ser tratada como falência no tratamento proposto, quando observamos que o objetivo da completa dicorionização da placenta e separação das circulações fetais não foi alcançado² (B).

A ausência de sinais ultrassonográficos de oligodramnia e polidramnia é condição *sine qua non* para o diagnóstico de TAPS; e, ao contrário da STFF, o diagnóstico de TAPS pode ser feito antes e após o parto² (B).

O diagnóstico pré-natal baseia-se na medida do PVS-ACM⁶(C), por meio da avaliação ao Doppler, que não faz parte da classificação de Quintero para STFF. Observa-se um aumento no PVS-ACM do feto doador (sugerindo anemia fetal) e uma diminuição no PVS-ACM do gêmeo receptor (sugerindo policitemia)^{2,3} (B). Por ser uma patologia recentemente descrita, a uniformização dos critérios diagnósticos precisa ainda ser definida. Após avaliação de alguns trabalhos, foi proposto como critério diagnóstico da TAPS os limites de PSV-ACM >1,5 múltiplos da mediana (MoM) para o feto doador e PVS-ACM <1,0 MoM para o feto receptor.

Observando a TAPS como uma doença bastante heterogênea, uma estratificação ajuda a discriminar os vários graus de acometimento. Um sistema de estadiamento também auxilia nas análises futuras (incluindo efeitos do tratamento proposto) entre os vários centros de pesquisa. O sistema criado por Slaghekke et al. tem por objetivo refletir a gravidade da anemia e da policitemia dos fetos envolvidos, incluindo sinais ultrassonográficos de deteriorização relacionados à anemia fetal. A classificação é detalhada na Tabela 1² (B).

Foi observada ainda, ao exame ultrassonográfico, nas gestações acometidas por TAPS espontaneamente, diferença na ecogenicidade e na espessura da placenta⁷ (C). A massa placentária do

gêmeo anêmico é hidrópica e tem um aumento de ecogenicidade, enquanto a fração pertencente ao gêmeo policitêmico é aparentemente normal⁸ (C).

Outro sinal ultrassonográfico chamado fígado em “céu estrelado” foi recentemente descrito em dois casos de TAPS, no gêmeo policitêmico. É caracterizado pela fácil identificação das vênulas portais (estrelas) e a diminuição da ecogenicidade do parênquima hepático (céu), o que acentua as paredes dos ramos portais. Essa aparência é reportada em condições em que há insuficiência cardíaca à direita e consequente congestão hepática. Nos casos de TAPS, a congestão hepática do feto receptor deve-se ao aumento da pós-carga cardíaca em razão do aumento de volume sanguíneo circulante e da ativação discordante do sistema renina-angiotensina. Os autores propõem que a presença desse sinal à ultrassonografia, no feto policitêmico, esteja associada à manifestação precoce da TAPS⁹ (C). Mais estudos são necessários para validar e dar significância a esses achados² (B).

Nos casos de TAPS não diagnosticados no período pré-natal (quando o Doppler não foi realizado ou nos casos em que o PVS-ACM foi falsamente negativo), é proposto um critério de estadiamento pós-natal para determinar a gravidade de cada caso.

A uniformização do critério diagnóstico pós-natal ainda requer validação, já que algumas classificações têm sido propostas. O uso de *cut off* fixos facilita pela dispensa do uso de gráficos relacionando os índices de hemoglobina com a idade gestacional, uma vez que a concentração de hemoglobina fetal cresce linearmente com a idade gestacional. Outros estudos propõem o uso de Percentis, porém apresentam a desvantagem de necessitar de curvas de normalidades relacionadas com a idade gestacional. Uma outra lógica foi estabelecer intervalos fixos de diferença entre os índices de hemoglobina dos gêmeos, uma vez tendo sido observado que todos os casos de TAPS apresentaram diferença de hemoglobina entre os recém-natos de pelo menos 8 g/dL no primeiro dia de vida. A Tabela 2 resume a classifica-

ção pós-natal, baseada na diferença dos níveis de hemoglobina entre os gemelares² (B).

Observando critérios de diferenciação de anemias agudas e crônicas, foi necessária a inclusão do índice de reticulócitos nos critérios diagnósticos pós-natais de TAPS. Nos casos agudos, como observados em alguns episódios de transfusão periparto, não há aumento no índice de reticulócitos no gêmeo anêmico. Para ser observada elevação significativa é preciso aguardar, no mínimo, três dias^{10,11} (B). Ao contrário das gestações acometidas pelo TAPS, o feto anêmico apresenta grandes níveis de reticulócitos, refletindo a perda sanguínea crônica. Em recentes estudos tipo caso-controle, foram observadas diferenças >1,7 na razão de reticulócitos entre os fetos, sendo patognômico de TAPS. A razão de reticulócitos intergemelar foi definida dividindo-se o número de reticulócitos do doador pelo número de reticulócitos do receptor^{2,4,10} (B).

Somando-se ao grau de discordância de hemoglobina e à alta razão de reticulócitos intergemelar, um terceiro critério pós-natal de diagnóstico de TAPS é baseado nos achados placentários. TAPS é caracterizada pela presença de poucas e minúsculas anastomoses (<1 mm de diâmetro) arteriovenosas, quase todas localizadas próximas à margem da placenta^{4,12} (B). Estudos utilizando corantes na vascularização das placentas de gestações monocoriônicas são cruciais para diferenciar TAPS de transfusões agudas fetofetais, que são caracterizadas por anastomoses arterioarteriais e venovenosas grandes, superficiais e de baixa resistência² (B). A placenta característica da TAPS apresenta uma intensa vascularização na face fetal do feto policitêmico, com pobre vascularização na massa respectiva ao feto anêmico. A face materna placentária correspondente ao feto anêmico costuma ser pálida, enquanto mostra-se congesta na fração relacionada ao feto policitêmico. Observa-se ainda inserção velamentosa do cordão do feto anêmico, além de poucas e pequenas anastomoses arteriovenosas entre os dois gêmeos, com raras ou nenhuma anastomose arterioarterial ou venovenosa, o que favorece a hipótese de que a existência desse tipo de anastomose possa conferir um fator de proteção para o desenvolvimento da TAPS¹²⁻¹⁵ (B,C,C,B). A proposta de diagnóstico pré e pós-natal está resumida na Tabela 3² (B).

Tabela 1 - Estadiamento pré-natal da Sequência Anemia-Policitemia em Gêmeos (TAPS)

Estágio	Achados pré-natais ao Doppler
Estágio 1	PVS-ACM doador >1,5 MoM e PVS-ACM receptor <1,0 MoM, sem outros sinais de comprometimento fetal
Estágio 2	PVS-ACM doador >1,7 MoM e PVS-ACM receptor <0,8 MoM, sem outros sinais de comprometimento fetal
Estágio 3	Como os estágios 1 ou 2, com comprometimento cardíaco do doador, definido como exame de Doppler anormal*
Estágio 4	Hidropsia do feto doador
Estágio 5	Morte de um ou de ambos os fetos precedidos pela TAPS

*Exame Doppler anormal é definido como fluxo diastólico final ausente ou reverso na artéria umbilical, presença de pulso na veia umbilical ou aumento no Índice de Pulsatilidade ou fluxo reverso no ducto venoso.
PVS-ACM: pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média.

Tabela 2 - Estadiamento pós-natal da Sequência Anemia-Policitemia em Gêmeos (TAPS)

Estágio pós-natal	Diferença de hemoglobina intergemelar (g/dL)
1	>8,0
2	>11,0
3	>14,0
4	>17,0
5	>20,0

Como as anastomoses dos casos de TAPS são pequenas e, em casos pós-ablação a laser, a maioria das anastomoses estão localizadas na margem da placenta, a inspeção meticolosa do equador vascular é de grande importância² (B).

Entre os tratamentos propostos, existem: conduta expectante, indução do parto, transfusão intrauterina (TIU) (intravenosa ou intraperitoneal) para o feto doador e exsanguíneo transfusão parcial para o feto receptor¹⁶ (C), feticídio seletivo ou ablação a laser das anastomoses por meio de fetoscopia^{2,3} (B). A escolha do tratamento mais adequado deve sempre levar em consideração a idade gestacional, as dificuldades técnicas e a gravidade da doença¹⁷ (C).

A transfusão intrauterina é um tratamento sintomático temporário (para o doador) e não trata a causa básica. Um potencial efeito colateral da TIU é o agravamento da policitemia no feto receptor, sendo oportuna a realização de exsanguíneo transfusão no gêmeo receptor¹⁶ (C). A piora da policitemia no feto receptor pode levar ao desenvolvimento da síndrome de hiperviscosidade-policitemia, que em casos extremos provoca necrose de extremidades e lesões neurológicas graves¹⁸⁻²⁰ (B,D,C).

A transfusão pode ser realizada por duas vias: intravascular ou intraperitoneal. A transfusão intraperitoneal pode ser superior à transfusão intravenosa nos casos de TAPS, pois a primeira promove uma lenta absorção das células vermelhas para a circulação fetal, prevenindo a rápida perda do sangue transfundido para a circulação do feto receptor² (B). Porém, nos casos de hidropsia fetal grave, a via intravascular é preferível pela possibilidade de pronta resolução da anemia gravíssima instalada no feto doador.

O único tratamento definitivo da TAPS é a coagulação a laser, por meio de fetoscopia, das anastomoses vasculares, realizada com maiores chances de sucesso entre 16 e 26 semanas de idade gestacional¹⁸ (B). No entanto, essa forma de tratamento pode ser tecnicamente desafiadora em comparação àquela proposta durante a STFF, em razão da ausência de polidramnia, o que dificulta a visualização do equador vascular²¹ (C). Além disso, sabe-se que as anastomoses na TAPS são poucas e minúsculas, e podem ser negligenciadas durante o procedimento² (B). A técnica de Solomon ou dicorionização equatorial pode ser

uma opção de terapia na TAPS de início precoce, especialmente naquelas situações em que as anastomoses vasculares não estão claramente definidas²¹ (C). Consiste em uma abordagem diferenciada mediante fetoscopia, na qual há a coagulação de todo o equador vascular da superfície coriônica, ao invés de realizar uma coagulação vascular seletiva, reduzindo as chances de permanência das microanastomoses que não foram visualizadas durante o procedimento. Isso permite a diminuição na incidência de TAPS pós-ablação a laser no tratamento da STFF e melhora os índices de sobrevivência dos fetos, e não há aumento na chance de ocorrência de complicações^{2,18,22-25} (B,B,B,A,A,B). É importante lembrar que a cirurgia para ablação a laser por meio de fetoscopia apresenta potenciais complicações relacionadas diretamente ao procedimento, as quais incluem ruptura prematura de membranas ovulares, interrupção da membrana intergemelar (septostomia iatrogênica) e morte fetal²⁶ (C).

Por tudo isso, conclui-se que a melhor abordagem da TAPS é a prevenção da forma iatrogênica, responsável pela maioria dos casos descritos, o que pode ser conseguido por intermédio da dicorionização^{3,27} (B,A).

Alguns casos de resolução espontânea da TAPS já foram descritos. Essa resolução provavelmente deve-se à trombose espontânea das anastomoses arteriovenosas residuais^{2,28} (B,C). Mais estudos, idealmente estudos multicêntricos randomizados que incluam longos *follow-ups*, são necessários para determinar o manejo ótimo da TAPS e avaliar os benefícios da ablação a laser²⁹ (D).

Relatos de mortalidade e morbidade perinatal na TAPS ainda são escassos e baseiam-se em relatos de pequeno número de casos. A morbidade neonatal parece estar ligada principalmente a problemas hematológicos ao nascimento. O gêmeo doador, gravemente anêmico, necessita de transfusões sanguíneas; enquanto o feto receptor, policitemico, pode precisar de exsanguíneo transfusão parcial^{2,26} (B,C).

A incidência de transtornos neurológicos na TAPS permanece desconhecida, necessitando de grandes estudos^{2,19} (B,C). Acredita-se que as lesões cerebrais e danos neurológicos devam-se a diversos fatores, dentre eles, os transtornos hematológicos (anemia e policitemia, levando à redução na oxigenação cerebral), a morbidade relacionada a STFF, o parto pré-termo e o tipo de tratamento instituído para a TAPS. Slaghekke et al. observaram uma incidência de 9% de prejuízo no neurodesenvolvimento infantil e 17% de atraso cognitivo leve a moderado, sem diferença entre os gêmeos doadores ou receptores³⁰ (B).

Outros achados descritos em neonatos acometidos pela TAPS é o risco de trombocitopenia, especialmente no receptor³¹ (B). Acredita-se que a causa da reduzida quantidade de plaquetas

Tabela 3 - Resumo do diagnóstico da Sequência Anemia-Policitemia em Gêmeos (TAPS)

Diagnóstico pré-natal	Diagnóstico pós-natal
PVS-ACM >1,5 MoM no doador e PVS-ACM <1,0 MoM no receptor.	Diferença de hemoglobina entre os gemelares >8,0g/dL e, no mínimo mais um dos demais
	Razão de reticulócitos >1,7
	Placenta com anastomoses vasculares pequenas (<1 mm)

PVS-ACM: pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média.

deva-se à “síndrome de hiperviscosidade-policitemia”. A contagem de plaquetas foi inversamente proporcional ao nível de hemoglobina nos fetos receptores ao nascimento² (B).

A sequência TAPS, como já afirmado anteriormente, é uma patologia descrita há apenas sete anos e, por isso, ainda não há ensaios clínicos randomizados desenhados exclusivamente para avaliar seu verdadeiro impacto. Faz-se necessário esforço multicêntrico, internacional, para conclusão desse tipo de estudo para assim definirmos a melhor estratégia para prevenção e tratamento da sequência.

Conclusão e recomendações finais

TAPS é uma forma de transfusão feto-fetal, causada pela presença de pequenas anastomoses arteriovenosas (<1 mm) em gestações gemelares monocoriônicas. Pode ser de origem espontânea ou iatrogênica, quando seguida ao tratamento com ablação a laser

das anastomoses vasculares placentárias para STFF. O interesse na TAPS é essencial para melhorar a sua detecção e tratamento. Ensaios clínicos randomizados, desenhados exclusivamente para o estudo da TAPS, são necessários para avaliar seu verdadeiro impacto e determinar a acurácia dos critérios diagnósticos, tratamentos propostos e prognóstico a longo prazo dos gêmeos acometidos² (B).

Apesar de ser um achado pré-natal incomum, a TAPS apresenta uma incidência alta o suficiente para que seja recomendado o seu *screening* por meio da avaliação, ao Doppler, do pico da velocidade sistólica na artéria cerebral média dos fetos gemelares monocoriônicos³² (B), mesmo na ausência de discordância nos volumes de líquido amniótico, pelo menos a cada duas semanas¹³ (C), em particular àquelas submetidas a ablação por laser, por meio de fetoscopia. O diagnóstico pode ser negligenciado em gestações com idades mais avançadas em decorrência de dificuldades técnicas para avaliação da PVS-ACM² (B).

Leituras suplementares

- Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Middeldorp JM, Klumper FJ, Vandenbussche FP, et al. TAPS and TOPS: two distinct forms of feto-fetal transfusion in monozygotic twins. *A Geburtshilfe Neonatal*. 2009;213(6):248-54.
- Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasmán SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(4):181-90.
- Baschat AA, Oepkes D. Twin anemia-polycythemia sequence in monozygotic twins: implications for diagnosis and treatment. *Am J Perinatol* 2014;31(S01):S25-30.
- Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandesbussche FP. Twin anemia-polycythemia sequence in two monozygotic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta*. 2007;28(1):47-51.
- de Villiers S, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Oepkes D, et al. Arterio-arterial vascular anastomoses in monozygotic twin placentas with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta*. 2012; 33(3):227-9.
- Sainz JA, Romero C, García-Mejido J, Soto F, Turmo E. Analysis of middle cerebral artery peak systolic velocity in monozygotic twin pregnancies as a method for identifying spontaneous twin anaemia-polycythemia sequence. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 27(11):1174-6.
- Mowh VC, Rijhsinghani A. Discrepancy in placental echogenicity: a sign of twin anemia polycythemia sequence. *Prenat Diagn*. 2014;34(8):809-11.
- Diehl W, Glosemeyer P, Tavares De Sousa M, Hollwitz B, Ortmeyer G, Hecher K. Twin anemia-polycythemia sequence in a case of monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(1):108-11.
- Southern LP, Howe DT. Starry sky liver in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(5):597-9.
- Mabuchi A, Ishii K, Yamamoto R, Taguchi T, Murata M, Hayashi S, et al. Clinical characteristics of monozygotic twins with large hemoglobin level discordance at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):311-5.
- Lopriore E, Holtkamp N, Sueters M, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D. Acute peripartum twin-twin transfusion syndrome: incidence, risk factors, placental characteristics and neonatal outcome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):18-24.
- de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monozygotic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta*. 2013;34(5):456-9.
- Weingertner AS, Kohler A, Kohler M, Bouffet N, Hunsinger MC, Mager C, et al. Clinical and placental characteristics in four new cases of twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(4):490-4.
- van Meir H, Slaghekke F, Lopriore E, van Wijngaarden WJ. Arterio-arterial anastomoses do not prevent the development of twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta*. 2010;31(2):163-5.
- Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, et al. Placental characteristics in monozygotic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol*. 2008;112(4):753-8.
- Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Steggerda SJ, Oepkes D, et al. Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther*. 2013;34(2):121-6.
- Groussolles M, Sartor A, Connan L, Vayssière C. Evolution of middle cerebral artery peak systolic velocity after a successful laser procedure for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(3):354-6.
- Slaghekke F, Favre R, Peeters SH, Middeldorp JM, Weingertner AS, van Zwet EW, et al. Laser surgery as a management option for twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):304-10.
- Luminoso D, Figueira CO, Marins M, Peralta CF. Fetal brain lesion associated with spontaneous twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(6):721-2.
- Herway C, Johnson A, Moise K, Moise KJ Jr. Fetal intraperitoneal transfusion for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence after laser therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):592-4.
- Ishii K, Hayashi S, Mabuchi A, Taguchi T, Yamamoto R, Murata M, et al. Therapy by laser equatorial placental dichorionization for early-onset spontaneous twin anemia-polycythemia sequence. *Fetal Diagn Ther*. 2014;35(1):65-8.
- Peralta CF, Molina FS, Gómez LF, Bennini JR, Gomes Neto O, Barini R. Endoscopic laser dichorionization of the placenta in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2013;34(4):206-10.
- Slaghekke F, Lewi L, Middeldorp JM, Weingertner AS, Klumper FJ, Dekoninck P, et al. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: the Solomon randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):285.e1-7.
- Hillman S, Dhillon R, Morris R, Kilby M. Fetoscopic laser coagulation for twin to twin transfusion syndrome – selective versus Solomon technique: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Chil Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(S1):A89.
- Ruano R, Rodo C, Peiro JL, Shamshirsaz AA, Haeri S, Nomura ML, et al. Fetoscopic laser ablation of placental anastomoses in twin-twin transfusion syndrome using ‘Solomon technique’. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):434-9.

26. Lopriore E, Slaghekke F, Kersbergen KJ, de Vries LS, Drogtróp AP, Middeldorp JM, et al. Severe cerebral injury in a recipient with twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(6):702-6.
27. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9935):2144-51.
28. Lopriore E, Hecher K, Vandenbussche FP, van den Wijngaard JP, Klumper FJ, Oepkes D. Fetoscopic laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome followed by severe twin anemia-polycythemia sequence with spontaneous resolution. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:e4-e7.
29. Fratelli N, Prefumo F, Zambolo C, Zanardi C, Fichera A, Frusca T. Conservative management in a case of iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;39(5):597-8.
30. Slaghekke F, van Klink JM, Koopman HM, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Neurodevelopmental outcome in twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):316-21.
31. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn.* 2010;30(3):251-5.
32. Gucciardo L, Lewi L, Vaast P, Debska M, De Catte L, Van Mieghem T, et al. Twin anemia-polycythemia sequence from a prenatal perspective. *Prenatal Diagn.* 2010;30(5):438-42.

Vulvodínia: diagnóstico e tratamento

Vulvodynia: diagnosis and treatment

Marilene Vale de Castro Monteiro¹

Larissa Volpini Barreto²

Andrea Giroto Amorim²

Mucio Barata Diniz³

Andrea Moura Rodrigues Maciel da Fonseca¹

Agnaldo Silva Lopes Filho⁴

Palavras-chave

Prurido vulvar

Vulvodínia

Vestibulite vulvar

Keywords

Pruritus vulvae

Vulvodynia

Vulvar vestibulitis

Resumo

A vulvodínia é uma condição de desconforto vulvar crônico que afeta milhares de mulheres a cada ano. Trata-se de síndrome multifatorial com grande impacto na qualidade de vida das mulheres afetadas. Seu tratamento representa atualmente um desafio para o médico assistente que, apesar de estar mais atento ao seu diagnóstico, ainda não encontra evidências científicas para tratamento dessas pacientes. Ainda não é possível encontrar revisões sistemáticas ou metanálises pela heterogeneidade dos artigos. A abordagem multidisciplinar parece trazer melhores resultados. Habitualmente essas mulheres passam por vários especialistas à procura de alívio dos seus sintomas, na maioria das vezes sem sucesso. Este artigo objetiva fazer uma revisão atualizada do diagnóstico e tratamento da vulvodínia para orientar a prática clínica.

Abstract

Vulvodynia is a vulvar discomfort and chronic condition that affects millions of women each year. It is a multifactorial syndrome with great impact on the quality of life of women affected by it. Its treatment is currently a challenge for the physician. Despite being closer to the diagnosis, scientific evidence for treating these patients has not yet been found. Systematic reviews and meta-analysis cannot be found due to the heterogeneity of the articles. A multidisciplinary approach seems to bring the best results. Usually these women consult several specialists seeking relief of their symptoms, most of the time without success. The aim of this article is to review the current diagnosis and treatment of vulvodynia to guide clinical practice.

Estudo realizado no Hospital das Clínicas, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹Professora Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Residente do Programa de Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³Coordenador do Serviço de Uroginecologia do Hospital Vila da Serra – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Marilene Vale de Castro Monteiro – Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Avenida Professor Alfredo Balena, 190/217 – CEP: 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: marilene.vale@gmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Desde sua primeira descrição em 1880, na ocasião referida como “sensibilidade excessiva dos nervos na mucosa vulvar”¹ ou “hipersensibilidade da vulva”², a desordem dolorosa crônica vulvar recebeu várias denominações, como, por exemplo, vestibulite vulvar, hiperestesia vulvar, vulvodínia e síndrome de ardor vulvar. Atualmente, seguindo o conceito dado pela *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD), caracterizamos a vulvodínia como desconforto ou dor vulvar crônico, de duração mínima de três meses, caracterizado como ardor, irritação, prurido ou sensação de “picada”. Tais sintomas não devem ser associados à infecção, dermatose, doença neurológica ou neoplasia identificável na região genital.

Desde 2003 a ISSVD classifica a vulvodínia em generalizada e localizada, sendo cada uma dessas subdivida em provocada, não provocada e mista, de acordo com a característica dos sintomas^{3,4}.

A vulvodínia localizada caracteriza-se pela dor ao toque em área específica: véstíbulo (vestibulodínia), clitóris (clitorodínia) ou unilateral (hemivulvodínia). Corresponde a 80% dos casos. As mulheres acometidas relatam dispareunia ou evitam o coito devido à dor em intróito vaginal. A dor pode durar horas ou até dias após a relação sexual. A inserção de tampões ou aplicadores vaginais, o uso de roupas justas, exercícios como cavalgar e andar de bicicleta, o exame especular e até a prática de atividade física também podem ser dolorosos. A vulvodínia localizada pode ainda ser subdividida em primária (dor iniciada desde a primeira relação sexual) e secundária (após um período de função sexual normal).

A vulvodínia generalizada é descrita como dor ou queimação na vulva, incluindo monte pubiano, grandes e pequenos lábios, véstíbulo e períneo. A dor pode ser constante ou intermitente, de surgimento abrupto ou gradual, variando de leve desconforto a dor intensa que limita as atividades diárias (como sentar-se).

Outro termo utilizado é vestibulodínia, que pode ser classificada em vulvodínia localizada e provocada e em vulvodínia generalizada não provocada^{5,6}. A vestibulodínia pode corresponder a até 80% dos casos⁷.

A primeira descrição de vestibulodínia foi feita em 1987 por E. Friedrich⁸, que descrevia três critérios para a síndrome:

1. dor intensa ao toque em véstíbulo ou na tentativa de penetração;
2. sensibilidade à pressão localizada em véstíbulo; e
3. eritema vulvar (inflamação). O termo vestibulite tem sido abandonado, visto que a inflamação não é achado comum⁹.

A vulvodínia afeta milhares de mulheres a cada ano, desde a adolescência à menopausa. Estima-se uma prevalência de

4 a 16% das mulheres nos Estados Unidos^{7,10}. Não temos dados epidemiológicos no Brasil sobre essa doença. Interfere diretamente na autoimagem feminina e afeta a qualidade de vida dessas mulheres, com impacto físico, psicológico, sexual e social¹¹. Dada a característica multifatorial da síndrome e a dificuldade de tratamento, as pacientes geralmente passam por vários especialistas, incluindo ginecologistas, especialistas em dor crônica e clínicos¹⁰.

Metodologia

Foi realizada revisão dos artigos a respeito de vulvodínia publicados no período de 2001 a 2015, não sendo identificados estudos observacionais ou randomizados de relevância. Então, optamos por artigos de revisão com objetivo de realizar um guia prático para o dia a dia do ginecologista sobre como abordar e diagnosticar essa doença. Foi realizada busca nas plataformas MEDLINE, PubMed e também no site da *International Society for the Study of Vulvar Disease* (ISSVD).

Discussão

A fisiopatologia sugere uma desordem crônica dos nervos da vulva^{12,13}, porém não existe causa conhecida para a vulvodínia. Acredita-se numa teoria multifatorial, incluindo fatores genéticos e embriológicos, inflamação crônica, disfunção muscular do assoalho pélvico, alterações hormonais, alterações em vias nervosas, dietéticas, fatores imunes e psicossociais^{12,14-17}. As infecções do trato geniturinário (vaginose, candidíase, condiloma, tricomoníase e infecção urinária) são fatores de risco conhecidos¹⁸⁻²⁰.

Uma das teorias mais aceitas para a etiologia da vulvodínia é a dor neuropática (Quadro 1). A dor neuropática é definida pela Associação Internacional de Estudo da Dor como uma dor complexa iniciada por uma lesão primária ou disfunção do sistema nervoso²¹.

Quadro 1 - Teorias mais aceitas para a fisiopatologia da vulvodínia

Vulvodínia generalizada	Vulvodínia localizada
Disfunção neuroseletiva do nervo pudendo	Fatores desencadeantes: infecção, alergia, trauma, parto
Neuropatia autônoma dos nervos menores	Alterações do tecido vestibular: inflamações, citocinas, dano oxidativo nos nervos, aumento localizado de fluxo sanguíneo, alteração de receptores hormonais
Hipersensibilidade de regiões periféricas do corpo	Alteração dos nervos vestibulares
Neuroadaptação alterada à dor crônica	Disfunção dos músculos do assoalho pélvico
	Sensibilização central na alça de feedback da dor

A dor descrita pelas pacientes com vulvodínia é similar à dor descrita por pacientes com nevralgia pós-herpética ou neuropatia diabética, como em queimação e frequentemente exacerbada por fatores desencadeantes. Além disso, pacientes com vulvodínia apresentam terminações nervosas nociceptivas em maior número e calibre, que podem contribuir para maior sensibilidade^{12,16,17}. Estudos demonstraram que fatores genéticos podem estar associados a uma predisposição ao desenvolvimento de dor neuropática, especificamente associado ao alelo 2 da interleucina 1 beta²².

Outro dado interessante é que a vulvodínia encontra-se frequentemente associada a outras doenças, tais como cistite intersticial, fibromialgia e síndrome do intestino irritável. A associação dessas condições é encontrada em até 27% dos casos^{23,24}. Outras condições associadas incluem a síndrome da fadiga crônica, estresse pós-traumático, depressão, enxaqueca e candidíase recorrente²⁵⁻²⁷.

A avaliação da paciente com vulvodínia começa pela descrição dos sintomas, dissociando-os de mudanças de vida, estresse, medicamentos, lactação, menopausa ou cirurgias. Deve-se descartar a possibilidade de irritantes locais (como produtos de contato, sabonetes, absorventes)⁶.

Na anamnese pode-se investigar a presença de vulvodínia ao perguntar se a paciente apresenta dor genital; se apresenta queimação genital há mais de três meses; se já teve dez ou mais episódios de dor ao colocar absorvente interno ou coito ou no exame ginecológico; e se essa dor limita (atrapalha) o coito. Alguns autores acreditam que quando a resposta é sim nessas 4 perguntas, existe 80% de chance do diagnóstico de vulvodínia.

Na inspeção vulvar deve-se procurar por alterações sugestivas de dermatoses ou lesões malignas e ficar atento a sinais de infecção e atrofia. Em casos de lesões suspeitas estão indicadas a vulvoscopia e a biópsia. Na ausência de alterações dermatológicas a vulvoscopia tem valor limitado^{28,29}. O exame especular pode ser útil para afastar infecção concomitante por fungos e outras colpites e para a coleta de material para cultura quando necessário (Quadro 2).

Quadro 2 - Diagnóstico diferencial de vulvodínia

Candidíase vulvovaginal
Neoplasia intraepitelial vulvar
Trocominiase
Herpes genital
Dermatite de contato
Vaginite atrófica
Carcinoma escamoso de vulva
Líquen esclero-atrófico
Lesão de nervo pudendo, nervo genitofemoral e nervo ilioinguinal
Aprisionamento do nervo pudendo
Neuropatia periférica

O diagnóstico de vulvodínia e vestibulodínia é de exclusão e deve ser estabelecido diante do teste do cotonete positivo (Figura 1). Trata-se de um teste simples, no qual a paciente gradua a dor sentida ao toque da genitália externa com um cotonete. O examinador deve tocar levemente a vulva para identificar áreas de dor. O teste deve ser feito no sentido horário, tocando parte interna das coxas, monte de Vênus, grandes lábios, sulco interlabial, pequenos lábios, região periuretral/clitoriana, glândula de Bartholin, corpo perineal e vestibulo bilateralmente³⁰. Apresentamos duas figuras dos achados mais comuns na vulvodínia localizada e generalizada após realização do teste do cotonete (Figuras 2 e 3).

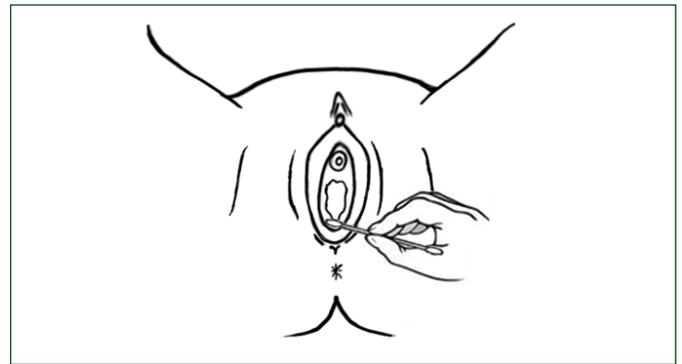


Figura 1 - Teste do cotonete

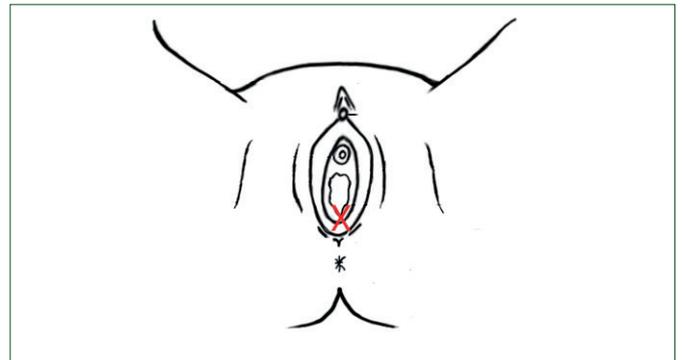


Figura 2 - Vulvodínia localizada (80%): "Dói ao distender/abrir com toque ou pressão"

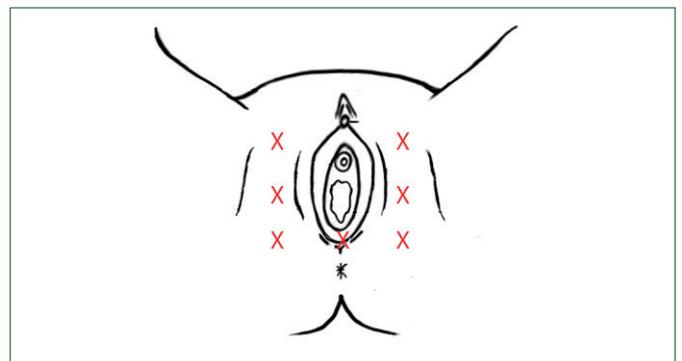


Figura 3 - Vulvodínia generalizada (20%): "Dói tudo, o tempo todo"

O exame físico deve ainda incluir a pesquisa de vaginismo, condição comumente associada à vulvodínia. Trata-se do espasmo involuntário da musculatura pélvica e pode ser pesquisado pressionando o dedo contra os músculos levantador do ânus e obturador interno. A dor ou contratura muscular diante do toque diagnóstica o vaginismo⁶.

Podemos propor um fluxo de diagnóstico e conduta baseado na presença ou não de sinais clínicos. Na presença de sinais clínicos, o tratamento será direcionado para o tipo de alteração encontrada, como inflamação, neoplasia ou desordem neurológica. Na ausência de sinais clínicos, a abordagem depende se a dor é localizada ou generalizada (Figura 4).

Considerando o caráter multifatorial e crônico dessa síndrome, o tratamento da vulvodínia representa grande desafio para as pacientes e seus médicos assistentes e requer assistência multidisciplinar incluindo ginecologistas, neurologistas, dermatologistas, psicólogos, dentre outros profissionais. O tratamento pode ser demorado e frustrante e o entendimento da paciente sobre sua condição e quais são os objetivos de seu tratamento são fundamentais. As evidências disponíveis atualmente para o tratamento da vulvodínia se baseiam em opinião de especialistas, experiência clínica ou estudos descritivos. Poucos estudos controlados e randomizados estão disponíveis^{6,31}. As evidências atuais ainda são insuficientes para apoiar o uso de qualquer terapia não cirúrgica no tratamento da vulvodínia e grande parte dos efeitos pode ser atribuída ao efeito placebo (até 35%)⁵.

A diminuição da dor pode levar semanas a meses, mesmo com o tratamento adequado, e a resolução dos sintomas pode não ser completa³¹. O objetivo primário do tratamento não é a ausência de sintomas, mas sim a melhora do desconforto, da função sexual e o retorno às atividades diárias⁶.

Uma modalidade de tratamento isolada não é eficaz, e atualmente o tratamento da vulvodínia se baseia em cuidados locais/autocuidado, medicamentos tópicos, orais e/ou injetáveis, aconselhamento sexual, psicoterapia e/ou intervenções cirúrgicas²⁹.

O cuidado com a pele e higiene da vulva é essencial para eliminar a possibilidade de irritantes como desencadeantes dos sintomas. Produtos em contato com a pele da vulva como perfumes, hidratantes, sabonetes íntimos, roupas íntimas de tecido sintético ou shampoo podem ser considerados irritantes e devem ser evitados²⁹. A adesão aos autocuidados e higiene vulvar tem se mostrado uma estratégia inicial eficaz para a redução dos sintomas de queimação, prurido, dor e dispareunia³⁰. A higiene deve ser realizada sempre com água morna e as relações sexuais com uso de lubrificantes. Os parceiros também devem ser orientados a evitar o uso de possíveis irritantes.

Recomenda-se cautela com banhos de assento e banheira pela possibilidade de ficarem resíduos irritativos. Algumas pacientes relatam alívio com a colocação de compressas de gelo local por 2 a 3 minutos³⁰. Podem ser usados óleos vegetais com função emoliente. O óxido de zinco e a pomada com vitamina A podem ser usados duas vezes ao dia com objetivo de formar barreira protetora na pele⁶.

Outra abordagem terapêutica são os exercícios do assoalho pélvico, o uso de dilatadores, a eletroestimulação elétrica transcutânea (TENS) vaginal e o treinamento vaginal, todos, porém, sem dados suficientes para comprovar eficácia.

Ainda não há estudos suficientes para garantir as vantagens da terapia cognitiva comportamental, porém sempre se destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar, incluindo tratamento psicológico, terapia de casal/sexual, acupuntura, dentre outros vários ainda em estudo. A adoção de dietas para diminuir o oxalato urinário possui poucas evidências^{30,31}.

Dentre as medicações tópicas para o tratamento da vulvodínia, as pomadas são mais utilizadas do que as medicações disponibilizadas em óleo, visto que o óleo apresenta maior quantidade de conservantes e estabilizadores que podem causar irritação.

Inúmeras medicações têm sido utilizadas e, segundo a revisão feita por Andrews em 2011, não há dados suficientes para recomendar o uso de medicações tópicas como gabapentina e cetoconazol⁵. Os cremes de estrogênio vaginais são indicados nos casos de vaginite atrófica.

Os anestésicos locais como a lidocaína podem proporcionar alívio. A lidocaína gel 2% deve ser aplicada 15 a 20 minutos antes do coito/penetração. O anestésico pode provocar irritação peniana, por isso deve-se aconselhar uso de condom e higiene após o coito, bem como evitar contato oral³².

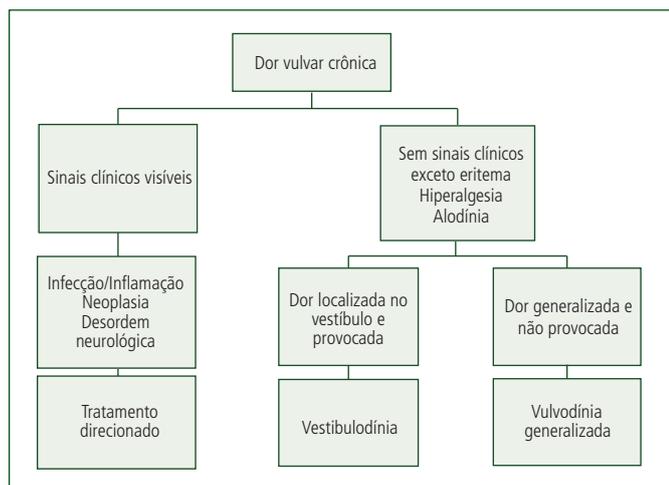


Figura 4 - Roteiro de diagnóstico da vulvodínia

Antidepressivos tópicos como a gabapentina 2% e 6%, amitriptilina 2% e baclofeno 2% também podem ser utilizados³³.

Medicamentos com ação central podem diminuir a dor quando essa também é central, alterando a transmissão de impulsos dolorosos. Várias opções terapêuticas foram e estão sendo utilizadas, como amitriptilina, gabapentina, venlafaxina, duloxetine e topiramato na tentativa de tratamento da dor neuropática. Dentre eles, a amitriptilina mostrou melhores resultados, podendo ser associada ou não à triancinolona³⁴.

A vestibulectomia para pacientes com dor localizada é um tratamento que deve ser considerado após falha das outras modalidades terapêuticas. A taxa de sucesso varia de 60 a 90% de acordo com revisão da literatura e estudo prospectivo³⁵. Ainda não há dados suficientes para recomendar uma técnica específica⁵.

As medicações para dor neuropática geralmente são mantidas após a cirurgia para melhorar a qualidade de vida e ajudar no retorno à atividade sexual³⁶.

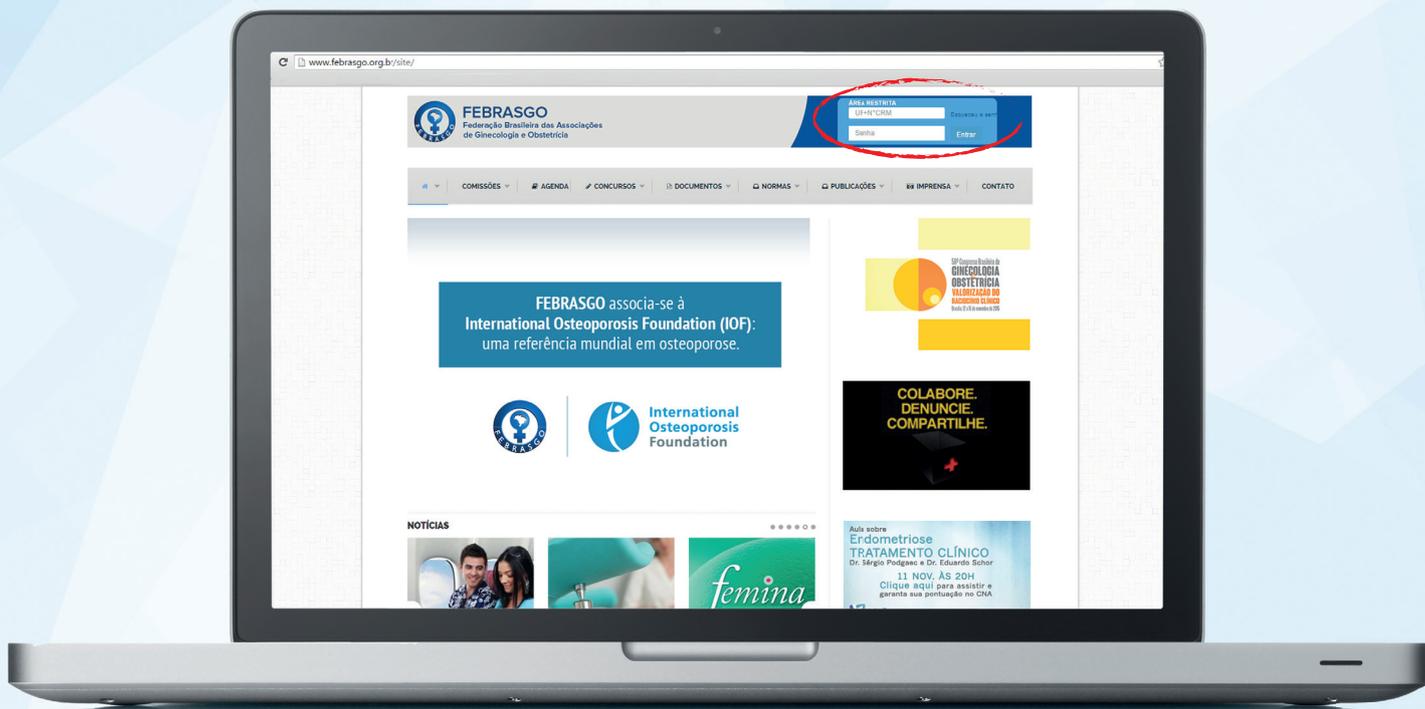
Conclusão

No tratamento da vulvodínia recomenda-se definir os objetivos do tratamento proposto; estimular mudanças e adaptação no estilo de vida que possam aliviar os sintomas; evitar que a paciente se sinta responsável pela falha de algum tratamento, pois ela é frequente; não superestimar o tratamento para não causar frustração; informar a paciente sobre os recursos disponíveis e o que há de evidência na atualidade sobre eles. O tratamento deve ser multidisciplinar e individualizado.

Leituras suplementares

1. Thomas TG. Practical treatise on the diseases of women. Philadelphia: Henry C Leason; 1880. 145 p.
2. Skene AJ. Diseases of the external organs of generation. In: Ashwell S. A practical treatise on the diseases of women. New York: D Appleton & Co; 1888. p. 77-99.
3. Haefner HK. Report of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease terminology and classification of vulvodínia. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(1):48-9.
4. Moyal-Barracco M, Lynch PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodínia: a historical perspective. *J Reprod Med.* 2004;49(10):772-7.
5. Andrews, JC. Vulvodínia interventions: systematic review and evidence grading. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(5):299-315.
6. Shah M, Hoffstetter S. Vulvodínia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(3):453-64.
7. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodínia? *J Am Med Womens Assoc.* 2003;58(2):82-8.
8. Friedrich EG. Vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med.* 1987;32(2):110-4.
9. Bergeron S, Binik YM, Khalifé S, Pagidas K, Glazer HI. Vulvar vestibulitis syndrome: reliability of diagnosis and evaluation of current diagnostic criteria. *Obstet Gynecol.* 2001;98(1):45-51.
10. Bachmann GA, Rosen R, Pinn VW, Utian WH, Ayres C, Basson R, et al. Vulvodínia: a state-of-the-art consensus on definitions, diagnosis and management. *J Reprod Med.* 2006;51(6):447-56.
11. Reed BD, Harlow SD, Sen A, Legocki LJ, Edwards RM, Arato N, et al. Prevalence and demographic characteristics of vulvodínia in a population-based sample. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):170.e1-9.
12. Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C, Rylander E. Increased intraepithelial innervation in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1998;46(4):256-60.
13. Weström LV, Willén R. Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol.* 1998;91(4):572-6.
14. Gardella B, Porru D, Ferdeghini F, Martinotti G, Nappi RE, Rovereto B, et al. Insight into urogynecologic features of women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Eur Urol.* 2008;54(5):1145-51.
15. Reed BD, Harlow SD, Sen A, Edwards RM, Chen D, Haefner HK. Relationship between vulvodínia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):145-51.
16. Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C, Rylander E. Neurochemical characterization of the vestibular nerves in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48(4):270-5.
17. Tympanidis P, Terenghi G, Dowd P. Increased innervation of the vulvar vestibule in patients with vulvodínia. *Br J Dermatol.* 2003;148(5):1021-7.
18. Nguyen RH, Swanson D, Harlow BL. Urogenital infections in relation to the occurrence of vulvodínia. *J Reprod Med.* 2009;54(6):385-92.
19. McCormack WM. Two urogenital sinus syndromes. Interstitial cystitis and focal vulvitis. *J Reprod Med.* 1990;35(9):873-6.
20. Fitzpatrick CC, DeLancey JO, Elkins TE, McGuire EJ. Vulvar vestibulitis and interstitial cystitis; a disorder of urogenital sinus-derived epithelium. *Obstet Gynecol.* 1993;81(5 Pt 2):860-2.
21. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain.* 2008;137(3):681-8.
22. Gerber S, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Interleukin-1beta gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;107(1):74-7.
23. Gardella B, Parru D, Nappi R, Daccò MD, Chiesa A, Spinillo A. Interstitial cystitis is associated with vulvodínia and sexual dysfunction: a case-control study. *J Sex Med.* 2011;8(6):1726-34.
24. Carrico DJ, Sherer KL, Peters KM. The relationship of interstitial cystitis/painful bladder syndrome to vulvodínia. *Urol Nurs.* 2009;29(4):233-8.
25. Bogart LM, Berry SH, Clemens JQ. Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review. *J Urol.* 2007;177(2):450-6.
26. Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, Kelly S, Rhoads GG. Vulvodínia: characteristics and associations with comorbidities and quality of life. *Obstet Gynecol.* 2006;107(3):617-24.
27. Balgia BS, editor. Principles & practice of colposcopy. New Delhi: JP Medical Pub; 2011. p. 195-206.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion number 345. Vulvodínia. Washington: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2006.
29. Eppsteiner E, Boardman L, Stockdale CK. Vulvodínia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(7):1000-12.
30. Lifits-Podorozhansky YM, Podorozhansky Y, Hoffstetter S, Gavard JA. Role of vulvar care guidelines in the initial management of vulvar complaints. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(2):88-91.
31. Bergeron S, Binik YM, Khalifé S, Pagidas K, Glazer HI, Meana M, et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain.* 2001;91(3):297-306.
32. Clinical Effectiveness Group. 2014 UK National Guideline on the Management of Vulval Conditions. London: British Association for Sexual Health and HIV (BASHH); 2014. 22 p.
33. Edwards L. Vulvovaginal pain causes and management. *Vulvovaginal disease update 2013.* Durham; 2013.
34. Brown CS, Wan J, Bachmann G, Rosen R. Self-management, amitriptyline, and amitriptyline plus triamcinolone in the management of vulvodínia. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18(2):163-9.
35. Tommola P, Unkila-Kallio L, Paavonen J. Surgical treatment of vulvar vestibulitis: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(11):1385-95.

ATUALIZE SEU CADASTRO



na **ÁREA RESTRITA**
do portal da Febrasgo

www.febrasgo.org.br



Anticoncepção na paciente com Lúpus eritematoso sistêmico

Contraception in patients with lupus erythematosus

Barbara Cury Soubhia¹
Denise Leite Maia Monteiro²
Bárbara Garcia Mendes³

Palavras-chave

Anticoncepção
Lupus Eritematoso Sistêmico
Estrogênios

Keywords

Contraception
Lupus Erythematosus , Systemic
Estrogens

Resumo

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença grave, crônica, de origem autoimune, mais prevalente entre as mulheres. Devido à melhora da terapêutica, crianças e adolescentes têm se beneficiado de maior sobrevida, devendo-se orientar sobre contracepção, evitando assim uma possível gravidez, em uso de terapia com risco de teratogenicidade. **Objetivo:** Avaliar o tipo de contracepção mais adequada em portadoras de LES, de acordo com a fase da doença. **Métodos:** Esta revisão sistematizada utilizou as bases de dados: Medline (PubMed), SciELO, LILACS e Google Acadêmico, usando como estratégia de busca "Systemic lupus erythematosus" AND "Contraception". **Resultados:** Sete estudos foram selecionados para avaliação da anticoncepção hormonal em pacientes portadoras de LES. As pacientes com anticorpo antifosfolípido positivo (aPL+) ou desconhecido apresentam restrição aos métodos hormonais, sendo o DIU de cobre o único método indicado. Em pacientes com trombocitopenia severa, qualquer método pode ser usado, apenas o início da contracepção com injetável ou DIU de cobre são considerados categoria 3. O uso de anticoncepcionais só de progesteragênio ou DIU de levonorgestrel reduz o volume do sangramento vaginal nestas pacientes. No caso de uso de imunossupressores, pode-se utilizar qualquer método, desde que não apresentem aPL+. **Conclusão:** Métodos hormonais não devem ser utilizados em pacientes com aPL+. É importante rastrear a presença desses anticorpos, antes de iniciar a contracepção na paciente lúpica, além de adequar os diversos tipos de anticoncepção individualmente, de acordo com a forma de administração que melhor se adapte a aquele momento de vida.

Abstract

Introduction: The Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a serious and chronic disease with an autoimmune origin, more prevalent among women. Due to improvement of the therapeutic, children and adolescents have been benefited with greater survival and must be guided on contraception, thus avoiding a possible pregnancy, in use of therapy with risk of teratogenicity. **Objective:** To evaluate the most appropriate type of contraception in women with SLE, according to the stage of the disease. **Methods:** This critical review has used the databases of: Medline (via PubMed), SciELO, LILACS and Google Scholar, using as search strategy "Systemic lupus erythematosus" AND "Contraception". **Results:** Seven studies were selected for the evaluation of hormonal contraception in women with SLE. Patients with positive antiphospholipid antibody (aPL+) or unknown present restriction on hormonal methods, being the copper IUD, the only suitable method. In patients with severe thrombocytopenia, any method can be used, only the beginning of contraception with injectable or copper IUDs are considered category 3. Only progestogen contraceptives or levonorgestrel IUD reduce the amount of vaginal bleeding in these patients. In the case of use of immunosuppressants may be used any method, provided they do not exhibit aPL+. **Conclusion:** Hormonal methods should not be used in patients with aPL+. It is important to track the presence of these antibodies before starting contraception in lupus patients, in addition to adjust different types of contraception for each patient according to the form of administration which best suits the moment of their lives.

Estudo realizado no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) – Teresópolis (RJ), Brasil.

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Teresópolis (RJ), Brasil.

²Professor Titular do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Teresópolis (RJ), Brasil; Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Discente do Curso de Graduação em Letras e Convidada na Pesquisa PROATEC/UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Barbara Cury Soubhia – Rua Hildegardo de Noronha, 1514, apto 206 – CEP: 25961-260 – Teresópolis (RJ), Brasil – E-mail: barsoubhia@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença grave, crônica, de origem autoimune¹ (B). Sua etiologia pode abranger interação entre fatores ambientais, infecciosos e hormonais em indivíduos que possuem suscetibilidade genética, tendo como consequência inflamação e dano do órgão estrutural permanente^{1,2} (B,D). A função das células *natural killer*, fagócitos e células T citotóxicas encontra-se deprimida em pacientes portadores da doença, podendo ser reforçada em pacientes gestantes¹ (B).

A doença tem maior prevalência entre as mulheres, evidenciando uma proporção de 10:1 em relação aos homens, sendo que em certas populações há aumento no sexo feminino durante a fase reprodutiva³ (D). Em geral, a doença apresenta maior incidência em mulheres não brancas em idade reprodutiva. Mundialmente, varia de 35/100.000 em uma subpopulação branca no Reino Unido⁴ (D) para 694/100.000 em uma subpopulação afro-americana nos EUA⁵ (D). Pesquisas nos Estados Unidos (EUA) e na Europa apontam que o LES afeta de 40 a 200/100.000 pessoas, sendo de 15 a 20% crianças e adolescentes⁶ (D).

A doença pode se apresentar com diferentes fases ao longo do tempo, sendo elas: crônica ativa, remissão e remissão-exacerbação⁷ (D). Entre as escalas para avaliação da atividade da doença em um paciente, uma das mais utilizadas é a denominada *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), que se baseia em 24 parâmetros clínicos e laboratoriais, cada um com um determinado valor numérico. Acredita-se que um valor maior que 11 corresponda à forma severa⁷ (D).

O LES em crianças possui acentuada gravidade em relação ao paciente adulto, sendo comum o aparecimento de complicações hematológicas e renais, fato que implicou nos últimos anos a implantação de uma terapia mais agressiva, com altas doses de corticóides e drogas imunodepressoras, possibilitando o prolongamento da vida. Por outro lado, resultou em aumento da toxicidade em vários órgãos e sistemas, a médio e longo prazo⁸ (D).

Devido à melhora terapêutica, crianças e adolescentes tem se beneficiado de maior sobrevida diante da doença, o que torna possível a iniciação sexual. O reumatologista pediátrico deve orientar sua paciente a respeito da contracepção disponível, de modo que seja confortável, seguro e eficaz, evitando assim uma possível gravidez não planejada durante a adolescência⁶ (D).

O não planejamento de uma gestação pode levar ao problema da teratogenicidade, isso porque o tratamento do LES envolve drogas, como a ciclofosfamida e metotrexato, que leva à elevada taxa de perda fetal ou mal formação^{6,8-10} (B,B,D,D).

Um fato que deve ser observado com preocupação, em particular no grupo em idade fértil, é o não aconselhamento para as

mulheres portadoras do LES tanto na fase de contracepção, como na pré-concepção e na gestação, para que elas saibam o melhor método contraceptivo, a melhor data para engravidar, quais as possíveis complicações do uso de contraceptivos hormonais e as contraindicações da gravidez^{1,11-13} (B,D,A,C).

Por esses motivos, torna-se importante a realização desse estudo, que tem como objetivo demonstrar entre os métodos contraceptivos disponíveis, os que mais se adaptam à paciente portadora de LES.

Método

Foi realizada ampla pesquisa na literatura médica procurando identificar e extrair informações da literatura nacional e internacional. Esta revisão sistematizada utilizou como bases de dados: Medline (por meio do PubMed), SciELO, LILACS e Google Acadêmico.

Para identificação de publicações no PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “*Systemic lupus erythematosus*” AND “*Contraception*”, sendo encontrados 38 artigos. Para a pesquisa nas outras bases foram acrescentados os termos, “lupus eritematoso sistêmico” e “contracepção”, encontrando cinco artigos. Foram excluídos 19 artigos, por dois revisores, obedecendo-se aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (Tabela 1). Permaneceram 24 artigos para nova avaliação. Destes, dois precisaram ser excluídos por não ter sido possível acesso ao texto completo. Ainda foram incluídos oito artigos de revisão para auxiliar na confecção da introdução e discussão. A pesquisa totalizou com 30 fontes bibliográficas.

O detalhamento da forma de seleção dos artigos utilizados na confecção deste estudo encontra-se na Figura 1.

Para a classificação dos trabalhos citados na revisão, utilizou-se a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira (Quadro 1).

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão na revisão sistematizada sobre anticoncepção na paciente com lúpus eritematoso sistêmico

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
1- Estudos com mulheres lúpicas em idade fértil.	1- Estudos em idiomas de difícil compreensão.
2- Artigos sobre contracepção em portadoras de LES.	2- Estudos anteriores a 2004.
3- Estudos sobre aconselhamento contraceptivo em pacientes lúpicas.	3- Estudos que incluem outras doenças crônicas.
4- Estudos em português, inglês, espanhol e francês.	4- Artigos sobre complicações e tratamento do LES, não relacionados à contracepção.
	5- Estudos de outras abordagens da paciente com LES que não a anticoncepção.

LES: lúpus eritematoso sistêmico.

Resultados

Dos artigos selecionados, o total de estudos que satisfizeram os critérios de inclusão e que foram incluídos na análise dos resultados desta revisão sistematizada foi de sete. A descrição do desenho de cada estudo, objetivo, amostra, método contraceptivo usado, tempo de uso e os resultados em pacientes portadoras de LES estão detalhadas na Tabela 2.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2, com o uso de contraceptivos hormonais combinados em mulheres portadoras de LES, ocorre maior exacerbação da doença ativa, nas pacientes com aPL+. Quando este anticorpo não está presente, a chance de exacerbação é igualada à de pacientes que não utilizam o método anticoncepcional. Conseqüentemente, mulheres com aPL+ apresentam aumento significativo do risco de trombose arterial e venosa, devendo-se evitar o uso de métodos hormonais.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu critérios de elegibilidade para assegurar margem de segurança adequada, enquadrando cada condição que possa afetar a elegibilidade do método anticoncepcional em quatro categorias (Tabela 3).

Na paciente lúpica, a indicação do uso de contraceptivos hormonais depende de três fatores: a presença de anticorpos

antifolopídeos, a existência de trombocitopenia grave e a utilização de medicamentos imunossupressores²⁰ (D).

As pacientes com aPL+ ou desconhecido apresentam restrição aos métodos contraceptivos hormonais (categorias 3 e 4). O único método que pode ser utilizado é o DIU de cobre (categoria 1)²⁰ (D).

No caso da trombocitopenia grave, qualquer método pode ser indicado, sendo todos os anticoncepcionais considerados como categoria 2. Atenção deve ser dada apenas no início da contracepção com método injetável ou o DIU de cobre que são considerados categoria 3²⁰ (D).

Ainda segundo os critérios de elegibilidade, as pacientes lúpicas em tratamento imunossupressor, sem a presença do aPL, podem utilizar qualquer tipo de método anticoncepcional, sendo na sua maioria categoria 2. O DIU de cobre se

Quadro 1 - Grau de recomendação e força de evidência

A	Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (Metanálises ou ensaios clínicos randomizados)
B	Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle)
C	Relatos ou séries de casos (estudos não controlados)
D	Opinião desprovida de opinião crítica, baseadas em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

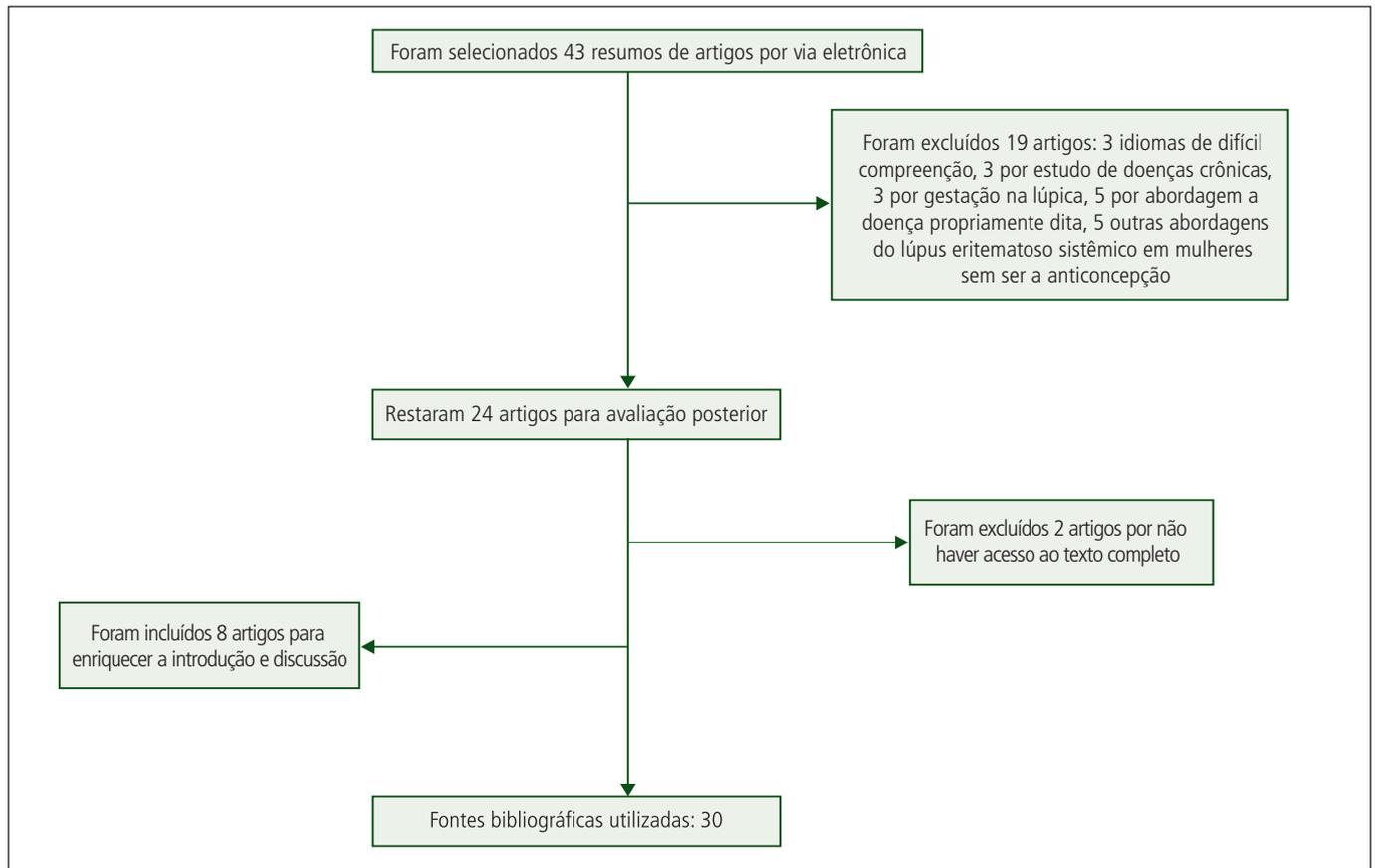


Figura 1 - Fluxograma de busca de referências

enquadra na categoria 1 para continuidade e categoria 2 para inserção^{11,20} (D).

Caso a paciente não apresente nenhuma das características citadas anteriormente, o tratamento pode ser realizado com o método que mais se adapte ao estilo de vida, pois todos estão nas categorias 1 ou 2, não apresentando riscos²⁰ (D).

Discussão

O aconselhamento sobre o método anticoncepcional a ser utilizado e sua necessidade, mostra-se importante para auxiliar a mulher lúpica e sua família, fornecendo informações adequadas para aquele momento de vida. Para definir o uso de anticoncepcionais, é necessário conhecer suas vontades e anseios quanto à vida sexual e reprodutiva, visando programar a gravidez para um período em que a mulher esteja com a doença estável¹³ (C).

Estudos em adultas com LES mostram que, se a gravidez ocorrer durante a fase ativa da doença, o prognóstico fetal e materno será pior. Deste modo, a condição clínica da paciente antes da gestação pode agravar a doença de maneira inesperada^{10,13} (C). A doença se exacerba durante a gravidez, geralmente quando está ativa nos seis meses anteriores à concepção, sendo

necessária atenção ao período de remissão, mais precisamente no período de quietude da doença^{7,9,13} (D,B,C). A gestação pode ser comprometida de diversas maneiras com o agravamento da doença: pré-eclâmpsia, insuficiência renal, trabalho de parto prematuro, restrição do crescimento fetal e lúpus neonatal são algumas complicações que pioram o prognóstico materno-fetal^{6,13,21,22} (D,C,B,D).

O aconselhamento deve ser realizado em qualquer momento do menacme, seja no período pré-gestacional, mesmo quando em uso de contracepção, durante a gestação e pós-gestacional, por equipe multidisciplinar composta por ginecologista, obstetra, reumatologista, neonatologista e, quando indicado, nefrologista, neurologista e cardiologista^{6,23} (D).

Tabela 3 - Critérios de elegibilidade dos métodos contraceptivos da Organização Mundial da Saúde

Categoria	Com avaliação clínica completa	Com avaliação clínica limitada
1	Usar o método em quaisquer circunstâncias	SIM - utilizar método
2	Geralmente usar o método	
3	Uso geralmente não recomendado a menos que outros métodos mais adequados não estejam disponíveis ou não sejam aceitos	NÃO - não utilizar método
4	O método não deve ser utilizado	

Tabela 2 - Descrição dos estudos sobre anticoncepção na paciente lúpica

Estudo/ano	Desenho de estudo	Objetivo	Amostra	Tempo de uso	Método contraceptivo	Resultados
Chabbert-Buffet et al. (2010) ¹⁴ (B)	Coorte (B)	Avaliar uso de gestações na contracepção	187	46±34,6 meses	ACO (CMA, ACP)	TEV = 1,39/ano/1.000♀ (TVP:1). Doença macroarterial = 2,75/ano/1.000♀ (IAM: 1, oclusão tibial: 1)
Cravioto et al. (2014) ¹ (A)	Ensaio clínico randomizado (A)	Efeitos colaterais não relacionados ao LES em ≤ 40 anos	162	12 meses	DIUTCu380A, POP(LNG30), ACO: EE30+LNG150	Náuseas (ACO), dismenorreia (DIU), acne e hirsutismo (POP), discreto aumento de peso e PA inalterada
Choojitaram et al. (2007) ¹⁵ (B)	Coorte (B)	Avaliar os preditores de trombose em pacientes LES com Acanti-fosfolípideo + (aPL+)	67	-	ACO	Trombose (26), sendo + freq. se aPL+. Uso de ACO e NL associados com >risco de trombose.
Whitelaw et al. (2007) ¹⁶ (B)	Coorte (B)	Acompanhar uso de ACO em mulheres de 29-45 anos	8	7 meses	ACO: EE30+LNG150	Das 6 que usaram ACO: 3 exacerbação de crises, 1 morte. As 2 sem uso: sem alterações
Petri et al. (2005) ¹⁷ (A)	Ensaio clínico duplo cego, placebo controlado (A)	efeito do ACO sobre a atividade do LES	91 / 92	12 meses	EE trifásico e placebo	7,7% exacerbação com EE e 7,6% exacerbação com placebo (não signif.)
Sanchez-Guerrero et al. (2005) ¹⁸ (A)	Ensaio clínico randomizado (A)	Efeitos de ACO sobre a atividade da doença (LES)	54	12 meses	EE/LNG, LNG, DIU TCu 380A	Risco de exacerbação não significativo: 0,92/0,90/0,87, respectivamente
Chopra et al. (2002) ¹⁹ (B)	Caso controle (B)	Identificar fatores associados entre trombose e aPL+	157	Não especificado	ACO	Trombose em geral: 1,52 (IC95% 0,60–3,88); T. venosa: 1,0 (IC95% 0,3–3,3); T. arterial: 1,8 (IC95% 0,6–5,3)

TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda; IAM: infarto agudo do miocárdio; POP: pílula oral de progesterona; ACO: anticoncepcional oral combinado; NL: Nefrite Lupica; CMA: clormadinona; ACP: acetato de ciproterona; LNG: levonorgestrel.

O estrogênio pode potencializar a atividade fagocítica e as células apresentadoras de antígeno de macrófagos, maturar células T-helper e ativar células policlonais. O estrogênio desloca o equilíbrio da produção de citocinas Th1/Th2, em direção a este último, e, como o LES é predominantemente uma doença mediada por citocina Th2, teoricamente, está propenso a agravamento da doença, condições que preocupam os médicos responsáveis por essas pacientes²⁴ (D).

Dois ensaios clínicos randomizados mostraram boa evidência de que a atividade da doença não foi agravada, mesmo em mulheres com LES ativo, inativo ou estável fazendo uso de contraceptivos orais combinados ou pílulas só com progestagênio^{18,19} (A,B).

Em relação às pacientes com LES que possuem aPL+, deve-se ter maior atenção, pois apresentam maior risco de eventos trombóticos e morbidade na gestação²³ (D). Três dos estudos analisados confirmaram este aumento de eventos tromboembólicos em mulheres com aPL+^{14,15,19} (A,B,B).

Nos três ensaios clínicos randomizados foram relatados eventos tromboembólicos como eventos adversos graves: quatro mulheres tiveram um evento trombótico durante o uso de ACO, duas mulheres desenvolveram trombose durante o uso de pílula somente de progestagênio, enquanto a trombose ocorreu em três mulheres que tomaram placebo. No estudo de Petri et al.¹⁷ (A), foram excluídas as mulheres com títulos moderados ou altos de anticorpos antifosfolípidos (mais de 40–50 unidades de IgG, IgM, IgA anticorpos anticardiolipina, ou qualquer positividade de lúpus anticoagulante), cinco eventos trombóticos foram relatados, mas esses resultados não foram analisados pois o anticorpo antifosfolípide estava em baixos níveis. No estudo de Sanchez-Guerrero et al.¹⁸ (A), todos os quatro casos de trombose ocorreram em mulheres com presença de anticorpos antifosfolípidos. Com base nos resultados apresentados, percebe-se que portadoras de LES apresentam maior risco de evento tromboembólico que a população geral, sendo que as com aPL+ tem essa chance ainda mais aumentada. O que não se sabe ao certo é o papel que a contracepção hormonal pode ter em alterar esse risco²⁵ (A).

Pílulas anticoncepcionais contendo etinilestradiol podem aumentar tanto a gravidade como a incidência da doença, tendo assim seu uso discutível, não por questões reprodutivas, mas pela possível influência do estrogênio no LES^{14,26} (A,D). Os anticoncepcionais que contêm estrogênio são considerados fatores etiológicos, sendo associados a exacerbações com gravidade variável e eventos trombóticos² (D).

As evidências disponíveis indicam que muitas mulheres com LES podem ser consideradas boas candidatas para a maioria dos métodos contraceptivos, mesmo os contraceptivos hormonais. Além disso, as pacientes com LES são mais propensas a apresentar

certas condições médicas coexistentes, tais como trombocitopenia grave, aterosclerose, hipertensão e trombose venosa, o que pode tornar certos contraceptivos menos aconselháveis, para mulheres com essas condições²⁵ (A).

São necessários mais estudos incluindo outros métodos anticoncepcionais além dos contraceptivos orais em mulheres com LES, bem como outros estudos que examinam os resultados de atividade não relacionados à doença. Em particular, informações adicionais relativas à modificação do risco de tromboembolismo venoso (TEV) em mulheres com LES, utilizando métodos hormonais combinados. No geral, os benefícios da contracepção para muitas mulheres com LES provavelmente superam os riscos de uma gravidez indesejada²⁵ (A).

O uso dos anticoncepcionais só de progestagênios (AP) possui grande utilidade nas portadoras de trombocitopenia severa, já que essa condição aumenta o risco de sangramentos. Portanto, os AP podem ser úteis no tratamento de menorragia nestas mulheres. Contudo, devido ao maior fluxo e mais irregularidade menstrual observados no início do uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) e de sua permanência por 11 a 13 semanas após sua administração, o início deste método nessas mulheres deve ser recomendado com cautela²⁰ (D).

A diminuição da densidade mineral é motivo de preocupação entre mulheres com LES, pelo risco aumentado de osteopenia devido à doença e ao uso de corticosteróides. Suplementação de cálcio e vitamina D é prudente para adolescentes com lúpus que utilizam AMPD. Menstruação irregular e ganho de peso também são frequentes com o uso, facilitando a não adesão. O implante liberador de etonogestrel, possui eficácia de até três anos, sendo rapidamente reversível. Pode levar a irregularidade menstrual, mas ao contrário do AMPD não parece ter efeito negativo sobre a densidade⁶ (D).

A colocação do DIU medicado com levonorgestrel (SIU-LNG) pode ajudar a reduzir o sangramento da trombocitopenia. Sua indicação deve ser avaliada de acordo com a gravidade da trombocitopenia e de suas manifestações clínicas. Mulheres com trombocitopenia muito severa, com consequente risco de sangramento espontâneo devem consultar um especialista e se submeter a tratamento antes da inserção do DIU de cobre²⁰ (D). No caso dos métodos de barreira, mulheres portadoras de condições que façam com que a gravidez seja um risco inaceitável devem ser informadas de que os métodos de barreira podem não ser adequados para aquelas que não consigam usá-los consistente e corretamente devido aos seus altos índices de falha em uso normal²⁰ (D).

Estudos demonstraram que a terapia imunossupressora com corticosteróides e drogas citotóxicas obtiveram pouco ou

nenhum benefício nas pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolípido (SAF). Os níveis de anticorpos anticardiolipina (aCL) se apresentaram resistentes à terapia imunossupressora, e há pouca evidência de que drogas imunossupressoras alterem o curso do estado de hipercoagulabilidade²⁷ (C). Apesar disso, alguns pesquisadores consideram a possibilidade de uso da terapia imunossupressora em pacientes que não respondem à terapia antitrombótica ou com SAF catastrófica²⁸ (D).

A contracepção hormonal parece segura para as pacientes com LES inativo ou ativo, porém estável, que não possuem aPL. Deve-se rastrear as mulheres portadoras de LES para estes anticorpos, antes do início de um método hormonal. A drospirenona pode predispor o desenvolvimento de hipercalemia e pacientes com insuficiência renal devem ser monitoradas quando em uso deste ACO²⁹ (D).

Para pacientes com LES ativo, métodos de barreira ou contraceptivos somente de progestagênio são opções viáveis.

O uso de acetato de medroxiprogesterona em pacientes recebendo corticoesteróides pode ser problemático, em função do aumento do risco de perda óssea adicional³⁰ (D).

Conclusão

Os contraceptivos somente de progestagênios (via oral e SIU-LNG) são cada vez mais empregados por não aumentarem o risco de trombose, principalmente em pacientes que necessitam de anticoagulação e se beneficiam da redução do sangramento menstrual. Os métodos hormonais não devem ser utilizados em pacientes com anticorpo antifosfolípido positivo, sendo recomendado o DIU de cobre como contraceptivo, visando evitar complicações tromboembólicas futuras. Ressalta-se a importância de rastrear a presença desses anticorpos, antes de iniciar a contracepção na paciente lúpica.

Leituras suplementares

1. Foocharoen C, Nanagara R, Salang L, Suwannaroj S, Mahakkanukrauh A. Pregnancy and disease outcome in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a study at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(2):167-74.
2. Duarte C, Inês L. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus: what should we advise to our patients? *Acta Reumatol Port*. 2010;35(2):133-40.
3. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257-68.
4. Molokhia M, McKeigue P. Risk for rheumatic disease in relation to ethnicity and admixture. *Arthritis Res*. 2000;2(2):115-25.
5. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2092-94.
6. Teshler MS, Whitaker A, Gilliam M, Wagner-Weiner L, Onel KB. Contraception for adolescents with lupus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:10.
7. Cravioto MDC, Durand-Carbajal M, Sánchez-Guerrero J. Contraception in women with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin*. 2009;61(2):150-9; discussion 159-60.
8. Tincani A, Nuzzo M, Lojaco A, Cattalini M, Meini A. Contraception in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):600-5.
9. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, Schmajuk G, Gillis JZ, Chakravarty E, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: a gap in health care quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):358-65.
10. Kaufman M. Pregnant adolescents and youth with systemic lupus erythematosus: can new data inform our approach to young women with SLE? *J Rheumatol*. 2008;35(7):1240-1.
11. Culwell KR, Curtis KM. Contraception for women with systemic lupus erythematosus. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013;39(1):9-11.
12. Cravioto MD, Jiménez-Santana L, Mayorga J, Seuc AH. Side effects unrelated to disease activity and acceptability of highly effective contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, clinical trial. *Contraception*. 2014;90(2):147-53.
13. Kittisiam T, Werawatakul Y, Nanagara R, Wantha O. Low prevalence of contraceptive counseling at Srinagarind hospital, Thailand among women of reproductive age with systemic lupus erythematosus. *Reprod Health*. 2013;10:21.
14. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, Frances C, Lévy DP, Galicier L, et al. Pregnant progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception*. 2011;83(3):229-37.
15. Choojitarom K, Verasertniyom O, Totemchokchayakarn K, Nantiruj K, Sumethkul V, Janwityanujit S. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol*. 2008;27(3):345-51.
16. Whitelaw DA, Jessop SJ. Major flares in women with SLE on combined oral contraception. *Clin Rheumatol*. 2007;26(12):2163-5.
17. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2550-8.
18. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353:2539-49.
19. Chopra N, Koren S, Greer WL, Fortin PR, Rauch J, Fortin I, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2002;29(8):1683-8.
20. World Health Organization (WHO). Medical Eligibility for Contraceptive Use (4th edn). 2010. [cited 2014 Jul 5]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf>
21. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Helve T, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):375-80.
22. Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(3):373-85.
23. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojaco A, Motta M, Tincani A. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):197-208.
24. Li RH, Gebbie AE, Wong RW, Ng EH, Glasier AF, Ho PC. The use of sex hormones in women with rheumatological diseases. *Hong Kong Med J*. 2011;17(6):487-91.
25. Culwell KR, Curtis KM, Cravioto MC. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):341-53.
26. Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J. Contraception in systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*. 2008;130(1):15-6.
27. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:355-77.
28. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic anti-phospholipid syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3320-7.
29. Herndon EJ, Ziemann M. New contraceptive options. *Am Fam Physician*. 2004;69(4):853-60.
30. Sammaritano LR. Therapy insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(5):273-81; quiz 305-6.

Obesidade e Pré-Eclâmpsia

Obesity and Pre-eclampsia

Lorena de Oliveira Macedo¹
Denise Leite Maia Monteiro²
Bárbara Garcia Mendes³

Palavras-chave

Obesidade
Gravidez
Pré-eclâmpsia

Keywords

Obesity
Pregnancy
Pre-eclampsia

Resumo

A obesidade vem crescendo rapidamente e representa desafios na saúde pública. O aumento do número de gestantes obesas tem sido associado à maior chance de desenvolver complicações perinatais, entre elas a pré-eclâmpsia (PE). A pré-eclâmpsia é caracterizada pelo aparecimento de hipertensão arterial e proteinúria, que se desenvolvem depois de 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas ou sobreposta à hipertensão arterial pré-existente. O objetivo do estudo foi avaliar, por meio de revisão sistematizada, os dados da literatura referentes à inter-relação da PE com a obesidade, a relação do índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional e o ganho de peso excessivo com a gravidade da doença e a existência de fatores preditores. Foi realizada ampla pesquisa na literatura nacional e internacional, procurando identificar e extrair informações, utilizando a seguinte estratégia de busca: ((“Obesity”[Mesh]) AND “Pregnancy”[Mesh]) AND “Preeclampsia”[Mesh]. Dos artigos selecionados, foram identificados nove estudos sobre implicações da obesidade em gestantes. Quanto maior o IMC pré-gestacional e o ganho de peso durante a gravidez, maior a chance de desenvolver pré-eclâmpsia, especialmente, na forma grave. O fator de crescimento placentário (PIGF) parece ser bom preditor da PE no segundo trimestre, podendo ser usado como método de rastreio nas gestantes obesas.

Abstract

Obesity has grown representing challenges to the public health system. The increase of obese gestations has been associated with the higher chances of perinatal complications, amongst which is pre-eclampsia. Pre-eclampsia is characterized by the appearance of arterial hypertension and proteinuria, both developing after 20 weeks of gestation in women that were prior to gestation or whose pre-existing hypertension becomes superimposed. The objective was to evaluate, by systematic review, the interrelationship between preeclampsia and obesity, assessing the pre-gestation body mass index (BMI) in relation to the excessive weight gain following the onset of gestation and the severity of the illness and its predictive factors. Ample research on the national and international literature was performed in order to identify and extract information using the following search strategy (“Obesity”[Mesh]) AND “Pregnancy”[Mesh]) AND “Pre-eclampsia”[Mesh]. From the articles selected, nine studies were identified concerning the implications of obesity on pregnancy. The higher pre-pregnancy BMI and weight gain during pregnancy, the bigger are the chance of developing pre-eclampsia, specially in severe form. The maternal serum placental growth factor (PIGF) is a good predictor for PE in the second trimester, and may be used as a tracking method in obese pregnant women.

Estudo realizado no Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) – Teresópolis (RJ), Brasil.

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Teresópolis (RJ), Brasil.

²Professor Titular do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO – Teresópolis (RJ), Brasil; Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Discente do Curso de Graduação em Letras e Convidada na Pesquisa PROATEC/UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Lorena de Oliveira Macedo – Rua Hildegardo de Noronha, 1514, apto 101 – CEP: 25961-260 – Alto – Teresópolis (RJ), Brasil – E-mail: lorenamacedo27@gmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A obesidade é uma epidemia que vem crescendo rapidamente e representa um dos principais desafios da saúde pública neste século. Os maus hábitos diários, como alimentação inadequada, sedentarismo e vida moderna em frente à televisão e computadores, vêm contribuindo de forma importante para este crescimento.

O método utilizado para classificar o excesso de peso e os diferentes graus de obesidade é o índice de massa corporal (IMC), que é o resultado do cálculo entre o peso corporal dividido pela altura ao quadrado. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera obesidade quando o $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ e a divide em três classes: obesidade grau I (de $30,0\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$), obesidade grau II ($35,0\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade mórbida ($40\text{--}49 \text{ kg/m}^2$). Com o crescimento da obesidade mórbida, tornou-se necessário acrescentar duas novas categorias: superobesos ($50\text{--}59,9 \text{ kg/m}^2$) e supersuperobesos ($\geq 60 \text{ kg/m}^2$)¹ (D).

O aumento da obesidade na população tem acarretado maior prevalência de gestantes obesas. A obesidade na gravidez tem sido associada a mais risco de desenvolver complicações como abortamento espontâneo, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, macrossomia fetal, aumento da taxa de parto cesáreo e de complicações da ferida operatória pós-cesárea² (D).

A pré-eclâmpsia (PE) é uma desordem multifuncional de causa desconhecida, exclusiva da gestação humana. É uma resposta vascular anormal à placentação levando ao aumento da resistência vascular periférica e à agregação plaquetária³ (B). É caracterizada pelo aparecimento de hipertensão arterial e proteinúria, que se desenvolvem depois de 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas ou sobreposta à hipertensão pré-existente. Apesar de não existir consenso em relação ao conceito nem às formas de PE, a PE leve é definida como pressão arterial $\geq 140 \times 90 \text{ mmHg}$ em duas ocasiões diferentes com intervalo de quatro horas e proteinúria $> 300 \text{ mg}/24 \text{ horas}$. PE grave é definida como hipertensão grave ($PA > 160 \times 110 \text{ mmHg}$ e proteinúria $\geq 2,0 \text{ g}$ de proteína em urina de 24 horas^{4,5} (D).

O objetivo do estudo foi avaliar, por meio de revisão sistematizada, os dados da literatura referentes à inter-relação da PE com a obesidade, a relação do IMC pré-gestacional e o ganho de peso excessivo com a gravidade da doença e a existência de fatores preditores.

Métodos

Foi realizada ampla pesquisa na literatura médica procurando identificar e extrair informações da literatura nacional e internacional entre os dias 15 e 22 de agosto de 2014. Esta revisão crítica

utilizou como base de dados: Medline (por meio do PubMed), LILACS, Scielo e Google Acadêmico, abrangendo publicações nos últimos cinco anos.

Para identificação de publicações no PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: ((“*Obesity*”[Mesh]) AND “*Pregnancy*”[Mesh]) AND “*Preeclampsia*”[Mesh], sendo encontrados 86 artigos. Para pesquisa realizada nas demais bases foram utilizados os termos “*obesity*”, “*pregnancy*”, “*preeclampsia*”, “obesidade” e “gravidez”, encontrando-se mais quatro artigos, após excluir os artigos em duplicidade. Dois revisores selecionaram 14 artigos para desenvolver o estudo, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos (Tabela 1). Destes, três precisaram ser excluídos por não ter sido possível acesso ao texto completo. Ainda foram incluídas nove publicações, sendo um livro-texto para auxiliar na confecção da introdução e discussão. A pesquisa foi finalizada com 20 referências bibliográficas.

O detalhamento da forma de seleção dos artigos utilizados na confecção deste estudo encontra-se na Figura 1.

Para a classificação dos trabalhos citados na revisão, utilizou-se a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira (Figura 2).

Resultados

Ao total, 11 artigos foram selecionados para este estudo. Desses, dois artigos eram de revisão sistemática e/ou meta-análise e foram usados na discussão. Para a análise dos resultados desta revisão, utilizamos nove artigos, por satisfazerem os critérios de inclusão, sendo sete estudos de coorte e dois de corte transversal. A descrição do desenho de cada estudo e as implicações da obesidade nas gestantes estão detalhadas na Tabela 2.

Obesidade versus pré-eclâmpsia

Encontramos quatro artigos que relacionavam a obesidade com a PE. Mbah et al.¹¹ relacionaram o maior IMC pré-gestacional

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão sobre obesidade e suas implicações na pré-eclâmpsia

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos publicados nos últimos 5 anos.	Estudos que incluam gestantes não obesas.
Foco em mulheres grávidas obesas	Estudos que relacionem outras complicações gestacionais que não a pré-eclâmpsia.
Estudos que relacionem pré-eclâmpsia com obesidade.	Estudos em idiomas de difícil compreensão.
Estudos em português, inglês, espanhol e francês.	

com maior chance de desenvolver a PE antes de 34 semanas. ($p < 0,01$)¹¹ (B). Aliyu et al.¹³ estudaram a obesidade em jovens e concluíram que elas apresentam chance quatro vezes maior de ter PE (aOR=3,79; IC95% 3,15–4,55)¹³ (B). Já Sohlberg et al.¹⁰ observaram que a altura menor que 1,64 m apresenta mais risco de desenvolver PE, principalmente, a forma precoce (antes de 32 semanas)¹⁰ (B). Eles também relacionaram a incidência de PE com o grau do IMC (obesidade classe II-III apresenta quatro vezes mais risco de PE). Alexandra et al.⁹ também observaram que as superobesas são mais propensas a PE, o que corrobora os achados de Sohlberg et al.¹¹ (C).

IMC versus complicações perinatais

Analisamos três artigos que relacionavam o IMC com o risco da gestante em ter alguma complicação perinatal. Bonesse et al.⁶ concluíram que as supersuperobesas (IMC > 50 kg/m²) tem mais risco para complicações como: Diabetes mellitus gestacional (DMG), PE, cesariana e macrosomia fetal⁶ (B). O estudo de Marshal et al.¹² também concluiu que superobesas apresentam mais chance de PE, macrosomia e cesariana¹² (B). Crane et al.³ compararam gestantes obesas com gestantes de peso normal e concluíram que as obesas tinham mais chance de hipertensão, DMG e distócia de ombros³ (B).

A superobesidade está relacionada a maiores índices de adiponectina, leptina o que implicaria em maior chance de PE. Quanto maior o IMC e o ganho de peso durante a gestação, maiores são as chances de desenvolverem complicações perinatais⁸ (C).

O valor de fator de crescimento placentário (PIGF) menor que 144 no início da gestação demonstra maior chance de desenvolver PE no decorrer da gravidez. Tanto as pacientes jovens (13–24 anos) obesas quanto às com altura < 1,64 m apresentam mais risco de desenvolver PE do que o restante das mulheres¹⁰ (B).

Discussão

A obesidade é uma preocupação cada vez maior no mundo, pois seus índices vertiginosos têm evoluído para uma pandemia. Esse aumento

Figura 2 - Grau de recomendação e força de evidência

A	Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (Metanálises ou ensaios clínicos randomizados)
B	Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle)
C	Relatos ou séries de casos (estudos não controlados)
D	Opinião desprovida de opinião crítica, baseadas em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

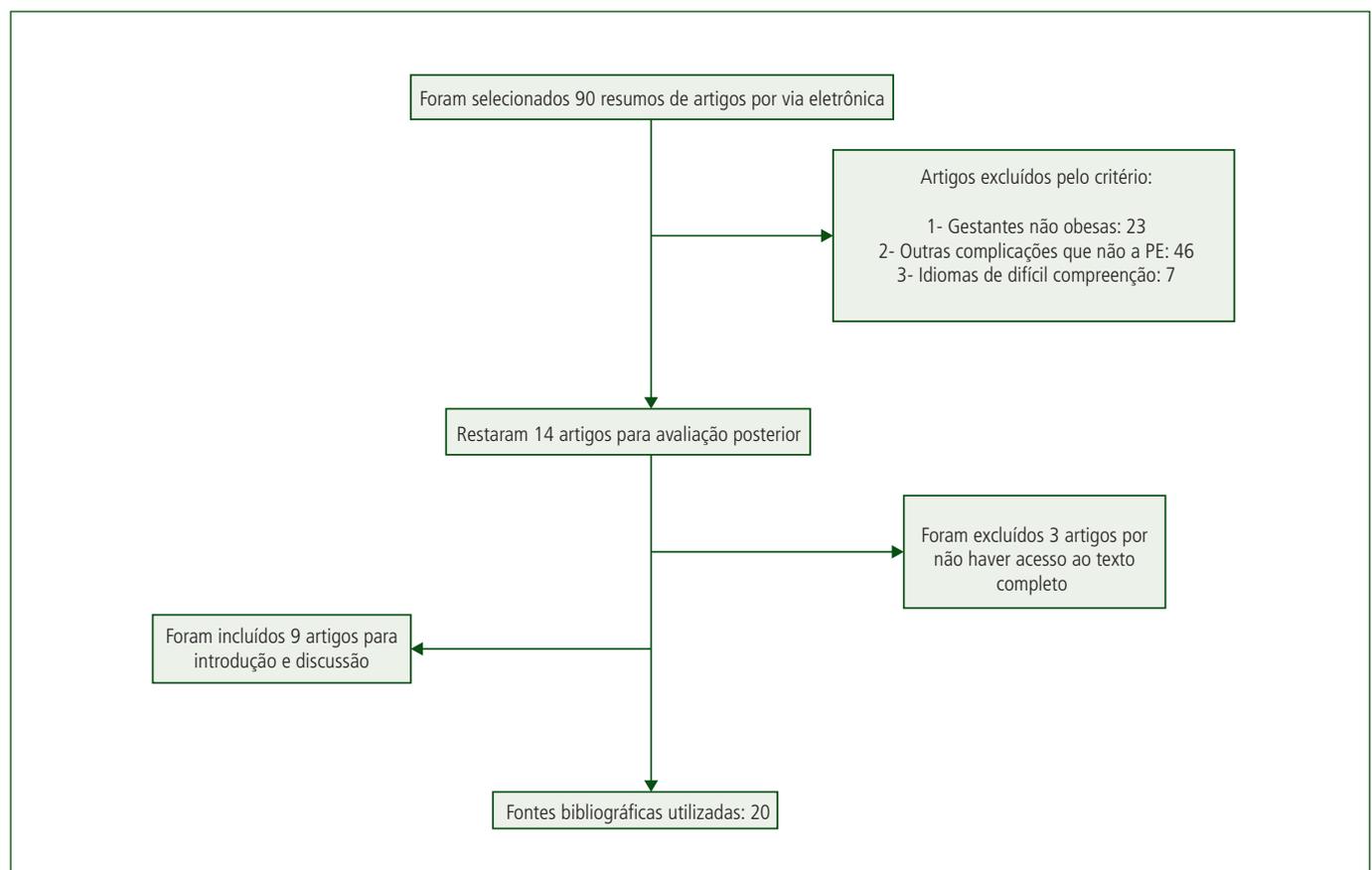


Figura 1 - Fluxograma de busca de referências

tem sido atribuído à mudança alimentar e ao sedentarismo. Estima-se que aproximadamente 60% das mulheres em idade fértil no Brasil estão acima do peso. Consequentemente, o número de gestantes obesas também apresenta tendência de crescimento.

A obesidade em mulheres grávidas pode causar pré-eclâmpsia por dois mecanismos. Em indivíduos obesos, adipócitos hipertróficos e células estromais dentro do tecido adiposo aumentam a resposta inflamatória sistêmica¹⁴ (B). Isto conduz à liberação de proteínas inflamatórias tais como a proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) para a circulação materna. Estes mediadores inflamatórios poderiam alterar a função das células endoteliais e levar ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia¹⁵ (D).

O aumento do tecido adiposo em indivíduos obesos também pode ter influência sobre a função hepática, o que pode resultar em aumento dos níveis de ácidos graxos livres e espécies reativas de oxigênio, bem como a redução da concentração sanguínea de antioxidantes, possivelmente, devido ao aumento do consumo das espécies reativas de oxigênio¹⁶ (C). As alterações acima podem produzir estresse oxidativo ao nível da placenta, que conduz o excesso de produção de citocinas, como o TNF- α e interleucina-1, capazes de produzir a ativação da célula endotelial e a disfunção, eventualmente, causar a pré-eclâmpsia.

A obesidade, por si só, aumenta os riscos de complicações obstétricas como pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, diabetes, parto pré-termo, aumento da taxa de cesárea, macrosomia, hemorragia pós-parto, infecção da ferida operatória e aumento

do risco de morte fetal e neonatal. Dentre essas complicações, a que tem a maior chance de se desenvolver é a pré-eclâmpsia³ (B).

Em relação à PE, o estudo de Alexandra et al.⁹ concluiu que a taxa de PE é proporcional ao grau de obesidade. Gestantes de peso normal apresentaram taxa de PE de 3,3% e obesas com IMC grau I, em 7,7%, enquanto nos graus II, III e IV foi respectivamente 9,5, 10,9 e 13,4%⁹ (C). Mbah et al.,¹¹ também verificaram que mães obesas tinham quase três vezes mais chances de desenvolver pré-eclâmpsia do que mulheres com IMC normal. Com o aumento do IMC, houve elevação gradual e progressiva na incidência de PE¹¹ (B). Sohlberg et al.¹⁰ observaram que estar acima do peso ou obesa é um fator de risco conhecido para PE e o risco se eleva conforme a intensidade do IMC. Em virtude do tamanho amostral desses estudos e da forma criteriosa de condução, esta relação parece estar bem estabelecida¹⁰ (B). Desta forma, as gestantes superobesas são as que têm o maior risco de desenvolver PE.

O ganho de peso excessivo durante a gravidez é outro fator que aumenta o risco de desenvolver a pré-eclâmpsia. Mulheres previamente obesas com ganho de peso elevado durante a gravidez têm quatro vezes mais chance de desenvolver a PE do que uma obesa com ganho moderado¹¹ (B). Esta informação precisa ser confirmada por novas pesquisas, pois o estudo do Mbah et al.¹¹ foi o único que relacionou o excesso do ganho de peso durante a gestação com o risco de ter PE.

Ruifrok et al.¹⁷ realizaram uma meta-análise de 23 ensaios clínicos randomizados (4.990 mulheres) e não encontraram diferença significativa entre a redução do ganho de peso gestacional

Tabela 2 - Distribuição das implicações da obesidade em gestantes

Autor/Ano	Desenho de estudo	Amostra	Fator estudado	Efeitos maternos
Bonnesen et al. (2013) ⁶	Coorte (B)	206.452	IMC > 50 kg/m ² x complicações perinatais	IMC > 50 kg/m ² : >risco DMG, PE, cesariana, macrosomia fetal
Crane et al. (2013) ³	Coorte (B)	22.594	Complicações perinatais em superobesas x IMC normal	Hipertensão (19,7 x 4,8%) (aOR=1,56; IC95% 1,33–1,82), DMG (21,1 x 1,5%) (aOR=2,04; IC95% 1,74–2,38), Distócia de ombros (7,1 x 1,4%) (aOR=1,51; IC95% 1,05–2,19)
Ghosh et al. (2013) ⁷	Coorte (B)	1.678	PIGF 20-22 s como preditor de PE em obesas	PIGF < 144: >chance de PE em pacientes sobrepeso/obesas (OR=7,64; IC95% 5,34–10,12); p < 0,001
Masuyawa et al. (2012) ⁸	Corte transversal (C)	112	Adiponectina x Leptina x PE	Aumento de adiponectina e leptina em mulheres com PE
Alexandra et al. (2011) ⁹	Corte transversal (C)	18.752	IMC x Complicações	Superobesas mais propensas a desenvolver PE
Sohlberg et al. (2011) ¹⁰	Coorte (B)	503.179	Altura x IMC x PE IMC x grau de PE	Gestantes < 1,64m: >risco de desenvolver todos os tipos de PE principalmente < 32 s (OR=1,3; IC95% 1,2–1,5). Obesidade classe II-III: >4x risco de PE (aOR=4,0; IC95% 3,7–4,4)
Mbah et al. (2010) ¹¹	Coorte (B)	854.085	IMC x PE	>IMC pré-gestacional: >chance de PE antes de 34 sem. Peso normal (PE: 3,3%); Obesas (PE: 8,7%); Superobesas (PE: 13,4%); p < 0,01
Marshall et al. (2012) ¹²	Coorte (B)	64.272	IMC x complicações perinatais	Superobesas: >PE (aRR=1,7; IC95% 1,4–2,1), macrosomia (aRR=1,8; IC95% 1,3–2,5) e cesariana (aRR=1,8; IC95% 1,5–2,1)
Aliyu et al. (2010) ¹³	Coorte (B)	290.807	População jovem (13-24 anos) - IMC x PE	Prevalência de PE na população=5% PE 4x> em adolescentes e jovens obesas - aOR=3,79; IC95% 3,15–4,55

PE: Pré-Eclâmpsia; IMC: índice de massa corporal; aOR: razão de chance ajustada; aRR: risco relativo ajustado; DMG: Diabetes mellitus gestacional; PIGF: fator de crescimento placentário.

por intervenções no estilo de vida na gravidez e a redução da incidência de PE, DMG e indução do trabalho de parto. Provavelmente, o efeito benéfico das intervenções no estilo de vida sobre os desfechos gestacionais é devido a efeito independente da redução do ganho de peso durante a gestação¹⁷ (A).

Ghosh et al.⁷, ao analisarem vários estudos que discutiam o valor do PIGF como preditor da PE e a melhor época para dosá-lo (primeiro ou segundo trimestre da gestação), concluíram que o valor do PIGF séricos durante 20 a 22 semanas de gestação pode ser um marcador eficaz para prever a ocorrência de pré-eclâmpsia precoce em gestantes com sobrepeso/obesidade. Quanto menor o nível de PIGF entre 20 a 22 semanas de gestação, mais precoce a PE se inicia e mais grave será a evolução da doença. O PIGF é um marcador de PE independente do peso, mas foi observado maior associação em mulheres grávidas obesas (OR=7,64; IC95% 5,34–10,12; p=0,000) em comparação com as mulheres com peso normal (OR=2,95; IC95% 1,74–4,26; p=0,007). A diferença desta associação foi estatisticamente significativa^{7,18,19} (B,C,B).

Na obesidade, há liberação de mediadores inflamatórios e aumento de ácidos graxos livres, levando ao estresse oxidativo, que é o principal fator envolvido no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, este será muito maior nas grávidas obesas em comparação com as de peso normal. O estresse oxidativo ao nível de placenta estimula o aumento da secreção de sFlt-1, que, por sua vez, reduz os níveis de soro de PIGF⁷ (B).

Os níveis de plasma *brain natriuretic peptide* (BNP), adiponectina, e leptina em pacientes com pré-eclâmpsia foram significativamente maiores do que os de mulheres com gestações normais⁸ (C). Mais estudos são necessários para identificar a associação entre esses hormônios e a PE em obesas, pois só foi encontrado um único estudo sobre o assunto e com tamanho amostral de apenas 112 gestantes. A expressão de adiponectina pelo RNA foi aumentada

nos tecidos adiposos omentais de pacientes com pré-eclâmpsia e obesas em comparação com as mulheres grávidas saudáveis e com peso normal. O nível de BNP foi diminuído, mas não de forma significativa. Estes achados sugerem que pode haver diferentes níveis de resposta ao BNP elevado para a produção de adiponectina. Observamos, também, que o HOMA-IR em pacientes com pré-eclâmpsia e excesso de peso foi significativamente maior do que em pacientes com PE e peso normal. A pobre resposta ao BNP e a alta produção de adiponectina em pacientes obesas com pré-eclâmpsia podem aumentar a resistência à insulina, o que resulta em maior disfunção endotelial⁸ (C).

Salihu et al.²⁰ também encontraram associação entre a obesidade e a PE, citando vários biomarcadores que, potencialmente, explicam o caminho mecanicista nesta relação sendo identificadas, leptina e adiponectina, matriz metaloproteínases (MMP), proteína C-reativa (PCR), e globulina de ligação do hormônio sexual (SHBG). No entanto, a exata etiologia e a natureza dessa associação ainda não foi totalmente elucidada²⁰ (A).

Conclusão

Neste trabalho, concluímos que quanto maior o IMC pré-gestacional e o ganho de peso durante a gravidez maior a chance de desenvolver pré-eclâmpsia, especialmente, na forma grave. O PIGF parece ser um bom preditor da PE no segundo trimestre, podendo ser usado como método de rastreio nas gestantes obesas.

Por esses motivos, é importante adequada assistência pré-natal, incluindo o aconselhamento das gestantes obesas em relação à alimentação e exercícios físicos para evitar o ganho de peso exagerado durante a gestação. Ainda, deve-se promover orientação às mulheres obesas antes de engravidarem, a fim de tentar reduzir o IMC pré-gestacional, como forma de minimizar o risco de pré-eclâmpsia.

Leituras suplementares

1. Renquist K. Obesity classification. *Obes Surg.* 1997;7(6):523.
2. Jesús GR, Jesús NR, Santos FC, Oliveira CS, Levy RA, Pôrto LCMS, et al. Fatores angiogênicos e antiangiogênicos na fisiopatologia da pré-eclâmpsia e seu uso na prática obstétrica atual. *Revista HUPE.* 2014;13(3):25-31. doi:10.12957/rhupe.2014.12134.
3. Crane JM, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Maternal and perinatal outcomes of extreme obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(7):606-11.
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclâmpsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785-99.
5. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Hypertensive disorders in pregnancy. In: *Obstetria de Williams.* 23.ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p.706-56.
6. Bonnesen B, Secher NJ, Møller LK, Rasmussen S, Andreassen KR, Renault K. Pregnancy outcomes in a cohort of women with a preconception body mass index >50 kg/m². *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(9):1111-4. doi:10.1111/aogs.12174.
7. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum placental growth factor as a predictor of early onset preeclâmpsia in overweight/obese pregnant women. *J Am Soc Hypertens.* 2013;7(2):137-48. doi:10.1016/j.jash.2012.12.006.
8. Masuyama H, Nobumoto E, Inoue S, Hiramatsu Y. Potential interaction of brain natriuretic peptide with hyperadiponectinemia in preeclâmpsia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302(6):E687-93. doi:10.1152/ajpendo.00548.2011.
9. Alexandra P, Vassiliou B, Alexandra V, George K, Vassiliki L, Chryssa B. Population-based trends of pregnancy outcome in obese mothers: what has changed over 15 years. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(9):1861-5. doi:10.1038/oby.2010.317.
10. Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, Wikström AK. Maternal body mass index, height, and risks of preeclâmpsia. *Am J Hypertens.* 2012;25(1):120-5. doi:10.1038/ajh.2011.175.

11. Mbah AK, Kornosky JL, Kristensen S, August EM, Alio AP, Marty PJ, et al. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia. *BJOG*. 2010;117(8):997-1004. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02593.x.
12. Marshall NE, Guild C, Cheng YW, Caughey AB, Halloran DR. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(5):417.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.037.
13. Aliyu MH, Luke S, Kristensen S, Alio AP, Salihu HM. Joint effect of obesity and teenage pregnancy on the risk of preeclampsia: a population-based study. *J Adolesc Health*. 2010;46(1):77-82. doi: 10.1016/j.jadohealth.2009.06.006.
14. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 1):757-62.
15. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, Schauer PR. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg*. 2004;14(5):589-600.
16. Wallström P, Wirfält E, Lahmann PH, Gullberg B, Janzon L, Berglund G. Serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol are associated with diet, smoking, and general and central adiposity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(4):777-85.
17. Ruifrok AE, van Poppel MN, van Wely M, Rogozinska E, Khan KS, de Groot CJ, et al. Association between weight gain during pregnancy and pregnancy outcomes after dietary and lifestyle interventions: a meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2014;31(5):353-64. doi: 10.1055/s-0033-1352484.
18. Unal ER, Robinson CJ, Johnson DD, Chang EY. Second-trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):211.e1-4.
19. De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(8):837-42. doi: 10.1080/00016340802253759.
20. Salihu HM, De La Cruz C, Rahman S, August EM. Does maternal obesity cause preeclampsia? A systematic review of the evidence. *Minerva Ginecol*. 2012;64(4):259-80.

Disfunção endotelial como um link fisiopatológico entre pré-eclâmpsia e diabetes *mellitus* gestacional

Endothelial dysfunction as a pathophysiological link between pre-eclampsia and gestational *mellitus* diabetes

Satomi Shikanai¹
Joana Carolina de Resende Paula¹
Henrique Vítor Leite²
Antônio Carlos Vieira Cabral³
Augusto Henriques Fulgêncio Brandão⁴

Palavras-chave

Endotélio vascular
Diabetes gestacional
Pré-eclâmpsia

Keywords

Endothelium, vascular
Diabetes, gestational
Pre-eclampsia

Resumo

A adaptação fisiológica do organismo materno à gestação inclui principalmente a vasodilatação sistêmica e o aumento do volume sanguíneo para um adequado fluxo sanguíneo placentário. Alterações nesse processo causam o desenvolvimento de doenças potencialmente graves, como a pré-eclâmpsia e o diabetes gestacional. Apesar de serem diferentes entre si, vários estudos vêm apontando uma alteração em comum, que é a base do desenvolvimento das duas doenças: a lesão endotelial. Há diferenças na forma como essa lesão é desencadeada, mas os produtos liberados a partir dessa alteração promovem vasoconstrição sanguínea e levam à piora da lesão endotelial e do quadro clínico, atuando assim como uma reação em cadeia. São mostrados nesse estudo as alterações sofridas no endotélio, o ponto de convergência na fisiopatologia da pré-eclâmpsia e do diabetes gestacional, e as várias formas de avaliação clínica dessa lesão, que podem ser usados para detecção precoce dessas doenças e melhor manejo do seu desenvolvimento.

Abstract

The physiological adaptation of the maternal organism to pregnancy mainly includes systemic vasodilation and increased blood volume allowing a suitable placental blood flow. Changes in this process may lead to the development of potentially serious diseases, such as pre-eclampsia and gestational diabetes. Although they are different from each other, a variety of studies points out a common event which is the base of development of two diseases: the endothelial injury. There are differences in how this injury is unleashed, but the products released from this lesion promote vasoconstriction and worse of clinical manifestations, acting just like a chain reaction. This study aims to discuss the changes suffered in the endothelium, the most likely point of convergence in the pathophysiology of pre-eclampsia and gestational diabetes, as well as the various forms of clinical assessment of endothelial dysfunction, potential markers of the clinical onset of these gestational diseases.

Estudo realizado no Centro de Medicina Fetal da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴Professor Convidado do Programa de Pós-graduação em Perinatologia; Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

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

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A gestação é caracterizada por diversas adaptações fisiológicas. Qualquer dificuldade nesse processo pode resultar em desfecho perinatal desfavorável. Alterações no endotélio da gestante proporcionam importantes mudanças adaptativas que permitem vasodilatação sistêmica, aumento no volume sanguíneo e aumento da perfusão tecidual. A pré-eclâmpsia (PE) e o diabetes *melittus* gestacional (DMG) são patologias específicas da gestação em que essas adaptações ocorrem de forma irregular. Tais afecções são muito incidentes e responsáveis por uma grande morbimortalidade materna e fetal¹ (C). O endotélio é ativado ou lesado diante de condições como hipertensão, cardiopatias e doenças metabólicas, como o diabetes *melittus*, e reumatológicas²⁻⁴ (C). A injúria endotelial é considerada ponto determinante na fisiopatologia de diversas doenças que acometem a gestação. Em pacientes com PE, uma resposta inflamatória se inicia em razão da invasão trofoblástica deficiente capaz de lesar sistemicamente o endotélio. As manifestações clínicas dessa resposta inflamatória serão hipertensão, proteinúria e lesão de órgãos-alvo⁵ (D). As pacientes com DMG apresentam resistência periférica à insulina, que resulta em lesão endotelial pela redução da atividade da enzima sintetizadora de óxido nítrico, que está presente no endotélio vascular⁶ (C).

É possível avaliar a integridade endotelial de diversas formas, por exemplo, por meio de marcadores bioquímicos. No entanto, o acesso e a acurácia desses testes ainda são questionáveis, o que impossibilita sua preconização como parte importante do pré-natal de pacientes com fatores de risco para patologias como a PE e o DMG⁷ (C).

O objetivo desse estudo consistiu em mostrar a lesão endotelial como um ponto em comum entre o diabetes e a pré-eclâmpsia, atuando como causa e consequência dessas duas comorbidades. O entendimento sobre tal fisiopatologia pode ser de grande valia na tentativa de encontrar um método de detecção precoce dessas doenças e evitar complicações comuns entre elas, como lesões de órgão-alvo.

Metodologia de busca de dados

Realizou-se uma busca de artigos na base de dados do Medline via Pubmed, utilizando-se como descritores do MESH os termos: “endotélio vascular”, “pré-eclâmpsia”, “diabetes gestacional”, “dilatação fluxo-mediada”. Foram selecionados textos nas línguas inglesa e portuguesa publicados nos últimos 15 anos. Foram encontrados 127 textos, dos quais 16 foram utilizados para a confecção do texto final. Outros 7 foram adicionados mesmo não preenchendo os critérios de busca por importância histórica ao tema proposto.

Endotélio vascular e métodos de avaliação clínica

O endotélio vascular é uma camada de células finas que reveste a superfície luminal de todos os vasos sanguíneos. Atualmente, observa-se que sua função não é de simples barreira de difusão passiva entre os elementos do sangue circulante e o tecido intersticial. Ele pode ser considerado o maior órgão parácrino do organismo, que responde a vários estímulos, produzindo e secretando localmente grande número de compostos metabolicamente ativos, que atuam nas células vizinhas⁸ (B).

Os primeiros relatos na década de 1980 e 1990 ressaltaram as disfunções endoteliais como base de alterações relacionadas à pré-eclâmpsia. Têm sido propostos métodos indiretos de avaliação da disfunção endotelial, por exemplo, por meio de medida de vasodilatadores endotélio-dependentes ou de proteínas regulatórias derivadas do endotélio⁹ (C).

O método da dilatação fluxo-mediada (FMD) foi descrito pela primeira vez em 1989 e atualmente é amplamente aceito para avaliar a função endotelial em várias ocasiões. O exame baseia-se na promoção de isquemia transitória provocada por garroteamento aplicado no membro superior, desencadeando a liberação de óxido nítrico (NO) pelo endotélio vascular que, quando íntegro, promove vasodilatação compensatória^{10,11} (D,C). Vários estudos transversais demonstraram diferença no valor do FMD entre gestantes normotensas e aquelas portadoras de pré-eclâmpsia, sugerindo que a redução na síntese de NO contribui para uma intensa vasoconstrição observada no leito vascular da circulação materna¹² (C). A gestação é caracterizada pelo desenvolvimento de uma resistência significativa à insulina que, quando superposta a defeitos preexistentes à sua ação, desencadeia o DMG¹³ (C). A lesão endotelial no diabetes e no DMG já foi largamente demonstrada, o que justifica o uso da FMD como forma de avaliação endotelial em pacientes diabéticas^{13,14} (C).

A tonometria de aplanção é um método também não invasivo de avaliação da função endotelial que se baseia na avaliação da elasticidade arterial. De maneira análoga à FMD, inferem-se a integridade endotelial e a biodisponibilidade de óxido nítrico, de acordo com a capacidade de dilatação arterial¹⁵ (D).

A dimetilarginina assimétrica (ADMA) é um derivado endógeno, antagonista competitivo da NO sintase. Elevações dos seus níveis estão associadas com redução da biodisponibilidade de NO em estudos animais e clínicos. Sua medida pode se tornar um marcador de risco na prática clínica¹⁶ (B).

Existem ainda vários outros marcadores. Um dos primeiros marcadores de disfunção endotelial avaliados em pacientes com PE foi o nível sérico de fibronectina, que parece estar aumen-

tado em mulheres com essa enfermidade, e altos níveis já são detectados a partir da 20ª semana de gestação.

O estresse oxidativo leva à produção placentária de grande quantidade de fatores angiogênicos, como o receptor solúvel tirosina-like do tipo 1 (sFlt-1). Levine et al. demonstraram que elevações dos níveis séricos de sFlt-1 podem ser identificadas cerca de cinco semanas antes das manifestações clínicas da pré-eclâmpsia, sugerindo que sua dosagem poderia ser então usada para detecção precoce da doença¹⁷ (C).

A proteína de adesão celular do tipo 1 (VCAM-1) e a molécula de adesão intracelular do tipo 1 (CAM-1) são moléculas de adesão pertencentes à superfamília das imunoglobulinas. Alguns estudos já demonstraram níveis elevados dessas substâncias em pacientes com PE e propõem essa dosagem como marcador de lesão endotelial¹⁸ (C).

A dosagem de células endoteliais circulantes (CECs) é outra forma de avaliar lesão vascular e foi inicialmente relacionada a várias doenças que cursam com o endotélio, como infarto agudo do miocárdio e lúpus eritematoso sistêmico e, mais recentemente, em pacientes portadoras de PE¹⁹ (C).

Disfunção endotelial na pré-eclâmpsia e no diabetes *mellitus* gestacional

Em pacientes normotensas que não desenvolvem PE, o citotrofoblasto invade as artérias espiraladas e diminui a resistência vascular placentária; caso a invasão ocorra de forma inadequada, gera-se hipóxia tecidual, com aumento na produção de sFlt-1, espécies reativas de oxigênio (ROS), além de outras substâncias pró-inflamatórias e hiperoxidativas. O desequilíbrio entre as substâncias angiogênicas e antiangiogênicas é fator importante para a propagação da lesão endotelial¹⁷ (C). O aumento nos níveis circulantes de substâncias antiangiogênicas associado à desregulação no Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona reduz a produção de NO, causando lesão endotelial de forma sistêmica²⁰ (D). O DMG é acarretado por inúmeras alterações metabólicas, sendo a sensibilidade do endotélio a moléculas vasoativas, como a adenosina e a insulina, uma delas. Estudos revelam que pacientes com DMG apresentam menor ação do NO, o que poderia causar aumento da resistência vascular. Acredita-se que a disfunção vascular nesse caso, portanto, é uma consequência da dissociação funcional da produção de NO, que tem seus níveis aumentados no DMG, e sua disponibilidade para o endotélio e a musculatura lisa vascular. A adenosina participa da formação do NO e seu transporte está alterado nessas pacientes. O funcionamento adequado da unidade fetoplacentária depende ainda dos transportadores nucleosídeos equilibrativos (ENTs).

Os ENTs regulam o nível extracelular dos nucleosídeos, em especial a adenosina, modulando seus efeitos vasculares. Na paciente com DMG, a remoção da adenosina extracelular pelo endotélio fetal ocorre de maneira anormal²¹ (C).

O estresse oxidativo e a formação de espécies reativas de oxigênio parecem estar envolvidos no DMG. Ocorre uma maior formação de superóxido e peroxinitrito, o que culmina em uma menor biodisponibilidade de NO e de seu efeito vasodilatador. A hiperglicemia é capaz de induzir esse estresse oxidativo nas células endoteliais²² (C).

Convergência fisiopatológica

Apesar de serem doenças diferentes e causarem sinais e sintomas distintos entre si, apresentam em comum a disfunção endotelial e conseqüentemente a lesão vascular com comprometimento de órgãos-alvo. Na PE, a placenta com hipóxia resultante da inadequada invasão trofoblástica resulta em um estado com ainda mais estresse oxidativo. Nessa condição, ocorre um desequilíbrio entre fatores pró e antioxidantes, que resulta em lesão endotelial tanto por ação direta na rede vascular quanto por redução da biodisponibilidade de mediadores vasoativos. De forma semelhante, no DMG também existem evidências da existência de disfunção endotelial. Sabe-se que a disfunção endotelial presente no DMG é resultado de alterações em múltiplos mecanismos metabólicos, que incluem a sensibilidade do endotélio a moléculas vasoativas, como a adenosina ou a insulina²¹ (C).

Estudos coorte iniciados na gravidez no primeiro e segundo trimestres mostraram evidências de que tanto a hipertensão gestacional quanto a pré-eclâmpsia são mais prevalentes em grávidas com maior resistência à insulina²³ (C). A hiperglicemia existente na doença pode induzir estresse oxidativo em células endoteliais²¹ (C). Estudos em ratas que tiveram DMG demonstraram maior resposta a determinado vasoconstritor e reduzida vasodilatação dependente do endotélio quando comparados com estudos realizados em animais saudáveis, além de aumento de estresse oxidativo nos vasos Chirayath. Outros demonstraram que o relaxamento dependente do endotélio no leito vascular do miométrio está prejudicado em mulheres com DMG, o que possibilita o uso de alguns métodos de avaliação endotelial, como o FMD, para avaliar tanto o DMG quanto a PE²² (C).

O NO exerce um papel fundamental na vasodilatação e tem sua ação ou produção alterados nessas duas patologias. Enquanto na PE há estudos mostrando diminuição da produção de metabólitos do NO, no DMG há diminuição da sua biodisponibilidade e de seu efeito vasodilatador²³ (C). Apesar do mecanismo inicial de lesão do endotélio, uma injúria constante nele gera perda de

função parácrina e metabólica dessa estrutura. Assim, lesões biofísicas, oxidativas ou por inibição enzimática invariavelmente convergiriam para predisposição de toda condição associada à disfunção endotelial^{13,19,21} (C).

Conclusões

A pré-eclâmpsia muitas vezes surge como uma intercorrência isolada na gestação, mas outras vezes aparece como uma complicação do diabetes gestacional. Ambos apresentam órgãos-alvo em comum, sendo esse fato possivelmente explicado pela fisiopatologia, a qual consiste basicamente em lesão endotelial. Se essa lesão inicia o processo ou se ela é consequência e fator de piora, ainda

não está bem esclarecido. No entanto, atualmente, está bem estabelecida a ocorrência de lesão endotelial nessas duas doenças, sendo evidenciada por várias formas de avaliação clínica. Entre elas, fazem parte os marcadores de lesão e de oxidação endotelial como a ADMA, sF1T-1, ICAM 1, VCAM 1 e outros métodos de avaliação clínica, como a tonometria de aplanção e aferição da FMD. Esse último método mostra a redução da vasodilatação reativa nas pacientes afetadas, seja por aumento da produção de NO na pré-eclâmpsia, seja por aumento de sua biodisponibilidade no diabetes gestacional. A lesão endotelial é o fator de convergência das duas doenças, e esse entendimento pode tornar mais fácil a descoberta de métodos de rastreamento precoce, tratamento e prevenção de complicações.

Leituras suplementares

- World Health Organization. The World health report 2005: make every mother and child count. Geneva: World Health Organization; 2005.
- Callow AD. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. In: Catravas JD, Callow AD, Ryan US (eds). Vascular endothelium: mechanisms of cell signaling. Klossos: IOS Press; 1999. p 81-8.
- Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. J Obstet Gynaecol. 2009;29(7):576-82.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. Br J Pharmacol. 2000;130(5):963-74.
- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. Annu Rev Pathol. 2010;5:173-92.
- Savvidou MD, Geerts L, Nicolaides KH. Impaired vascular reactivity in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(1):84-8.
- Frijns CJ, Kappelle LJ, van Gijn J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ, Fijnheer R Soluble adhesion molecules reflect endothelial cell activation in ischemic stroke and in carotid atherosclerosis. Stroke. 1997;28(11):2214-8.
- Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. Am J Med. 1998;105(1A):325-39S.
- Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. Cardiovasc Res. 1997;34(1):55-68.
- Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. Circulation. 1989;79(1):93-100.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol. 1994;24(6):1468-74.
- Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vasodilation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. Hypertension. 1997;30(2 Pt 1):247-51.
- Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care. 1998;21(12):2111-5.
- Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Pietryga M, Brzert J. Maternal endothelial dysfunction and its association with abnormal fetal growth in diabetic pregnancy. Diabet Med. 2011;28(6):692-8.
- Savvidou MD, Kaihura C, Anderson JM, Nicolaides KH. Maternal arterial stiffness in women who subsequently develop preeclampsia. PLoS One. 2011;6(5):e18703.
- Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension. 2008;52(5):873-80.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004;350(7):672-83.
- Haller H, Ziegler EM, Homuth V, Drab M, Eichhorn J, Nagy Z, et al. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients. Hypertension. 1997;29(Pt 2):291-6.
- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation. 1995;91(5):1314-9.
- Brandão AHF, Lopes APBM, Salomão CMN, Cabral ACV, Leite HV. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial como método de avaliação da função endotelial na pré-eclâmpsia e em gestantes normotensas. RMMG. 2011;21(1):9-13.
- Westermeier F, Puebla C, Vega JL, Fariás M, Escudero C, Casanello P, et al. Equilibrative nucleoside transporters in fetal endothelial dysfunction in diabetes mellitus and hyperglycaemia. Curr Vasc Pharmacol. 2009;7(4):435-49.
- Stanley JL, Sankaralingam S, Baker PN, Davidge ST. Previous gestational diabetes impairs long-term endothelial function in a mouse model of complicated pregnancy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;299(3):R862-70.
- Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. Diabetes Care. 2007;30(Suppl 2):S246-50.