

# Femina

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

---

**Julho/Agosto 2015 | Vol 43 | nº 4**

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

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



**FEBRASGO - DIRETORIA****Presidente**

Etelvino de Souza Trindade (DF)

**Diretora Administrativa**

Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

**Diretor Financeiro**

Francisco Eduardo Prota (SP)

**Diretor Científico**

Nilson Roberto de Melo (SP)

**Diretor de Defesa e Valorização Profissional**

Hélcio Bertolozzi Soares (PR)

**Vice-presidente da região Norte**

Júlio Eduardo Gomes Pereira (AC)

**Vice-presidente da região Nordeste**

Olímpio Barbosa de Moraes Filho (PE)

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

Paulo Roberto Dutra Leão (MT)

**Vice-presidente da região Sudeste**

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

**Vice-presidente da região Sul**

Jorge Abi Saab Neto (SC)

**Assessora Especial de Diretoria**

Hitomi Miura Nakagawa (DF)

**Presidência e Secretaria Executiva**

Avenida das Américas, 8.445, sala 711 –

Barra da Tijuca

CEP 22793-081 – Rio de Janeiro/RJ

Tel.: (21) 2487-6336

Fax: (21) 2429-5133

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

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

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

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

Assinatura para pessoas jurídicas pelo endereço eletrônico: [administrativo@febrasgo.org.br](mailto:administrativo@febrasgo.org.br)

Tiragem: 100 exemplares



Revista da Federação  
Brasileira das Associações de  
Ginecologia e Obstetrícia

**Corpo editorial**

**Editor Científico**  
Renato Augusto Moreira de Sá

**Editor Científico de Honra**  
Jean Claude Nahoum

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

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

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

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

**Conselho editorial**

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

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

Maria do Carmo Borges de Souza (RJ)  
Marilza Vieira Cunha Rudge (SP)  
Mário Dias Corrêa (MG)  
Mario Silva Approbato (GO)  
Mario Vicente Giordano (RJ)  
Mary Ângela Parpinelli (SP)  
Mauri José Piazza (PR)  
Maurício Simões Abrão (SP)  
Melania Ramos Amorin (PB)  
Olímpio Barbosa de Moraes Filho (PE)  
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 Nerme (SP)  
Rossana Pulcineli Vieira Francisco (SP)  
Roseli Mieke Yamamoto Nomura (SP)  
Rosiane Mattar (SP)  
Sabas Carlos Vieira (PI)  
Sergio Flávio Munhoz de Camargo (RS)  
Silvana Maria Quintana (SP)  
Soubhi Kahhale (SP)  
Suzana Maria Pires do Rio (MG)  
Tadeu Coutinho (MG)  
Vicente Renato Bagnoli (SP)  
Wellington de Paula Martins (SP)  
Zuleide Aparecida Félix Cabral (MT)  
Walquiria Quida Salles Pereira Primo (DF)

**PRODUÇÃO EDITORIAL**

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



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

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

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

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

A FEMINA aceitará para publicação artigos nas seguintes SEÇÕES:

### 1. Artigos Originais

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

### 2. Artigos de Atualização / Revisão.

### 3. Cartas.

### 4. Opinião.

### 5. Diretrizes das Comissões Especializadas.

### 6. Discussão de Caso Clínico.

### 7. Imagem em Ginecologia e Obstetrícia.

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

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

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

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

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

## Informações gerais

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

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

## Como submeter artigos

---

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

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

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

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

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

## O que acontece depois que o artigo foi submetido

---

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

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

Embora existam rigorosos limites de tempo para a revisão por pares, a maioria dos periódicos científicos conta com o notável esforço e a colaboração da comunidade científica que, por ter muitas

outras atribuições, nem sempre consegue cumprir os prazos. Ao receber o parecer dos revisores, os autores deverão encaminhar, em comunicado à parte, todos os pontos alterados do artigo que foram solicitados pelos revisores. Além disso, o texto contendo as alterações solicitadas pelos revisores deverá ser reencaminhado à FEMINA na cor vermelha, devendo ser mantido e sublinhado o texto anterior.

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

## Corpo editorial

---

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

## Estilo e preparação de originais

---

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

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

### Página título

Deverá conter:

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

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

### Notas de rodapé

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

### Agradecimentos

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

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

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

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

### Resumo/Abstract

O resumo, com no máximo 250 palavras, o texto deve ser corrido (sem parágrafo) e sem títulos ou subtítulos das partes deverá conter objetivo. Após o resumo deverão ser indicados, no máximo, seis Unitermos (recomenda-se o vocabulário controlado do DeCS – Descritores em Ciências da Saúde, publicação da BIREME – Centro Latino Americano e

do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). O Abstract visa permitir a perfeita compreensão do artigo. Apresentar em folha separada e seguir o mesmo modelo do resumo. Deve ser seguido de keywords.

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

### Referências bibliográficas

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

### Exemplos de referências

#### Artigos de revistas

- Até seis autores:  
Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-7.
- Mais de 6 autores:  
Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

#### Livros

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

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

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

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

#### Capítulos de livros

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

### Teses e dissertações

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

### Trabalhos em eventos

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

### Artigos de revistas na Internet

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

### Monografias na Internet

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

### Homepage/Website

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

### Citações bibliográficas

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

### Elementos não-textuais

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

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

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

### Abreviações/nomenclatura

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

## ÍNDICE

FEMINA | Julho/Agosto 2015 | vol 43 | nº 4

### Editorial

---

- 149** **Considerações jurídicas a respeito do impacto da Resolução nº 368 da Agência Nacional de Saúde sobre a assistência obstétrica na saúde suplementar**

*Paula Moura Francesconi de Lemos Pereira*

### Revisão

---

- 155** **O vínculo mãe-bebê da gestação ao pós-parto: uma revisão sistemática de artigos empíricos publicados na língua portuguesa**

*Rafaela Paula Marciano, Waldemar Naves do Amaral*

- 161** **Sangramento uterino anormal: proposta de abordagem do Grupo *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice (HELP)***

*Agnaldo Lopes da Silva Filho, Ana Luiza Lunardi Rocha, Márcia Cristina França Ferreira, Myrian Celani, Rívia Lamaita, Eduardo Batista Cândido, Márcia Mendonça Carneiro*

- 167** **Câncer no ovário ou do ovário? O grande dilema atual**

*Flávia Renata Motta Zanoni Albernaz, Eduardo Schunemann Junior*

- 175** **Entendendo a pesquisa clínica IV: estudos de caso controle**

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

- 181** **Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase**

*Elisvania Rodrigues da Silva, Francisca Lopes dos Santos Macêdo, Lázaro Rogério Carvalho Soares, Veronésia Maria de Sena Rosal, Nathacha Adriela Lima Carvalho, Maria Gabrielle de Lima Rocha*

- 185** **Infecção pelo HPV na adolescente**

*Francisca Lopes dos Santos Macêdo, Elisvania Rodrigues da Silva, Lázaro Rogério Carvalho Soares, Veronésia Maria de Sena Rosal, Nathacha Adriela Lima Carvalho, Maria Gabrielle de Lima Rocha*

- 189** **Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese**

*Gláucia da Conceição Silva Souza, Elisvania Rodrigues da Silva, Francisca Lopes dos Santos Macêdo, Lázaro Rogério Carvalho Soares, Veronésia Maria de Sena Rosal, Maria Gabrielle de Lima Rocha*

# Considerações jurídicas a respeito do impacto da Resolução nº 368 da Agência Nacional de Saúde sobre a assistência obstétrica na saúde suplementar

Paula Moura Francesconi de Lemos Pereira<sup>1</sup>

Em 6 de julho de 2015 entrou em vigor a Resolução nº 368 da Agência Nacional de Saúde (ANS), que dispõe sobre o direito de acesso à informação das beneficiárias aos percentuais de cirurgias cesáreas e de partos normais, por operadora, por estabelecimento de saúde e por médico e também sobre a utilização do partograma, do cartão da gestante e da carta de informação à gestante no âmbito da saúde suplementar.

A resolução veio como uma das medidas de incentivo ao parto normal e, consequentemente, à redução das cesarianas desnecessárias, além de uma resposta à ação civil pública proposta pelo Ministério Público Federal<sup>1</sup> em face da ANS e que tramita junto à Justiça Federal, Seção Judiciária do Estado de São Paulo (Proc. nº 0017488-30.2010.4.03.6100)<sup>a</sup>.

O objetivo é garantir a proteção dos direitos dos consumidores usuários de planos de saúde privados de obterem adequada informação e prestação de serviços médicos obstétricos, com vistas a oferecer às mulheres gestantes e parturientes melhores condições de nascimento de seus filhos pela via do parto normal, bem como a não realização de cirurgias cesarianas contra a sua vontade e sem que se tenha uma indicação médica para tanto.

A nova norma regulamentar do setor de saúde suplementar, a despeito de sua importância e relevância por buscar garantir maiores informações e mais segurança para a gestante e o feto, estabelece alguns procedimentos que acabaram impactando o setor, trazendo controvérsias de cunho ético e jurídico.

O tema que ora se coloca tem sido objeto de mobilização nacional e internacional devido à preocupação com a forma como os partos têm sido conduzidos no Brasil, que é líder mundial de cesáreas<sup>2,3</sup>. Por isso, diversas campanhas foram criadas, tal como a da Revista Época — “Parto com respeito” —, e as criadas por parte do governo, do Ministério da Saúde e órgãos competentes (ANS) para incentivo ao parto normal<sup>b</sup>, como, por exemplo, Rede Cegonha, Projeto Parto Adequado, e edição da Lei nº 11.108/05, que altera a Lei nº 8.080/1990 para garantir às parturientes o direito à presença de acompanhante

<sup>a</sup>Tribunal Federal do Estado de São Paulo. Jurisdição. Ação Civil Pública, 0017488-30.2010.4.03.6100, autor: Ministério Público Federal, réu: Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Agosto de 2010.

<sup>b</sup>Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Consulta Pública nº 55 e 56. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas/consulta-publica-55-e-56-parto/consulta-publica-55-direito-de-acesso-a-informacao-das-beneficiarias-as-taxas-de-cirurgias-cesareas-e-de-partos-normais-por-estabelecimento-de-saude-e-por-medico>>. Acesso em: 19/08/2015.

<sup>1</sup>Doutoranda e mestra em Direito Civil pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Professora da Pós-graduação *Latu Sensu* do Curso de Direito Civil-Constitucional do Centro de Estudos e Pesquisas no Ensino de Direito da UERJ, da Pós-graduação da Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ) e da Fundação Escola da Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro (FESUDEPERJ). Sócia do Escritório Francesconi & Lemos Advogados Associados – Niterói (RJ), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Paula Moura Francesconi de Lemos Pereira – Rua Luiz Leopoldo Fernandes Pinheiro 521, conj. 408/410 – Centro – CEP: 24030-121 – Niterói (RJ), Brasil – E-mail: paula@francesconilemos.com.br

**Conflito de interesses:** não há.

durante o trabalho de parto, parto e pós-parto imediato, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>c,4</sup>.

O problema do maior número de cesáreas no Brasil decorre do modelo atualmente adotado e que foi se desenvolvendo em virtude de diversas falhas apresentadas no sistema de saúde, como:

1. a precariedade da infraestrutura da maioria das maternidades e a redução de leitos obstétricos, com o risco de não encontrá-los em situação de urgência e emergência;
2. a falta de equipe multiprofissional nos hospitais (obstetra de plantão, pediatra, neonatologista, anestesista, enfermeira obstétrica) e transdisciplinar;
3. a falta de capacitação dos médicos;
4. a judicialização da medicina, receio dos profissionais de demandas judiciais e dos riscos envolvidos na realização do parto;
5. má remuneração dos médicos, mormente nos partos normais em que há maior disponibilidade de tempo para o paciente; e
6. a falta informação à gestante, principalmente na fase do pré-natal quanto à forma que pode ocorrer o parto, os riscos envolvidos para a mãe e para o feto.

Ocorre que um problema de base dificilmente se resolverá por medidas que não enfrentam a questão estrutural, embora seja um começo, mesmo que repleto de controvérsia, mas passível de aprimoramento<sup>d</sup>.

A Resolução nº 368/2015 da ANS tem gerado diversos questionamentos no setor, que podem ser, resumidamente, enumerados:

1. a resolução da ANS vincula? A quem vincula?;
2. o direito de acesso pelas beneficiárias ao percentual de cesáreas e de partos normais por operadora, por estabelecimento de saúde e por médicos nomeados pela beneficiária afeta a imagem do médico?;
3. haveria a quebra do sigilo profissional médico ao enviar o partograma para as operadoras?;
4. a medida afetaria o exercício da autonomia do médico que apenas trabalha com procedimento de parto cesáreo?;
5. o parto normal torna-se obrigatório?;
6. a autonomia da gestante na escolha do procedimento fica comprometida?;
7. a insistência pelo parto normal pode acarretar maior judicialização, prática de erros médicos?;
8. seria ética e lícita a cobrança pelos médicos de honorários por disponibilidade?; e
9. o que muda para os hospitais?

Os órgãos reguladores por força de lei podem editar normas para regular determinadas atividades, como é o caso da ANS, cuja competência para disciplinar o setor suplementar de saúde está prevista na Lei nº 9.961/2000. Ao Conselho Federal de Medicina (CFM) e Conselhos Regionais de Medicina (CRM), por sua vez, cabe

<sup>c</sup>Rio de Janeiro. Lei Estadual nº 6.628, de 12 de dezembro de 2013. Proíbe a cobrança por maternidades particulares, para permitir que o pai ou acompanhante assista o parto no centro obstétrico. Rio de Janeiro: Diário Oficial do Estado do Rio de Janeiro; 2013. Poder Executivo, p. 1.

<sup>d</sup>O Conselho Federal de Medicina e a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia já estão cobrando ajustes prometidos pela Agência Nacional de Saúde na Resolução nº 368/2015. Disponível em: <[http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=25605:2015-07-09-15-31-40&catid=3](http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25605:2015-07-09-15-31-40&catid=3)>. Acesso em: 10/09/2015.

normatizar e fiscalizar a atividade profissional do médico, nos termos do art. 5º, inciso XIII, da Constituição Federal (CF), Lei nº 3.268/1957. Tais normas, a despeito de não serem lei em sentido estrito, gozam de força normativa, desde que não violem princípios e valores constitucionais, devendo se submeter ao ordenamento jurídico vigente. Por essas razões, o conteúdo da Resolução nº 368/2015 da ANS deve estar em harmonia com o sistema, não podendo violar direitos tanto dos médicos, como dos pacientes envolvidos. No que diz respeito ao direito de acesso pelas beneficiárias ao percentual de cirurgias cesáreas e de partos normais por operadora, por estabelecimento de saúde e por médicos nominados pela beneficiária, ao lado do garantido direito de informação (art. 5º, inciso XIV, XXXIII, LXXII, da CF, art. 4º, IV, 6º, inciso III, 7º, 8º, 9º, 12, 14, 18, 20, 30, 31, 36, 37, 39, VII, 43, 46, 54, § 3º, 72, 73, todos do Código de Defesa do Consumidor, art. 421 e 422 do Código Civil (CC), art. 14, 22, 31, 34, 53, 54, 88, 90, 91, 101 do Código de Ética Médica (CEM), art. 10, 2, da Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina), não pode contrariar o direito à imagem do médico (art. 5º, X, XIV, CF) por fornecimento de informações descontextualizadas, criando rótulos.

Os dados coletados sem observar certas peculiaridades, como o motivo da realização da cesárea, se por escolha da mulher ou indicação médica, comprometem o resultado almejado, além de não diferenciar os profissionais que realizam assistência a gestações de alto risco, casos em que as indicações de cesariana são mais frequentes, como já bem acentuou a Associação de Ginecologistas e Obstetras de Minas Gerais (SOGIMIG)<sup>e</sup> e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia<sup>f</sup>. Para que essas informações sejam fidedignas, devem ser mais detalhadas e deve haver um sistema classificatório, tudo para melhor justificar os percentuais. A respeito do tema, já existe Parecer-consulta nº 5.475/2015 do CRM/MG<sup>g</sup>.

Outra questão posta é a vinculação do pagamento do profissional médico à apresentação do partograma, o que configuraria a quebra do sigilo dos dados sensíveis do paciente. Isso porque o partograma integra o prontuário médico (Resolução nº 1.638/2002 do CFM, Resolução nº 1.821/2007 do CFM, Resolução nº 06/2010 do CREMERS), que é exclusivamente do paciente e tem seu sigilo amparado nos art. 1º, III, 5º, X, da CF, art. 21 do CC, art. 154, 153, 325, do Código Penal (CP), e art. 73 a 79, 85, 88, do Código de Ética Médica (CEM)<sup>5</sup> (art. 73 a 76, 77, 85, 88), sendo restritas as formas de divulgação e acesso por terceiros. Certo é que existe, inclusive, o Parecer nº 200/2013 do CREMERJ<sup>h</sup>, segundo o qual só será permitido o envio de cópia de prontuário médico para o plano privado de assistência à saúde com autorização expressa do paciente. Para o CFM<sup>i</sup>, o partograma não deve ser obrigatoriamente enviado às operadoras, por

<sup>e</sup>FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. FEBRASGO se posiciona sobre resolução nº 368 da ANS. <<http://sogimig.org.br/site/posicao-sobre-a-resolucao-normativa-da-ans-sobre-parto/>>. Acesso em: 09/09/2015.

<sup>f</sup>SOGIMIG - Associação de Ginecologistas e Obstetras de Minas Gerais. Posição sobre a Resolução Normativa da ANS sobre parto. <<http://www.febasgo.org.br/site/?p=11244>>. Acesso em: 09/09/2015.

<sup>g</sup>Minas Gerais. Conselho Regional de Medicina de Minas Gerais. Parecer-consulta nº 5475, de 2015: a divulgação dos percentuais de cesarianas dos médicos poderá infringir preceitos éticos e constitucionais, caso sua imagem e sigilo profissional sejam prejudicados. Partograma não deve estar vinculado a pagamento de honorário médico. Belo Horizonte; 2015. Disponível em: <[http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CRMMG/pareceres/2015/5475\\_2015.pdf](http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CRMMG/pareceres/2015/5475_2015.pdf)>. Acesso em: 19/08/2015.

<sup>h</sup>Rio de Janeiro. Conselho Regional de Medicina do Rio De Janeiro. Parecer nº 200/2013, de 2015: O envio de cópia de prontuário médico para o plano privado de assistência à saúde só é permitido com autorização expressa do paciente. Rio de Janeiro; 2013. Disponível em: <[http://old.cremej.org.br/anexos/ANEXO\\_PARECER\\_CREMERJ\\_200.pdf](http://old.cremej.org.br/anexos/ANEXO_PARECER_CREMERJ_200.pdf)>. Acesso em: 19/08/2015.

<sup>i</sup>CFM - Conselho Federal de Medicina. ANS se compromete a esclarecer para a sociedade pontos da RN 368/2015. <[http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=25644%3Aans-se-compromete-a-esclarecer-para-a-sociedade-pontos-da-rn-3682015&catid=3%3Aportal&Itemid=1](http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=25644%3Aans-se-compromete-a-esclarecer-para-a-sociedade-pontos-da-rn-3682015&catid=3%3Aportal&Itemid=1)>. Acesso em: 09/09/2015.

respeito ao sigilo médico, cabendo aos auditores médicos dos planos de saúde verificar o documento nos hospitais.

Em relação ao exercício da autonomia do médico<sup>6</sup> que apenas trabalha com procedimento de parto cesáreo, este não poderá ser afetado, pois a CF garante o direito ao livre exercício da profissão (art. 5º, XIII), o que é corroborado nas normas deontológicas (Capítulo I, incisos VIII, XVI, XXI, Capítulo II, incisos II, Capítulo V, art. 32, todos do CEM), (Resolução Normativa nº 124, de 30/03/2006 da ANS). É importante rever os contratos celebrados entre os médicos e operadores de saúde, de forma que fiquem claros os serviços prestados pelos profissionais, os procedimentos que se disponibilizam a realizar (ambulatorial, hospitalar, emergencial) (Resolução Normativa nº 363, de 11/09/2014 da ANS).

Da mesma forma que o médico<sup>7</sup>, a paciente não pode ter sua autonomia<sup>8-10</sup> cerceada quanto à escolha do procedimento ao qual deseja se submeter, devendo ter garantida a cobertura tanto para parto normal como para cesárea (Parecer nº 190/08 CREMERJ)<sup>8</sup>, não podendo haver interferências, nem mesmo do Estado, na edificação e na concretização do projeto de vida individual, na livre disposição sobre o próprio corpo. Cabe à mulher escolher o tipo de parto, a ambiência, o profissional que a irá atender, o acompanhante, os procedimentos aos quais será submetida, entre outras escolhas.

Para que a paciente exerça sua autodeterminação, deve haver informações claras a respeito do ato médico, esclarecendo os riscos, benefícios e inconvenientes das medidas possíveis, duração do procedimento, eventuais custos, necessidade de anestesia, seus riscos e efeitos colaterais, de forma a conceder o consentimento livre e esclarecido<sup>3,11,12</sup>, que decorre do seu direito à informação e do dever do médico de informar (art. 5º, inciso XIV, XXXIII, LXXII, da CF, art. 4º, IV, 6º, inciso III, 7º, 8º, 9º, 12, 14, 18, 20, 30, 31, 36, 37, 39, VII, 43, 46, 54, § 3º, 72, 73, todos do CDC, art. 422 do CC, art. 22, 34 do CEM). Essa autonomia é protegida não só pela CF, art. 1º, III, que garante o pleno exercício da dignidade humana em todos os seus substratos axiológicos, inclusive, a liberdade, como pelo CC, art. 15, e CEM, art. 24 e 31.

Quando ocorre o parto cesáreo por escolha da mulher<sup>13</sup>, segundo orientação da SOGIMIG, a documentação exigida na saúde suplementar deve ser o relatório médico e um Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido preenchido pela gestante, cujo modelo foi elaborado pela Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo (SOGESP) para melhor orientar os profissionais médicos.

Outra questão que se rediscute diz respeito aos honorários médicos que têm sido cobrados em razão da disponibilidade<sup>k,14,1</sup> para a realização do parto, já tendo o CFM, em Processo-consulta nº 55/12, Parecer nº 39/12<sup>m</sup>, opinado

<sup>6</sup>Rio de Janeiro. Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro. Parecer nº 190 de 2008: direito da gestante escolher o tipo de parto. Rio de Janeiro; 2008. Disponível em: <[http://www.portalmédico.org.br/pareceres/crmrj/pareceres/2008/190\\_2008.htm](http://www.portalmédico.org.br/pareceres/crmrj/pareceres/2008/190_2008.htm)>. Acesso em: 19/08/2015.

<sup>8</sup>São Paulo. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Parecer nº 81.989, de 2014: extinção do plantão em disponibilidade médica de sobreaviso em especialidade de ginecologia/obstetrícia. Questão administrativa a ser decidida pelo Diretor Técnico e Corpo Clínico do Hospital, art. 6º da Resolução CFM nº 1.834/2008. São Paulo; 2014. Disponível em: <[http://www.portalmédico.org.br/pareceres/CRMSP/pareceres/2014/81989\\_2014.pdf](http://www.portalmédico.org.br/pareceres/CRMSP/pareceres/2014/81989_2014.pdf)>. Acesso em: 19/08/2015.

<sup>9</sup>São Paulo. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Parecer nº 23.774, de 2012: necessidade de plantão presencial em Ginecologia e Obstetrícia. Questão administrativa. Decisão da direção do Hospital. São Paulo; 2012. Disponível em: <[http://www.portalmédico.org.br/pareceres/CRMSP/pareceres/2012/23774\\_2012.pdf](http://www.portalmédico.org.br/pareceres/CRMSP/pareceres/2012/23774_2012.pdf)>. Acesso em: 19/08/2015.

<sup>10</sup>Brasil. Conselho Federal de Medicina. Processo-Consulta nº 55/12 – Parecer CFM nº 39/12: cobrança de honorários, por médicos obstetras, pelo acompanhamento presencial do trabalho de parto. Disponível em: <[http://www.portalmédico.org.br/pareceres/CFM/2012/39\\_2012.pdf](http://www.portalmédico.org.br/pareceres/CFM/2012/39_2012.pdf)>. Acesso em: 10/09/2015.

favoravelmente à cobrança, assim como a SOGESP e SOGIMIG, e o Conselho Regional de Medicina do Espírito Santo (Resolução nº 243/2012), e do Paraná (Parecer nº 2337 de 2011)<sup>8</sup> desde que o obstetra não esteja de plantão e que esse procedimento, considerado distinto do oferecido pelo plano de saúde, seja acordado com a gestante na primeira consulta, o que não caracterizaria lesão ao contrato estabelecido entre o profissional e a operadora de plano e seguro de saúde.

Ressalta-se que se trata de questão delicada por envolver relação de consumo<sup>9</sup>, à qual se aplica o art. 40 do CDC, art. 61 e 66, ambos do CEM, sendo que a matéria já tem sido objeto de apreciação pelo Poder Judiciário<sup>10</sup> tendo, inclusive, o Superior Tribunal de Justiça (RESP 1.178.555-PR) julgado questão atinente à nulidade de cláusula contratual de plano de saúde que previa o pagamento pelo usuário de complementação de honorários médicos em caso de solicitação de internação em acomodação superior àquela prevista no contrato. De acordo com a decisão, é legal a cobrança de honorários médicos complementares no setor privado, desde que acordada e não haja duplicidade de cobrança, paciente e plano, pelo mesmo serviço, e o médico não aja de forma a se valer da vulnerabilidade do paciente. Tudo sob o fundamento da aplicação do princípio da autonomia privada, liberdade contratual e valorização do trabalho médico (art. 421, 601, ambos do CC).

A ANS já pronunciou que a taxa de disponibilidade é indevida, e que os consumidores de planos de saúde têm, conforme a segmentação contratada, cobertura garantida pelas operadoras para todos os procedimentos listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS, conforme determina a Lei nº 9.656/98.

Por fim, deverão ser revistos os contratos de credenciamento, com médicos e com hospitais, a fim de garantir aos consumidores maior assistência, e quanto aos hospitais, a cobertura de equipes de assistência obstétrica de plantão 24 horas, contemplando médicos obstetras, anesthesiologistas e neonatologistas, entre outros.

O problema posto merece uma maior conscientização de todos os setores envolvidos para salvaguardar os interesses não só das beneficiárias, mas também os dos profissionais médicos e os dos hospitais.

<sup>8</sup>Paraná. Conselho Regional de Medicina do Paraná. Parecer nº 2337, de 2011: Disponibilidade em Obstetrícia – Remuneração a ser acordada com Operadora – Eticidade da cobrança. Curitiba; 2011. Disponível em: <[http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CRMPR/pareceres/2011/2337\\_2011.htm](http://www.portalmedico.org.br/pareceres/CRMPR/pareceres/2011/2337_2011.htm)>. Acesso em: 19/08/2015.

<sup>9</sup>A despeito de haver posicionamento contrário à aplicação do Código de Defesa do Consumidor à relação médico paciente, e do disposto no do Código de Ética Médica (Capítulo I, XX), a maior parte da doutrina e jurisprudência pátria trata essa relação como de consumo, conforme os seguintes julgados: Superior Tribunal de Justiça, Recurso Especial nº 731078/SP, Recorrente: Leonard Edward Bannet, Recorrido: Maria Elisa Vaz de Almeida Rapacini, Relator: Ministro Castro Filho. Brasília, 13 de dezembro de 2005; Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro, Apelação Cível nº 0031914-10.2010.8.19.0202, Apelante: Marivone Clementino da Silva, Apelante: Doutor Chang Yung Chia, Relator: Des. Ricardo Couto de Castro, Rio de Janeiro, 15 de janeiro de 2015; Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro, Apelação Cível nº 0000396-95.2008.8.19.0032, Apelante: Habib Guirguis Whebe, Apelada: Amzil da Silva, Relatora: Des. Odete Knaack de Souza, Rio de Janeiro, 03 de fevereiro de 2015. Vide: MAIA, Maurílio Casas. O paciente hipervulnerável e o princípio da confiança informada na relação médica de consumo. Revista de direito do consumidor, 2013; 22(86):203-51.

<sup>10</sup>Em sentido contrário à cobrança da taxa de disponibilidade por médicos credenciados ao plano de saúde, cabe trazer à baila decisão ainda pendente de julgamento definitivo, a proferida pela Quarta Câmara Cível do Tribunal de Justiça do Espírito Santo nos autos da ação civil púpica proposta pelo Ministério Público Estadual em face da Unimed Vitória Cooperativa de Trabalho Médico (TJES, Classe: Agravo de Instrumento, 24139021752, Relator Designado: Eliana Junqueira Munhos Ferreira, Órgão julgador: Quarta Câmara Cível, Data de Julgamento: 29/09/2014, Data da Publicação no Diário: 13/10/2014), e favorável a sentença proferida nos autos da ação declaratória proposta pela SOGIMIG em face da Unimed Belo Horizonte Cooperativa de Trabalho Médico, pendente de decisão no STJ quanto ao foro competente em razão da intervenção ou não da Agência Nacional de Saúde (Superior Tribunal de Justiça, Recurso Especial nº 1.293.470/MG, Relator: Minisutro Raul Araujo, Recorrente: SOGIMIG Associação Ginecologistas Obstetras de Minas Gerais, Recorrido: Unimed BH Cooperativa de Trabalho Médico, Julgado em: 29/04/2013, Publicado em: 02/05/2013).

## Leituras suplementares

---

1. Albuquerque A. O Ministério Público e a autonomia individual em intervenções médicas. Centro Brasileiro de Estudo de Saúde; 2014 [cited 2015 Aug 19]. Available from: <<http://cebes.org.br/2014/04/o-ministerio-publico-e-autonomia-individual-em-intervencao-medica-por-aline-albuquerque/>>
2. Patah LEM, Malik AM. Modelos de assistência ao parto e taxa de cesárea em diferentes países. Rev Saúde Pública. 2011;45(1):185-94.
3. Barcellos LG, Souza AOR, Machado CAF. Cesariana: uma visão bioética. Rev Bioét. 2009;17(3):497-510.
4. Rodrigues G. Cruzada pelo parto normal. Revista Isto É Independente [cited 2015 Aug 19]. Available from: <<http://www.terra.com.br/istoe-temp/edicoes/2044/imprime122609.htm>>
5. Barboza HH. O que muda com o novo Código de Ética Médica? Urologia Essencial. 2011;1(4):19-26.
6. Tapai G. Se médico optar por cesárea, planos devem pagar procedimento [Internet]. UOL; 2015 [cited 2015 Aug 19]. Available from: <<http://noticias.uol.com.br/opiniao/coluna/2015/02/08/se-medico-optimar-por-cesarea-planos-devem-pagar-procedimento.htm>>
7. Leguizamon Junior T, Steffani JA, Bonamigo EL. Escolha da via de parto: expectativa de gestantes e obstetras. Rev Bioét. 2013;21(3):509-17.
8. Ferrari J. A autonomia da gestante e o direito pela cesariana a pedido. Rev Bioét. 2010;17(3):473-95.
9. Franco S. O parto, a autonomia do paciente e o direito à vida [Internet]. Portal Hospitais Brasil; 2014 [cited 2015 Aug 19]. Available from: <<http://www.revistahospitaisbrasil.com.br/blogs/juridico/o-parto-a-autonomia-do-paciente-e-o-direito-a-vida/>>
10. Jouvin A. Parto normal ou cesárea? A escolha nas mãos das mães e dos médicos [Internet]. Migalhas; 2015 [cited 2015 Aug 19]. Available from: <<http://www.migalhas.com.br/dePeso/16,MI215861,21048-Parto+normal+ou+cesarea+A+escolha+nas+maos+das+maes+e+dos+medicos>>
11. Martins-Costa J. Entendendo problemas médico-jurídicos em ginecologia e obstetrícia. Revista dos Tribunais. 2005;94(831):106-31.
12. Sodré TM, Merighi MAB, Bonadio IC. Escolha informada no parto: um pensar para o cuidado centrado nas necessidades da mulher. Ciênc Cuid Saúde. 2012;11(Suppl):115-20.
13. Weidle WG, Medeiros CRG, Grave MTQ, Dal Bosco SM. Escolha da via de parto pela mulher: autonomia ou indução? Cad Saúde Colet. 2014;22(1):46-53.
14. Floriano E. Disponibilidade obstétrica: uma análise à luz da ética médica, da regulamentação da ANS e do direito do consumidor. Revista Jus Navigandi. 2014 [cited 2015 Aug 19]. Available from: <<http://jus.com.br/artigos/27875>>
15. Couto Filho AF, Souza, AP. O Código de defesa do consumidor e sua aplicação à relação médico-paciente. Revista Jurídica Consulex. 2006;10(228):28.

# O vínculo mãe-bebê da gestação ao pós-parto: uma revisão sistemática de artigos empíricos publicados na língua portuguesa

The bond mother-baby from pregnancy to postpartum: a systematic review of empirical articles published in portuguese

Rafaela Paula Marciano<sup>1</sup>  
Waldemar Naves do Amaral<sup>2</sup>

## Palavras-chave

Gravidez  
Relações materno-fetais  
Relações mãe-filho

## Keywords

Pregnancy  
Maternal-fetal relations  
Mother-child relations

## Resumo

O vínculo, definido como uma relação afetiva singular e duradoura, representa uma base importante para o desenvolvimento da criança, pois é no estabelecimento dos primeiros laços da criança com sua mãe que se produzem os alicerces da vida psíquica e da saúde mental. O objetivo desta revisão foi levantar os estudos empíricos sobre a formação do vínculo mãe-bebê desde a gestação ao pós-parto. Foram encontradas produções científicas publicadas entre 1984 a 2014 nas bases de dados indexadas na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Para o levantamento bibliográfico foram utilizados os descritores “relação mãe-filho” e “relação materno-fetal”. Foram encontrados 887 publicações científicas e, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, restaram 22 artigos que foram analisados na íntegra. Dentre os temas investigados, destacam-se: desejo de ser mãe; vínculo materno-fetal; gravidez e sentimentos ambivalentes; contato físico e precoce; rede de apoio; amamentação e vínculo; investimento afetivo; ansiedade de separação; nascimento em situações adversas e; parto e assistência humanizada. Considera-se que os aspectos identificados sugerem uma reflexão das medidas intervencionistas que separam mãe e recém-nascido no pós-parto imediato, visto que esse primeiro contato é crucial para o desenvolvimento do vínculo mãe-filho.

## Abstract

The bond, defined as a natural and lasting loving relationship, is an important basis for the child development because it is in the establishment of the first baby's ties to his mother where the foundations of psychic life and child mental health are created. The purpose of this study is identifying the empirical studies on the formation of the mother-baby bond, from pregnancy to postpartum. There were found in the scientific databases studies published between 1984-2014 indexed in Virtual Health Library (VHL). The descriptor used was “mother-child relation” and “maternal-fetal relation”. There were found 887 scientific papers and, after filter of inclusion and exclusion criteria, 22 remaining articles were fully analyzed. From among the research topics are pointed out: desire to be a mother; maternal-fetal attachment; pregnancy and ambivalent feelings; physical and early contact; network support; breastfeeding and bonding; affective investment; separation anxiety, birth in adverses situations and; childbirth and human assistance. The studies suggests a reflection of interventionist measures that separate mother and baby immediately after birth, since that first contact is crucial to the development of the mother-child bond.

<sup>1</sup>Pós-graduanda em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO); Psicóloga pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC/Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup>Doutor em Doenças Infecciosas pela UFG; Professor adjunto chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetria do Hospital das Clínicas da UFG – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Rafaela Paula Marciano – Avenida T5, 1249, Apto. 202-A – Setor Bueno – CEP: 74230-045 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: ra\_fa\_e\_la@yahoo.com.br.

Conflito de interesses: não há.

## Introdução

A psicanálise sempre reconheceu a importância das primeiras relações na vida do bebê como a base para o seu desenvolvimento. Freud afirma que a criança em seu primeiro ano de vida é indefesa e incapaz de sobreviver, contando apenas com os seus próprios recursos. O desenvolvimento da criança não opera por simples automatismo biológico, tal como ocorre com outros mamíferos<sup>1</sup> (D).

O neonato nasce totalmente à mercê de suas necessidades fisiológicas, sem recursos suficientes para determinar como elas poderiam ser satisfeitas. Geralmente, a mãe é a figura que provê a satisfação de todas as necessidades do neonato. Na medida em que as potencialidades da criança se desenvolvem, ela se torna mais independente em relação ao seu ambiente. Esse primeiro vínculo não abrange apenas a satisfação das necessidades vitais, mas também a satisfação das necessidades afetivas do neonato, ou seja, o calor humano, o carinho, a compreensão da linguagem corporal do bebê para atender as suas necessidades<sup>2</sup> (D).

Winnicott<sup>3</sup> (D), pediatra e psicanalista inglês, afirma que um bebê não existe sozinho, pois aquele que tenta descrevê-lo logo descobrirá que está descrevendo um bebê e mais alguém. O autor destaca que o desenvolvimento emocional da criança, no início, só pode ser consolidado com base nas relações com uma pessoa que, idealmente, deveria ser a mãe. O vínculo, definido como uma relação afetiva singular e duradoura, entre mãe e filho é condição sine qua non para que as crianças se transformem em adultos saudáveis e independentes.

Nesse sentido, muitos estudos se voltaram para compreender o estabelecimento dos primeiros laços da criança pequena com sua mãe, pois é nesse momento que produzem os alicerces da vida psíquica e da saúde mental. Para ampliar a discussão sobre essa temática, é relevante a análise de outros estudos que contribuem com a área da primeira infância. Neste trabalho, foi realizada uma análise sistemática com o objetivo de levantar os artigos empíricos sobre a formação do vínculo mãe-bebê desde a gestação ao pós-parto e sua contribuição para o desenvolvimento da saúde mental da criança.

## Metodologia

Foram encontradas produções científicas publicadas entre 1984 a 2014 nas seguintes bases de dados: SciELO, PePsic, IndexPsi, LILACS, IBECs, MedLine, todas elas indexadas na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Para o levantamento bibliográfico, foram utilizados os descritores “relação mãe-filho” e “relação materno-fetal”. As produções incluídas nesta revisão obedeceram os seguintes critérios de inclusão: trabalhos publicados em português; pesquisas empíricas; participantes mulheres gestantes ou no período puerperal com

filhos de até seis meses de idade. O critério de exclusão utilizado foi o de publicações distantes do tema. Excluíram-se artigos de revisão bibliográfica, revisão sistemática, trabalhos duplicados e relacionados a temáticas distantes, tais como: HIV, anorexia, câncer, asma, desnutrição infantil, atividades educativas com gestantes e puérperas, violência sexual e maus-tratos.

Com base nos descritores, foram encontrados 887 trabalhos científicos. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base nos seus títulos e resumos e, quando preenchiam pelo menos um dos critérios de inclusão, buscou-se o texto completo.

## Resultados

Ao final da revisão, foram selecionados 22 artigos científicos. Quanto aos tipos de pesquisa encontrados nos artigos avaliados, evidenciou-se diversas pesquisas descritivas, exploratórias e algumas pesquisas experimentais. Entre as técnicas utilizadas, encontraram-se observação, questionário, entrevista e história de vida. Na análise dos dados, as temáticas encontradas foram: desejo de ser mãe; vínculo materno-fetal; gravidez e sentimentos ambivalentes; parto e assistência humanizada; contato físico e precoce; rede de apoio; amamentação e vínculo; investimento afetivo; ansiedade de separação; nascimento em situações adversas; parto e assistência humanizada.

### Desejo de ser mãe

Em um estudo com 14 mulheres com idades de 15 e 44 anos, observou-se que o desejo de ter filho estava relacionado com o reconhecimento da própria finitude, desejando aos filhos o sucesso e realização que elas, muitas vezes, não tiveram. Neste estudo, o bebê apareceu como um projeto de continuação narcísica<sup>4</sup> (C).

### Vínculo materno-fetal

Em um estudo, foi observado que as gestantes sentem necessidade de construir uma relação com o bebê durante a gravidez. Esse vínculo é chamado de materno-fetal. Comportamentos como imaginar, interagir, acreditar e preocupar-se revelam a existência de um vínculo com o feto, que permite a mulher nomeá-lo e torná-lo mais real<sup>5</sup> (C).

### Gravidez e sentimentos ambivalentes

Em uma pesquisa com 39 gestantes primíparas, mostrou-se que as gestantes vivenciam intensos sentimentos em relação ao tornar-se mãe e que o processo de constituição da maternidade está em franco desenvolvimento, assim como o próprio exercício ativo do papel materno. As participantes salientaram a intensificação dos sentimentos durante a gestação, como por exemplo, a sensibilidade exacerbada<sup>6</sup> (C).

Durante a gravidez, as mulheres experimentam muitos sentimentos ambivalentes em torno da experiência da maternidade. Ao mesmo tempo em que se sentem felizes com os seus bebês, é comum sentirem também ansiedade e exaustão<sup>7</sup> (C).

Os sentimentos ambivalentes durante a gravidez estão presentes em diversas pesquisas. Em um estudo descritivo com 5 mães, revelou-se que, ao saberem que estavam grávidas, as gestantes sentiram muita satisfação e, ao mesmo tempo, se sentiram assustadas, pois não esperavam vivenciar sentimentos depressivos, fobias e ansiedades que envolvem a notícia da chegada do filho. Notou-se também que a falta de apoio do companheiro intensificou os sentimentos negativos durante a gravidez<sup>8</sup> (C).

### Contato físico e precoce

Em um estudo com puérperas, evidenciou-se que o recebimento da criança é um momento importante e crucial porque propicia o reconhecimento entre mãe e filho e estimula os sistemas sensoriais do bebê. Ao verem o filho pela primeira vez, as mães sentem vontade de tocá-lo, e, ao se sentirem acariciados, os bebês se acalmam e começam a perceber com tranquilidade o novo mundo<sup>9</sup> (C).

Outro estudo<sup>10</sup> (B) apontou a importância do contato físico para formação do vínculo entre mãe e bebê. Observou-se também que as manifestações corporais, visuais, vocais e faciais são fundamentais no processo interativo mãe-filho. É por meio dessas modalidades de contato que o bebê e sua mãe estabelecem os vínculos afetivos.

### Rede de apoio

Estudos apontam a importância da rede social no período do pós-parto para auxiliar as mães a exercerem sua função materna, dedicando-se ao recém-nascido e não as outras tarefas<sup>11</sup> (C). Observou-se que o apoio dos familiares e do companheiro são fatores facilitadores do vínculo da mãe com o bebê<sup>12</sup> (C). Em um estudo sobre responsividade materna em famílias de mães solteiras e familiares nucleares, evidenciou-se que as mães solteiras são menos responsivas que as mães casadas frente à vocalização e choro do bebê, indicando que as mães solteiras podem sofrer mais estresse quando precisam suprir sozinhas às demandas do bebê, o que pode ter implicações no vínculo entre eles<sup>13</sup> (B).

Em um estudo com mães adolescentes, observou-se que a presença da rede de apoio auxilia que a adolescente assumo seu papel de mãe e se dedique ao filho<sup>14</sup> (C). Além do apoio familiar, a estabilidade financeira também é um dos fatores que influencia os estados emocionais maternos<sup>15</sup> (C).

Estudos apontaram que quanto mais a mãe for amparada afetivamente pelo ambiente social mais é capaz de realizar as necessidades da criança. Além disso, o apoio social funciona como protetor de sintomas depressivos maternos<sup>16,17</sup> (B,C).

### Amamentação e vínculo

Em um estudo com 4 díades, observou-se que o desmame precoce estava associado à dificuldade na construção da maternidade e vínculo. A amamentação é um momento privilegiado para interação entre mãe e bebê e é fundamental para o processo de constituição psíquica do bebê<sup>18</sup> (C).

### Investimento afetivo

Um estudo demonstrou que percepção positiva que a mãe tem sobre seu filho recém-nascido é uma dos fundamentos para alicerçar uma boa relação entre mãe e bebê. Observou-se também que as mães que tem uma imagem negativa de si mesmas projetam em seus filhos e tem dificuldade em acreditar que deu à luz algo de valor<sup>19</sup> (B).

### Ansiedade de separação

Um estudo com 47 puérperas analisou a ansiedade de separação materna. Observou-se que as mães expressavam um envolvimento emocional intenso com os seus filhos, ao expressarem o desejo de não querer se separar e desejo de manter-se junto, sentindo falta do filho, quando fisicamente separados<sup>20</sup> (B).

### Nascimento em situações adversas

Estudos sobre nascimentos diferentes, como prematuridade e necessidade cirúrgica neonatal, apontam para a necessidade de estratégias para aproximar a mãe de seu filho, facilitando o desenvolvimento da maternagem. Os efeitos do afastamento materno, tais como rejeição e maus-tratos, podem ser minimizados quando a equipe apoia o desempenho de uma maternagem suficientemente boa<sup>21</sup> (C).

Em um estudo sobre a presença da mãe durante a hospitalização do bebê e sua participação nos cuidados com ele, ficaram evidenciados sentimentos de segurança e tranquilidade da mãe para com o filho, suscitando o aparecimento de sentimentos positivos como alegria e satisfação por poder cuidar de sua cria<sup>22</sup> (C).

### Parto e assistência humanizada

Diversos estudos apontam a importância da assistência humanizada a gestante para formação do vínculo com o recém-nascido. Observou-se que a assistência humanizada é percebida de maneira positiva para as mulheres e favorece a aproximação precoce com o neonato. A maneira como o recém-nascido vem ao mundo terá implicações diretas na efetividade do vínculo com sua mãe. Esse momento inicial de inatividade alerta do recém-nascido que está presente na primeira hora de vida é um período sensível, precursor de apego e o primeiro momento da mãe ser sensibilizada pelo seu filho. Esse primeiro momento fora da vida uterina é essencial para

estabelecer contato com os pais. É importante evitar separações desnecessárias entre mãe e filho e reduzir os procedimentos realizados no pós-parto imediato ao estritamente necessário<sup>23</sup> (C).

Ao se analisar os sentimentos de mães diante dos cuidados imediatos prestados ao recém-nascido, foi observado que elas apresentavam preocupação, medo e ansiedade quando esses cuidados eram prestados fora de seu campo de visão. No entanto, o mesmo estudo mostrou que algumas mulheres eram indiferentes ao fato de o recém-nascido ser afastado para realização dos cuidados, pois valorizavam essa forma de assistência intervencionista, em função da preocupação da saúde de seu filho<sup>23</sup> (C).

## Discussão

Com relação ao desejo de ser mãe, os artigos estão de acordo com a literatura psicanalítica que aponta que o desejo de ter um filho é um desejo narcisista, acompanhado de uma dose de imortalidade: ele representa uma promessa de continuidade, pois porta as características dos pais e o nome da família. O filho pode significar para os pais, também, o sucesso na realização dos sonhos que eles mesmos fracassaram. Ele dará continuidade à árdua busca pela onipotência, será o realizador de todos os desejos dos pais. Freud afirma que os pais são capazes de suspender, em favor da criança, o funcionamento de todas as aquisições culturais que seu próprio narcisismo foi forçado a respeitar e a renovar em nome delas as reivindicações aos privilégios de que eles próprios abandonaram<sup>1</sup> (D).

Há concordância na literatura que o vínculo entre mãe e filho começa a ser construído antes mesmo da concepção. Porém, é durante a gravidez que ele vai crescendo e se concretizando. A gravidez implica em grandes mudanças e as consequências destas dependem da interação de diversos fatores: a história pessoal e familiar da gestante; o contexto da gravidez (se ocorreu dentro ou fora de um vínculo estável, se foi planejada e desejada, se a gestante é adolescente, se há histórico de aborto ou óbito fetal, etc.); as características de evolução da gravidez (se é de baixo ou alto risco); o contexto sócio-econômico; e o contexto assistencial de saúde<sup>24</sup> (D). Esses fatores influenciarão também o comportamento parental de vínculo com o bebê. Nos artigos selecionados, encontraram-se alguns estudos que apontaram a importância da rede de apoio e da estabilidade financeira para promoção do vínculo entre mãe e bebê.

A análise dos artigos aponta que é comum a ambivalência de sentimentos durante a gravidez: alegria, tristeza, temores, ansiedades. Os sentimentos vão se alterando de acordo com as mudanças dos períodos gestacionais. Apontou-se também que o parto, assim como a gravidez, é uma experiência importante na vida da mulher. O parto se constitui como um momento crítico, pois é sentido como uma situação de passagem de um estado para outro, cuja

principal característica é a irreversibilidade, ou seja, é uma situação que precisa ser enfrentada de qualquer forma. Diferentemente da gravidez, cuja evolução é lenta, o parto é um processo abrupto que introduz mudanças intensas<sup>24</sup> (D).

Nessa revisão, foi observado que a forma como o neonato vem ao mundo é considerada importante, apontando a assistência humanizada ao parto como fator de promoção ao vínculo entre mãe e bebê. O período do pós-parto foi apontado como um momento crítico para o desenvolvimento do vínculo mãe-bebê, enfatizando a importância do contato precoce e a diminuição das intervenções desnecessárias nesse período logo após o nascimento.

O nascimento de um bebê é um evento que muda toda a rotina familiar, especialmente da mulher, que é quem geralmente assume a maior parte dos cuidados com o filho. Stern<sup>25</sup> (D) denominou essa modificação e reorganização da vida após o nascimento do bebê como constelação da maternidade. Nesse momento, a mãe é capaz de envolver-se emocionalmente com o bebê para promover seu desenvolvimento psíquico. A mãe precisa transformar e reorganizar sua identidade para se dedicar ao bebê. Stern enfatiza a importância da rede de apoio nesse período, a qual deve proteger a mãe fisicamente e apoiá-la psicologicamente para que ela possa se dedicar ao bebê. Segundo Maldonado<sup>24</sup> (D), quando a mãe está cercada de pessoas que a ajudam e a apoiam, os sentimentos maternos de autoconfiança e realização pessoal tendem a aumentar, assim como a disposição de dar afeto ao bebê.

## Considerações finais

Neste estudo, buscou-se fundamentar as reflexões sobre o vínculo entre mãe e bebê por meio da análise de estudos empíricos com diferentes métodos e níveis de evidência científica.

Os resultados apontam questões importantes como a assistência humanizada, o contato precoce entre mãe e bebê, a rede de apoio social e a estabilidade financeira como fatores de promoção do vínculo mãe-bebê. O processo de humanização do nascimento e da assistência ao parto tem como objetivo humanizar o processo de nascimento e expressa uma mudança da compreensão do parto como experiência humana. O que ocorre precocemente durante o período do pós-parto pode ajudar, imensamente, no desenvolvimento de um vínculo dos pais com o bebê.

Nesse sentido, tais questões fornecem aspectos teóricos e práticos para os profissionais que atuam no campo da saúde da mulher e da primeira infância, contribuindo para reflexões nessa área. Considera-se que os resultados dos estudos apontados nesse trabalho possam contribuir para repensar medidas intervencionistas que separam mãe e filho no pós-parto imediato, visto que esse primeiro contato é crucial para o desenvolvimento do vínculo entre eles.

## Leituras suplementares

1. Freud S. Sobre o narcisismo: uma introdução. In: Edição standard brasileira das obras psicológicas completas de Sigmund Freud, vol. XIX. Rio de Janeiro: Imago. 1996
2. Zimmerman D. Os quatro vínculos: amor, ódio, conhecimento, reconhecimento na psicanálise e em nossas vidas. Porto Alegre: Artmed, 2010.
3. Winnicott DW. A criança e seu mundo. 6ed. Rio de Janeiro: LTC. 2008.
4. Brisac JNW, Perin SH, Quayle J. Representação da relação mãe-bebê através do procedimento desenho-estória em gestantes adolescentes e tardias. *Mudanças*. 2011;19(1-2):69-77.
5. Piccinini CA, Gomes AG, Moreira LE, Lopes RS. Expectativas e sentimentos da gestante em relação ao seu bebê. *Psicol Teor Pesqui*. 2004;20(3):223-32.
6. Piccinini CA, Gomes AG; Lopes RS, De Nardi T. Gestação e a constituição da maternidade. *Psicol Estud*. 2008;13(1):63-72.
7. Rapoport A, Piccinini CA. Maternidade e situações estressantes no primeiro ano de vida do bebê. *Psico-USF*. 2011;16(2):215-25.
8. Barbosa FA, Machado LFV, Souza LV, Scorsolini-Comin F. Significados do cuidado materno em mães de crianças pequenas. *Barbaroi*, 2010;33:28-49.
9. Rosa R, Martins FE, Gasperi BL, Monticelli M, Siebert ERC, Martins NM. Mãe e filho: os primeiros laços de aproximação. *Esc Anna Nery*. 2010;14(1):105-12.
10. Thomaz ACP, Lima MRT, Tavares CHF, Oliveira C. Relações afetivas entre mães e recém-nascidos a termo e pré-termo: variáveis sociais e perinatais. *Estud Psicol*. 2005;10(1):139-46.
11. Rapoport A, Piccinini CA. Apoio social e experiência da maternidade. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum*. 2006;16(1):85-96 .
12. Pedro ENR, Botene DZA, Motta MGC, Ribeiro NRR, Lima AAA. O desenvolvimento do apego da mãe adolescente e seu bebê. *Online Braz J Nurs*. 2007;6(2).
13. Piccinini CA, Marin AH, Alvarenga P, Lopes RCS, Tudge JR. Resp onividade materna em famílias de mães solteiras e famílias nucleares no terceiro mês de vida da criança. *Estud Psicol*, 2007;12(2):109-17.
14. Tomeleri KR, Marcon SS. Mãe adolescente cuidando do filho na primeira semana de vida. *Rev Bras Enferm*. 2009;62(3):355-361.
15. Flores MR, Souza APR, Moraes AB, Beltrami AB. Associação entre indicadores de risco ao desenvolvimento infantil e estado emocional materno. *Rev CEFAC*. 2013;15(2):348-60.
16. Fonseca VR, Silva GA, Otta E. Relação entre depressão pós-parto e disponibilidade emocional materna. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(4):738-46.
17. Bergamaschi SFF, Praça NS. Vivência da puérpera-adolescente no cuidado do recém-nascido, no domicílio. *Rev Esc. Enferm USP*. 2008;42(3):454-60.
18. Sampaio MA, Falbo AR, Camarotti MC, Vasconcelos MGL, Echeverria A, Lima G, et al. Psicodinâmica interativa mãe-criança e desmame. *Psicol Teor Pesqui*. 2010;26(4):613-21.
19. Povedano MCA, Noto ISBS, Pinheiro MSB, Guinsburg R. Expectativas e percepções da mãe quanto ao seu recém-nascido: aplicação do inventário de percepção neonatal de Broussard. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(2):239-44.
20. Lopes RCS, Alfaya C, Machado CV, Piccinini CA. "No início eu saía com o coração partido...": as primeiras situações de separação mãe-bebê. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum*. 2005;15(3):26-35
21. Reis AT, Santos RS. Maternagem ao recém-nascido cirúrgico: bases para a assistência de enfermagem. *Rev Bras Enferm*. 2013;66(1):110-5.
22. Molina RCM, Marcon SS. Benefícios da permanência de participação da mãe no cuidado ao filho hospitalizado. *Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(4):856-64.
23. Cruz DCS, Suman NS, Spindo T. Os cuidados imediatos prestados ao recém-nascido e a promoção do vínculo mãe-bebê. *Rev Esc Enferm USP*. 2007;41(4):690-697.
24. Maldonado MT. Psicologia da gravidez, parto e puerério. Petrópolis: Vozes, 1985.
25. Stern D. A constelação da maternidade. Porto Alegre: Artes Médicas. 1997.

# 12 a 15 de novembro de 2015



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

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

**Realização:** SGOB

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



# Sangramento uterino anormal: proposta de abordagem do Grupo *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice* (HELP)\*

Heavy menstrual bleeding: management proposal of the Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice Group (HELP)

Agnaldo Lopes da Silva Filho<sup>1</sup>  
 Ana Luiza Lunardi Rocha<sup>2</sup>  
 Márcia Cristina França Ferreira<sup>2</sup>  
 Myrian Celani<sup>2</sup>  
 Rívia Lamaita<sup>2</sup>  
 Eduardo Batista Cândido<sup>2</sup>  
 Márcia Mendonça Carneiro<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Hemorragia uterina  
 Menstruação  
 Metrorragia

## Keywords

Uterine Hemorrhage  
 Mestruation  
 Metrorrhagia

## Resumo

O Sangramento Uterino Anormal (SUA) representa um problema de saúde pública complexo que pode acometer 1/3 das mulheres em todo o mundo. Apresenta um impacto negativo importante na qualidade de vida de mulheres e associa-se a elevados custos econômicos diretos e indiretos. Trata-se de uma condição desafiadora tanto para as mulheres afetadas quanto para os profissionais de saúde. A nomenclatura atribuída ao SUA é confusa e faltam ainda recomendações diagnósticas e terapêuticas padronizadas. Foi criado o grupo *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for Best Practice* (HELP) com proposta abordar os aspectos inconclusivos do SUA. Foram avaliados 134 documentos, incluindo 121 artigos científicos e 14 revisões de medicamentos, para desenvolvimento dos protocolos HELP. Foram elaborados protocolos simplificados referentes ao diagnóstico e tratamento do SUA, visando contribuir de forma mais eficaz com os médicos em seus diferentes cenários de atuação. O roteiro diagnóstico sugerido, compreendendo perguntas-chaves e ações específicas, sinaliza para indicação de métodos propedêuticos adicionais. O tratamento proposto visa reduzir a perda do sangue menstrual e melhorar de a qualidade de vida das pacientes.

## Abstract

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a complex public health problem that can affect one third of women worldwide. It has a significant negative impact on quality of life of women and is associated with high direct and indirect economic costs. It is a challenging condition for both the women affected and for the health professionals. The nomenclature assigned to the AUB is confusing and still miss diagnostic and therapeutic recommendations standardized. The Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for Best Practice Group (HELP) was created with the proposal to address the inconclusive aspects of AUB. The group evaluated 134 documents, including 121 scientific articles and 14 reviews of drugs for the development of protocols HELP. Simplified protocols were drawn up relating to the diagnosis and treatment of AUB, to contribute more effectively with doctors at different scenarios of operation. The script diagnostic suggested, comprising keys questions and specific actions, can indicate additional diagnostic methods. The proposed treatment aims to reduce the loss of menstrual blood and improve the quality of life of patients.

Estudo realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>1</sup>Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Membro do Grupo *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for Best Practice* (HELP) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>3</sup>Professor Associada do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Agnaldo Lopes da Silva Filho – Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – Avenida Professor Alfredo Balena 190 – Santa Efigênia – CEP: 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: agnaldo.uufmg@gmail.com

**Conflito de interesses:** Todos os autores são membros do grupo HELP e tiveram o suporte da *Bayer HealthCare*. Declaramos que essa publicação é de inteira responsabilidade dos autores.

\*Em nome do grupo HELP: Agnaldo Lopes da Silva Filho (Brasil), Alessandro Gambera (Itália), Benjamin Rösing (Alemanha), Jelena Andrejeva (Rússia), Joaquin Calaf (Espanha), Juan Acuna (Colômbia), Marc-Yvon Arsenault (Canadá), Qinjie Tian (China), Sarah Gray (Reino Unido), Silvia Ciarmatori (Argentina), SiHyun Cho (Coreia do Sul), Suresh Kumarasamy (Malásia).

## Introdução

O sangramento uterino anormal (SUA) é uma condição comum que afeta até 40% de mulheres no mundo<sup>1,2</sup> (A,D). Apresenta um impacto negativo importante na qualidade de vida das mulheres e associa-se a elevados custos econômicos diretos e indiretos. O SUA tem sido reconhecido como um problema clínico que interfere na saúde pública em todo o mundo. Historicamente, a nomenclatura atribuída ao SUA é heterogênea e confusa, e faltam ainda recomendações diagnósticas e terapêuticas padronizadas. Trata-se de uma condição desafiadora tanto para as mulheres afetadas quanto para os profissionais de saúde no que se refere ao diagnóstico e tratamento<sup>3-5</sup> (C,D,C). Dessa forma, sob uma perspectiva clínica existe a necessidade de criação de um modelo de determinação do risco seguido de um fluxograma objetivo para diagnóstico e tratamento do SUA<sup>4</sup> (D).

## Metodologia

A *Bayer Healthcare* convidou um grupo de médicos independentes de 12 países (Argentina, Brasil, Canadá, China, Colômbia, Alemanha, Itália, Malásia, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido, Estados Unidos) para revisar a literatura e os protocolos existentes relacionados ao SUA. Esse grupo, nomeado *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-based Learning for Best Practice* (HELP), teve como proposta abordar os aspectos confusos e inconclusivos do SUA. A pesquisa bibliográfica foi feita tendo como estratégia principal a pesquisa de trabalhos que contemplassem o tratamento da SUA, nos últimos dez anos. A pesquisa iniciou-se pelo acesso ao Pubmed (<http://www.pubmed.com>) e às bases de dados: Lilacs, SciELO, Medline e Biblioteca Cochrane. A estratégia de busca utilizou as palavras-chave “sangramento uterino anormal”, “hemorragia uterina disfuncional”, “menstruação excessiva”, “metrorragia”, “sangramento uterino anormal AND qualidade de vida”, “sangramento uterino anormal AND custos”, e “tratamento sangramento uterino anormal”, com diferentes combinações, e seus correspondentes em inglês, quando da consulta à Medline e Biblioteca Cochrane. O grau de recomendação e a força de evidência científica dos trabalhos são assim definidos:

- (A) estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados);
- (B) estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (outros ensaios não randomizados, estudo observacional, caso-controle);
- (C) relatos ou séries de casos (estudos não controlados);
- (D) opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Foram avaliados 134 documentos, incluindo 121 artigos científicos e 14 revisões de medicamentos, para desenvolvimento dos protocolos HELP. Foram elaborados protocolos simplificados referentes ao diagnóstico e tratamento do SUA, visando contribuir de forma mais eficaz com os médicos em seus diferentes cenários de atuação. Outro objetivo do grupo foi o desenvolvimento de materiais educativos para os profissionais de saúde em um nível global.

## Definição e prevalência

O SUA é definido como perda menstrual excessiva com repercussões físicas, emocionais, sociais e materiais na qualidade de vida da mulher que podem ocorrer isoladamente ou em combinação com outros sintomas<sup>6</sup> (D). Evidências sugerem repercussões negativas quando a perda menstrual (PSM) ultrapassa 80 mL por ciclo menstrual<sup>6</sup> (D). A determinação objetiva da PSM é difícil de ser realizada fora do contexto da pesquisa clínica. Dessa forma, a definição do SUA associada à qualidade de vida substituiu a avaliação objetiva da PSM como critério diagnóstico para o SUA<sup>6,7</sup> (D).

A prevalência do SUA varia de acordo com a sua forma de avaliação. A avaliação subjetiva ou autorrelato, que incluem o impacto global na qualidade de vida, associam-se a taxas de prevalência mais elevadas em comparação às avaliações objetivas. Considerando uma PSM superior a 80 mL por ciclo, a prevalência varia de 9 a 14% das mulheres. Quando são incluídos avaliações subjetivas e autorrelatos, a prevalência varia de 8 a 52%<sup>8</sup> (D). Podemos considerar que, em média, o SUA afeta uma a cada três mulheres em todo o mundo<sup>1,2,8</sup> (A,D,D).

Existem fatores que limitam o reconhecimento dessa condição tanto pelos profissionais de saúde quanto pelas mulheres afetadas<sup>4-6</sup> (D,C,D) (Tabela 1). Os profissionais da saúde encontram obstáculos ao avaliar o volume menstrual e a acurácia das informações obtidas das pacientes. Fatores culturais e falta de informações representam barreiras para o reconhecimento do SUA pelas mulheres. A falta de conhecimento sobre SUA e a presença de ideias equivocadas podem limitar o acesso ao tratamento<sup>1,5,9</sup> (A,C,A).

**Tabela 1** - Barreiras ao reconhecimento do sangramento uterino anormal pelos profissionais de saúde e pacientes

Profissionais de saúde	Pacientes
Nomenclatura confusa e inconsistente; Dificuldade dos métodos tradicionais para medir a perda de sangue menstrual; Falta de uma abordagem diagnóstica padronizada; Conhecimentos limitados a respeito do impacto do SUA.	Culturas de silêncio em torno da menstruação podem limitar a busca por cuidados médicos; O sangue menstrual pode ter a conotação de “purificador” e significar saúde; A menstruação pode ter a conotação de que a fertilidade está preservada e ao mesmo tempo significar ausência de gravidez.

SUA: Sangramento uterino anormal.

Um estudo mostrou que 41% das mulheres com PSM superior a 80 mL consideram que seu sangramento é moderado ou mesmo escasso. Por outro lado, no grupo com PSM menor que 20 mL, 14% consideram seu sangramento como aumentado<sup>9</sup> (A). Outro estudo global com mais de 6.000 mulheres mostrou que 48% delas apresentavam pouco ou nenhum conhecimento sobre SUA<sup>5</sup> (C). Entre aquelas mulheres com diagnóstico de SUA, 59% consideravam que seu sangramento era normal, 41% acreditavam que não havia tratamento disponível e apenas 35% relataram o seu problema a um profissional de saúde.

Entre os médicos, uma série de fatores clínicos dificultam o diagnóstico de SUA. Na prática clínica diária, a medida objetiva da perda menstrual não é factível e, por isso, o diagnóstico é baseado na informação obtida da paciente<sup>6</sup> (D). A situação é agravada pela falta de definições claras do SUA, além da falta de acesso e padronização dos métodos propedêuticos<sup>4</sup> (D). Apesar das repercussões significativas do SUA, os sistemas de saúde ainda apresentam ampla variação na capacidade de fornecer abordagem adequada às pacientes, por falhas na disponibilidade de serviços para o diagnóstico e tratamento das mulheres afetadas<sup>6</sup> (D).

## Impacto do Sangramento Uterino Anormal na qualidade de vida e custo

O SUA impacta negativamente a qualidade de vida das mulheres, sendo a vida social e os relacionamentos afetados em quase 2/3 delas<sup>5,8,10</sup> (C,D,A). No período menstrual essas mulheres mudam o tipo e a cor das roupas, sofrem modificações na relação com o seu parceiro, sentem-se inseguras, menos atraentes e evitam eventos sociais. O desempenho esportivo, escolar, profissional e atividades diárias são frequentemente afetados<sup>5</sup> (C).

O SUA associa-se ainda a elevados custos diretos e indiretos para todo o sistema de saúde<sup>8</sup> (D). Nos Estados Unidos, mulheres afetadas representam aumento de 40% na utilização de recursos de saúde e custos em comparação àquelas não afetadas<sup>11</sup> (A). Um dos principais fatores que contribui para o custo do SUA é o número elevado de mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico. No Reino Unido, o SUA representa 20% dos encaminhamentos ambulatoriais aos ginecologistas e constitui a principal indicação para procedimentos cirúrgicos ginecológicos. Quase metade das mulheres submetidas a histerectomia por esse motivo apresentam útero normal<sup>12-14</sup> (A,B,B).

## Classificação

O SUA pode estar associado a perda menstrual anormal em duração, regularidade, volume e frequência. A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) propôs uma

padronização da classificação do SUA para auxiliar no diagnóstico. A classificação PALM-COEIN, acrônimo refletindo as potenciais causas estruturais (PALM) e não estruturais (COEIN) do SUA, constitui uma tentativa de sistematização do diagnóstico e tratamento dessa condição (Tabela 2)<sup>4</sup> (D).

## Diagnóstico

O diagnóstico do SUA, por apresentar nomenclatura confusa e geralmente inconsistente, pode parecer complexo. A inexistência de uma abordagem padronizada para investigar e classificar as etiologias em potencial constitui desafio à prática clínica<sup>13</sup> (B).

O grupo HELP propôs um roteiro diagnóstico para o SUA que se baseia na avaliação da gravidade dos sintomas e direcionamento para as principais causas (Figura 1). Constituem etapas para o diagnóstico: a determinação do impacto do sangramento, a avaliação clínica inicial e a definição de quais mulheres necessitam de propedêutica complementar.

### Determinação do impacto do sangramento

A avaliação do impacto do sangramento menstrual na vida diária, nos aspectos físicos e sua quantificação constituem aspectos importantes na abordagem do SUA. O grupo HELP propôs duas perguntas-chave para investigação de cada aspecto, conforme ilustrado na Tabela 3. Vale ressaltar que o relato da paciente a respeito do volume da PSM já determina o início da investigação do SUA.

### Avaliação clínica inicial

Uma história clínica completa representa a etapa inicial para o diagnóstico do SUA. A história deve ser direcionada para identificação da natureza do sangramento, identificação de possíveis causas estruturais ou orgânicas, impacto na qualidade de vida e avaliação das expectativas da mulher, especialmente em relação a necessidade de contracepção ou desejo de gravidez<sup>6,7</sup> (D).

**Tabela 2** - Classificação PALM-COEIN da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia para sangramento uterino anormal

Causas estruturais do SUA (PALM)	Causas não estruturais do SUA (COEIN)
Pólipos	Coagulopatia
Adeniose	Ovulação disfuncional
Leiomiomas (submucosos e outros)	Endometrial (transtorno primário dos mecanismos reguladores da hemostasia endometrial)
Malignidade e hiperplasia	latrogênica
	Não especificada

Adaptado de Munro et al.  
SUA: Sangramento uterino anormal.

O exame físico deve ser completo por meio de palpação abdominal, exame especular e toque bimanual. O hemograma completo deve ser solicitado para todas as mulheres com SUA. O teste de gravidez deve ser solicitado para aquelas pacientes com risco de gravidez<sup>6</sup> (D).

### Indicação de propedêutica complementar

Os exames adicionais devem ser solicitados de acordo com a história e exame clínico<sup>6</sup> (D). Testes de coagulação devem ser solicitados nos casos de antecedentes de sangramento menstrual aumentado desde a menarca ou antecedentes pessoais e/ou familiares de sangramento anormal. A dosagem de hormônios tireoidianos deve ser realizada nos casos de suspeita clínica de tireoidopatia.

Sangramento intermenstrual e pós-coito, dor pélvica associada e idade superior a 45 anos constituem indicadores de risco para câncer endometrial ou outras doenças estruturais nas mulheres em idade reprodutiva<sup>2,6,7,15</sup> (D). Mulheres cujo exame clínico sugere causa estrutural do sangramento, que apresentam falha do tratamento farmacológico e/ou risco de malignidade, apresentam indicação de investigação complementar<sup>2,6</sup> (D). A ultrassonografia transvaginal (USTV) constitui a primeira linha propedêutica para identificação de anomalias estruturais. A histeroscopia com biópsia dirigida pode ser indicada nos casos de USTV inconclusivos. A biópsia endometrial deve ser realizada no caso de sangramento intermenstrual persistente,

falha do tratamento clínico e naquelas mulheres com idade superior a 45 anos<sup>6</sup> (D).

Importante ressaltar que, na ausência de indicação de propedêutica complementar, os esforços devem ser direcionados para o início do tratamento.

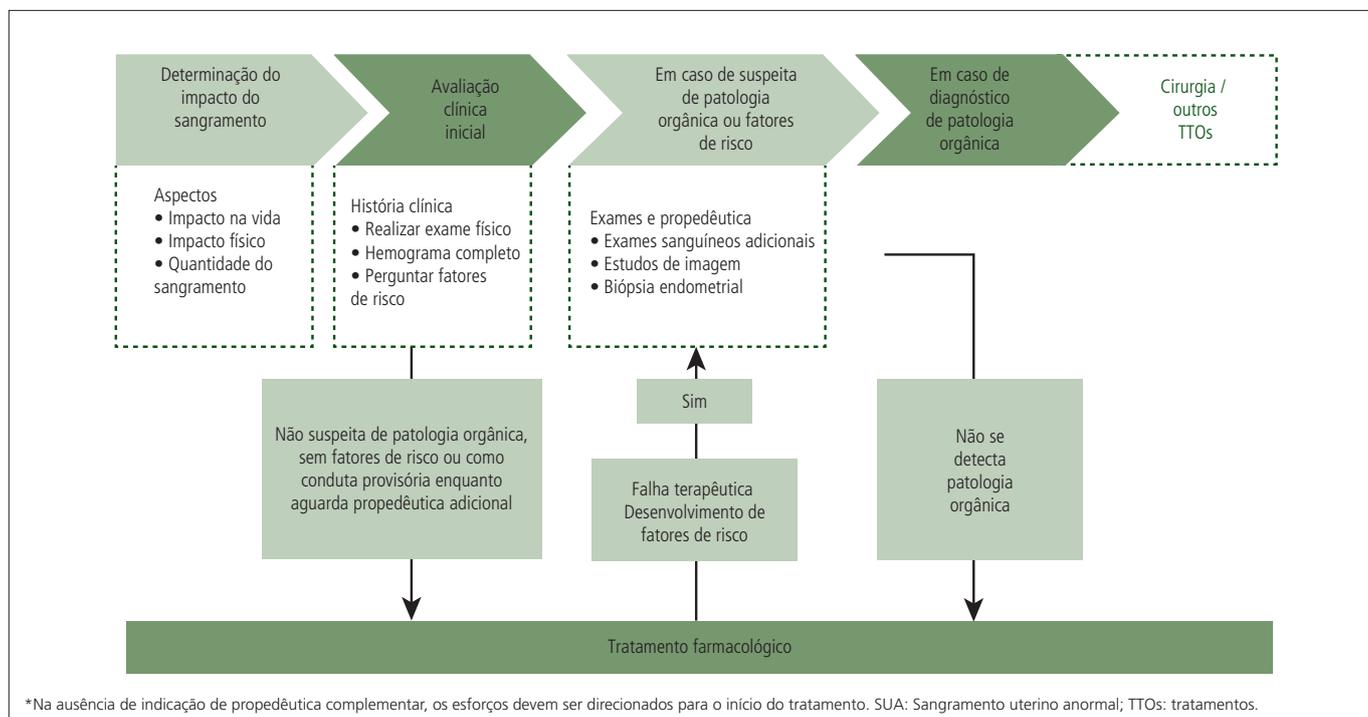
### Tratamento

O objetivo do tratamento é diminuir as repercussões do SUA, por meio da redução da perda de sangue menstrual e melhora da qualidade de vida da paciente<sup>2,6,7</sup> (D). A Figura 2

**Tabela 3** - Perguntas-chave *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice* para determinação clínica do impacto do sangramento uterino anormal

Aspecto investigado*	Perguntas-chave
Como o sangramento menstrual afeta sua vida diária?	1. Você tem que organizar suas atividades sociais fora do período menstrual? 2. Você se preocupa em ter algum acidente relacionado ao sangramento?
Como você é afetada fisicamente?	1. Você apresenta perda de grandes coágulos durante a menstruação? 2. Alguma vez você se sentiu fraca ou com falta de ar durante a menstruação?
Quanto você sangra?	1. Você necessita trocar absorventes durante a noite ou acorda durante a noite para a troca de absorventes? 2. Durante os dias de maior sangramento, alguma vez você apresentou transbordamento do absorvente interno ou externo em menos de 2 horas?

\*O relato da paciente a respeito do volume da perda menstrual já determina o início da investigação.



\*Na ausência de indicação de propedêutica complementar, os esforços devem ser direcionados para o início do tratamento. SUA: Sangramento uterino anormal; TTOs: tratamentos.

**Figura 1** - Fluxograma *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice* para diagnóstico do sangramento uterino anormal

ilustra o protocolo HELP para tratamento de mulheres com SUA. O tratamento clínico deve ser considerado nas pacientes sem anormalidades histológicas ou estruturais significativas. A classificação PALM-COEIN deve ser utilizada para excluir causas estruturais de SUA.

Na abordagem inicial do SUA crônico, o primeiro passo é determinar se há ou não desejo de gravidez. Se houver, é preciso realizar abordagem da anovulação e/ou infertilidade porventura existentes. As opções terapêuticas, neste caso, incluem medicações não hormonais como AINES e ácido tranexâmico (TXA). Obviamente, o diagnóstico e tratamento de condições subjacentes que possam interferir no sangramento menstrual como o hipotireoidismo e anemia devem ser imediatamente implementados.

A escolha entre tratamento hormonal ou não depende de fatores individuais, mas em casos de o sangramento irregular ou prolongado, o uso de tratamento hormonal regula o ciclo reduzindo a probabilidade de sangramento não programado ou aumentado, além de proteger o endométrio da hiperplasia/câncer. As opções neste caso são os progestágenos, o sistema intrauterino de levonorgestrel<sup>2</sup> (D).

Outros fatores fundamentais para o sucesso terapêutico incluem a discussão com a paciente em termos das opções existentes, suas preferências e tolerância a eventuais efeitos colaterais, presença de contraindicações, desejo de contraceção e sintomas

associados como dismenorreia assim como a intensidade do sangramento<sup>2</sup> (D).

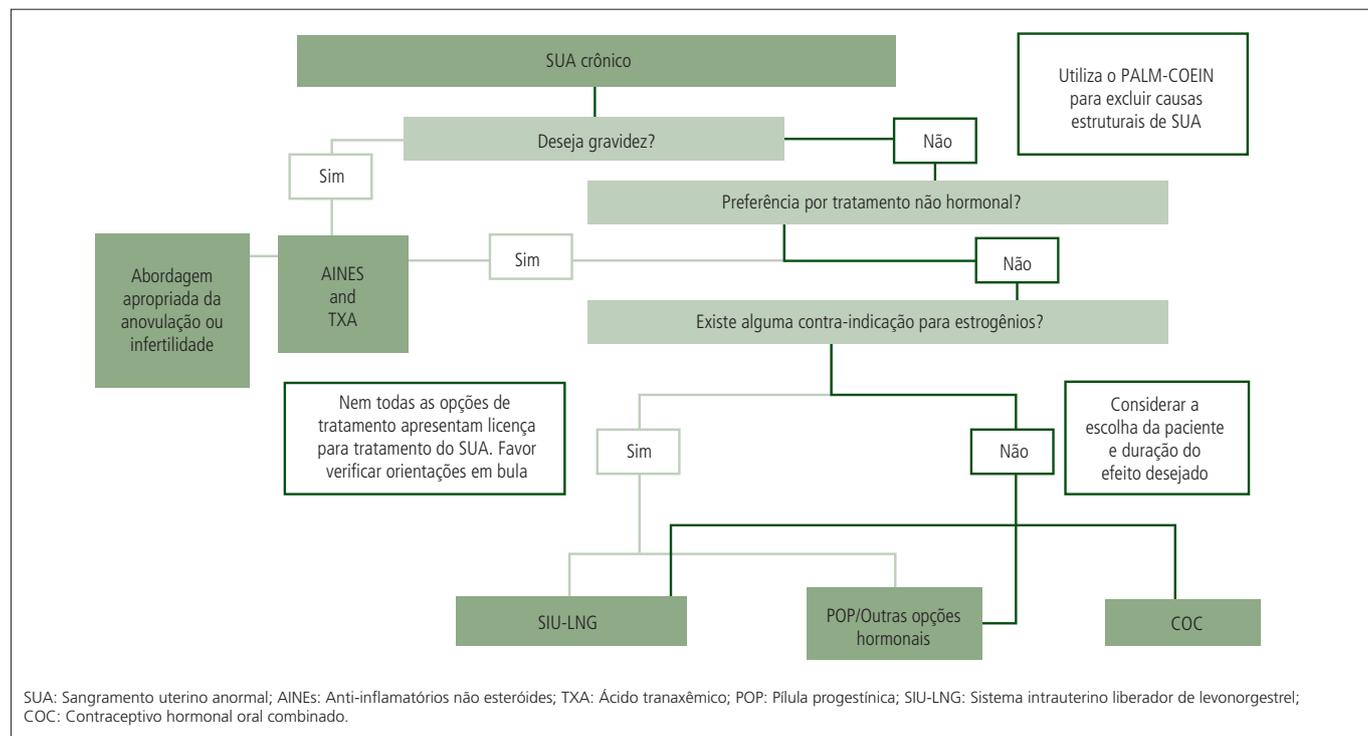
A Tabela 4 ilustra as alternativas hormonais, não hormonais e cirúrgicas para tratamento do SUA<sup>1,2,6</sup> (A,D,D). A escolha da opção terapêutica deve ser feita considerando-se fatores clínicos e da paciente<sup>2,6,7,15</sup> (D). Os fatores considerados são a efetividade no alívio dos sintomas, a tolerância aos efeitos colaterais, a presença de condições clínicas e/ou comorbidades subjacentes, o risco de complicações, a duração do tratamento, a compatibilidade com fertilidade e/ou concepção futura e a aceitabilidade do método pela paciente.

No casos de contraindicação, falha ou não aceitabilidade do tratamento farmacológico o tratamento cirúrgico deve ser considerado (Figura 3).

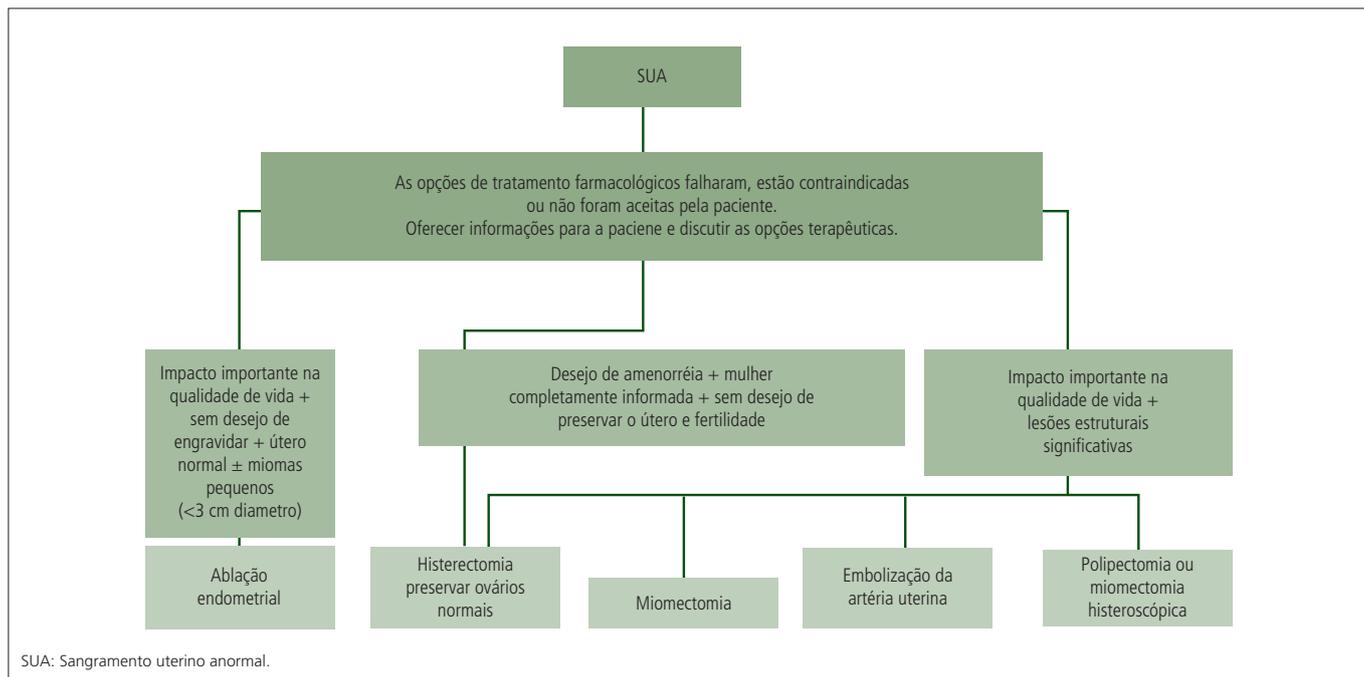
**Tabela 4** - Alternativas terapêuticas para o sangramento uterino anormal

Não hormonais	Hormonais	Cirúrgicas
Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) Ácido tranexâmico	Progestágenos (SIU, orais, injetáveis) Anticoncepcionais orais combinados (AHOC)* Análogos de GnRH Acetato de ulipristal**	Ablação endometrial Histerectomia Miomectomia/ polipectomia (histeroscópica) Embolização da artéria uterina

\*Nem todos os produtos são autorizados para o tratamento do SUA em todos os países.  
\*\*O acetato de ulipristal deve ser utilizado apenas em casos de miomas volumosos.



**Figura 2** - Fluxograma *Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice* para tratamento do sangramento uterino anormal



**Figura 3 - Fluxograma Heavy Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice** para tratamento cirúrgico do sangramento uterino anormal

## Considerações finais

O SUA representa problema de saúde pública complexo e bastante prevalente. Apresenta impacto negativo importante na qualidade de vida de mulheres e associa-se a elevados custos econômicos diretos e indiretos. O nível do conhecimento e da compreensão dessa condição entre as mulheres é baixo. Em relação aos profissionais de saúde, a determinação objetiva da perda menstrual é inviável na prática clínica, existe uma grande variedade de apresentações clínicas e faltam recomendações propedêuticas e terapêuticas padronizadas para sua abordagem.

O grupo HELP foi criado para elaborar uma proposta de abordagem do SUA de forma simplificada e aplicável em diferentes cenários de atuação. O roteiro diagnóstico sugerido, compreendendo perguntas-chaves e ações específicas, sinaliza para indicação de métodos propedêuticos adicionais. O tratamento do SUA visa reduzir a perda do sangue menstrual e melhorar a qualidade de vida das pacientes. Existem opções eficazes de tratamento conservador que devem ser oferecidas a todas as mulheres com SUA, inclusive no momento em que outros tratamentos estão sendo considerados. As pacientes devem ser consultadas a respeito da escolha terapêutica, considerando-se ainda a aplicabilidade e disponibilidade para cada opção de tratamento.

## Leituras suplementares

- Hurskainen R, Grenman S, Komi I, Kujansuu E, Luoto R, Orrainen M, et al. Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(6):749-57.
- Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL; Clinical Practice – Gynaecology Committee, et al. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(5):473-9.
- Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol.* 2002;100(4):683-7.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
- Bitzer J, Serrani M, Lahav A. Women's attitudes towards heavy menstrual bleeding, and their impact on quality of life. *Open Access J Contraception.* 2013;4:21-8.
- NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy Menstrual Bleeding Clinical Guideline 44. 2007, RCOG Press: London.
- Obstetrics S.S.o.G.a., Heavy menstrual bleeding (HMB) (updated 2013). *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2013;56(10):535-46.
- Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology.* 2009;4(2):179-89.
- Hallberg L, Högdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss—a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966;45(3):320-51.
- Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ.* 1993;306(6890):1437-40.
- Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F, Sarda SP, Law A, Pocoski J, et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(5):539-47.
- Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP, Roberts T, et al. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena(R) for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2011;15(19):iii-xvi, 1-252.
- Maresh MJ, Metcalfe MA, McPherson K, Overton C, Hall V, Hargreaves J, et al. The VALUE national hysterectomy study: description of the patients and their surgery. *BJOG.* 2002;109(3):302-12.
- Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(8):611-20.
- Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):176-85.

# Câncer no ovário ou do ovário? O grande dilema atual

Cancer from de ovary or into the ovary? The current dilemma

Flávia Renata Motta Zanoni Albernaz<sup>1</sup>  
Eduardo Schunemann Junior<sup>2</sup>

## Palavras-chave

Salpingectomy  
Neoplasias ovarianas  
Tubas uterinas

## Keywords

Salpingectomy  
Ovarian neoplasms  
Fallopian tubes

## Resumo

O risco de câncer de ovário varia muito de acordo com a população estudada. Apesar de não ser o tumor maligno ginecológico mais comum é o de maior letalidade. Infelizmente, a maioria dos casos de câncer de ovário é diagnosticada em estádios avançados. Isto ocorre pois até o presente momento todos os programas de rastreamento falharam. Mais recentemente, foi proposto um modelo dualístico, que agrupa os cânceres epiteliais em duas grandes categorias, designados por Tipo I e Tipo II. Os do tipo II, compostos principalmente pelos carcinomas serosos de alto grau, são agressivos e geralmente diagnosticados em estádios avançados. Apesar de todos os avanços, ainda não se conseguiu detectar uma lesão precursora do câncer de ovário. Novas teorias sobre a origem do câncer do ovário têm sido descritas e investigadas e sugerem que não é no ovário que a patologia se inicia. Essas teorias trazem novas perspectivas para o diagnóstico precoce e a prevenção deste agressivo tumor.

## Abstract

The risk of ovarian cancer varies according to the population studied. Although ovarian cancer is not the most common gynecological malignancy, it is the most lethal. Unfortunately, most cases of ovarian cancer are diagnosed in advanced stages. It occurs because until now all screening programs have failed. Most recently, it was proposed a dualistic model, which combines several types of epithelial ovarian cancer into two broad categories, known as Type I and Type II. The Type II is mainly composed by high-grade serous carcinomas and it is aggressive, usually diagnosed in advanced stages. Despite these advances, detect a precursor lesion of ovarian cancer is still not possible. New theories about the origin of ovarian cancer have been reported and investigated, and suggest that it is not in the ovary that pathology begins. These theories provide new perspectives for early diagnosis and prevention of this aggressive tumor.

Estudo realizado no Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/ UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>1</sup>Médica-Residente em Tocoginecologia do HC/UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup>Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia do HC/UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Flávia Renata Motta Zanoni Albernaz – Rua General Carneiro, 181 – Centro – CEP: 80060-150 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: frmzanoni@gmail.com

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

O risco do câncer de ovário varia muito de acordo com a população estudada. Nas pacientes portadoras da mutação BRCA1 este risco, durante a vida, varia de 36 a 46%; nas portadoras da mutação BRCA2 varia de 12 a 36%; na síndrome de Lynch de 3 a 12% e na população em geral de 1,4 a 1,5%<sup>1</sup> (B). Apesar de não ser o tumor maligno ginecológico mais comum, é o de maior letalidade. Nos Estados Unidos, em 2014, ocorreram aproximadamente 22.000 novos casos de câncer de ovário com 14.000 mortes por esta doença<sup>2</sup> (B). Infelizmente, de 60 a 80% dos casos de câncer de ovário são diagnosticados em estádios avançados. Isto ocorre pois, até o presente momento, todos os programas de rastreamento falharam. Uma pesquisa recente não demonstrou diferença de mortalidade entre o grupo submetido a ecografias pélvicas e dosagens de CA125 periódicas em comparação ao grupo controle e, além disso, apresentou um grande número de falsos positivos, resultando em cirurgias desnecessárias, dentre outras complicações<sup>3</sup> (A).

Partindo da premissa que para um adequado programa de rastreamento é fundamental a compreensão da patogênese da doença e a identificação de suas lesões precursoras, faz-se necessário entender melhor o câncer de ovário. Atualmente, o câncer de ovário é reconhecido como um grupo heterogêneo de doenças, cada tipo com morfologia e comportamento biológico diferente<sup>4</sup> (B).

Com base na histopatologia, na imunohistoquímica e nas análises genética e molecular, pelo menos 5 tipos principais são atualmente distinguidos: carcinoma seroso de alto grau (70% dos casos); carcinoma endometrióide (10%); carcinoma de células claras (10%); carcinoma mucinoso (3%) e carcinoma seroso de baixo grau (5%)<sup>4</sup> (B). Estes tipos de tumor são diferentes doenças, com diferenças nos fatores de risco epidemiológicos e genéticos, nas lesões precursoras; nos padrões de disseminação, nos eventos moleculares durante a oncogênese, na resposta à quimioterapia e no prognóstico<sup>4,5</sup> (B). Muito menos comuns são os tumores malignos de células germinativas (disgerminomas, tumores do saco vitelino e teratomas imaturos – 3% dos cânceres de ovário) e os tumores do estroma gonadal e do cordão sexual, potencialmente malignos (de 1 a 2%, principalmente tumores de células da granulosa)<sup>6</sup> (B).

Assim, mais recentemente, com base em uma série de estudos morfológicos, moleculares e genéticos, foi proposto um modelo dualístico, que agrupa os cânceres epiteliais em duas categorias, designados por Tipo I e Tipo II<sup>7,8</sup> (B). Os tumores do Tipo I correspondem aos carcinomas serosos de baixo grau, endometrióides de baixo grau, mucinosos e de células claras. Estes tumores representam de 20 a 30% dos tumores de ovário.

Tipicamente, se apresentam como grandes massas císticas confinadas ao ovário, com um curso relativamente indolente, com diferentes graus de atipias. Estão associados às mutações nos genes KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A, e PPP2R1A e são responsáveis por 10% das mortes ligadas à doença<sup>7,9,10</sup> (B).

Os do tipo II são compostos pelos carcinomas serosos de alto grau, endometrióides de alto grau, indiferenciados e carcinosarcomas. Estes tumores respondem por 70 a 80% dos casos de câncer de ovário, são agressivos, geralmente diagnosticados em estádios avançados, o que contribui para a sua alta letalidade, 80% tem mutação do gene p53, que é um gene supressor tumoral, e são responsáveis por 90% das mortes<sup>9,10</sup> (B).

Novas teorias sobre a origem do câncer do ovário têm sido descritas e investigadas e sugerem que não é no ovário que a patologia se inicia. Essas teorias trazem novas perspectivas para o diagnóstico precoce e a prevenção deste tumor agressivo. Assim sendo, realizamos uma revisão acerca destes novos avanços no conhecimento sobre a câncer seroso de alto grau do ovário e as perspectivas atuais da salpingectomia total bilateral profilática, procedimento que tem-se mostrado um tópico relevante na literatura mundial.

## Metodologia

Foi realizada revisão da literatura, a partir do levantamento bibliográfico, nas bases de dados eletrônicas *Scientific Electronic Library* (SciELO), *Literatura Latino Americana e do Caribe e Ciências da Saúde* (Lilacs), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* (Medline). Os descritores utilizados foram: salpingectomia, salpingectomia profilática, neoplasia ovariana, histerectomia, câncer seroso do ovário e tubas uterinas (em português) e os seus correspondentes, em inglês, foram *salpingectomy*, *prophylactic salpingectomy*, *ovarian neoplasms*, *histerectomy*, *serous ovarian cancer and fallopian tubes*. Foi dada preferência a artigos mais recentes, com maior número de citações e de maior relevância conforme o tema. No entanto, houve citações de alguns artigos mais antigos pela sua importância para a revisão do assunto.

Foram observados os graus de recomendação e níveis de evidência:

- (A) Estudos observacionais ou experimentais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados);
- (B) Estudos observacionais ou experimentais de menor 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 avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

### Composição celular do ovário

O ovário é derivado de múltiplas estruturas embrionárias, incluindo o epitélio celômico, o mesodérmico e as células germinativas primordiais a partir do endoderma do saco vitelino. Como resultado do seu desenvolvimento embriológico complexo, o ovário é composto por vários tipos de células, que servem funções estruturais, hormonais ou reprodutiva específicas. Além disso, cada tipo de célula pode evoluir para uma neoplasia bem diferente<sup>11</sup> (C).

Na avaliação histopatológica, os carcinomas ovarianos são compostos por elementos que se assemelham, tanto na histologia quanto nas mutações genéticas, ao epitélio mülleriano. Especificamente, os tumores serosos assemelham-se às células presentes no epitélio das tubas, os tumores mucinosos se parecem com as células glandulares endocervicais produtoras de mucina e os tumores endometrióides assemelham-se à estrutura do endométrio<sup>12</sup> (C).

### Teorias da origem do câncer do ovário

As primeiras tentativas para caracterizar a carcinogênese ovariana observou uma relação clara entre a ovulação e o risco de câncer de ovário. A teoria de Fathalla, que data de 1971, relata, pela primeira vez, a hipótese da ovulação incessante. Nestes estudos realizados em galinhas, uma alta taxa de adenocarcinoma metastático de ovário foi observado nas aves que foram forçadas a produzir um número excessivo de ovos sem qualquer pausa no ciclo ovulatório. Foi teorizado que as células do epitélio do ovário são danificadas durante o processo de ovulação e então internalizadas, formando os cistos de inclusão cortical<sup>13</sup> (D). Postulou-se que estes cistos, em seguida, seriam submetidos a metaplasia para se tornar um epitélio mülleriano, eventualmente tornando-se displásico, e capaz de provocar o carcinoma de ovário<sup>11</sup> (C). Esta transformação pode resultar da exposição a fatores de crescimento constante nos cistos que normalmente seriam perdidos na cavidade peritoneal, quando secretados por células na superfície do ovário<sup>11,12</sup> (C).

Esta teoria é apoiada por evidências epidemiológicas que sugerem uma associação entre a ovulação e um risco aumentado para o câncer de ovário<sup>14</sup> (B). As mulheres que têm uma pausa na ovulação devido à gravidez e à amamentação têm menor risco da doença<sup>15</sup> (B). Além disso, as mulheres que tomam pílulas anticoncepcionais e, por conseguinte têm menos ciclos ovulatórios, têm seu risco de câncer de ovário reduzido em quase 50%<sup>16,17</sup> (B).

No entanto, nem todas as evidências epidemiológicas suportam a hipótese de que a ovulação incessante é o vilão por trás da gênese do câncer de ovário. Por exemplo, mulheres com síndrome do ovário policístico, que por terem ciclos anovulatórios deveriam ter menor risco para carcinoma ovariano, na verdade apresentam risco aumentado para esta doença<sup>18</sup> (B). Apesar de

ter sido inicialmente proposto que o uso de pílulas anticoncepcionais diminuiu o risco de câncer de ovário, diminuindo o número de ciclos ovulatórios, parece que o efeito protetor das pílulas combinadas é semelhante às formulações contendo apenas progesterona, que geralmente não inibem a ovulação<sup>12</sup> (C).

Devido, em parte, às deficiências identificadas na hipótese da ovulação incessante, várias outras teorias têm surgido mais recentemente:

- Teoria da Endometriose – Propõe que a endometriose estaria relacionada com a origem do carcinoma endometrióide e de células claras. Uma das explicações é que o ferro do grupo heme do sangue do endometrioma promoveria oxidação local dando origem ao processo neoplásico<sup>19</sup> (C).
- Teoria da origem endometrial – Sugere que alguns tipos de câncer de endométrio se propagariam, via canalicular, através das tubas até o ovário e posteriormente para a cavidade abdominal. Parece que essa teoria tem fundamento para carcinoma endometrial do tipo seroso papilífero, que se comporta clinicamente como câncer de ovário e pode explicar porque alguns trabalhos observacionais mostram diminuição da incidência de câncer de ovário com a laqueadura tubária<sup>20,21</sup> (C).
- Teoria das células de Walthard – Preconiza que existem ninhos de células de Walthard próximo da junção tubo peritoneal. Nos estudos imunohistoquímicos, essas células são semelhantes às células do tumor de Brenner. A hipótese é que tais células sofreriam metaplasia e dariam origem ao tumor de Brenner<sup>22</sup> (C).
- Teoria da origem tubária dos tumores serosos de alto grau – Esta é a teoria mais discutida e pesquisada atualmente. Os estudos iniciais ocorreram no final de 1990 e início de 2000 após um aumento das salpingooforectomias profiláticas realizadas em mulheres que apresentavam alto risco para o desenvolvimento do câncer de ovário por história familiar ou por mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. As tubas destas pacientes foram exaustivamente estudadas através de um protocolo denominado *Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End* (SEE-FIM), que realiza múltiplos cortes histológicos em toda a tuba e nas fímbrias. Surpreendentemente, não foram encontradas lesões ovarianas, mas, em vez disso, foi descoberto carcinoma não invasivo oculto nas tubas uterinas, principalmente nas fímbrias<sup>23,24</sup> (C). Subsequentemente, Przybicin et al.<sup>25</sup>, demonstraram carcinoma tubário em 59% das pacientes com carcinoma seroso de alto grau de ovário, porém não encontraram estas lesões tubárias nos carcinomas mucinosos ou endometrióides de baixo grau<sup>25</sup> (C). Gao et al.<sup>26</sup>, avaliando 116 casos de carcinoma intraepitelial

tubário, encontraram 107 casos em carcinoma seroso de alto grau de ovário, 5 casos em carcinoma seroso de baixo grau e 4 casos em carcinoma não invasor<sup>26</sup> (C). Estes carcinomas intraepiteliais tubários foram associados ao carcinoma seroso de alto grau e não ao endometrióide, ao de células claras, ou ao carcinomas mucinoso e foi proposto que os carcinomas intraepiteliais tubários não invasivos seriam designados *Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas* (STIC)<sup>9</sup> (B).

A hipótese de que as tubas uterinas são o sítio principal da maioria dos tumores seroso de alto grau pélvicos (ovário, tubas uterinas e peritônio) é apoiada por vários estudos. Em um estudo com pacientes de baixo risco para câncer de ovário, ou seja, não portadoras de mutações BRCA, com diagnóstico de tumor seroso de alto grau pélvico foram relatados STICs em 61% das pacientes<sup>27</sup> (B). Seideman et al.<sup>28</sup> encontraram nos tumores serosos de alto grau considerados primários de peritônio, 50% de STIC nas tubas<sup>28</sup> (C). Segundo Koç et al.<sup>29</sup>, o STIC não foi encontrado em doenças benignas de ovário (0/385), em tumores não serosos (0/7) ou em doenças ginecológicas pré malignas<sup>29</sup> (C). Kim et al.<sup>30</sup> demonstraram em ratos que a origem dos carcinomas serosos de alto grau pode ser na tuba. Nesta experimentação, as ratas ooforectomizadas ainda desenvolviam tumores serosos enquanto que as ratas salpingectomizadas não desenvolveram<sup>30</sup> (D).

## Discussão

As novas teorias sobre a origem dos tumores de ovário são importantes para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. As células de Walthard dando origem ao tumor de Brenner, a endometriose parecendo estar associada aos carcinomas de células claras e endometrióides e a origem endometrial via canalicular são objetos de pesquisa e discussão. Mas talvez a mais debatida e estudada seja a da origem tubária do carcinoma seroso de alto grau por três motivos:

- É o tumor ovariano mais frequente (de 70 a 80% dos casos);
- É o tumor ovariano de maior letalidade (90% das mortes por câncer de ovário);
- Possibilitaria um programa de prevenção, que até o momento inexistente.

Existem vários dados que dão suporte a teoria segundo a qual o carcinoma seroso de alto grau seja primário da tuba:

- Alta incidência de STIC nas pacientes com mutação no gene BRCA; sendo que, nestas pacientes, eles estão presentes primeiramente nas tubas uterinas, antes de atingir o ovário<sup>23</sup> (C);

- Alta incidência de STIC nos tumores serosos de alto grau. Os STICs são detectados em mais da metade destes tumores<sup>9</sup> (B);
- Localização do STIC nas fímbrias e 1/3 distal da tuba, facilitando a sua disseminação para o ovário<sup>9</sup> (B);
- Achado de ipsilateralidade em relação a malignidade do ovário na maior parte dos casos<sup>31</sup> (C);
- Nenhuma lesão precursora de carcinoma seroso foi descrita. Não há relatos na literatura de carcinomas *in situ* no ovário, diferentemente dos outros órgãos acometidos por câncer;
- Os estudos anátomopatológicos e o perfil imunohistoquímico mostram aspectos semelhantes entre o STIC e o carcinoma seroso de alto grau, uma vez que 92% dos STICs apresentam mutações idênticas no gene p53, o que suporta uma relação clonal entre os dois<sup>9</sup> (B);
- Os STICs possuem telômeros encurtados em comparação com os dos carcinomas ovarianos. Telômeros mais curtos são uma das primeiras alterações moleculares na carcinogênese; eles causam instabilidade cromossômica, uma característica importante dos carcinomas serosos de alto grau<sup>9</sup> (B).
- No entanto, os STICs estão presentes somente em até 60% dos tumores serosos de alto grau. Há um número de casos não desprezíveis de carcinomas serosos de alto grau em que não se encontra STIC. Porém, acredita-se que com o aumento do número de recortes das fímbrias e da tuba (SEE-FIM) e com o uso de melhores marcadores serão encontrados mais casos de STIC.

A partir dessas novas descobertas, o que se propõe é que a tuba seria o sítio primário do tumor seroso de alto grau do ovário; não excluindo, no entanto, a teoria da ovulação incessante de Fathalla. As duas teorias são perfeitamente superponíveis. Assim, o que ocorre é que após a ovulação, células tubárias das fímbrias se implantariam na superfície cruenta do ovário e seriam internalizadas através da invaginação e formação dos cistos de inclusão corticais (CICs)<sup>9</sup> (B). O carcinoma seroso de baixo grau (Tipo I) teria sua origem no epitélio tubário com implantação nos cistos de inclusão quando descamam células proliferativas atípicas levando a cistoadenomas e carcinomas de baixo grau. Em contrapartida, o carcinoma seroso de alto grau (Tipo II) teria sua origem no carcinoma seroso intraepitelial tubário (STIC) que, ao se implantar no ovário, nos CICs, desenvolveriam o carcinoma seroso de alto grau<sup>32</sup> (B). Mas por que o carcinoma seroso se desenvolve no ovário e não nas tubas, que são seu sítio primário? A teoria é que, após a implantação do epitélio tubário no cisto de inclusão ovariano, o estroma adjacente é

ativado e secreta hormônios esteroidais e outras substâncias que estimulam a carcinogênese<sup>9</sup> (B).

Portanto, o ponto mais importante de toda essa discussão é que a salpingectomia, seja ela eletiva nos casos de pacientes BRCA ou oportunística em casos de cirurgias pélvicas benignas, pode diminuir a incidência do carcinoma seroso de alto grau do ovário.

Mais de 600.000 hysterectomias são realizadas anualmente nos Estados Unidos. No Brasil, a taxa bruta de hysterectomia para cada 100 mil mulheres com 20 anos ou mais vem oscilando, mas em uma tendência crescente: passando de 125,6 em 1998 para 143,0 em 2010<sup>33,34</sup> (B).

Assim, um número substancial de mulheres poderia se beneficiar da salpingectomia como estratégia para redução do risco de desenvolvimento do câncer seroso de alto grau.

No Projeto de Prevenção do Câncer de ovário da Columbia Britânica, que encontra-se em andamento, estima-se uma redução de 30 a 50% nas mortes por câncer de ovário após 20 anos através da realização de salpingectomia no momento da hysterectomia e da laqueadura tubária<sup>35</sup> (C).

Além de reduzir o risco de câncer de ovário, a salpingectomia oportunística pode reduzir também a incidência de hidrossalpinges nos cotos tubários remanescentes, que, na maioria das vezes, podem necessitar de cirurgias adicionais para o esclarecimento do diagnóstico definitivo<sup>36</sup> (B).

Na população em geral, a realização da salpingectomia profilática em vez da salpingooforectomia pode ainda reduzir o risco de morte devido a doenças cardiovasculares, por não interferir no efeito protetor dos estrogênios endógenos<sup>37</sup> (B). A ooforectomia leva à uma redução abrupta dos níveis de estrogênio endógeno e andrógenos provenientes da produção ovariana, na pré-menopausa<sup>37</sup> (B). Por outro lado, a preservação da função ovariana é importante devido à efetiva prevenção da reabsorção óssea. Além disso, a menopausa cirúrgica aumenta o risco a longo prazo de disfunções psicosssexuais, cognitivas e cardiovasculares e a incidência de doenças coronarianas fatais e não-fatais<sup>38-41</sup> (B).

A salpingooforectomia bilateral é a estratégia recomendada para as mulheres jovens (aos 40 anos ou menos, ou após a conclusão da gravidez), que são portadoras de uma mutação no gene BRCA para reduzir o risco do câncer de ovário e do câncer de mama. Esta intervenção tem sido comprovada por reduzir o risco do câncer de ovário em cerca de 80 a 90%, o risco de câncer de mama em 50% e a mortalidade relacionada ao câncer em 60%<sup>42</sup> (C).

No entanto, muitas dessas mulheres jovens estão relutantes em se submeter a salpingooforectomia bilateral por causa das potenciais consequências da deficiência de estrogênios, como os sintomas vasomotores, a atrofia urogenital, o risco de osteoporose

e as doenças cardiovascular<sup>42</sup> (C). No trabalho de Holman et al.<sup>43</sup>, 206 pacientes portadoras de mutação no gene BRCA com indicação de salpingooforectomia profilática após prole constituída foram informadas quanto a possibilidade de apenas a salpingectomia ser suficiente em reduzir o risco do câncer de ovário, sem causar o transtorno hormonal da ooforectomia. Mesmo sabendo que esse procedimento ainda não tem respaldo científico, 1/3 das pacientes aceitaria o procedimento, 1/3 não soube se posicionar e 1/3 preferiu ser submetida a salpingooforectomia<sup>43</sup> (C).

Assim, sugere-se que a realização da salpingectomia bilateral, seguida por ooforectomia adiada (aos 50 anos), pode ser uma opção razoável para as portadoras da mutação BRCA quando a qualidade de vida é considerada. É importante reconhecer, no entanto, que a salpingectomia sozinha não reduz o risco do câncer de mama ou fornece os mesmos benefícios da salpingooforectomia bilateral no que diz respeito a redução do risco do câncer de ovário. A salpingooforectomia bilateral ainda é o padrão-ouro para mulheres com mutações BRCA1 e BRCA2<sup>42</sup> (C).

Ao considerar a expectativa de vida ajustada pela qualidade de vida, a salpingectomia bilateral seguida da ooforectomia adiada pode ser uma estratégia eficaz em termos de custos e pode ser uma alternativa aceitável para aqueles mulheres com alto risco, que não queiram passar por uma salpingooforectomia bilateral na pré-menopausa<sup>42</sup> (C).

Ao realizar uma hysterectomia com preservação dos ovários, atualmente, a maioria dos ginecologistas não executa a salpingectomia devido preocupação teórica de que a remoção do fornecimento de sangue partilhada entre a tuba uterina e o ovário vai levar à diminuição da função ovariana e ao início prematuro da menopausa<sup>44</sup> (B).

No entanto, os estudos têm demonstrado que a função ovariana em pacientes submetidas à hysterectomia por patologias uterinas benignas não é modificada pela adição da salpingectomia bilateral com técnica padrão, em comparação às mulheres que não realizaram a salpingectomia<sup>45,46</sup> (B,A).

A técnica cirúrgica padrão preserva cuidadosamente o suprimento sanguíneo do ovário, assegurado por um sistema de anastomose em forma de arcada, compreendido por uma artéria e o ramo tubário da artéria uterina na junção da mesosalpinge e mesovário, perto do hilo ovariano<sup>45</sup> (B).

Além disso, não há diferença significativa no tempo cirúrgico, no tempo de internação hospitalar, nas reinternações hospitalares ou na perda de sangue com necessidade de transfusões sanguíneas com a realização da salpingectomia bilateral no momento da hysterectomia em comparação com a realização apenas da hysterectomia,

e não há aumento de complicações relacionadas com a realização da salpingectomia adicional ao procedimento de base<sup>46</sup> (A).

Então, se a remoção das tubas uterinas não tem impacto significativo sobre a função dos ovários e não traz complicações à histerectomia, haveria pouca razão para não realizar a salpingectomia rotineiramente. Um benefício adicional incluiria evitar futuras operações para condições benignas da tuba, como hidrossalpinge, cisto paratubal ou prolapso tubário.

Sendo assim, ao demonstrar que não há nenhum risco adicional com a salpingectomia no momento da histerectomia ou da laqueadura, pode-se mudar os padrões da prática cirúrgica de forma significativa, possivelmente levando a uma diminuição da incidência de uma malignidade de alta mortalidade para a qual não há nenhum teste de triagem eficaz.

## Conclusões

- O carcinoma seroso de alto grau do ovário (Tipo II) é a mais letal e a mais frequente lesão maligna ovariana.
- Até o momento, seu tratamento, diagnóstico precoce, rastreamento e sua patogênese ainda não estão muito bem

estabelecidos. Os conceitos da origem de alguns tumores de ovário estão mudando e, se confirmados, nos permitirão solucionar o atual dilema da oncologia ginecológica: o câncer é no ovário ou do ovário; possibilitando, assim, novas abordagens no diagnóstico e na prevenção.

- Parece haver uma relação importante entre o carcinoma seroso de alto grau e o STIC. A apreciação e mais estudos dessas novas teorias (STIC, Endométrio, Endometriose, células de Walthard) como possíveis focos primário do câncer de ovário poderão permitir abordagens mais racionais no tratamento desta devastadora doença.
- Por enquanto, não há consenso quanto a redução do carcinoma seroso de alto grau do ovário com a retirada das tubas uterinas, mas a salpingectomia oportunística poderá ser realizada em alguns casos, evitando hidrossalpinges e conseqüentemente algumas cirurgias desnecessárias. Além disso, trata-se de procedimento simples, acessível aos ginecologistas em geral, de fácil execução sem comprometer a função hormonal ovariana ou aumentar os riscos cirúrgicos, quando utilizada a técnica correta.

## Leituras suplementares

1. Bougie O, Weberpals JI. Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:374012. t
2. Diagnosed J, Involved GET, Do WWE. Learn about the subtypes of ovarian cancer and key facts about this disease: 2–5. [cited 2015 04 04]. Available from: <<http://www.ovariancancer.org/about/statistics/>>
3. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295-303.
4. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch [Internet]*. 2012;460(3):237-49.
5. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol [Internet]*. 2009;40(9):1213–23.
6. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
7. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1511-8.
8. Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol [Internet]*. 2011;42(7):918-31.
9. Nik NN, Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:27-45.
10. Lengyel E, Fleming S, McEwen KA, Montag A, Temkin SM. Serial sectioning of the fallopian tube allows for improved identification of primary fallopian tube carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):120-3.
11. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev*. 2001;22(2):255-88.
12. Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):409-14.
13. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971;2(7716):163.
14. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. “Incessant ovulation” and ovarian cancer. *Lancet*. 1979;2(8135):170-3.
15. Rosenblatt KA, Thomas DB. Lactation and the risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol*. 1993;22(2):192-7.
16. Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, Scully RE, Knapp RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1982;307(17):1047-51.
17. [No authors listed]. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol*. 1989;18(3):538-45.
18. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996;88(4 Pt 1):554-9.
19. Pavlidou A, Vlahos NF. Endometriosis and ovarian cancer: clinical and molecular aspects. *Minerva Endocrinol*. 2014;39(3):155-65.
20. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int*. 2014;2014:934261.
21. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):55-67.
22. Kuhn E, Ayhan A, Shih I-M, Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian Brenner tumour: a morphologic and immunohistochemical analysis suggesting an origin from fallopian tube epithelium. *Eur J Cancer*. 2013;49(18):3839-49.
23. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1609-15.
24. Powell CB, Chen L, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:846-51.
25. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih I-M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1407-16.

26. Gao FF, Bhargava R, Yang H, Li Z, Zhao C. Clinicopathologic study of serous tubal intraepithelial carcinoma with invasive carcinoma: is serous tubal intraepithelial carcinoma a reliable feature for determining the organ of origin? *Hum Pathol*. 2013;44(8):1534-43.
27. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(2):161-9.
28. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):470-3.
29. Koç N, Ayas S, Uygur L. The association of serous tubal intraepithelial carcinoma with gynecologic pathologies and its role in pelvic serous cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;134(3):486-91.
30. Kim J, Coffey DM, Creighton CJ, Yu Z, Hawkins SM, Matzuk MM. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(10):3921-6.
31. Finch APM, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547-53.
32. Kuhn E, Kurman RJ, Shih I-M. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2012;1(1):1-9.
33. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth C V, Lewin SN, Lu Y-S, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):233-41.
34. Ministério da Saúde. Proadess [Internet]. Taxad e internação para histerectomia em mulheres com 20 anos ou mais. [cited 2014 Feb 16]. Available from: <<http://www.proadess.icict.fiocruz.br/index.php?pag=fic&cod=G01&tab=1>>
35. Sarah B. Advocating Fallopian Tube removal at the time of hysterectomy to prevent ovarian cancer. [Internet]. 2011. [cited 2015 04 01]. Available from: <<http://thischangedmypractice.com/fallopian-tube-removal/>>
36. Morse AN, Hammer RA, Walter AJ, Baker S, Magtibay PM. Does hysterectomy without adnexectomy in patients with prior tubal interruption increase the risk of subsequent hydrosalpinx? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1483-5; discussion 1485-6.
37. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1027-37.
38. Falkeborn M, Schairer C, Naessén T, Persson I. Risk of myocardial infarction after oophorectomy and hysterectomy. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(8):832-7.
39. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074-83.
40. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16(1):15-23.
41. Parker WH, Jacoby V, Shoupe D, Rocca W. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009;5(5):565-76.
42. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, McAlpine J, Housty M, McCullum M, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):14-24.
43. Holman LL, Friedman S, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Acceptability of prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy as risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):283-6.
44. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker A V, Kwon JS, Lee C-H, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(5):296-306.
45. Morelli M, Venturella R, Mocchiari R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):448-51.
46. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, Steege JF, Carey ET, McCall CA, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1704-8.

**25 a 28 de Maio de 2016**



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

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

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

**Realização:** SOGOMAT-SUL

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

# Entendendo a pesquisa clínica IV: estudos de caso controle

Understanding the clinical research IV: case-control studies

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

## Palavras-chave

Epidemiologia  
Estudos de casos e controles  
Pesquisa biomédica

## Keywords

Epidemiology  
Case-control studies  
Biomedical research

## Resumo

O desenho de um estudo pode ser definido como a forma em que se incluem e comparam os sujeitos da pesquisa com determinadas características. Os estudos são divididos habitualmente em experimentais e não experimentais (observacionais), onde a diferença está na possibilidade do investigador ter ou não controle sobre a exposição de um fator (agente etiológico ou terapêutico). Nos concentraremos aqui no estudo de caso-controle. Um estudo caso-controle é um estudo observacional para determinar se uma exposição está associada com um desfecho. De maneira simplificada, identificar um grupo conhecido por ter o desfecho (casos) e um grupo conhecido por não tê-lo (controles), olhando para trás no tempo para saber quais indivíduos em cada grupo tiveram a exposição e comparar a frequência da exposição no grupo caso com o grupo controle.

## Abstract

The study design can be defined as the way in which they include and compare the subjects participant with certain characteristics. The studies are usually classified as experimental and non-experimental (observational), whose difference is the possibility of the researcher to control the exposure of a factor (etiological or therapeutic agent). We will focus here on the case-control study. The cohort study is an observational study designed to help determine if an exposure is associated with an outcome. In short words, the case-control study identify a group known to have the outcome (cases) and a group known to be free of the outcome (controls). It looks back in time to learn which subjects in each group had the exposure and compare the frequency of the exposure in the case group to the control group.

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

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

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

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

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

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

Nestes últimos artigos da série “Entendendo a pesquisa clínica”, estamos abordando os estudos observacionais analíticos que, em geral, são longitudinais (se estendem no tempo) e, dentro deles, distinguimos dois grupos: estudo de coorte e de caso controle. Nesta revisão, abordaremos o segundo.

Os estudos caso-controle podem parecer simples de entender, mas muitos clínicos tropeçam neles porque este tipo de estudo é, no mais das vezes, retrospectivo. Os grupos de estudo são definidos pelo desfecho, diferente do estudo de coorte cujos grupos são definidos pela exposição<sup>1</sup>.

Embora mais fáceis de serem feitos, eles também podem acarretar ou trazer em mais erros. Cinco principais noções devem orientar os investigadores que fazem ou leitores que avaliam estudos de caso-controle:

1. os investigadores devem definir explicitamente os critérios para o diagnóstico de um caso e os critérios de elegibilidade utilizados para a seleção;
2. os controles devem vir da mesma população que os casos e sua seleção deve ser independente das exposições de interesse;
3. os investigadores devem mascarar os coletores (“cegamento”) de dados para o *status* de caso ou controle de participantes ou, se impossível, pelo menos mascará-los para a hipótese principal do estudo;
4. coletores de dados precisam de treinamento para aferir a exposição de um modo semelhante a partir de casos e controles;
5. os investigadores devem definir os fatores de confundimento em estudos caso-controle na fase de concepção ou, se não for possível ou desejável o pareamento, os confundidores devem ser ajustados com técnicas analíticas.

A devoção de atenção meticulosa a esses pontos aumenta a validade dos resultados e reforça a confiança do leitor nas conclusões<sup>1</sup>.

Para introduzir o conceito do estudo de caso-controle, podemos fazer a seguinte pergunta:

O consumo de álcool aumenta a incidência de câncer de pâncreas? Estudo caso-controle publicado em 1989 mostrou aumento significativo da doença em quem consumia maiores quantidades de cerveja<sup>1</sup>. Considerando esta possibilidade, podemos delinear um estudo caso-controle hipotético, como exemplificado a seguir.

Primeiro vamos considerar como seria a abordagem de um estudo de coorte para este problema<sup>2</sup>. Os pesquisadores conseguiram identificar uma coorte de 1.000 adultos que ingerem regularmente álcool e outra coorte de 1.000 adultos que não ingerem álcool.

Após a exclusão de adultos com problemas no pâncreas no início do estudo, os pesquisadores observaram cada coorte para o desenvolvimento do câncer de pâncreas (CP) durante o seguimento. Os dados obtidos com esta abordagem são apresentados na Tabela 1.

Estes dados não indicam uma diferença na incidência de câncer de pâncreas, comparando adultos que consomem álcool com aqueles que não consomem; porém, existem poucos casos de câncer de pâncreas neste estudo para chegarmos a uma conclusão significativa. Neste exemplo, o desenho do estudo de coorte é ineficiente porque o desfecho (câncer de pâncreas) ocorre com pouca frequência.

E se o desenho do estudo de coorte fosse revertido? Se em vez de começar com coortes de expostos (os que consomem álcool) e não expostos (os que não consomem álcool), os investigadores comessem identificando adultos com e sem o desfecho de interesse, ou seja, o câncer de pâncreas?

Podemos pensar em um estudo, no qual os pesquisadores identificaram 1.300 adultos com câncer de pâncreas, numa base eletrônica de boa qualidade, em um determinado país. Eles usaram a mesma base de dados para determinar se os casos eram consumidores habituais de álcool antes do desenvolvimento do câncer de pâncreas.

Os dados da Tabela 2 demonstram uma proporção aparentemente alta (77%) de consumo de álcool nos pacientes que sofrem de câncer de pâncreas. O próximo passo seria comparar essa proporção com pacientes semelhantes (em idade, sexo, etc.), mas que não tenham CP.

Os pesquisadores usaram a mesma base de dados para obterem os dados que constam da Tabela 3. Esta tabela demonstra que

**Tabela 1** - Consumo de cerveja e câncer de pâncreas: um estudo de coorte

Consumo de cerveja	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim	Não	
Sim	5	995	1.000
Não	6	994	1.000

**Tabela 2** - Consumo de álcool entre os 1,300 pacientes com câncer de pâncreas

Consumo de álcool	n (%)
Sim	1.000 (77%)
Não	300 (23%)
Total	1.300

**Tabela 3** - Consumo de álcool entre os 4.500 adultos sem câncer de pâncreas

Consumo de álcool	n (%)
Sim	3.200 (71%)
Não	1.300 (29%)
Total	4.500

a proporção de adultos sem CP e que consomem álcool (71%) é discretamente mais baixo que o grupo com CP (o que fala a favor do álcool ser fator de risco para CP).

Os resultados do estudo são mais bem apreciados através da apresentação conjunta dos dados relativos aos doentes e aos não doentes. Os dados da Tabela 4 ilustram este conceito. O estudo caso-controle começa com doentes e indivíduos não doentes e, em seguida, verifica os seus *status* de exposição prévio ao desenvolvimento da doença. Estudos caso-controle realizados corretamente podem ser usados para sugerir relações causais importantes.

## Entendendo os Estudos Caso-Controle

O primeiro passo para a realização de um bem sucedido estudo caso-controle é a seleção cuidadosa dos casos e dos controles.

### Seleção dos casos

#### Especificar bem a doença em questão

Uma definição bem específica da doença é desejada em estudos caso-controle para garantir que a doença em questão está realmente presente entre os indivíduos que estão sendo definidos como casos. Esta estratégia pode exigir a exclusão de indivíduos com formas mais leves de uma determinada doença (ou incluí-los e melhorar a precisão diagnóstica), a fim de se concentrar em casos mais avançados, que podem ser diagnosticados com maior segurança. Em contrapartida, é geralmente menos importante dedicar recursos extras para confirmar que os indivíduos do grupo controle são verdadeiramente livres da doença em questão. Os estudos caso-controle geralmente investigam doenças raras (de baixa incidência, difíceis de serem estudadas em uma coorte), pouco prováveis de estarem presentes nos indivíduos selecionados aleatoriamente para o grupo controle<sup>3</sup>.

#### Selecionar casos incidentes

Normalmente, o objetivo dos estudos caso-controle é estudar o desenvolvimento da doença;

portanto, casos incidentes (novos) da doença são geralmente preferidos do que os casos crônicos, de longa duração. Uma razão

para focar nos casos incidentes é estabelecer se a exposição de interesse (como o consumo de álcool) esteve claramente presente antes da ocorrência da doença<sup>1-3</sup>.

Por exemplo, a seleção de adultos com CP de longa data pode dificultar a comprovação de consumo de álcool antes do desenvolvimento da doença (por exemplo, pode ter começado a beber depois que soube da doença há alguns anos e não antes — mais difícil de diferenciar com o passar do tempo). Uma segunda razão para a escolha dos casos incidentes é que a alternativa — a seleção de casos crônicos — pode atrapalhar o estudo da etiologia da doença caso esta interfira na sobrevivência do indivíduo<sup>2</sup>. Para ilustrar este conceito, considere um estudo caso-controle, que avalia se os marcadores séricos do estresse oxidativo estão relacionados com o acidente vascular cerebral (AVC). Os investigadores começam pela identificação de indivíduos com AVC (casos) e aqueles sem AVC (controles) e, em seguida, medem os marcadores do estresse oxidativo em amostras de soro que foram coletadas há 10 anos. Se os pesquisadores selecionassem como casos somente os indivíduos com AVC crônico, eles estariam estudando os “sobreviventes do AVC”, cuja sobrevivência poderia estar relacionada com certas características saudáveis, incluindo menores níveis de marcadores séricos do estresse oxidativo. O resultado poderia anular artificialmente a associação positiva entre os níveis elevados de estresse oxidativo e AVC (ser uma associação negativa artificial — quanto maiores os níveis dos marcadores, menores as chances de AVC — entre os marcadores séricos do estresse oxidativo e o AVC)<sup>2,3</sup>.

### Seleção dos controles

#### Selecionar controles da mesma base populacional dos casos

Os estudos caso-controle comparam a frequência da exposição (como o consumo de álcool) entre os indivíduos que tem uma doença e os indivíduos que não têm a doença. A interpretação dos resultados de um estudo caso-controle depende do pressuposto de que o grupo controle foi obtido de uma população adequada para estimar a frequência da exposição.

O objetivo geral é a obtenção de controles que derivam da mesma base da população que os casos<sup>4</sup>. No exemplo do estudo do CP, os casos do estudo poderiam ter sido selecionados a partir do sistema nacional de saúde da Suécia, onde o banco de dados tem boa qualidade e a ingestão de álcool é relativamente alta. Se os investigadores, em vez de selecionarem o grupo controle da Suécia, selecionassem os controles de um país diferente, onde a ingestão de álcool é menos comum (como os países muçulmanos), teriam observado uma maior proporção de consumo de álcool entre os casos (da Suécia, que na média ingerem mais álcool), levando à conclusão falsa de que a ingestão de álcool é mais comum entre os portadores de CP<sup>2,3</sup>.

**Tabela 4** - Consumo de álcool e câncer de pâncreas: estudo caso-controle

Consumo de Álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (n=1.300)	Não (n=4.500)	
Sim	1.000 (77%)	3.200 (71%)	4.200
Não	300 (23%)	1.300 (29%)	1.600

Os controles devem ter a mesma oportunidade de serem selecionados como casos se, ao invés de saudáveis, fossem ou se tornassem doentes

No estudo do CP, os controles tiveram a mesma oportunidade de serem diagnosticados como casos porque faziam parte do mesmo sistema de saúde que capturou os doentes, utilizando códigos de diagnóstico. Um método para assegurar que os casos e os controles derivam da mesma população subjacente e que vão ter a mesma oportunidade de serem diagnosticados com uma doença é fazer um estudo caso-controle aninhado<sup>1-5</sup>. Este desenho de estudo seleciona os casos e controles a partir de um estudo de coorte maior. Por exemplo, o *Cardiovascular Health Study* (CHS) recrutou 5.800 idosos a partir de quatro comunidades e obteve avaliação sorológica da função renal entre todos os participantes<sup>2</sup>. Um estudo caso-controle aninhado no CHS pode facilmente identificar os casos com disfunção renal e controles com função renal normal, baseados em dados de laboratório que foram obtidos usando métodos idênticos. Os investigadores poderiam então tentar estimar a frequência do uso de determinado anti-inflamatório (que pudesse prejudicar os rins) entre os casos e os controles usando dados previamente coletados sobre a prescrição médica.

#### Pareamento

Os estudos de caso-controle muitas vezes usam o pareamento para aumentar o grau de semelhança entre os casos e os controles. No estudo do CP, um exemplo de pareamento seria primeiro escolher um indivíduo com CP e, em seguida, identificar um controle que não tem CP, mas que tem a mesma idade e sexo do referido caso<sup>5,6</sup>. Utilizando técnicas analíticas apropriadas, o pareamento pode reduzir a possibilidade de que outros fatores atrapalhem a associação entre a exposição e o desfecho (denominado confundimento; para ser considerado como tal é necessário que o fator esteja associado com a exposição e com o desfecho)<sup>1,6</sup> por exemplo, no caso do CP, o fumo poderia aumentar a chance de CP e quem ingere álcool normalmente fuma mais; ou seja, o fator de risco para CP em quem ingere álcool seria, na verdade, o tabagismo, mais prevalente em quem bebe.

#### Número de controles

Em um estudo caso-controle, a doença de interesse é geralmente rara, logo, encontrar casos é muitas vezes o passo limitante do processo. Não há regras específicas sobre o número de controles que são necessários em cada estudo, no entanto, mais controles geralmente fornecem uma estimativa mais precisa da frequência de exposição no grupo controle e podem aumentar o poder de estudo (a capacidade de detectar uma associação se ela está realmente presente). Os recursos financeiros normalmente determinam o número de controles

que podem ser selecionados por cada caso. Há um aumento acentuado do poder do estudo quando mais controles são adicionados, até atingir cerca de três a quatro controles por cada caso, ponto a partir do qual a adição de mais controles tem pouco efeito sobre o poder do estudo<sup>2,6</sup>.

#### Vantagens dos estudos caso-controle

Estudos caso-controle podem ser ideais para o estudo de doenças raras ou com longo período de latência

Os estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados podem ser difíceis de executar quando o desfecho de interesse é raro ou o período de latência entre a exposição e o desfecho é longo (pode levar anos entre a ingestão de álcool e CP)<sup>7</sup>.

Os estudos de caso-controle podem ser úteis para estudar os processos em que o período de tempo compreendido entre a exposição e o desenvolvimento da doença é particularmente longo e se os dados anteriores sobre a exposição estão disponíveis ou podem ser facilmente obtidos. Por exemplo, pode demorar anos para que certos fatores dietéticos, como o óleo de peixe, possam produzir benefícios cardiovasculares. Um estudo caso-controle poderia identificar indivíduos com e sem doença coronária cardíaca e depois questioná-los quanto à frequência e quantidade de consumo prévio de óleo de peixe (obviamente controlando para fatores de confusão)<sup>2,3</sup>.

Estudos de casos e controles permitem o estudo de múltiplas exposições

Os estudos de coorte identificam indivíduos com base em seu *status* de exposição e, subsequentemente, seguem as coortes para observar o desfecho de interesse. Em contraste, estudos caso-controle identificam indivíduos com base em seu *status* de doença, permitindo o estudo de várias exposições dentro de um grupo pré-definido de casos e de controles. Por exemplo, uma vez que casos de CP e controles sem CP são identificados, os investigadores do estudo poderiam explorar outros fatores de risco para CP, como se consumiam mais ou menos comidas gordurosas ao longo da vida<sup>7-9</sup>.

#### Desvantagens dos estudos caso-controle

Desenho de estudo observacional

Como em estudos de coorte, estudos caso-controle são desenhos de estudos observacionais e podem sofrer confundimento. Os casos podem diferir dos controles em outros fatores além da exposição de interesse. O confundimento ocorre quando um outro fator, que não a exposição de interesse, distorce a associação

entre a exposição e o desfecho, limitando assim a inferência de que a exposição causa a doença<sup>2,6</sup>.

### Viés de memória

Como em estudos de coorte, estudos caso-controle podem obter os dados do estudo usando uma variedade de fontes, incluindo prontuários, questionários, entrevistas e exames laboratoriais. Como nos estudos de coorte, os estudos caso-controle buscam mensurações válidas, precisas e uniformes da exposição e do desfecho. Uma consideração importante para mensurações em estudo caso-controle é o uso de entrevistas ou questionários para verificar o *status* de exposição prévio, pois estes procedimentos podem levar a um tipo específico de viés conhecido como viés de memória<sup>7</sup>.

O viés de memória ocorre quando os casos e os controles lembram-se do seu *status* de exposição de forma diferente (ou diferencial). No caso do CP, os casos (com câncer de pâncreas) poderiam se lembrar de terem bebido mais álcool que o grupo saudável (por estarem doentes acabam tentando buscar com mais afinco algum culpado)<sup>7</sup>. A melhor solução para minimizar o viés de memória em estudos caso-controle é a utilização de dados que foram colhidos de forma sistemática, antes do desenvolvimento da doença (prontuários organizados e completos, usados em um sistema de saúde eficiente, etc.)<sup>9</sup>.

Estudos caso-controle de fornecem apenas informações sobre o risco relativo (razão de chance – Odds Ratio) da doença

Os estudos de coorte podem determinar a incidência da doença entre os expostos e indivíduos não expostos e então comparar esta incidência usando uma proporção (risco relativo) ou uma diferença (risco atribuível). Os estudos caso-controle clássicos podem fornecer somente uma estimativa (aproximação) do risco relativo. Eles não podem ser utilizados para calcular risco atribuível, nem podem ser utilizados para calcular a incidência específica da doença em qualquer grupo<sup>6-9</sup>.

## Análise dos dados em estudos caso-controle

### Teoria do Odds Ratio (OR)

Os dados do estudo caso-controle do CP demonstraram que 77% dos adultos com CP possuíam história de ingestão de álcool e que 71% dos adultos sem CP possuíam esta mesma história. Normalmente, estamos interessados na associação “qual é o risco de CP comparando adultos que ingerem álcool para aqueles que não?”. Podemos estimar essa informação a partir de dados de estudos caso-controle utilizando o Odds Ratio (razão de chances). Para desenvolver o conceito de Odds Ratio, imagine que temos um financiamento ilimitado e recursos para estudar os adultos no sistema de saúde sueco<sup>6</sup>. Realizamos um enorme estudo de coorte

sobre consumo de álcool e CP. Dados hipotéticos são apresentados na Tabela 5.

Depois de recrutar mais de 200.000 indivíduos no estudo da coorte hipotética, podemos calcular a incidência (proporção) de CP em cada grupo:

$$\text{Incidência no grupo de consumo de álcool} = 1.000/150.000 = 0,66\%$$

$$\text{Incidência no grupo sem consumo de álcool} = 300/55.300 = 0,54\%$$

Como estamos analisando um estudo de coorte hipotética, podemos usar a incidência (proporção) para calcular o risco relativo de CP em que ingere álcool =  $(0.66/0.54) = 1,22$ . Uma interpretação do risco relativo seria: “a ingestão de álcool está associada com um risco aumentado de 22% para câncer de pâncreas”. Comparando os dados dos estudos de coorte e de caso-controle, vemos que os 4.500 controles representam apenas uma fração dos 205 mil indivíduos que não tem CP<sup>2</sup>. No estudo caso-controle, os pesquisadores selecionaram 4.500 indivíduos do grupo controle baseados em seus recursos, poder do estudo e praticidade. Esta seleção “arbitrária” de 4.500 controles torna impossível calcular a verdadeira incidência de CP entre os indivíduos que estão expostos ou não à ingestão de álcool. Não podemos afirmar que a incidência de CP nos que ingeriram álcool é de  $1000/4200 = 23,8\%$  (Tabela 4). Esta incidência é bem maior do que a incidência real de 0,66% e seria ainda diferente, dependendo do número de controles escolhido pelo investigador<sup>6</sup>. Da mesma forma, não podemos afirmar que a incidência de CP entre os adultos que não ingerem álcool é de  $300/1.600 = 18,7\%$ , pela mesma razão. Como o erro ao estimar a incidência é semelhante nos expostos e não-expostos, a razão entre essas (falsas) incidências aproxima o risco relativo para a doença. Este razão de (falsas) incidências não é propriamente um risco relativo, ao invés disso tem um nome diferente, a razão de chances (Odds Ratio). O Odds Ratio é a principal medida de risco em um estudo caso-controle<sup>8-9</sup>.

### Cálculo prático do Odds Ratio (OR)

Na realidade, o Odds Ratio é calculado usando o número de controles (pessoas sem doença), como o denominador. Vemos na Tabela 6 os dados do estudo caso-controle do câncer de pâncreas.

$$\text{O Odds Ratio é calculado como } (1.000/3.200)/(300/1300) = 1,35.$$

Interpretações igualmente corretas da razão de chances incluem:

**Tabela 5** - Consumo de álcool e câncer de pâncreas: estudo de coorte

Consumo de Álcool prévio	Câncer de Pâncreas		
	Sim (n=1.300)	Não (n=205.000)	Total
Sim	1.000	150.000	151.000
Não	300	55.000	55.300
Total	1.300	205.000	206.300

1. a ingestão de álcool está associada com chance 35% maior de CP;
2. as chances de CP são 35% maiores entre os que ingerem álcool em comparação com aqueles que não o fazem;
3. o *Odds Ratio* (ou a razão de chances) de CP é de 1,35, comparando os que ingerem álcool com aqueles que não ingerem álcool.

Existe um método simples para o cálculo do *Odds Ratio* dos dados obtidos dos estudos de caso-controle<sup>2,6</sup>. Primeiro, deve ser criada uma tabela de contingência com a doença/sem a doença na parte superior e expostos/não expostos do lado esquerdo. Dada essa configuração, as células da tabela são referidas como a, b, c, d, conforme mostrado na Tabela 7. O *Odds Ratio* é calculado a partir desta tabela como  $(a \times d)/(b \times c)$ .

**Tabela 6** - Dados do estudo caso-controle do câncer de pâncreas relacionado ao consumo de álcool.

Consumo de Álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (n=1.300)	Não (n=4.500)	
Sim	1.000 (77%)	3.200 (71%)	4.200
Não	300 (23%)	1.300 (29%)	1.600

**Tabela 7** - Exemplo de configuração das células da tabela referidas como a, b, c, d, para desenvolvimento da tabela de contingência para o estudo "Consumo de álcool e câncer de pâncreas": com a doença/sem a doença (na parte superior) e expostos/não expostos (do lado esquerdo).

Consumo de Álcool prévio	Câncer de Pâncreas		Total
	Sim (n=1.300)	Não (n=4.500)	
Sim	a. 1.000 (77%)	b. 3.200 (71%)	4.200
Não	c. 300 (23%)	d. 1.300 (29%)	1.600

O *Odds Ratio* é calculado como  $(1.000 \times 1.300)/(3.200 \times 300)=1,35$

Note que não foi feito nenhum ajuste para outros fatores neste estudo, tais como idade, raça ou sexo. Como consequência, esta razão de chances é também chamada de "*Odds Ratio* bruto", ou "*Odds Ratio* não ajustado".

#### *Odds Ratio* e Risco relativo

Usando a abordagem do estudo de coorte, verificou-se que o risco relativo (RR) do CP, comparando quem ingere álcool com quem não o faz, foi de 1,22. Usando a abordagem de caso-controle, observou-se que o *Odds Ratio* do CP, comparando quem ingere álcool com quem não o faz, foi de 1,35. Essas estimativas são semelhantes, mas não exatamente a mesma<sup>6,7</sup>. O principal fator que determina a concordância entre o risco relativo e a razão de chances é a raridade do desfecho em questão. Quanto menor a prevalência da doença na população, maior a concordância entre o OR e o RR. No exemplo da ingestão de álcool, o CP é relativamente raro na população, pois há apenas 1.300 casos entre 206.300 indivíduos (prevalência=0,63%). Não existe um valor de corte específico para definir o "raro", mas geralmente estudos de caso-controle com a prevalência da doença <5% irão fornecer um *Odds Ratio* que se aproxima bastante do risco relativo.

Para doenças com prevalência alta essa aproximação não é adequada e deve ser evitada. Porém, por ser mais prevalente, fica mais fácil executar o estudo de coorte, especialmente se o período de latência não for longo<sup>7-9</sup>.

## Leituras suplementares

1. Schulz KF1, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*. 2002;359(9304):431-4.
2. Oliveira MAP, Parente RCM. Estudos de Coorte e Caso-Controle na Era da Medicina Baseada em Evidência. *Bras J Video-Sur*. 2010;3(3):115-25.
3. Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. 1987;125(5):761-8.
4. Greenland S, Thomas DC. On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am J Epidemiol*. 1982;116(3):547-53.
5. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1998.
6. Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies. *Am J Epidemiol*. 1976;103(2):226-35.
7. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):1189-92.
8. Prentice RL. A case-cohort design for epidemiologic cohort studies and disease prevention trials. *Biometrika*. 1986;73(1):1-11.
9. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

# Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase

Molecular diagnosis of human papillomavirus in hybrid capture and polymerase chain reaction

Elisvania Rodrigues da Silva<sup>1</sup>  
Francisca Lopes dos Santos Macêdo<sup>2</sup>  
Lázaro Rogério Carvalho Soares<sup>3</sup>  
Veronésia Maria de Sena Rosal<sup>4</sup>  
Nathacha Adriela Lima Carvalho<sup>5</sup>  
Maria Gabrielle de Lima Rocha<sup>6</sup>

## Palavras-chave

Papillomavírus humano  
Biologia molecular  
Câncer do colo do útero

## Keywords

Papillomaviridae  
Molecular biology  
Uterine cervical neoplasms

## Resumo

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é extremamente comum e está associada a várias condições clínicas, que variam de infecções assintomáticas a doenças benignas e malignas da mucosa genital, como as verrugas genitais, a neoplasia intraepitelial cervical e o câncer do colo do útero. O objetivo deste estudo foi apresentar as técnicas de biologia molecular por captura híbrida (CH) e reação em cadeia da polimerase (PCR), utilizadas no diagnóstico do HPV e suas aplicações. Métodos mais precisos, quando aplicados em situações especiais, principalmente no caso de divergência entre outros métodos diagnósticos, podem ser aplicados às políticas de saúde pública, visando diminuir a mortalidade causada pelo câncer do colo do útero em consequência do HPV.

## Abstract

HPV infection is extremely common and is associated with various clinical conditions, ranging from asymptomatic infections to benign and malignant diseases of the genital mucosa, such as genital warts, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. The aim of this study was to present the techniques of molecular biology by hybrid capture and PCR, used in the diagnosis of HPV and its applications. More accurate methods when applied in special situations, especially in the case of divergence between other diagnostic methods can be applied to public health policies in order to reduce mortality caused by cervical cancer because of HPV.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>1</sup>Médica. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia em Mastologia da Clínica de Urologia e Ginecologia (UROGIN) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>2</sup>Médica. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Dona Evangelina Rosa – Teresina (PI), Brasil.

<sup>3</sup>Médico. Especialista em Urologia do Hospital Getúlio Vargas – Teresina (PI), Brasil.

<sup>4</sup>Psicóloga. Mestranda em Farmacologia Clínica pela Universidade Federal do Ceará (UFC) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>5</sup>Enfermeira. Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>6</sup>Farmacêutica Bioquímica. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Professora de Citologia Clínica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Elisvania Rodrigues da Silva – Rua Anfrísio Lobão, 1.671, Apto. 401 – CEP: 64049-280 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: elisvaniars@ibest.com.br

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

A descoberta da associação entre o câncer e o papilomavírus humano (HPV) levou a avanços tecnológicos importantes, incluindo o desenvolvimento de testes moleculares. As técnicas de biologia molecular identificam a presença do vírus mesmo em pacientes assintomáticos, podendo separá-los em vírus de alto e baixo risco. São, por isso, úteis na identificação de mulheres com potencial para desenvolvimento de lesões pré-cancerosas, auxiliando no combate ao câncer do colo, utilizadas como métodos complementares na tomada de decisão sobre o acompanhamento e tratamento de pacientes com lesões induzidas por HPV, principalmente em casos controversos. Todavia, apesar dos avanços, esse tipo de câncer continua a ser uma das principais causas de óbito em mulheres em todo o mundo. Devido a isso existe uma busca incessante por novas alternativas de diagnóstico precoce. A aplicação de técnicas de biologia molecular tem possibilitado um melhor entendimento dos eventos genéticos que contribuem para a carcinogênese, o crescimento tumoral, a invasão e as metástases nos diversos tipos de câncer. O objetivo deste estudo foi apresentar as técnicas de biologia molecular por captura híbrida (CH) e reação em cadeia da polimerase (PCR), utilizadas no diagnóstico do HPV e suas aplicações.

## Metodologia

Trata-se de revisão bibliográfica, por meio de pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo recuperados 18 textos publicados entre 2007 e 2015. Como critérios de inclusão foram considerados trabalhos em português e inglês, de acordo com a pertinência com os descritores. A proposta foi oferecer fundamentação para um conhecimento mais apurado sobre o diagnóstico molecular do HPV por CH e PCR, cujo grau de recomendação e nível de evidência D são obtidos por opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Discussão e comentários

O HPV é um vírus com 55 nm de diâmetro, não envelopado, com genoma de cerca de 8.000 bases pareadas. Replica-se no núcleo de células epiteliais escamosas. Possui única molécula de DNA circular de dupla hélice, contida em cápsula proteica, o capsídeo. O genoma do HPV apresenta três regiões: região distal (L), contendo dois genes (L1, L2), que codificam proteínas do capsídeo viral; região proximal (E) que codifica as proteínas envolvidas na replicação viral e controle de transcrição (E1 e

E2) e os principais genes oncogênicos E5, E6 e E7, além de E4, responsável pela formação do coilócito, achado morfológico associado e exclusivo da infecção do vírus<sup>1-3</sup>. O diagnóstico das alterações promovidas pela infecção por HPV pode ser clínico, citopatológico, colposcópico e histopatológico, porém o diagnóstico da infecção viral é, na maioria das vezes, realizado por técnicas moleculares. Além da identificação da presença do vírus, permite a identificação do tipo viral infectante, o que não é possível com as outras ferramentas diagnósticas. São descritas três formas de apresentação da infecção: latente, subclínica e clínica, ligadas ao tipo viral infectante. Na forma clínica há presença de lesões vegetantes e exofíticas, visíveis a olho nu, sem técnica de magnificação. Na subclínica o diagnóstico se inicia com a inspeção do colo, exame citopatológico e colposcópico, com magnificação após aplicação de ácido acético ou solução de Schiller. A localização das alterações permite direcionar para a biópsia. A forma latente caracteriza pela normalidade tecidual à colposcopia, não havendo alterações cito e histológicas, identificada por meio de técnicas de biologia molecular<sup>4</sup>. A maioria dos pacientes manifesta a infecção na forma latente e, por não haver diagnóstico e tratamento, sua transmissão é livre<sup>5</sup>. Testes moleculares são potencialmente úteis para a detecção da infecção por HPV, monitorização da persistência da infecção após tratamento e como preditores de potencial cancerígeno ao permitir a identificação do tipo de HPV, da sua carga viral, avaliação da expressão das proteínas carcinogênicas e avaliação do processo de integração do HPV ao genoma do hospedeiro<sup>6</sup>. Entretanto, ainda é discutível a aplicação clínica desses testes e a sua disponibilização em larga escala no rastreamento do câncer<sup>7</sup>. Existem vários métodos que permitem a identificação da infecção pelo HPV, entre eles: CH, *southern blot*, hibridização *in situ*, hibridização em fase sólida (*microarrays*) e PCR. Os métodos mais utilizados são PCR e CH, por serem mais baratos e simples<sup>8</sup>. A CH permite a detecção dos tipos de HPV oncogênicos mais frequentes e a avaliação da carga viral. Detecta a presença de qualquer dos tipos de HPV de alto risco mais frequentes, sem individualizá-los, e é um dos métodos mais utilizados na prática clínica, apresentando alta sensibilidade (95 a 97%)<sup>9</sup>. Alguns programas já utilizam o duplo diagnóstico, citologia em base líquida e CH, como método de rastreamento e direcionamento ao tratamento<sup>10</sup>. A captura híbrida 2 (CH2) permite a identificação de 13 tipos de vírus de alto risco oncogênico (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) e 5 tipos de vírus de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44), com sensibilidade superior à do exame citopatológico convencional na identificação do câncer do colo do útero ou suas lesões precursoras<sup>11,12</sup>. Esse método se

baseia na hibridização de DNA, com uso de sondas específicas contra os tipos de HPV de alto risco. Sua sensibilidade é de cerca de 5.000 cópias/mL e pode não ser adequada para revelar a presença do vírus no início da infecção<sup>8</sup>. Tem a vantagem de utilizar reagentes não radioativos, facilitando o manuseio e diminuindo o custo. Trata-se de solução hibridizadora que utiliza anticorpos na captura dos híbridos, moléculas de DNA fita dupla na qual uma das fitas é de origem viral e outra é a sonda RNA-HPV. Os híbridos RNA/DNA são capturados sobre a superfície da microplaca sensibilizada com anticorpos específicos. As sondas não reagentes são lavadas e a detecção da reação é feita por meio de adição de substrato quimioluminescente da fosfatase alcalina. A consequente emissão de luz é que confirma a presença de infecção pelo HPV<sup>13</sup>. A PCR é uma técnica de síntese de ácidos nucleicos em que um segmento específico de DNA é replicado e representa um método sensível para detecção do HPV. Baseia-se na amplificação específica de segmentos do DNA-alvo e tem potencial para a detecção de níveis muito baixos de carga viral em células e tecidos, mesmo em infecções não produtivas. A PCR em tempo real (qPCR) é uma variação do método convencional cuja metodologia permite quantificar vírus pela emissão de fluorescência à medida que o DNA viral é amplificado. No método é possível identificar o vírus, tipá-lo e quantificá-lo determinando sua carga viral. Os métodos PCR e qPCR são utilizados em pequena escala, mais restritos à pesquisa que na prática clínica, portanto ainda não são considerados métodos complementares para o diagnóstico. Quando comparados ao método de CH2, são mais complexos e mais caros, entretanto possuem a vantagem de conseguir identificar vários tipos de HPV e não apenas separá-los em grupos, oncogênico e não oncogênico, além de quantificar a carga viral com maior exatidão e reprodutibilidade<sup>8</sup>. Além da identificação da infecção e dos tipos específicos infectantes (tipagem), as técnicas de PCR permitem identificação da ocorrência do fenômeno de integração e possibilitam avaliar a expressão das oncoproteínas. Estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de permitir uma triagem mais eficiente das pacientes com risco real de câncer possa ser feita<sup>7</sup>.

## Conclusão

Muitos programas de rastreamento aceitam e concordam que o uso do teste do HPV como acompanhamento de amostras citológicas alteradas é eficaz. Mulheres com HPV positivo que têm real risco de desenvolver lesão intraepitelial grave podem ser selecionadas e acompanhadas separadamente daquelas com HPV negativo, que podem, com segurança, voltar para o rastreio normal<sup>14</sup>. Por possuir sensibilidade superior à citologia cervical, tem sido proposto o uso do teste para detecção do DNA HPV como rastreamento primário, permanecendo a citologia para casos em que o teste molecular foi positivo. Contudo, autores como Cuzick et al.<sup>15</sup> e Nicol et al.<sup>16</sup> salientam que para a inclusão de testes de HPV no rastreamento do câncer do colo do útero deve-se levar em consideração o custo-benefício e os aspectos psicossociais gerados quando uma mulher é informada que é portadora do HPV, um vírus sexualmente transmissível, cuja infecção pode regredir ou progredir e que não há cura ou medicamento que possa ser prescrito. Castle et al.<sup>17</sup> ressaltam que, de forma isolada, o teste de HPV provou ser mais sensível e mais confiável, embora menos específico, para a detecção de lesões precursoras do colo do útero do que os métodos citológicos de detecção. Arbyn et al.<sup>18</sup> comprovam em estudo de metanálise que a utilização combinada de citologia e teste de HPV pode melhorar o rastreio de mulheres com o diagnóstico de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US). A identificação precoce de mulheres em maior risco de uma lesão é importante para que essas pacientes possam se beneficiar de um acompanhamento mais cauteloso. O teste para HPV pode ser usado como um marcador prognóstico, identificando aquelas com infecções persistentes e que ainda necessitam de mais cuidados daquelas com a infecção já depurada e que podem voltar à rotina normal de triagem, reduzindo procedimentos por vezes desnecessários. Além disso, o teste DNA HPV negativo proporciona maior garantia de não evolução ao câncer, em determinado momento, que um exame de Papanicolaou negativo. A utilização desses testes pode melhorar o rastreio, mas a realização da citologia e da colposcopia ainda é necessária para excluir falsos-positivos e falsos-negativos.

## Leituras suplementares

1. Chow L, Broker T, Steinberg B. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS*. 2010;118(6-7):422-49.
2. Nakagawa J, Schirmer J, Barbieri MM. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev Bras Enferm*. 2010;63(2):307-11.
3. Freitas A, Gurgel A, Chagas B, Coimbra C, Amaral C. Susceptibility to cervical cancer: an overview. *Gynecol Oncol*. 2012;126(2):304-11.
4. Russomano F. Presença de HPV nos fluidos em geral. Disponível em: <<http://www.cervical.com.br/sys/images/stories/pdf/texto04.htm> [acesso em 14 fev. 2015].
5. Queiroz A, Cano M, Zaia J. O papiloma vírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade de Patos de Minas – MG. *Rev Bras Análises Clínicas*. 2007;39(2):151-7.

6. Schwartz M. Cancer markers. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Roseberg SA, editors. *Cancer: principles and practices of oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2009.
7. Villa L. HPV: um monstro prestes a ser controlado. *DST - J Bras D Sex Transm*. 2008;20(2):71-2.
8. Rodrigues A, Cantarelli V, Frzntz M, Pilger D, Pereira F. Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas. *J Bras Patol Med Lab*. 2009;45(6):457-62.
9. Pino M, Alonso I, Fuste V, Castillo P, Torné A, Fusté P, et al. Does human papillomavirus infection imply a different prognosis in vulvar squamous cell carcinoma? *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):509-14.
10. Fernandes M, Novaes H, Andrade C. Câncer de colo de útero: a vacina para prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS*.VI. 2011;(17):1-16.
11. Caetano R, Vianna CMM, Thuler L, Gírianelli V. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *Physis*. 2006;16(1):99-118.
12. Tulio S, Pererira L, Neves F, Pinto A. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. *J Bras Patol Med Lab*. 2007;43(1):31-5.
13. Silva I. Diagnóstico Molecular do HPV. Disponível em: [http://www.centrodegenomas.com.br/m175/hpv/diagnostico\\_molecular\\_do\\_hpv](http://www.centrodegenomas.com.br/m175/hpv/diagnostico_molecular_do_hpv). [acesso em 19 nov. 2014].
14. Waldstrom M, Ornskov D. Comparison of the clinical performance of an HPV mRNA test and an HPV DNA test in triage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). *Cytopathology*. 2012;23(6):389-95.
15. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand M, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008;26(10):492-501.
16. Nicol A, Nuovo G, Dillner J. A summary of the 25<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference 2010: vaccines, screening, epidemiology and therapeutics. *J Clin Virol*. 2010;47(3):35-44.
17. Castle PE, de Sanjosé S, Qiao YL, Belinson JL, Lazcano-Ponce E, Kinney W. Introduction of human papillomavirus DNA screening in the world: 15 years of experience. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F117-22.
18. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Abrahantes JC. Triage of woman with atypical or low-grade cytological abnormalities of the cervix by HPV testing: systematic review and meta-analysis. Brussels: Institute of Public Health/Epidemiology Reports. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.27636/pdf>. [acesso em 14 dez. 2014].

# Infecção pelo HPV na adolescente

HPV infection in adolescent

Francisca Lopes dos Santos Macêdo<sup>1</sup>  
Elisvania Rodrigues da Silva<sup>2</sup>  
Lázaro Rogério Carvalho Soares<sup>3</sup>  
Veronésia Maria de Sena Rosal<sup>4</sup>  
Nathacha Adriela Lima Carvalho<sup>5</sup>  
Maria Gabrielle de Lima Rocha<sup>6</sup>

## Palavras-chave

Adolescente  
HPV  
Câncer do colo do útero

## Keywords

Adolescent  
Papillomaviridae  
Uterine cervical neoplasms

## Resumo

O início sexual cada vez mais precoce propicia alta vulnerabilidade das adolescentes, desde problemas na esfera sexual, como doenças sexualmente transmissíveis (DST), incluindo a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), até reprodutiva. Apesar de o risco de desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas ser pequeno nessa população, as condutas a serem tomadas em relação ao rastreamento, diagnóstico e tratamento são controversas. O câncer do colo do útero, em geral, tem evolução lenta, apresentando fases que, se diagnosticadas e tratadas adequadamente, podem ter cura. Entretanto, as taxas de morbimortalidade por câncer do colo do útero continuam altas. Em países como o Brasil, em que o combate depende quase exclusivamente do exame citológico, ainda são necessários outros esforços. O objetivo deste estudo foi levantar dados e informações sobre as consequências da infecção por HPV na adolescente, seu diagnóstico e condutas a serem tomadas.

## Abstract

The sexual beginning increasingly early provides high vulnerability of adolescents, since problems in the sexual sphere, such as sexually transmitted diseases, including HPV infection, to reproductive. Despite the risk of developing pre-malignant and malignant lesions in this population is small, the actions to be taken in relation to screening, diagnosis and treatment of them are controversial. Cervical cancer usually has slow evolution, with phases that are diagnosed and properly treated can be cured. However, mortality rates from cervical cancer remain high. In countries like Brazil, where fighting relies almost exclusively of cytological examination is still needed other efforts. The objective of this study is to collect data and information about the consequences of HPV infection in adolescents, diagnosis and approaches to be taken from it.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>1</sup>Médica. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Dona Evangelina Rosa – Teresina (PI), Brasil.

<sup>2</sup>Médica. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e em Mastologia da Clínica de Urologia e Ginecologia (UROGIN) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>3</sup>Médico. Especialista em Urologia do Hospital Getúlio Vargas – Teresina (PI), Brasil.

<sup>4</sup>Psicóloga. Mestranda em Farmacologia Clínica pela Universidade Federal do Ceará (UFC) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>5</sup>Enfermeira. Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>6</sup>Farmacêutica Bioquímica. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Professora de Citologia Clínica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Francisca Lopes dos Santos Macêdo – Avenida Presidente Kennedy, 4.560, Condomínio Terra dos Pássaros, Casa 39 – Morros – CEP: 640062-005 – Teresina (PI), Brasil – E-mail: fcalopes@ibest.com.br

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

Apesar de os adolescentes estarem aptos fisiologicamente, o início precoce da atividade sexual, associado a fatores biológicos, psíquicos e sociais, pode aumentar a vulnerabilidade a infecções, tornando-os alvo preferencial para as doenças sexualmente transmissíveis (DST). Do ponto de vista biológico, destaca-se a fragilidade do epitélio do colo do útero, quando comparado ao colo mais maduro, tornando-o mais susceptível a infecções. A cronicidade de processos agressivos ao colo uterino, associada a fatores de risco, pode originar perturbações na evolução dos diferentes estágios de maturação das células metaplásicas, presente na zona de transformação. Células do epitélio cilíndrico endocervical são expostas ao meio ambiente vaginal, cuja exposição favorece a proliferação de células jovens (metaplásicas), mais receptivas à infecção<sup>1</sup>. O papilomavírus humano (HPV) é muito frequente entre os adolescentes, uma vez que as relações sexuais nessa população acontecem com um grande número de parceiros e muitas vezes sem preservativo, o que contribui para o aumento da ocorrência da infecção. Na maioria dos casos, a infecção se manifesta na forma latente e não existe o desenvolvimento de lesões, o que dificulta o diagnóstico. Sem informação e sem prevenção, o vírus pode ser disseminado de um adolescente para o outro, aumentando o número de pessoas contaminadas, sendo essa situação um problema de saúde pública. Cerca da metade de todas as mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero tem entre 35 e 55 anos de idade e muito provavelmente foi exposta ao HPV na adolescência. O entendimento sobre a importância da infecção por HPV e os riscos de desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas nessa população é pequeno. Há muitas controvérsias quanto às condutas, em relação ao rastreamento, ao diagnóstico e ao tratamento dessas alterações. O objetivo deste estudo foi levantar dados e informações sobre as consequências da infecção por HPV na adolescência, seu diagnóstico e condutas a serem tomadas.

## Metodologia

O estudo é do tipo revisão bibliográfica por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com grau de recomendação e nível de evidência D obtidos por opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais, sendo recuperados dez textos, publicados a partir de 2006, ano de aprovação da vacina contra HPV para uso em seres humanos nos Estados Unidos. Como critérios de inclusão foram considerados os trabalhos publicados em português e inglês, no período referido, bem como a pertinência com os descritores selecionados.

## Comentários e discussão

Na adolescência, a atividade biológica cervical está em nível máximo. Nessa fase, a replicação celular e as substâncias presentes no meio cervical facilitam a infecção por HPV. Após a adolescência, a frequência da infecção nas mulheres diminui com a idade<sup>2</sup>. Panisset e Fonseca<sup>3</sup> relatam que o colo uterino de adolescentes, na maioria das vezes, apresenta ectopia e zona de transformação imatura. Na menacme, apenas 20% das mulheres apresentarão essas alterações. Esse processo de eversão expõe a mucosa glandular, que, por ser mais frágil, sofre agressão do pH ácido do meio vaginal, de microrganismos e/ou por traumas, contribuindo para o desenvolvimento de processos inflamatórios crônicos na cérvix. A presença de ectopia cervical pode ser considerada um fator de risco para várias DST, sendo a infecção pelo HPV uma das mais comuns. Isso acontece porque, a partir de microfissuras, o HPV pode atingir as células basais e iniciar o processo de replicação viral e o desenvolvimento de lesões cervicais pré-neoplásicas ou neoplásicas<sup>4</sup>.

Nas mulheres, a prevalência máxima de infecções transitórias por tipos carcinogênicos do HPV se apresenta na adolescência; as lesões pré-cancerosas se manifestam aproximadamente 10 anos mais tarde; e a de doença invasiva, na faixa de 40 a 50 anos de idade<sup>5</sup>. A Figura 1 mostra que nas mulheres, a prevalência máxima de infecções transitórias por tipos carcinogênicos do HPV (linha verde) ocorre na adolescência. A prevalência máxima de lesões pré-cancerosas se apresenta aproximadamente 10 anos mais tarde (linha lilás) e a de doença invasiva, nomeadamente câncer do colo uterino (CCU), por volta dos 40 a 50 anos (linha azul). A prevenção baseia-se em um programa de rastreio citológico,

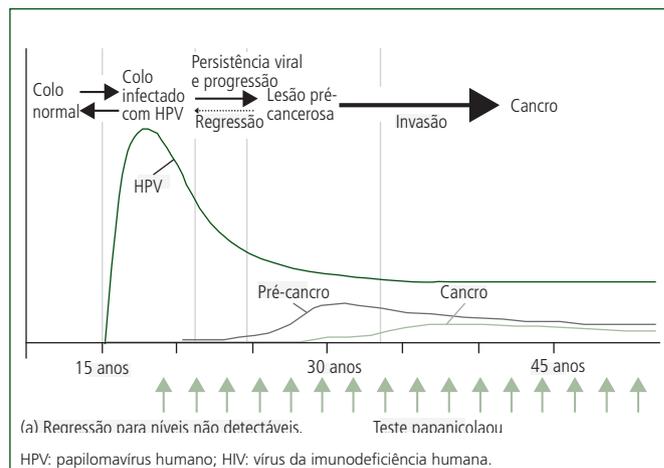


Figura 1 - História natural da infecção pelo papilomavírus humano

incluindo o teste de Papanicolau (Pap) e a colposcopia (setas marrons)<sup>5</sup>. Embora o vírus HPV possa acometer pessoas de qualquer idade, é mais frequente em mulheres jovens, no período de maior atividade sexual. Na adolescência, as taxas de prevalência cumulativa da infecção são altas, chegando a atingir 82% das adolescentes em populações seletas. No Brasil, os dados estatísticos são escassos e não traduzem a verdadeira magnitude da infecção induzida pelo HPV. No entanto, confirmam a tendência mundial de avanço<sup>3</sup>. As alterações frequentemente encontradas em adolescentes são as lesões de baixo grau, que, na maioria das vezes, regredem espontaneamente mesmo sem tratamento. Entretanto, não se pode ignorar o risco de progressão para lesão de alto grau e carcinoma se não tratadas as lesões provocadas por HPVs de alto risco<sup>6</sup>. A primoinfecção ocorre no início da atividade sexual e tem acontecido em idades precoces, de forma que a janela temporal entre o início da infecção e as alterações citológicas e histológicas é variável, associando-se a imunidade, carga viral do HPV e fatores ambientais<sup>7</sup>. A maioria das infecções pelo vírus HPV é benigna, desaparecendo espontaneamente em um período entre 1 e 5 anos. Pelo menos 80% dos casos regredem espontaneamente, sem evoluir para infecção persistente ou com potencial para o câncer<sup>8</sup>. Apesar de na maioria das vezes a infecção por HPV ser transitória, alguns indivíduos terão persistência da infecção e essa persistência está fortemente associada ao câncer e ao HPV de alto risco<sup>9</sup>. Acredita-se que o vírus pode permanecer por muitos anos nesse estado latente e que as recidivas de lesões estão relacionadas à saída do vírus dos “reservatórios” ou ainda à possível infecção por outros tipos virais. Os fatores que determinam a persistência da infecção e sua progressão para lesões intraepiteliais de alto grau são os tipos virais presentes e cofatores, entre eles, o estado imunológico, o tabagismo, entre outros. As mulheres mais jovens, menores de 21 anos, não devem ser selecionadas para realização de rastreamento, independentemente da idade em que começaram a ser sexualmente ativas. Apesar das elevadas taxas de infecção e reinfecção, a progressão ao câncer cervical em adolescentes é desprezível. Assim, o foco para a prevenção do câncer do colo do útero em adolescentes deve estar na vacinação contra o HPV antes do início da atividade sexual<sup>10</sup>. Embora a taxa de infecção em adolescentes seja alta, de até 82% em algumas populações, a maioria das infecções por HPV é compensada pelo sistema imunológico em um período de 2 a 3 anos. Somente infecções persistentes com tipos onco-

gênicos (alto risco) têm o potencial de evolução para carcinoma invasivo. O câncer cervical é raro em adolescentes, com apenas cerca de 0,2% dos casos diagnosticados em idade inferior a 20 anos. Portanto, o rastreamento por citologia cervical não é recomendado nessa população<sup>11</sup>. Triagem em mulheres com idade inferior a 25 anos pode levar ao tratamento de lesões que podem regredir espontaneamente, além de o rastreio excessivo poder causar danos físicos e psicológicos e resultar em gastos desnecessários de saúde. A alta prevalência da infecção por HPV faz da vacina importante ferramenta de prevenção primária com potencial de impactar significativamente no desenvolvimento de lesões cervicais de alto grau, inclusive o câncer.

## Conclusão

Na adolescente, alguns aspectos quanto ao rastreamento e tratamento das lesões do colo uterino ainda são controversos. A maioria dos dados existentes na literatura não recomenda a realização do exame preventivo nessa população, já que a maioria dos processos infecciosos regride espontaneamente e a maior parte das pacientes que apresentam alterações possui lesões simples, não precursoras do câncer. Todavia, a iniciação sexual cada vez mais precoce tem preocupado os profissionais de saúde e antecipado o aparecimento de lesões mais graves. Mas, mesmo assim, a literatura sugere uma conduta expectante, recomendando o acompanhamento da evolução da lesão com repetições anuais do exame citopatológico. A vacina contra HPV pode ser um importante instrumento de prevenção do câncer do colo do útero. Entretanto, trata-se de um investimento em saúde em longo prazo, considerando que é administrada em adolescentes e cujo benefício só será percebido na idade adulta. Também, não se deve esquecer de que a vacina servirá apenas para os tipos virais mais frequentes, os HPVs 16, 18, 31 e 45, responsáveis pela maioria dos casos de câncer do útero; e os HPVs 6 e 11, responsáveis por 90% dos casos de condiloma acuminado, o que ainda não descarta a necessidade de realização de exames preventivos periódicos. Embora a vacina seja considerada um importante avanço científico, ela não substitui os modelos preventivos adotados até agora para o controle das DST. Ressalta-se a necessidade de programas de educação sexual para os adolescentes reforçando a importância do sexo seguro, o risco de DST ao se ter grande número de parceiros e a importância do uso de preservativo.

## Leituras suplementares

---

1. Eleutério R, Oliveira M, Jacyntho C, Eleutério Junior J, Freitas Junior. Identificação de DNA-HPV em adolescentes e mulheres jovens sem coito vaginal. *DST - J Bras Doenças Sex Transm.* 2011;23(2):66.
2. Pinto A, Rodrigues H. Percepção de saúde e doenças sexualmente transmissíveis em escolares. Belém (PA): Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade da Amazônia; 2009.
3. Panisset K, Fonseca V. Patologia cervical na gestante adolescente. *Adolescência e Saúde.* 2009;6(4):33-40.
4. Coser J, Fontoura S, Belmonte C, Vargas V. Relação entre fatores de risco e lesão precursora do câncer do colo do útero em mulheres com e sem ectopia cervical. *RBAC.* 2012;44(1):50-4.
5. Runowicz C. Molecular screening for cervical cancer: time to give up Pap tests? *N Engl J Med.* 2007;357(16):1650-3.
6. Cirino FMSB, Nichita LYI, Borges ALV. Conhecimento, atitude e práticas na prevenção do câncer de colo uterino e HPV em adolescentes. *Esc Anna Nery.* 2010;14(1):87-95.
7. Zimmermann J, Machado T, Bastos D, Santos H, Simão R. Aspectos ginecológicos e frequência de infecções do trato genital inferior em pacientes adolescentes e adultas: existem diferenças? *Rev HCPA.* 2012;32(2):169-76.
8. Nagakawa J, Schirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev Bras Enferm.* 2010;63(2):307-11.
9. Fernandes M, Novaes H, Andrade C. Câncer de colo de útero: a vacina para prevenção do HPV e o desafio para a melhoria da qualidade do rastreamento no Brasil. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS.* 2011;6(17):1-16.
10. Hayon R, Dalby J, Paddock E, Combs M, Schragr S. Reproductive health care of adolescent women. *JABFM.* 2013;26(4):460-9.
11. Rosa M, Mohammadi A. Cervical cytology and human papillomavirus testing in adolescent women: implications in management of a positive HPV test. *Pathology Research International.* 2014;4:1-4.

# Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese

Papillomavirus human: viral biology and carcinogenesis

Gláucia da Conceição Silva Souza<sup>1</sup>  
Elisvania Rodrigues da Silva<sup>2</sup>  
Francisca Lopes dos Santos Macêdo<sup>3</sup>  
Lázaro Rogério Carvalho Soares<sup>4</sup>  
Veronésia Maria de Sena Rosal<sup>5</sup>  
Maria Gabrielle de Lima Rocha<sup>6</sup>

## Palavras-chave

Papillomaviridae  
Carcinogênese  
Proteínas oncogênicas  
Neoplasias do colo do útero

## Keywords

Papillomaviridae  
Carcinogenesis  
Oncogene proteins  
Uterine cervical neoplasms

## Resumo

O Papilomavírus humano (HPV) exerce um papel central na carcinogênese do colo uterino. Os mecanismos utilizados pelos HPVs de alto risco para influenciar o ciclo de divisão celular, levando-o à sua desregulação e, conseqüentemente, para a progressão de lesões, incluem fatores inerentes ao vírus e à sua inter-relação com a célula hospedeira. Tais interferências no metabolismo celular poderão causar modificações morfológicas e funcionais, promovendo o aparecimento de neoplasias. Compreendendo a importância do conhecimento dos processos biológicos e moleculares utilizados pelo HPV na carcinogênese para o diagnóstico precoce e na avaliação prognóstica da doença, o objetivo deste trabalho foi buscar na literatura científica a relação da biologia viral do HPV com o desenvolvimento do câncer de colo útero e novas descobertas.

## Abstract

The Human papillomavirus (HPV) plays a central role in carcinogenesis of the cervix. The mechanisms used by high-risk HPVs to influence the cell division cycle taking it to its deregulation and consequently for progression of lesions include factors related to the virus and its interrelationship with the host cell. Changes in cellular metabolism can cause morphological and functional changes, promoting the appearance of tumors. Understanding the importance of knowledge of the biological and molecular processes used by HPV in carcinogenesis for early diagnosis and prognostic evaluation of the disease, the objective was to search the scientific literature regarding the HPV's viral biology to the development of cervical cancer and new discoveries.

Estudo realizado na Faculdade de Ciências Médicas – Belo Horizonte (MG), Brasil.

<sup>1</sup>Biomédica no Medilab – Laboratório Médico – João Monlevade (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Médica na Clínica de Urologia e Ginecologia (UROGIN) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>3</sup>Médica na Maternidade Dona Evangelina Rosa – Teresina (PI), Brasil.

<sup>4</sup>Médica no Hospital Getúlio Vargas – Teresina (PI), Brasil.

<sup>5</sup>Psicóloga. Mestranda em Farmacologia Clínica pela Universidade Federal do Ceará (UFC) – Teresina (PI), Brasil.

<sup>6</sup>Doutora (PhD) em Ciências Farmacêuticas, Professora de Citologia Clínica pela Faculdade de Farmácia (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Maria Gabrielle de Lima Rocha – Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Universidade Federal de Minas Gerais – Avenida Antônio Carlos, 662 – CEP 31270-901 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: mariagabril@gmail.com

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

A maioria das infecções por papilomavírus humano (HPV) são subclínicas e transitórias. Uma pequena porcentagem de casos progride para carcinoma invasivo do colo do útero, sendo o tipo de HPV e sua persistência, os fatores mais importantes para este comportamento biológico diferencial<sup>1,2</sup>. Além de aspectos relacionados à própria infecção, como carga viral, frequência de integração, infecção única ou múltipla; fatores ligados ao hospedeiro, à imunidade, à genética e ao comportamento sexual parecem influenciar os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão para lesões precursoras ou câncer<sup>3</sup>. A precocidade da atividade sexual, multiplicidade de parceiros e a frequência sexual são considerados fatores de risco para se infectar pelo HPV. A multiparidade, o tabagismo, a presença concomitante de outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e o uso de contraceptivos orais por longo período são considerados fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de lesões e do câncer do colo do útero<sup>4</sup>.

A idade também interfere nesse processo, sendo que a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente<sup>4</sup>. Interferências no metabolismo celular poderão causar modificações, promovendo o aparecimento de biomarcadores que, uma vez identificados, serviriam para orientar o prognóstico de evolução da doença. Ciente da importância do entendimento do mecanismo da infecção pelo HPV para promover a prevenção do câncer, este estudo tem como objetivo de evidenciar na literatura a relação da carcinogênese e biologia viral do HPV com o desenvolvimento do câncer de colo útero.

## Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura sobre a relação da carcinogênese e biologia viral do HPV com o desenvolvimento do câncer de colo do útero. Foram selecionadas, para estudo, publicações entre os anos 2000 a 2015, por intermédio de buscas utilizando os bancos de dados eletrônicos Bireme, Lillacs, Medline, PubMed e SciELO, utilizando as seguintes palavras chaves: “papilomavírus humano”, “carcinogênese HPV”, “biologia viral do HPV”, “infecção pelo HPV”, “câncer de colo do útero”, “oncoproteínas”. A proposta foi oferecer fundamentação para um conhecimento mais apurado sobre a relação da biologia viral do HPV com o desenvolvimento do câncer de colo útero, cujo grau de recomendação e nível de evidência D são obtidos por opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos que se enquadrassem nos descritores.

## Comentários e discussão

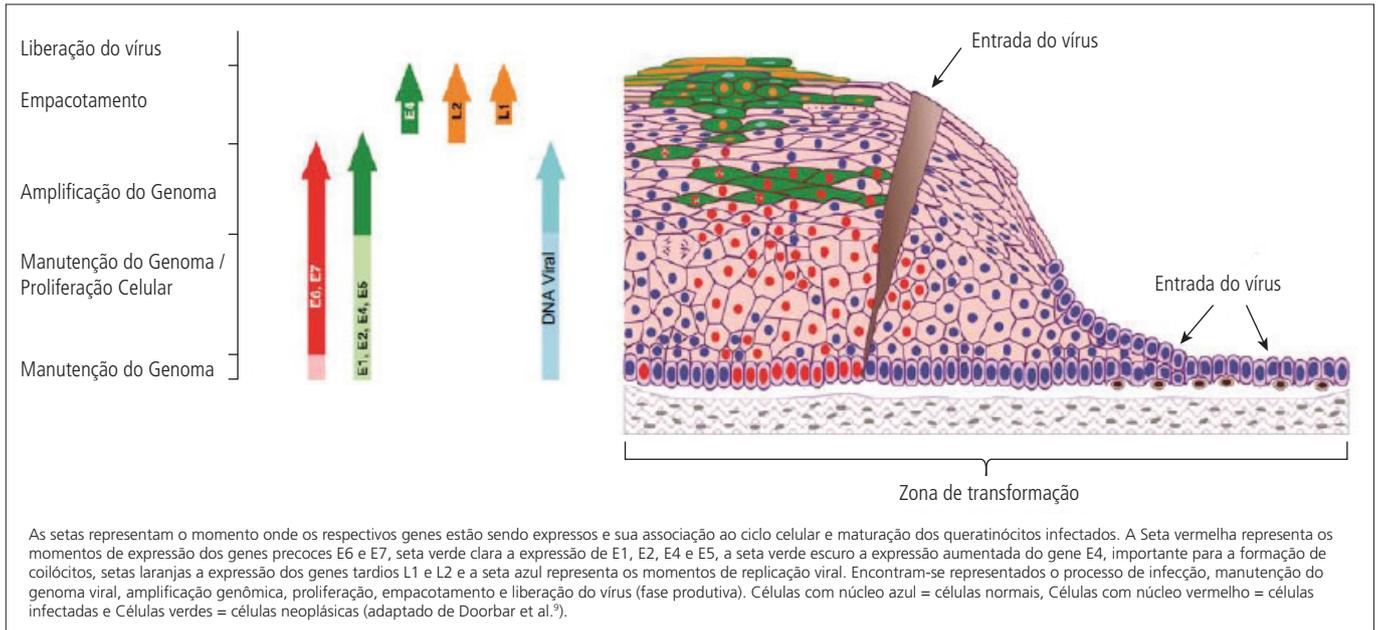
O mecanismo molecular que permite a entrada do HPV na célula ainda não é muito bem entendido<sup>5</sup>. Parece ocorrer via endocitose, por vesículas cobertas por clatrina, sendo um processo lento e complexo que pode durar horas<sup>6</sup>. O desnudamento do vírus, no interior da célula, permite que o DNA viral seja transportado para o núcleo. Este vírus reconhece receptores específicos presentes apenas em células indiferenciadas. Por isso, a infecção se inicia na camada basal da epiderme, cujas células imaturas, chamadas de células basais, são expostas em decorrência da abrasão e consequente formação de microlesões na pele ou mucosa. O HPV também pode infectar as células de reserva do epitélio colunar endocervical, ou, ainda, as células metaplásicas ora presentes na região de junção escamo-colunar (JEC) do colo uterino<sup>7</sup>.

Após sua entrada, o DNA viral é direcionado ao núcleo celular e iniciando o processo de estabilização (Figura 1). Estudos em mulheres infectadas relatam que o baixo número de cópias virais (10–200 cópias por célula). Nas células basais, favorece a manutenção da forma episomal (circular), a qual é garantida também pela atuação dos genes E1 e E2<sup>8</sup>. Nessa fase, chamada de latente, o HPV se mantém em pequeno número, se replicando apenas quando a célula também se replica. O vírus pode permanecer assim no tecido por vários dias, ou até por anos, sem causar nenhuma alteração tecidual. Devido à baixa carga viral, sua transmissão é dificultada, mas não é impedida<sup>9</sup>. Nesta fase o diagnóstico da infecção por HPV só é possível utilizando-se métodos de biologia molecular.

Por não ser frequente o diagnóstico, sua transmissão acontece de forma livre. Entretanto, mesmo que o diagnóstico seja feito, atualmente, não existe nenhum tratamento que elimine o vírus do tecido, sendo a cura dependente exclusivamente do sistema imunológico<sup>7</sup>. Ainda sob a forma episomal, partículas virais começam a ser formadas independentemente do ciclo de divisão celular, aumentando, assim, em número.

Não se conhece, ainda, o evento responsável pela saída do vírus de seu estado de latência para a fase produtiva (Figura 1). É nesta fase que as lesões aparecem. As lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) são lesões simples que, na maioria das vezes, regredem espontaneamente e podem ser provocadas tanto por vírus de alto como de baixo risco. Já as lesões classificadas como lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) são provocadas por vírus de alto risco e são consideradas como as lesões precursoras do câncer de colo uterino.

A formação das partículas virais está intimamente relacionada ao ciclo de maturação e diferenciação celular. A replicação do DNA ocorre dentro das células indiferenciadas e imaturas, sendo encapsulado nas células maduras. As partículas virais formadas,



**Figura 1** - Expressão gênica do Papilomavírus humano e sua relação com o processo de maturação celular

chamadas de virions, saem de dentro da célula e estão prontas para uma próxima infecção (Figura 1).

Para que o vírus consiga se replicar, proteínas virais como E1 e E2 começam a ser expressas. Estas proteínas são essenciais para a estabilização do DNA viral em longo prazo e controlam a expressão dos demais genes virais. O gene E4 codifica uma proteína associada à maturação viral e à alteração da matriz intracelular. E4 se associa com ceratinas do citoesqueleto da célula hospedeira, facilitando a montagem e maturação do vírus. E4 é expressa nas camadas diferenciadas do epitélio, em estágios tardios da infecção e tem sido colocalizada com a proteína L1<sup>9</sup>.

A região de E5 codifica uma proteína hidrofóbica que é capaz de interagir com várias proteínas transmembranas como os receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), entre outros. Possui função sinérgica ao fator de crescimento epidérmico (EGF), estimulando a proliferação celular e impedindo a apoptose<sup>10,11</sup>.

Células normais do epitélio escamoso estratificado param de se reproduzir à medida que começam a se diferenciar, um problema para o HPV, que precisa da DNA polimerase e dos fatores de transcrição que são apenas produzidos durante a divisão celular. Esse problema é resolvido pela atuação das oncoproteínas E6 e E7. Os genes E6 e E7 codificam proteínas que podem estimular a proliferação e a transformação das células hospedeiras, cooperando sinergicamente para a imortalização celular. A oncoproteína E7 é uma pequena fosfoproteína que se liga de forma eficiente à proteína do retinoblastoma (pRB) em seu sítio de ligação de fatores de transcrição, como membros da família E2F. Esta interação leva à liberação do fator de transcrição E2F do complexo repressor transcricional pRB/E2F, permitindo a estimulação da proliferação celular. E7 também é capaz

de associar-se a outras proteínas envolvidas na proliferação celular<sup>9,11</sup> e imortalizar células por desregular mecanismos de apoptose<sup>12</sup>.

A proteína E6 complementa o papel desempenhado por E7, evitando a indução de apoptose e a correção de possíveis erros que aparecem durante o processo de replicação do DNA<sup>9,13</sup>. Esta oncoproteína é capaz de se associar à proteína p53 por intermédio de outra proteína celular, a proteína associada à E6 (E6-AP). Esse complexo se liga por sua vez à E3 ubiquitina ligase, resultando na ubiquitinação de p53 e subsequente degradação proteolítica. Outras vias de inativação de p53 constituem-se no sequestro da mesma no citoplasma pela proteína E6 viral<sup>13</sup>. Estes efeitos anulam as propriedades de p53 e interrompem sua habilidade de bloquear o ciclo celular e de induzir a apoptose. E6 também colabora na imortalização celular ativando a telomerase da célula hospedeira<sup>9,11,13</sup>.

A expressão e atuação das proteínas oncogênicas do HPV são necessárias para o surgimento de lesões cervicais. Mutações adicionais geradas a partir da instabilidade genômica provocada pelas oncoproteínas são necessárias para a progressão maligna<sup>12,13</sup>. À medida que a carga viral aumenta mais e mais proteínas vão sendo produzidas e acumuladas dentro da célula hospedeira<sup>9</sup>. Quando o nível intracelular de E1 é alto, replicações aberrantes começam a ocorrer e geram um complexo conjunto de fragmentos do genoma viral que são ativamente modificados, recombinados e degradados pela maquinaria celular do hospedeiro. Acredita-se que esses fragmentos subgenômicos assim gerados podem ameaçar a estabilidade do genoma viral, fazendo-o integrar<sup>14</sup>.

Durante o processo de integração do genoma viral ao genoma do hospedeiro, os genes E2 ou E1 são quebrados, perdendo assim sua funcionalidade. Como consequência, perde-se também o controle na expressão dos genes oncogênicos E6 e E7 e a estabilidade da

forma episomal<sup>9</sup>. Existem evidências de que o processo de integração é gradativo, havendo coexistência entre as formas episomais e integradas (forma mista). O genoma do HPV integrado permanece ativo e disponível à replicação e transcrição, sendo controlado pelas proteínas E1 e E2 produzidas pela forma episomal<sup>15</sup>.

O aumento do número de cópias do HPV integrado promove um aumento da quantidade das proteínas E6 e E7 disponíveis, promovendo instabilidade genômica. A atuação das proteínas oncogênicas, conjuntamente com as várias integrações virais, favorecem o processo de carcinogênese. Com a integração total das formas episomais, a replicação viral fica limitada à multiplicação celular, estabelecendo um ciclo produtivo incompleto (ciclo abortivo), em que partículas virais não chegam a ser formadas<sup>9</sup>.

Portanto, a carcinogênese é um processo de múltiplas etapas, onde mutações alteram a fisiologia celular, que, por sua vez, altera a morfologia das células, que, assim, alteram o funcionamento do tecido e, por consequência, do órgão. As alterações genômicas promovidas pelo HPV vão desde mutações pontuais até o silenciamento gênico ou ativação de proto-oncogenes, rearranjos gênicos e cromossomais e a perda de heterozigose. Mutações vão se acumulando até que a célula saia da normalidade e se transforme em neoplásica<sup>16</sup>.

Estudos têm demonstrado que a presença de infecção persistente por HPV de alto risco é o fator mais importante para a progressão maligna, mas, por si só, não é suficiente para que ela ocorra. Fatores intrínsecos ao hospedeiro, como a sexo, idade, resposta imune, presença de mutações, o hábito de fumar, estresse, uso de anticoncepcionais orais por longo espaço de tempo, paridade, presença de outras Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) — principalmente o herpes, a *Chlamydia trachomatis* e o vírus da imunodeficiência

humana (HIV) —, presença de múltipla infecção por HPV, além de fatores intrínsecos ao próprio vírus (como o tipo viral, variante, carga viral, frequência e local de integração), influenciam a probabilidade de se desenvolver lesões e estas progredirem para o câncer<sup>4</sup>.

De forma geral, a infecção acomete jovens no início da atividade sexual, sendo um fenômeno transitório em cerca de 80% dos casos. Estima-se que 20% das mulheres e 6% dos homens desenvolvem infecção persistente<sup>17</sup>.

## Conclusão

O conhecimento acumulado, principalmente nas últimas décadas, sobre a biologia viral, a carcinogênese e a imunogênese do HPV permitiu desenvolver métodos de diagnóstico e modelos de vacinas que contribuem para que metas venham a ser alcançadas com êxito. Mas ainda há muitas perguntas sem respostas e mulheres morrendo por causa deste tumor.

Não se conhece, ainda, o que motiva a saída do vírus de seu estado de latência para a fase produtiva e não se entende com clareza a importância da carga viral nos mecanismos de persistência e integração. O entendimento da biologia viral pode contribuir para a descoberta de novos marcadores que auxiliem na identificação precoce das mulheres com real risco de desenvolvimento de câncer ou até mesmo serem utilizados como alvos para medicamentos que consigam frear a carcinogênese ou impedir a replicação viral. As potencialidades são grandes e como projeção para o futuro vale acreditar que a total compreensão do ciclo de vida do HPV e de seu mecanismo carcinogênico pode significar, um dia, a extinção do câncer de colo do útero.

## Leituras suplementares

- Arias-Pulido H, Peyton CL, Joste NE, Vargas H, Wheeler CM. Human Papillomavirus Type 16 Integration in Cervical Carcinoma In Situ and in Invasive Cervical Cancer. *J Clin Microbiol*. 2006;44(5):1755-62.
- Cheung JL, Lo KW, Cheung TH, Tang JW, Chan PK. Viral Load, E2 Gene Disruption Status, and Lineage of Human Papillomavirus Type 16 Infection in Cervical Neoplasia. *J Infect Dis*. 2006;194(12):1706-12.
- Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS*. 2010;118(6-7):422-49.
- Instituto Nacional do Câncer – INCA [internet]. Brasil: Controle do Câncer do Colo do Útero [updated 2015 October 15]. Available from: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoas\\_programas/site/home/nobrasil/programa\\_nacional\\_controle\\_cancer\\_colo\\_uterio/fatores\\_risco](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoas_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/fatores_risco)>
- Schelhaas M, Shah B, Holzer M, Blattmann P, Kuhling L, Day PM, et al. Entry of human papillomavirus type 16 by actin-dependent, clathrin- and lipid raft-independent endocytosis. *Plos Pathogens*. 2012;8(4):e1002657.
- Laniosz V, Dabdeen SA, Havens MA, Meneses PI. Human papillomavirus type 16 infection of human keratinocytes requires clathrin and caveolin-1 and is brefeldin A sensitive. *J Virol*. 2009;83(16):8221-32.
- Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, Bozzeti MC, Silva FR, Silva BR. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cad Saude Publica*. 2009;25(5):953-64.
- Kadaja M, Isok-Paas H, Laos T, Ustav E, Ustav M. Mechanism of genomic instability in cells infected with the high-risk human papillomaviruses. *PLoS Pathogens*. 2009;5(4):e1000397.
- Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F55-70.
- Cai Q, Lv L, Shao Q, Li X, Dian A. Human papillomavirus early proteins and apoptosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(3):541-8.
- Yuan CH, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Modulation of apoptotic pathways by human papillomavirus (HPV) mechanisms and implications for therapy. *Viruses*. 2012;4(12):3831-50.
- Nguyen CL, Munger K. Human papillomavirus E7 protein deregulates mitosis via an association with nuclear mitotic apparatus protein 1. *J Virol*. 2009;83(4):1700-7.
- Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. Papillomavirus E6 proteins. *Virology*. 2009 Feb 20;384(2):324-34.
- Männik A, Runkorg K, Jaanson N, Ustav M, Ustav E. Induction of the bovine papillomavirus origin “onion skin” – type DNA replication at high E1 protein concentrations in vivo. *J Virol*. 2002;76(11):5835-45.
- Kadaja M, Sumerina A, Verst T, Ojarand M, Ustav E, Ustav M. Genomic instability of the host cell induced by the human papillomavirus replication machinery. *EMBO J*. 2007;26(8):2180-91.
- Rivoire W, Corleta HVE, Brum IS, Capp E. Biologia molecular do câncer cervical. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2006;6(4):447-51.
- Giuliano AR1, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, Cancers other than Cervical and Benign Conditions. *Vaccine*. 2008;26 Suppl 10:K17-28.

---

## AGENDA

### 2015

---

#### NOVEMBRO

##### 12 a 15 de novembro de 2015

56º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Centro de Convenções Ulisses

Guimarães – Brasília (DF)

Informações: <http://www.febrasgo.org.br/56cbgo/>

### 2016

---

#### MAIO

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

XIV Congresso Brasileiro de Obstetrícia e Ginecologia da Infância e Adolescência

e XXXI Congresso de Ginecologia e

Obstetrícia de Mato Grosso do Sul

Local: Centro de Convenções Arquiteto

Rubens Gil de Camilo

Parque dos Poderes – Campo Grande-MS

Informações: (67) 3042-2131 |

[sogomat@terra.com.br](mailto:sogomat@terra.com.br)

Realização: SOGOMAT-SUL

#### JUNHO

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

XXI Jornada Matogrossense de

Ginecologia e Obstetrícia

Local: Cuiabá-MT

Informações: (65) 3322-6146

Realização: SOMAGO

#### AGOSTO

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

XXI Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia

Local: Transamérica Expo Center –

São Paulo/SP

Informações: (11) 3884-7100

Realização: SOGESP

#### OUTUBRO

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

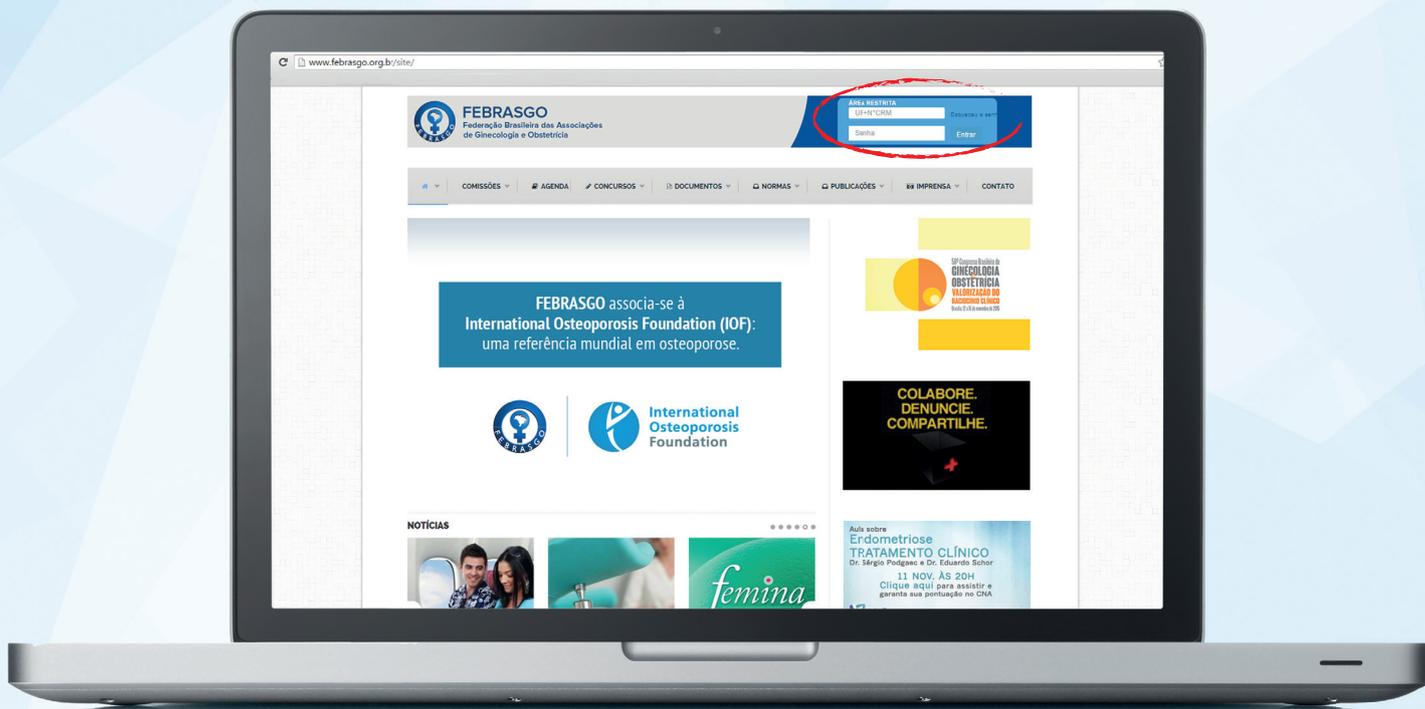
XXI Congresso Baiano de Obstetrícia

e Ginecologia

Informações: (71) 3351-5907

Realização: SOGIBA

# ATUALIZE SEU CADASTRO



na **ÁREA RESTRITA**  
do portal da Febrasgo

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





