

Desordens hemorrágicas e anemia na vida da mulher. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2021. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

iv, 172p.

1. Hemorragia 2. Anemia 3. Saúde da mulher 4. Mulher

ISBN 978-65-87832-05-0

WP-440



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob uma Licença Creative Commons.



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Presidente

Sérgio Podgaec

Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes

Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho

Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender

Diretora de Defesa e Valorização Profissional

Marta Franco Finotti

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino

Vice-Presidente

Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quintairos

Vice-Presidente

Região Norte

Marcelo Zugaib

Vice-Presidente

Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM TROMBOEMBOLISMO VENOSO E HEMORRAGIA NA MULHER

Presidente

Venina Isabel Poço Viana Leme de Barros

Vice-Presidente

André Luiz Malavasi Longo de Oliveira

Secretário

Paulo Francisco Ramos Margarido

Membros

Ana Maria Kondo Igai
Cristiano Caetano Salazar
Denis Jose Nascimento
Eduardo Zlotnik
Egle Cristina Couto
Eliane Azeka Hase
Fernanda Andrade Orsi
Joaquim Luiz de Castro Moreira
Marcelo Melzer Teruchkin
Marcos Arêas Marques
Mônica Cristina da Costa Drago Souza
Valeria Doria Mendes da Costa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	
HEMORRAGIA NA MULHER	
VENINA VIANA DE BARROS	1
CAPÍTULO 2	
COMO RECONHECER E DIAGNOSTICAR O SANGRAMENTO MENSTRUAL	
EXCESSIVO EM MULHERES E ADOLESCENTES	
VENINA VIANA DE BARROS	6
CAPÍTULO 3	
SANGRAMENTO NA GRAVIDEZ	
EGLE CRISTINA COUTO DE CARVALHO, ELIANE AZEKA HASE	12
EGEL CHATHAN COOTO DE CANALIO, ELFARE / ELFONTA DE CONTROL	
CAPÍTULO 4	
HEMORRAGIA PÓS-PARTO	
EGLE COUTO	47
CAPÍTULO 5	
SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL	
CRISTIANO CAETANO SALAZAR	70
CAPÍTULO 6	
SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NA PERIMENOPAUSA	
PAULO FRANCISCO RAMOS MARGARIDO, CRISTIANO CAETANO SALAZAR	85
Trice in medice in micro micro, ensurance of Errino 3/E/E in	
CAPÍTULO 7	
CONDUTA NO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NA PÓS-MENOPAUSA	
DÊNIS JOSÉ NASCIMENTO, ANDRÉ LUIZ MALAVASI	101
CAPÍTULO 8	
EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA E DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NO BRASIL.	
EM MULHERES, NAS DIFERENTES FASES DA VIDA	
EDUARDO ZLOTNIK, MÔNICA CRISTINA DA COSTA DRAGO, VENINA VIANA DE BARROS	118
CAPÍTULO 9	
ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO NA MULHER: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	
VENINA VIANA DE BARROS, FERNANDA ORSI, ANA MARIA KONDO IGAI	125
CAPÍTULO 10	
DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E TRATAMENTO DA	
DEFICIÊNCIA DE FERRO NA MULHER SEM ANEMIA	
	145

CAPÍTULO 11

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CHOQUE HEMORRÁGICO NA MULHER: ASPECTOS ATUAIS
VENINA VIANA DE BARROS. CRISTIANO CAETANO SALAZAR. RENATA ORTIZ PEDRINI

Como citar:

Desordens hemorrágicas e anemia na vida da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. 172p. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

CAPÍTULO 1

HEMORRAGIA NA MULHER

Venina Viana de Barros¹

¹Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Barros VV. Hemorragia na mulher: introdução. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap.1, p.1-5. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

O sangramento genital pode ocorrer de forma excessiva na mulher desde a menarca. Nem sempre é reconhecido pela própria paciente e muitas vezes subestimado em avaliações clínicas. No entanto, a hemorragia genital é uma das causas mais frequentes de atendimento em pronto socorro, culminando em altas taxas de admissão hospitalar por anemia grave, culminando na necessidade de transfusão de hemoderivados. O sangramento grave ocorre na gravidez e pós-parto em 2-5% de todas as gestações e é uma das principais causas de mortalidade materna no mundo. São vários os fatores de risco para sangramento na mulher e variam conforme a idade da paciente. Estas perdas sanguíneas cursam com grande frequência com anemia por deficiência de ferro ou deficiência de ferro. Assim estas patologias, o sangramento genital excessivo e a anemia, devem ser sempre investigadas e tratadas desde a infância até toda a idade adulta.

Descritores

Hemorragia uterina; Sangramento uterino; Mortalidade materna; Doenças do trato genital; Anemia

INTRODUÇÃO

A hemorragia ou perda sanguínea excessiva ocorre de forma muito frequente na vida das mulheres na menacme, na forma de menstruações excessivas, desde a menarca. (1) Durante a gravidez e o pós-parto, ainda é no mundo uma das principais causas de óbito materno. (2,3) Na pós-menopausa, o sangramento genital pode indicar distúrbios diversos, desde patologias benignas como pólipos, sangramentos por reposição hormonal inadequada, evento adverso de terapêutica anticoagulante ou discrasias sanguíneas, mas pode também sinalizar patologias malignas do colo e corpo do útero. (4) Na quadro 1 podemos observar as principais causas de sangramento genital anormal nas mulheres.

Quadro 1. Causas de sangramento genital anormal em mulheres por faixa etária

FASE DA VIDA	CAUSAS DE SANGRAMENTO
Neonatal	Queda de estrogênio materno
Pré-menarca	Corpo estranho Trauma, incluindo abuso sexual Infecção Prolapso uretral Sarcoma botrioide Tumor ovariano Puberdade precoce
Início da menarca	Disfunção ovulatória (imaturidade hipotalâmica,) Diátese hemorrágica Estresse (psicogênico, induzido por exercícios) Gravidez Infecção
Menacme	Disfunção ovulatória Gravidez Câncer Pólipos, miomas, adenomiose Infecção Disfunções endócrinas (ovários policísticos, tireoide, hiperprolactinemia) Diátese hemorrágica Relacionada a medicamentos (anticoncepcionais, anticoagulantes)
Climatério	Anovulação Pólipos, miomas, adenomiose Câncer
Menopausa	Pólipos Câncer Terapia hormonal

O sangramento excessivo em mulheres e adolescentes, o sangramento na gravidez e no pós-parto, o sangramento uterino anormal (SUA) e o sangramento uterino na perimenopausa e na pós-menopausa serão temas de capítulos específicos. Um capítulo final será dedicado à prevenção e à conduta diante de choque hemorrágico na mulher, tal a gravidade e a importância desse tema para todos os ginecologistas e obstetras.

NOMENCLATURA E DEFINIÇÃO DE SANGRAMENTO UTERINO NORMAL E ANORMAL

SANGRAMENTO UTERINO NORMAL

Os quatro parâmetros utilizados para definir sangramento uterino normal (menstruação) são: frequência, regularidade, duração e volume (Quadro 2). A avaliação geralmente é baseada na experiência do paciente nos seis meses anteriores. Os quatro parâmetros se aplicam a pacientes que não estão tomando esteroides gonadais locais ou sistêmicos ou outras drogas que possam impactar diretamente a produção de esteroides gonadais ou a função endometrial. Esses agentes frequentemente têm impacto no sangramento uterino e podem incluir anticoncepcionais à base de progestágeno com ou sem estrogênio, agonistas ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina, inibidores da aromatase e moduladores seletivos do receptor de estrogênio ou progesterona.⁽⁵⁾

Quadro 2. Parâmetros menstruais normais

PARÂMETRO	NORMAL	ANORMAL
Frequência	≥24 e ≤38 dias	Ausência: amenorreia Infrequente: >38 dias
Duração	≤8 dias	Prolongado (>8 dias)
Volume do fluxo (determinado pela paciente)	Paciente considera normal	Paciente considera pouco Paciente considera muito
Sangramento intermenstrual (sangramento entre ciclos menstruais regulares)	Nenhum	Raro Cíclico: começo, meio ou fim do ciclo
Sangramento não programado no uso de associação estrogênio-progestativa (anticoncepcionais orais, anel vaginal, adesivos, DIU ou injetáveis)	Não aplicável para pacientes sem uso de hormônios Nenhum	Presente

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

O SUA é definido como qualquer variação na frequência, regularidade, duração ou volume do sangramento uterino normal e também inclui sangramento intermenstrual e sangramento não programado ao usar esteroides gonadais com associação estrogênio-progestativa. (6) Foi definido pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) como sistema Palm-Coein das causas de SUA. O SUA pode ser agudo ou crônico. O SUA agudo é um episódio de sangramento do corpo uterino em quantidade suficiente para exigir intervenção imediata para evitar mais perda de sangue. O SUA crônico é um sangramento do corpo uterino que é anormal em frequência, regularidade, duração e/ou volume e está presente por pelo menos a maior parte dos últimos seis meses. (6)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sangramento vaginal anormal é muito frequente durante toda a vida da mulher. O sangramento genital de causa uterina é o mais frequente, mas pode surgir de doença em qualquer local anatômico do trato genital inferior (vulva, vagina, colo do útero) ou do trato genital superior (corpo uterino, trompas de falópio, ovários). A fonte do sangramento também pode ser um local não ginecológico, como uretra, bexiga ou ânus ou outro local do intestino. O útero é a fonte mais provável de sangramento do trato genital. A etiologia do sangramento uterino depende do estado reprodutivo da paciente (pré-menarca, idade reprodutiva, pós-menopausa) e do padrão de sangramento (cíclico ou não cíclico). O sangramento uterino é o sinal cardinal do câncer endometrial: também é um sintoma comum de uma variedade de distúrbios relacionados à gravidez. Outras causas comuns de SUA incluem anormalidades estruturais (por exemplo, miomas, adenomiose e pólipos endometriais), disfunção ovulatória e efeitos colaterais de anticoncepcionais. As causas de sangramento cervical, vaginal e vulvar incluem trauma, infecção, neoplasia e manifestações genitais de doença sistêmica. Doenças da uretra (por exemplo, uretrite, divertículo), bexiga (por exemplo, câncer, cálculo, infecção) e intestino (por exemplo, doença inflamatória intestinal, hemorroidas) podem causar sangramento, que é diagnosticado erroneamente como sangramento do trato genital. Todos esses fatores de risco para sangramento na mulher podem cursar com hemorragia e anemia na vida da mulher.

REFERÊNCIAS

- **1.** World Health Organization. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS). [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/summary/anaemia_data_status_t2/en/.
- **2.** Ozimek JA, Kilpatrick SJ. Maternal mortality in the twenty-first century. Obstet Gynecol Clin North Am. 2018;45(2):175-86.
- **3.** World Health Organization (WHO). Maternal mortality. Geneva: WHO; 2019. [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality.
- **4.** Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. Abnormal uterine bleeding in reproductive-age patients: FIGO System 1 terminology and symptoms and System 2 PALM-COEIN

etiology classification. In: Chakrabarti A, editor. UpToDate; 2021.[cited 2021 Nov 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-reproductive-age-patients-figo-system-1-terminology-and-symptoms-and-system-2-palm-coein-etiology-classification?search=%20Abnormal%20 uterine%20bleeding%20in%20reproductive-age%20patients:%20FIGO%20 System%201%20terminology%20and%20symptoms%20and%20System%20 2%20PALM-COEIN%20etiology%20classification&source=search_result&selected Title=1~150&usage_type=default&display_rank=1

- **5.** Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M; Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. Fertil Steril. 2007;87(3):466–76.
- **6.** Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(3):393–408.

CAPÍTULO 2

COMO RECONHECER E DIAGNOSTICAR O SANGRAMENTO MENSTRUAL EXCESSIVO EM MULHERES E ADOLESCENTES

Venina Viana de Barros¹

¹Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Barros VV. Como reconhecer e diagnosticar o sangramento menstrual excessivo em mulheres e adolescentes. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap. 2, p.6-11. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

Os distúrbios hemorrágicos ocorrem em mulheres e meninas e têm grande impacto na qualidade de vida. O sangramento menstrual abundante é um sintoma comum e às vezes é o único sinal de um disturbio de coagulação. Em adolescentes, o sangramento menstrual intenso é associado não apenas com deficiência de ferro (em até 60% das pacientes) e fadiga, mas também com dias de escola, eventos sociais, atividades ao ar livre e educação física perdidos. Apesar do impacto negativo do sangramento excessivo na qualidade de vida relacionada à saúde, há um longo atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico do distúrbio hemorrágico. Os sintomas de sangramento podem ser causados por uma variedade de distúrbios nas plaquetas e fatores de coagulação do sangue.

Descritores

Sangramento menstrual; Sangramento uterino; Puberdade; Menstruação; Diáteses hemorrágicas

INTRODUÇÃO

Os distúrbios hemorrágicos ocorrem com tanta frequência em mulheres quanto em homens, mas as mulheres experimentam os desafios adicionais de sangramento da menstruação e do parto.⁽¹⁻⁴⁾ Apesar do impacto negativo desses distúrbios na

qualidade de vida e na participação social de mulheres e meninas, existe um grande atraso de diagnóstico. (5,6) Os principais sinais e sintomas de distúrbios hemorrágicos na vida da mulher dependem da idade da paciente. Na infância, deve-se atentar para a presença de sangramento nasal frequente, sangramentos grandes com traumas pequenos e hematomas grandes sem lesão de pele e para a história familiar de sangramentos importantes. Na adolescência, a anamnese deve ser dirigida para menstruação muito abundante desde a menacme, história de cistos hemorrágicos na ovulação e/ou hemoperitônio ou sangramento prolongado ou excessivo após extração dentária. Nas mulheres adultas, a atenção deve ser voltada para história de hemorragia pós-parto, cistos hemorrágicos na ovulação, sangramento espontâneo ou pós-cirúrgico que requer transfusão de sangue, sangramento após extração dentária e sangramento menstrual que piora na perimenopausa. Na mulher pós-menopausa, deve-se dar atenção para sangramentos intestinais sem causa identificada ou sangramento pós-operatório desproporcional ao previsto. Assim, em mulheres e crianças com sintomas de sangramento anormal, devemos realizar uma boa anamnese, pesquisar os sinais acima de suspeita para diátese hemorrágica nos antecedentes pessoais e investigar a história familiar para esses mesmos sinais e sintomas. Diante desses indícios, a investigação laboratorial deve ser iniciada. (6,7)

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Diante de uma suspeita de diátese hemorrágica, a presença de anemia é muito frequente. Assim, a investigação inicial com hemograma completo, ferritina, ferro sérico e saturação de transferrina faz o diagnóstico da anemia por deficiência de ferro. O coagulograma também deve ser solicitado. Testes de coagulação anormais podem ser indicativos de um distúrbio de sangramento, mas a maioria das mulheres com um distúrbio de sangramento tem tempo de protrombina (PT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) normais. A facilidade de formar muitos hematomas como um sintoma único de sangramento é comum em pacientes com hipermobilidade articular, como a síndrome de Ehlers-Danlos. Nesses pacientes, nenhum tratamento específico é necessário e mais exames de coagulação não são necessários.⁽⁸⁾

Em um estudo recente com 200 adolescentes que apresentavam sangramento menstrual abundante, 33% tinham diátese hemorrágica.⁽⁹⁾ O sangramento menstrual intenso foi definido pela duração menstrual ≥7 dias com sensação de "jorro" ou "inundação" ou sangramento que encharca um absorvente ou um tampão in-

terno em menos de duas horas, segundo os autores. Não houve diferença nessa incidência em meninas com ciclos ovulatórios ou anovulatórios. A avaliação do volume menstrual foi feita por meio de um cartão com desenhos do volume menstrual. (10) Os gráficos pictóricos de avaliação de perda de sangue menstrual são os mais utilizados para avaliar o volume de perda de sangue menstrual.(11) Todas as participantes foram submetidas a testes que incluíram hemograma completo, ferritina sérica, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, análise do fator de von Willebrand (repetida pelo menos duas vezes para cada participante), agregação plaquetária (repetida se anormal), fator XI, ensaios de fator FXIII e avaliação de hiperfibrinólise sistêmica usando tromboelastometria rotacional (ROTEM).⁽¹²⁾ Esse tipo de investigação laboratorial tem sido utilizado com algumas variações nos estudos. (13) Baixos níveis de fator de von Willebrand foram encontrados em 57% das adolescentes; 13,5% tinham disfunção qualitativa das plaquetas, 1,5% tinha deficiência de fator de coagulação e uma (0,5%) era portadora sintomática de hemofilia. No entanto, essas pacientes demoraram em média quatro anos (variou de dois a cinco anos) desde a primeira menstruação hemorrágica para serem encaminhadas e terem diagnosticada uma diátese hemorrágica. (9) Nas adolescentes com ciclo anovulatório, a média para o diagnóstico foi ainda maior: em média de seis anos (variou de quatro a nove anos). Outros dados que demonstram a gravidade do sangramento abundante nessas adolescentes são: 33,5% delas já tinham sido atendidas no pronto atendimento por conta do sangramento excessivo, 25% das quais necessitaram de hospitalização, entre as quais 19% necessitaram de transfusão de sangue. (9)

CUIDADOS NA AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE DIÁTESES HEMORRÁGICAS

A avaliação laboratorial para um distúrbio hemorrágico subjacente em uma mulher com sangramento menstrual abundante não difere da avaliação laboratorial em qualquer paciente que se apresente com hematomas ou sangramento incomum. No entanto, vale a pena mencionar algumas advertências em relação ao teste no contexto de menorragia aguda. Os níveis do fator de von Willebrand aumentarão no cenário de estresse, inflamação e doença, e muitas vezes eles estão bastante elevados quando medidos em adolescentes hospitalizadas por hemorragia menstrual. Os testes de agregação plaquetária estão alterados na vigência de anemia

(hemoglobina < 10 g/dL), portanto não devem ser realizados até que a anemia seja corrigida. (13)

A terapia com altas doses de estrogênio também eleva os níveis do fator de von Willebrand, mas a influência de estrogênio em baixa dose (dose-padrão) é menos clara. A maioria dos estudos em mulheres saudáveis que usam doses baixas de anticoncepcionais hormonais combinados não mostrou aumento significativo nos níveis do fator de von Willebrand. (2,3) Assim, a pesquisa do fator de von Willebrand deve ser realizada após três meses do uso de doses baixas de pílulas anticoncepcionais (30 a 35 mg de estradiol). (6) O tratamento para o sangramento menstrual excessivo não deve ser suspenso para a investigação laboratorial. Os estudos de agregação plaquetária devem ser realizados em qualquer paciente em que haja alta suspeita clínica de uma diátese hemorrágica subjacente. (13)

As pacientes com sangramentos excessivos de causa desconhecida ainda podem se beneficiar do acompanhamento contínuo em hematologia e manejo semelhante ao dos pacientes com distúrbios hemorrágicos definidos. Para essas pacientes, também é importante considerar uma tendência de sangramento que pode resultar de uma síndrome de hipermobilidade articular benigna, devendo-se avaliar a hipermobilidade durante o exame físico. (8)

Outros testes que devem ser solicitados são: investigação dietética de baixa ingestão de vitamina C e pesquisa de função tiroidiana. A deficiência de vitamina C ou escorbuto pode causar sangramento. (14) O hipotireoidismo pode levar a sangramento menstrual excessivo (15)

Uma revisão completa da investigação das desordens hemorrágicas pode ser consultada em Hayward (2018).⁽¹⁶⁾

TRATAMENTO

O tratamento da anemia por deficiência de ferro ou da deficiência de ferro nas pacientes com sangramento uterino anormal é a primeira linha de tratamento. Pacientes com anemia por deficiência de ferro persistente ou refratária a tratamento devem ser encaminhadas para pesquisa de diátese hemorrágica.

REFERÊNCIAS

- **1.** Kulkarni R. Improving care and treatment options for women and girls with bleeding disorders. Eur J Haematol. 2015;95 Suppl 81:2-10.
- **2.** Lavin M, Aguila S, Dalton N, Nolan M, Byrne M, Ryan K, et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. Blood Adv. 2018;2(14):1784-91.
- **3.** Xu Y, Deforest M, Grabell J, Hopman W, James P. Relative contributions of bleeding scores and iron status on health-related quality of life in von Willebrand disease: a cross-sectional study. Haemophilia. 2017;23(1):115-21.
- **4.** Noone D, Skouw-Rasmussen N, Lavin M, van Galen KP, Kadir RA. Barriers and challenges faced by women with congenital bleeding disorders in Europe: Results of a patient survey conducted by the European Haemophilia Consortium. Haemophilia. 2019;25(3):468-74.
- **5.** Davila J, Alderman EM. Heavy Menstrual bleeding in adolescent girls. Pediatr Ann. 2020;49(4):e163-9.
- **6.** James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S, et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(1):12.e1-8.
- **7.** Philipp CS, Faiz A, Dowling N, Dilley A, Michaels LA, Ayers C, et al. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia. Obstet Gynecol. 2005;105(1):61-6.
- **8.** Pacey V, Tofts L, Wesley A, Collins F, Singh-Grewal D. Joint hypermobility syndrome: A review for clinicians. J Paediatr Child Health. 2015;51(4):373-80.
- **9.** Zia A, Jain S, Kouides P, Zhang S, Gao A, Salas N, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. Haematologica. 2020;105(7):1969-76.
- **10.** Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97(8):734-9.
- **11.** Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: A systematic literature review. BMC Womens Health. 2020;20(1):1-15.

- **12.** Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multicentre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. Blood Coagul Fibrinolysis. 2005;16(4):301-10.
- **13.** O'Brien SH. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents: the role of the hematologist. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):390-8.
- **14.** Khalife R, Grieco A, Khamisa K, Tinmouh A, McCudden C, Saidenberg E. Scurvy, an old story in a new time: The hematologist's experience. Blood Cells Mol Dis. 2019;76:40-44.
- **15.** Ordookhani A, Burman KD. Hemostasis in hypothyroidism and autoimmune thyroid disorders. Int J Endocrinol Metab. 2017;15(2):e42649.
- **16.** Hayward CPM. How I investigate for bleeding disorders. Int J Lab Hematol. 2018;40:6-14.

CAPÍTULO 3

SANGRAMENTO NA GRAVIDEZ

Egle Cristina Couto de Carvalho¹ Eliane Azeka Hase²

¹Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

²Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Couto E, Hase EA. Sangramento na gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap. 3; p. 12-46. (Série, Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

O sangramento vaginal na primeira metade da gravidez tem como causas o aborto, gravidez ectópica, lesões cervicais ou vaginais, infecção uterina e doença trofoblástica. A avaliação inicial deve indicar se há instabilidade hemodinâmica e o grau de dor e sangramento. O aborto pode ser evitável, inevitável completo, incompleto ou retido, e pode ser manejado por conduta expectante, medicamentosa ou cirúrgica. A gravidez ectópica ocorre, em 95%, nas tubas uterinas, mas também pode acometer o colo uterino, a cicatriz de cesariana anterior, o ovário e a cavidade abdominal. A conduta pode ser medicamentosa ou cirúrgica, a depender do tempo de evolução da gravidez e das condições hemodinâmicas maternas. As hemorragias da segunda metade da gravidez incluem a placenta prévia, o descolamento prematuro de placenta, a rotura uterina e a rotura de vasa prévia (RVP), além dos casos sem causa definida. A hemorragia obstétrica é a principal causa de morbimortalidade materna nos países em desenvolvimento. Definem a urgência a instabilidade hemodinâmica com hipotensão, taquicardia, síncope ou ortostase, indicando a necessidade da instituição imediata de medidas de suporte e tratamento. Pacientes jovens podem demorar a demonstrar sinais de instabilidade hemodinâmica, mesmo após sangramento intenso. A placenta prévia pode cursar com invasão uterina ou de órgãos adjacentes, comprometendo a saúde e a sobrevida materna. O descolamento prematuro de placenta é causa frequente de óbito fetal e pode evoluir com hemorragia grave e necessidade de intervenções não cirúrgicas e cirúrgicas para preservar a vida materna. Apresenta fatores de risco bem definidos e indica a necessidade de parto imediato por alteração de vitalidade fetal. A RVP também cursa

com sofrimento fetal e deve ser imediatamente resolvida. A rotura uterina, que ocorre com maior frequência em mulheres com cicatriz uterina anterior, também configura emergência obstétrica e exige intervenção imediata para preservar a vida do binômio.

Descritores

Hemorragia obstétrica; Aborto; Gravidez ectópica; Placenta prévia; Descolamento prematuro de placenta

HEMORRAGIAS DA PRIMEIRA METADE DA GRAVIDEZ

O sangramento vaginal no primeiro trimestre da gravidez acomete 20%-40% das mulheres, podendo apresentar diversas características: ser leve ou intenso, intermitente ou constante, indolor ou doloroso.^(1,2)

Tem como principais causas o aborto, a gravidez ectópica, o sangramento por lesões cervicais ou vaginais, a infecção uterina e a doença trofoblástica. O sangramento de implantação, pequeno e que ocorre 10 a 14 dias depois da fertilização do óvulo, é diagnóstico de exclusão. (3,4)

Em casos mais graves, quando a gestante apresenta sangramento intenso com instabilidade hemodinâmica, deve-se pensar em gravidez ectópica rota com grande hemorragia ou aborto incompleto com "choque cervical" (oriundo da presença de fragmentos placentários no canal cervical desencadeando reflexo parassimpático com bradicardia e hipotensão) ou hemorragia maciça devido ao quadro de abortamento. (3)

Dessa forma, torna-se essencial estabelecer a localização da gravidez, para que o raciocínio clínico seja rápido e eficaz.

HISTÓRIA E EXAME FÍSICO

Ao avaliar uma gestante com sangramento vaginal, são fatores importantes na história clínica os antecedentes menstruais e a realização de ultrassonografia precoce para a correta determinação da idade gestacional, presença de coágulos, quantidade da perda sanguínea, saída de fragmentos placentários, dor e lipotimia. A queixa de dor intensa ou sangramento maior do que o fluxo menstrual habitual é associada a maior risco de perda gestacional.^(2,5)

No exame físico, a avaliação inicial deve indicar se há instabilidade hemodinâmica e o grau de dor e sangramento. Mulheres jovens podem ter grande perda sanguínea antes de mostrar sinais de instabilidade. O exame abdominal revela áreas de sensibilidade, rigidez ou distensão. O ideal é que seja realizada percussão suave antes da palpação. A presença de dor em linha média do abdome é consistente com cólicas uterinas da perda gestacional, enquanto a dor localizada em região de fossa ilíaca sugere gravidez ectópica. Sinais de hipovolemia, instabilidade hemodinâmica ou irritação peritoneal tornam a avaliação de emergência imperativa.

Qualquer material que passe pelo colo uterino ao exame especular deve ser removido do orifício interno e analisado em busca de produtos da concepção. O exame do material em meio aquoso permite a identificação da morfologia frondosa dos vilos coriais, antes do envio para exame histopatológico. A visualização do orifício externo do colo uterino permite determinar a origem do sangramento e visualizar coágulos e produtos da concepção, permitindo a classificação de aborto incompleto. Além disso, é possível identificar causas não obstétricas do sangramento, como vaginite, cervicite, pólipo cervical, laceração vaginal, neoplasias, miomas, verrugas e colo friável.

No toque bimanual, são determinados o tamanho uterino, a dilatação cervical e qualquer sensibilidade pélvica apresentada pela gestante. O útero se mantém como órgão intrapélvico até aproximadamente 12 semanas de gestação, sendo, depois disso, palpado acima da sínfise púbica. Na gravidez ectópica, a mulher pode relatar dor à mobilização anexial e sensibilidade abdominal, além de ser possível, em algumas situações, palpar massa anexial no lado afetado. Quando o tamanho uterino é superior ao esperado para a idade gestacional relatada, devem ser consideradas as possibilidades de gestação múltipla, doença trofoblástica gestacional e miomas uterinos.

A ausculta dos batimentos cardíacos fetais com dispositivo portátil de Doppler é possível a partir de 12 semanas de idade gestacional, variando entre 110 e 160 batimentos por minuto.

EXAMES LABORATORIAIS

A fração beta da gonadotrofina coriônica (β-hCG) pode ser detectada no plasma oito dias depois da ovulação, aumenta aproximadamente 66% a cada 48 horas e

atinge um platô com 10 semanas de gravidez. A queda nos valores é consistente com gestação não viável e a ascensão muito lenta sugere gravidez ectópica. (6,7)

A medida isolada de progesterona em mulheres com sangramento no primeiro trimestre inferior a 6 ng/mL exclui uma gravidez viável em 99% dos casos. (8)

A determinação do grupo sanguíneo e a pesquisa de anticorpos por meio do Coombs indireto norteiam a administração de imunoglobulina anti-D para todas as pacientes com Rh negativo com história de trauma abdominal, gravidez ectópica, aspiração ou curetagem do material intrauterino. Na perda gestacional precoce, o risco de aloimunização pelo sistema Rh é de 1,5% a 2%. Apesar disso, em qualquer sangramento de primeiro trimestre em paciente com Rh negativo com parceiro com Rh positivo ou desconhecido, tem-se recomendado a administração de imunoglobulina anti-D idealmente até três dias após o sangramento e repetição a cada 12 semanas durante o pré-natal. A solicitação de hemograma completo e ferritina é sempre recomendável numa avaliação inicial em pacientes com quadros de sangramento na gravidez.⁽⁹⁾

ULTRASSONOGRAFIA

A ultrassonografia transvaginal (USTV) é exame de grande valor no sangramento vaginal de primeiro trimestre, especialmente para localizar a gravidez. Mesmo quando a gestação é intrauterina, não é possível desconsiderar a existência de gravidez heterotópica (uma gestação intrauterina e uma gestação extrauterina concomitantes).

É chamado nível discriminatório o valor de β -hCG a partir do qual a gravidez deve ser visualizada à USTV, variando entre 1.500 e 3.000 mUl/mL. O saco gestacional é detectado à USTV com β -hCG de 3.510 mUl/mL em 99% das vezes. Sinais de gravidez ectópica podem ser visualizados com menores níveis discriminatórios. (10,11)

A gravidez é considerada não viável quando o feto não é visível em saco gestacional com diâmetro médio maior que 25 mm ou polo fetal visível com comprimento craniocaudal maior que 7 mm sem visualização de batimentos cardíacos. A ressonância magnética é considerada em raras situações na avaliação de sangramentos de primeiro trimestre e, assim como a tomografia computadorizada, auxilia o diagnóstico em situações de trauma abdominal ou de malignidade. (12)

O Quadro 1 mostra os achados ultrassonográficos da gestação inicial normal e da perda gestacional precoce.

Quadro 1. Achados ultrassonográficos da gestação inicial normal e da perda gestacional precoce

. •			
ACHADO ULTRASSONOGRÁFICO	GESTAÇÃO INICIAL NORMAL	SUSPEITA DE PERDA GESTACIONAL PRECOCE*	DIAGNÓSTICO DE PERDA GESTACIONAL PRECOCE
SG (diâmetro médio)	4 a 5 semanas	SG 16-24 mm sem embrião Ausência de embrião com atividade cardíaca 7 a 13 dias após visualização da VV SG pequeno em relação ao embrião	SG ≥ 25 mm sem embrião Ausência de embrião com atividade cardíaca ≥ 2 semanas após visualização do SG sem VV
VV	5,5 semanas	Ausência de embrião com atividade cardíaca 7-10 dias após visualização do SG e VV VV > 7 mm	Ausência de embrião com atividade cardíaca ≥ 11 dias após visualização do SG e VV
Comprimento do embrião e atividade cardíaca	Atividade cardíaca: 6,5 semanas	Embrião < 7 mm sem atividade cardíaca Ausência de embrião ≥ 6 semanas após a DUM Cavidade amniótica vazia FCF ≤ 85 bpm	Embrião ≥ 7 mm sem atividade cardíaca

Fonte: Adaptado de Rodgers SK, Chang C, DeBardeleben JT, Horrow MM. Normal and abnormal US findings in early first-trimester pregnancy: review of the Society of Radiologists in Ultrasound 2012 consensus panel recommendations. Radiographics. 2015;35(7):2135-48; Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M; Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. N Engl J Med. 2013;369(15):1443-51. (13.14) ** Repetir ultrassonografia em 7-10 dias; SG - saco gestacional; VV - vesícula vitelina; DUM - data da última menstruação; bpm - batimentos por minuto; mm: milímetros; FCF - frequência cardíaca fetal

AMEAÇA DE ABORTO

É classificado como ameaça de aborto o sangramento vaginal com gravidez intrauterina viável e colo impérvio. É uma das situações mais frequentes na hemorragia de primeiro trimestre, ocorrendo em 15% a 20% dos casos; 1% requer transfusão sanguínea. Quando o feto vivo é detectado, a perda precoce ocorre em 11% das gestações com sangramento vaginal, e o risco aumenta com a detecção de hemorragia subcoriônica. Entretanto, estudos relatam sobrevida de 96% das gestações cujo sangramento ocorre entre sete e 11 semanas e os batimentos cardíacos fetais são detectáveis (15-18)

Quando uma gravidez intrauterina é detectada e a viabilidade é incerta, pode-se repetir a USTV em 7 a 10 dias para confirmá-la. A conduta na ameaça de aborto é expectante, e não há evidência de benefício com o uso de progestagênios quando a mulher não tem história de dois ou mais abortos anteriores. A prescrição de repouso no leito não melhora os resultados gestacionais e pode apresentar conseguências psicológicas deletérias.^(9,14,19-21) Há relatos de maiores taxas de trabalho de parto prematuro, perda gestacional, rotura prematura de membranas pré-termo (RPM-PT) e restrição de crescimento uterino em gestações que apresentaram ameaça de aborto no primeiro trimestre (22,23)

ABORTO COMPLETO

No aborto completo, existe sangramento vaginal com total eliminação do conteúdo intrauterino. É mais comum em gestações com menos de 12 semanas; o exame físico revela útero pequeno e bem contraído, pouco sangramento vaginal, e a USTV mostra cavidade uterina vazia. Deve ser feito diagnóstico diferencial com gravidez ectópica, por meio do exame do material eliminado, bem como detecção de redução da taxa sanguínea do β-hCG e redução do sangramento vaginal e da dor apresentada pela paciente.

ABORTO INEVITÁVEL, INCOMPLETO OU RETIDO

É considerado aborto inevitável aquele no qual o sangramento vaginal cursa com dilatação cervical. No aborto incompleto, há perda de parte do material intrauterino, mas a USTV mostra restos ovulares na cavidade intrauterina. O aborto retido é aquele no qual não são detectados batimentos cardíacos fetais, mas a gestação permanece na cavidade intrauterina por tempo prolongado. É comum haver regressão dos sintomas gestacionais.

A conduta nessas situações pode ser expectante, medicamentosa ou cirúrgica, todas consideradas seguras e eficazes. Os resultados para a saúde mental são melhores quando as pacientes são incluídas no processo de decisão. (15,24-26)

A conduta expetante é a primeira linha de tratamento para o aborto incompleto e, com ela, 24, 60% das mulheres apresentarão eliminação completa do material intrauterino em duas semanas e 90%, em quatro a oito semanas. A eficácia é um pouco menor em gestações anembrionadas (66%) e no óbito embrionário (76%). É aconselhável que a paciente retorne ao serviço de saúde em duas semanas e repita a dosagem de β-hCG em três semanas depois da definição da conduta. (15,27)

A confirmação da eliminação completa pode ocorrer pela visualização dos produtos da concepção ou da cavidade uterina vazia à ultrassonografia, ou por que-

da de pelo menos 50% nos valores do β -hCG em dois dias ou 87% em sete dias. Se a mulher não desejar nova gestação em curto prazo, a contracepção pode ser iniciada imediatamente após a confirmação do aborto completo. Se desejar nova gestação, não há necessidade de contracepção ou de intervalo, sendo recomendada a suplementação de ácido fólico. (28-30)

É possível utilizar medicamentos para auxiliar a eliminação do conteúdo intrauterino. O uso de misoprostol, análogo da prostaglandina e disponível no Brasil para uso hospitalar, não aumenta as taxas de aborto completo nem diminui a necessidade de procedimentos cirúrgicos não planejados, quando comparado com a conduta expectante. Entretanto, é mais eficaz em gestações anembrionadas e no óbito embrionário, tanto quando utilizado por via vaginal quanto por via oral. As maiores taxas de sucesso foram obtidas com o uso de 800 mcg por via vaginal e repetição da dose após 24 horas. Pode apresentar efeitos colaterais como cólicas, sangramento vaginal, náuseas e diarreia. (25,31,32)

A conduta cirúrgica é a primeira opção em situações de hemorragia intensa ou sepse. Algumas mulheres também optam por essa conduta para evitar dor, sangramento ou a demora para a resolução do quadro. Devem ser orientadas quanto a possíveis complicações inerentes ao procedimento, como o risco anestésico, de hemorragia, perfuração, retenção de restos e infecção. Um estudo que comparou os três tipos de conduta mostrou eficácia comparável, sem diferença nas taxas de infecção. Foram notadas diferenças apenas na admissão hospitalar não planejada, que ocorreu em 49% das mulheres sob conduta expectante, em 18% daquelas sob conduta medicamentosa e em 8% das submetidas à cirurgia. São consideradas condutas cirúrgicas tanto a curetagem uterina quando a aspiração à vácuo, sendo a última relacionada a menor dor, tempo de procedimento e perda sanguínea. (24,33)

GRAVIDEZ ECTÓPICA

A gravidez ectópica incide em 1% a 2% das mulheres, sendo a ectópica rota responsável por 6% das mortes maternas nos Estados Unidos da América. Fatores de risco para a gravidez ectópica incluem antecedente de gravidez ectópica, uso de dispositivo intrauterino ou minipílula, reprodução assistida, infecção pélvica, infecções sexualmente transmissíveis e cirurgia tubária, (1,34) e podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1. Fatores de risco para a gravidez ectópica (comparação com gestantes normais)

RISCO	FATOR DE RISCO	ODDS RATIO
Alto	Gravidez ectópica prévia	2,7 a 8,3
	Cirurgia tubária prévia	2.1 a 21
	Doença tubária	3,5 a 25
	Laqueadura tubária	5,2 a 19
	DIU não hormonal	4,2 a 16,4
	DIU com levonorgestrel	4,9
	FIV	4 a 9,3
Moderado	Uso de contraceptivo combinado	1,7 a 4,5
	IST prévia (gonorreia, clamídia)	2,8 a 3,7
	Doença inflamatória pélvica	2,5 a 3,4
	Exposição do DES	3,7
	Tabagismo	1,7 a 3,9
	Cirurgia abdominal ou pélvica prévia	4
	Aborto espontâneo prévio	3
Baixo	Aborto induzido prévio	2,8
	Infertilidade	2,1 a 2,7
	Idade ≥ 40 anos	2,9
	Sexarca < 18 anos	1,6
	Apendicectomia prévia	1,6

Fonte: Adaptado de Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstet Gynecol. 2006;107(3):595-604; Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril. 1996;65(6):1093-9; Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol. 2003;157(3):185-94; Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Contraception. 1995;52(6):337-41; Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15:187; Li C, Zhao WH, Meng CX, Ping H, Qin GJ, Cao SJ, et al. Contraceptive use and the risk of ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. PLoS One. 2014;9(12):e115031; Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. N Engl J Med. 2011;365(14):1304-14.95-41)
DIU - dispositivo intrauterino; FIV: fertilização *in vitro*; IST - infecção sexualmente transmissivel; DES - dietilbestrol

Relatos de síncope, dor torácica e dificuldade respiratória podem indicar anemia severa, e a queixa de dor no ombro pode indicar sangramento intra-abdominal. A gestação ectópica ocorre, em 95% das vezes, nas tubas uterinas, mas também pode acometer o colo uterino, ovário, órgãos da cavidade abdominal e cicatriz de cesariana. A gravidez heterotópica, coexistência de uma gravidez intrauterina e uma extrauterina, ocorre em 1 a cada 30.000 gestações, mas a incidência aumenta para 1,5 a cada 1.000 gestações nas gestações obtidas por reprodução assistida. (42,43)

A conduta na gravidez ectópica é cirúrgica na maioria das vezes, incluindo a salpingectomia ou a salpingostomia. É mandatória na instabilidade hemodinâmica, nos casos de gravidez ectópica rota, na falha ou contraindicação ao tratamento medicamentoso e na opção da paciente. Quando possível, dá-se preferência à via laparoscópica. Quando preservada a tuba afetada, pode ser necessário tratamento posterior em até 15% dos casos, especialmente pela possibilidade de retenção de tecido gestacional. (44,45)

É possível selecionar a conduta medicamentosa para um terço das mulheres com gravidez ectópica. É realizada por meio do uso de metotrexato, geralmente em dose única de 50 mg/m² por via intramuscular, seguida por monitorização rigorosa de sintomas e dosagem de β-hCG quatro e sete dias depois da injeção. São condições para a opção pelo tratamento medicamentoso a estabilidade hemodinâmica, possibilidade de comparecimento ao serviço para aplicação da medicação e acompanhamento, níveis séricos de β-hCG inferiores a 5.000 mUl/mL, massa anexial menor que 3,5 cm e ausência de atividade cardíaca fetal. A taxa de sucesso gira em torno de 85% para pacientes selecionadas. $^{(15,46,47)}$

Não há bom nível de evidência na literatura mundial para a recomendação de conduta expectante na gravidez ectópica, devido ao risco de rotura tubária. Pacientes com tipo sanguíneo Rh negativo devem receber a imunoglobulina anti-D em até 72 horas após o tratamento. (1,48,49)

O Quadro 2 resume os critérios para as diferentes condutas na gravidez ectópica.

Quadro 2. Critérios para manejo da gravidez ectópica

CONDUTA	CRITÉRIOS
Medicamentosa (metotrexato)	Ausência de batimentos cardíacos embrionários
	b-hCG < 2.000 mUI/mL
	Massa ectópica ≤ 3,5 cm
	Ausência de contraindicações médicas (doença hematológica, hepática, pulmonar e renal, imunodeficiência, úlcera péptica, amamentação, alergia ao metotrexato, etilismo)
	Paciente com condições de seguimento e facilidade para acessar o serviço de saúde
	Sinais vitais estáveis e poucos sintomas
	Gravidez ectópica íntegra
Cirúrgica	Gravidez mais avançada (b-hCG elevado, massa anexial grande, atividade cardíaca embrionária)
	Contraindicações ao metotrexato
	Paciente sem condições de seguimento ou dificuldade para acessar o serviço de saúde
	Diagnóstico incerto
	Sinais vitais instáveis ou hemoperitônio

Fonte: Adaptado de Barash JH, Buchanan EM, Hillson C. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. Am Fam Physician. 2014;90(1):34-40; Deutchman M, Tubay AT, Turok D. First trimester bleeding. Am Fam Physician. 2009;79(11):985-94; Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2012;5 5(2):461-70. (49-51)

HEMORRAGIAS DA SEGUNDA METADE DA GRAVIDEZ

O sangramento vaginal depois de 20 semanas acomete 4% a 5% das gestações, sendo aproximadamente 20% devidos à placenta prévia, 30% ao descolamento prematuro de placenta (DPP), raramente à rotura uterina e vasa prévia, e o restante

dos casos não apresenta causa definida. A hemorragia obstétrica é a principal causa de morbidade materna grave e mortalidade. Em nações em desenvolvimento, como algumas nações da Asia e Africa, a hemorragia obstétrica responde por 30% da mortalidade materna direta. Em países desenvolvidos, a morte materna por hemorragia ocorre com menor frequência. Assim, responde por 3,4% no Reino Unido e 11,8% nos EUA. O sangramento em gestações com mais de 26 semanas aumenta a mortalidade materna e fetal. (52-54)

Sangramentos de menor monta podem ocorrer mais tarde na gestação, sendo principalmente devidos ao amadurecimento cervical que torna o colo friável e propenso a sangrar após coito ou exame vaginal, câncer cervical, cervicite, ectrópio, pólipos e, na dilatação cervical, a saída de muco com laivos de sangue. A história clínica, a ultrassonografia para excluir placenta prévia e o exame pélvico são suficientes para distinguir entre o sangramento pequeno e aquele com causas mais graves. Nos casos de sangramento em pequena quantidade, a gestante deve passar um período curto em unidade de monitorização, para assegurar a vitalidade fetal e materna. (55)

Os grandes sangramentos de segundo e terceiro trimestre costumam se iniciar de forma súbita, com sangue vermelho vivo e coágulos, acompanhados ou não por dor abdominal ou cólicas, e demandam avaliação imediata do bem-estar materno e fetal. O diagnóstico de choque materno compensado, placentação anormal e sofrimento fetal e os esforços imediatos de ressuscitação reduzem o risco de morte perinatal. A necessidade de parto e emergência é mais comum quando o primeiro episódio de sangramento ocorre antes de 29 semanas. (56)

Definem a urgência a instabilidade hemodinâmica com hipotensão, taquicardia, síncope ou ortostase (redução de pressão arterial sistólica em 20 mmHg ou diastólica em 10 mmHg ou aumento da frequência cardíaca materna em 30 batimentos após três minutos em pé), indicando a necessidade da instituição imediata de medidas de suporte e tratamento. Pacientes jovens podem demorar a demonstrar sinais de instabilidade hemodinâmica, mesmo após sangramento intenso. Exames como hemoglobina, hematócrito, coagulograma e tipo sanguíneo podem ser auxiliares valiosos na avaliação inicial e posterior seguimento comparativo.

Além de aumentar o risco de mortalidade materna e fetal, as grandes hemorragias obstétricas podem cursar com morbidades específicas, como infertilidade, necrose hipofisária (síndrome de Sheehan), insuficiência renal, coagulopatia e insuficiência respiratória. (57)

As principais causas de hemorragia na segunda metade da gravidez são placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, rotura uterina e RVP. A placenta prévia pode ser acompanhada de invasão placentária, constituindo a placenta acreta, increta ou percreta, que serão vistas a seguir.

PLACENTA PRÉVIA

A placenta prévia é aquela que está implantada no segmento inferior do útero, recobrindo o orifício interno do colo uterino ou muito próxima dele. Sua incidência varia de 1/200 a 1/500 gestações e tem aumentado nos últimos anos, principalmente devido ao aumento do número de cesáreas. (58-61)

A classificação atual é baseada na identificação de pacientes com risco de cesárea por sangramento antes e durante o trabalho de parto. Assim, a placenta é chamada de prévia quando sua margem inferior atinge ou recobre parcial ou totalmente o orifício interno do colo uterino, e de inserção baixa, quando a margem inferior da placenta não chega a atingir o orifício interno do colo uterino e se localiza em um raio de 2 cm de distância dele. No entanto, durante a gestação e no trabalho de parto, pode haver mudança nessa classificação. (58-59)

Dentre os principais fatores de risco para a placenta prévia, destacam-se cesariana anterior, reprodução assistida, outras cicatrizes uterinas, idade materna avançada, multiparidade, curetagens uterinas, gemelaridade, placenta prévia em gestação anterior e tabagismo. (58-65)

O quadro clínico se compõe de sangramento genital que ocorre na segunda metade da gravidez, imotivado, de coloração vermelho vivo, indolor, de início e cessar súbitos, em episódios que tendem a se repetir e a se agravar durante a gestação. Devido à alteração na forma da cavidade uterina pela inserção placentária no segmento uterino, podemos ter com maior frequência apresentações anômalas, assim como a rotura prematura de membranas ovulares, vasa prévia, inserção velamentosa do cordão e acretismo placentário.

O diagnóstico de placenta prévia deve ser baseado na história clínica da paciente, levando-se em conta os diagnósticos diferenciais de sangramento genital na segunda metade da gestação. O exame especular é obrigatório para verificar a origem do sangramento, ajudando a afastar outras causas da hemorragia. No entanto, o toque vaginal não deve ser realizado, pois pode causar hemorragia sig-

nificativa. Entre os exames complementares para diagnóstico, a ultrassonografia é considerada o método ideal, pois é um método simples, preciso e seguro para localizar a placenta. A técnica transabdominal possibilita a suspeita diagnóstica, mas a técnica transvaginal, além de ser método seguro, aumenta a acurácia diagnóstica, permitindo identificação precisa do orifício interno do colo uterino e sua relação com a margem placentária, além de auxiliar na pesquisa de acretismo placentário, principalmente em pacientes com cesariana anterior. (58,59,63)

A maioria das placentas com implantação baixa no primeiro trimestre não terá diagnóstico de placenta prévia no terceiro trimestre. Portanto, sempre que houver suspeita de placenta de inserção baixa ou prévia, recomenda-se repetir a USTV com 32 semanas de gestação para avaliar se permanece ainda prévia ou de inserção baixa. Para melhor programação do parto, é mandatória a realização de ultrassonografia com intervalo de, no máximo, 28 dias antes da resolução. A ressonância nuclear magnética está reservada para casos em que a ultrassonografia é inconclusiva, como nos casos de placenta posterior, em que pode haver dificuldade na avaliação da margem inferior da placenta devido à apresentação fetal ou anteposição de partes fetais, e na suspeita de acretismo placentário. (59,62,66)

A conduta a ser tomada dependerá do quadro clínico, da idade gestacional, da intensidade do sangramento genital e da presença ou não do trabalho de parto. Nas gestações com feto a termo (37 semanas) nos casos de placenta prévia, recomenda-se proceder à interrupção da gestação por cesariana programada, mesmo quando não associada a acretismo placentário. (58,63,66)

Em gestações cujos fetos têm idade gestacional inferior a 37 semanas, pode-se adotar conduta expectante nos casos sem alteração hemodinâmica materna e com sangramento controlável. Nesses casos, indica-se internação obrigatória para controle de sinais vitais maternos e do sangramento, hidratação e administração e/ ou reserva de hemoderivados e avaliação da vitalidade fetal. Orienta-se a administração individualizada de corticosteroides para maturação pulmonar fetal a partir da viabilidade até 34 semanas. Os uterolíticos betamiméticos devem ser evitados, pois dificultam o controle clínico da paciente ao mascarar sinais de hipovolemia, como taquicardia e hipotensão arterial, e recomenda-se atosibana nos casos de sangramento vaginal controlável e contrações uterinas regulares. A interrupção da gestação é indicada com a maturidade fetal. (66)

Nos casos de hemorragia materna incontrolável, devem-se adotar cuidados intensivos das condições hemodinâmicas e realizar a interrupção imediata da gestação. Na

cesariana, nos casos de placenta prévia com inserção anterior, orienta-se realizar histerotomia transversa e descolar manualmente a placenta no sentido da menor área placentária para atingir a cavidade uterina e alcançar o feto, e sua retirada é frequentemente mais fácil por extração podálica. A incisão uterina segmento-corporal (vertical) ou mesmo fúndica pode ser realizada, porém deve ser indicada eventual e excepcionalmente. (66)

No caso de placenta de inserção baixa (borda placentária até 2 cm do orifício interno do colo), pode-se aguardar o termo, dependendo da hemorragia genital. O parto por via vaginal é permitido com rigoroso controle do sangramento. Quando ocorre, em geral, é minimizado pela amniorrexe ou amniotomia, pois a cabeça fetal tampona a área sangrante da placenta.

Estudos recentes mostram que, nos casos em que a placenta está localizada entre 0 e 1 cm do orifício interno, a incidência de cesárea é de 75% a 90%, pois estão mais associados a sangramento vaginal. (59,66-71)

Nos casos em que a placenta está localizada entre 1 e 2 cm do orifício interno do colo, a incidência de cesariana varia entre 29% e 31%, com menor sangramento antes e durante o trabalho de parto, e com maiores chances de sucesso para parto vaginal. Deve-se fazer controle rigoroso de sangramento durante o trabalho de parto. (59,69)

A implantação da placenta no segmento inferior promove deficiência de miotamponamento após a dequitação e pode haver maior sangramento no leito placentário, sendo necessário, além do uso de ocitocina, pressionar o leito placentário com compressas até cessar a hemorragia e, se ainda persistir o sangramento, realizar pontos hemostáticos (captonagem). A ligadura ou embolização das artérias uterinas ou ligadura das hipogástricas são outras medidas possíveis. A histerectomia deve ser cogitada nos casos em que não houver controle do sangramento mesmo com as medidas anteriormente adotadas. Porém, deve-se optar por solução rápida e eficaz, antes que as alterações hemodinâmicas se tornem irreversíveis. (58,66,72)

ACRETISMO PLACENTÁRIO

A placentação normal resulta da aderência do blastocisto ao endométrio decidualizado. Na invasão placentária normal, o trofoblasto invade o endométrio até atingir a camada de Nitabuch, ou seja, a camada esponjosa da decídua, quando, então, a invasão é suspensa. Quando ocorre de forma alterada, pode gerar complicações como DPP, placenta prévia, gravidez ectópica em cicatriz de cesariana anterior, gravidez ectópica cervical e espectro da placenta acreta.

Uma das principais complicações da placenta prévia é a invasão placentária, também chamada acretismo placentário, em que há aderência anormal ao miométrio, em vez da decídua, sendo causa importante de morbidade materna e fetal. Podem ocorrer hemorragia massiva e complicações como coagulação intravascular disseminada (CIVD), disfunção orgânica e morte.⁽⁷³⁾

O espectro da placenta acreta envolve: a placenta acreta vera, em que a placenta ultrapassa o endométrio e adere ao miométrio, sem invadi-lo; a placenta increta, que invade o miométrio; e a placenta percreta, que atinge e ultrapassa a serosa do útero, podendo atingir órgãos adjacentes, como bexiga ou reto.⁽⁷⁴⁾

Na epidemiologia do acretismo placentário, viu-se, ao longo do tempo, que o aumento na taxa de cesarianas cursou com aumento na ocorrência do espectro da placenta acreta, ocorrendo elevação de 60 vezes nas últimas cinco décadas.⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾

O acretismo placentário é responsável por 47% das indicações de histerectomia periparto. Ocorre em 1 a cada 300 a 500 gestações, mas, em mulheres com três ou mais cesarianas anteriores, o risco de acretismo é de 40% quando a placenta é prévia. Assim, configuram fatores de risco as múltiplas cesarianas com cicatrização anômala do endométrio e decídua basal, quando o citotrofoblasto invade o endométrio decidualizado, mas falha ao encontrar a camada esponjosa e não recebe sinalização para parar a invasão, que continua de forma anormal.⁽⁷⁹⁻⁸⁵⁾

A hipóxia do tecido cicatricial da cesariana também está envolvida na fisiopatologia, pois recruta o blastocisto para implantar em áreas diferentes, com maior risco de acretismo. Com três ou quatro cesarianas anteriores, o risco de acretismo é de 2%; com seis ou mais cesarianas, o risco é de 7%.⁽⁸⁶⁾

A presença de placenta prévia e história de múltiplas cesarianas aumenta drasticamente o risco de placentação anormal, que é de 3% na primeira cesariana, 11% na segunda, 40% na terceira, 61% na quarta e 67% na quinta.⁽⁷⁵⁾

Também são fatores de risco curetagem uterina, miomectomia, cirurgia histeroscópica, síndrome de Asherman, ablação endometrial, embolização uterina, irradiação pélvica, antecedente de acretismo, placenta prévia em gestação atual, idade materna avançada, multiparidade e reprodução assistida. (87-93)

Dessa forma, a prevenção primária do espectro da placenta acreta envolve evitar múltiplas cesarianas, prevenir a primeira cesariana e estimular o parto vaginal após uma cesariana. Na prevenção secundária, características de técnicas cirúrgicas

são questionadas, como a sutura uterina em camada única ou dupla e a não incorporação do endométrio na sutura.

O acretismo placentário é causa importante de hemorragia intraparto ou pósparto, podendo atingir volumes maiores que 5.000 mL. No parto vaginal, o terceiro estágio prolongado, com dequitação superior a 30 minutos, deve induzir à suspeita de acretismo. Nessa situação, a tração do cordão umbilical pode levar à inversão uterina, complicando ainda mais o quadro. (94)

O momento ideal para o diagnóstico é durante o pré-natal, por meio do reconhecimento de fatores de risco e ultrassonografia. O padrão-ouro é o exame histológico da placenta e útero após histerectomia, mas a ultrassonografia pode auxiliar de forma muito importante na suspeita do acretismo. Apresenta sensibilidade de 80% a 90% e especificidade de 98% no diagnóstico de exclusão. Estudo realizado em 2011 mostrou valor preditivo positivo de 68% e negativo de 98%, sendo a acurácia geral de 68%. O achado mais valioso é a perda ou interrupção da continuidade da zona miometrial, e pode ser visualizada interrupção da parede vesical e a placenta heterogênea com lacunas (espaços vasculares irregulares) com aparência de queijo suíço, e a dopplervelocimetria pode evidenciar turbulência lacunar, maior vascularização na interface bexiga-placenta e cruzamento dos vasos em direção à interface placenta-parede uterina. (95-103)

A ressonância magnética não é um exame realizado rotineiramente, mas, quando executado, apresenta sensibilidade maior que 90% e especificidade de 98% para diagnóstico. Revisão sistemática de 2014 mostrou sensibilidade de 94,4% e especificidade de 84%. Tem grande valia na definição da profundidade e topografia da invasão, mas não é recomendada como teste de triagem. (104,105)

Biomarcadores de sangue materno que podem denotar lesão placentária ou desenvolvimento anômalo incluem alfafetoproteína, m-RNA placentário, β -hCG, proteína plasmática A e creatinoquinase, mas são pouco utilizados em nosso meio.

O manejo da placenta percreta inclui o reconhecimento do sangramento aumentado, manejo ativo do terceiro período do parto, transfusão de sangue e derivados, e histerectomia de emergência para prevenir a morte materna.

O manejo do espectro da placenta acreta inclui o diagnóstico feito durante o pré-natal, que oferece as vantagens de parto sem tentativa de remover a placenta, o que reduz perda sanguínea, a realização de histerotomia fúndica, parto, histerorrafia e depois histerectomia, e a assistência realizada em centro de excelência, que

permite melhores resultados e presença de equipes multidisciplinares com experiência em tais situações. (106-109)

O tratamento da hemorragia requer transfusão massiva, monitorização em unidade de terapia intensiva, procedimentos radiológicos intervencionistas e histerectomia. (73)

A média de perda de sangue no acretismo placentário varia de 2.000 a 7.800 mL, e a média de transfusão de sangue inclui cinco concentrados de hemácias. (110)

As recomendações atuais indicam a necessidade de banco de sangue com capacidade para transfusão massiva de sangue e produtos, e da presença de anestesiologistas experientes e cirurgiões treinados em acretismo e com habilidade para trabalhar no espaço retroperitoneal, bexiga, ureter e intestinos.(111)

Não há estudos controlados e randomizados que indiquem o melhor momento para o parto. Aguardar o termo na gravidez com acretismo aumenta a possibilidade de sangramento e trabalho de parto. Por outro lado, o parto prematuro aumenta a morbidade neonatal e a mortalidade por prematuridade. O momento ideal tem que equilibrar os riscos e benefícios maternos e neonatais, sendo, geralmente, um parto prematuro tardio. (112)

Quando o diagnóstico de acretismo é feito no período intraoperatório, a primeira suspeita geralmente ocorre no terceiro estágio do parto, por presença de sangramento vaginal contínuo e incapacidade de remover a placenta. (113,114)

São complicações do tratamento cirúrgico: hemorragia massiva ou persistente, lesão vesical em 17% dos casos, ureteral em 10% a 15% ou intestinal, lesão de grandes vasos ou nervos pélvicos, infecção da ferida operatória, abdominal ou vaginal, necessidade de nova cirurgia e grande hemorragia. A admissão em unidade de terapia intensiva ocorre em 25% a 50% dos casos, com complicações como pneumonia e infecção de cateter. A paciente que sofreu grandes sangramentos e múltiplas transfusões apresenta maior risco de tromboembolismo venoso, CIVD, choque hipovolêmico e falências de múltiplos órgãos. Como complicação cirúrgica tardia pode ser encontrada fístula vesicovaginal, geralmente detectada por meio de queixa de saída espontânea de urina pela vagina e infecções recorrentes do trato urinário. (115-117)

A mortalidade materna ocorre em 7% dos casos de acretismo placentário, sendo mais comum nas placentas percretas. A hemorragia materna pode resultar em comprometimento da oxigenação uteroplacentária, com hipoxemia e acidose fetal. A mortalidade perinatal pode acometer 25% dos fetos e recém-nascidos. (83,118-120)

DESCOLAMENTO PREMATURO DE PLACENTA

O DPP é a separação completa ou parcial de placenta normalmente implantada antes do parto, com perda catastrófica da perfusão fetal, e acomete, em média, 1 a cada 150 gestações. A incidência é maior entre 24 e 26 semanas, mas metade de todos os casos de DPP ocorre antes de 37 semanas. Nos EUA, a prevalência relatada é de 9,6 casos para cada 1.000 nascimentos, com presença de complicações maternas como falência cardíaca e respiratória. (121-124)

Induz grande perda sanguínea, com comprometimento do fluxo uteroplacentário. O DPP é considerado uma das causas mais importantes de morbidade materna e mortalidade perinatal.⁽¹²⁴⁾

São considerados fatores de risco a idade materna avançada, multiparidade, hipertensão materna, pré-eclâmpsia, infecção intrauterina, RPM-PT, drogadição (cocaína), tabagismo, etilismo, trauma abdominal, descompressão uterina súbita e cordão umbilical curto. Destacam-se, como mais importantes, o tabagismo, a pré--eclâmpsia e a história de DPP em gestação anterior. A idade materna igual ou maior que 35 anos é considerada fator de risco independente. O risco relativo de DPP no tabagismo varia entre 1,5 e 2,5, sendo dependente da dose utilizada. A hipertensão crônica aumenta o risco de DPP em 2,4 vezes, e a pré-eclâmpsia grave é forte fator de risco. O DPP e a pré-eclâmpsia parecem ter etiologia comum, com placentação defeituosa no início da gestação. Entre as mulheres com RPM-PT, 4% a 12% desenvolvem DPP. A corioamnionite é fortemente associada com DPP, tanto antes quanto depois de 37 semanas. Entre todos os traumas, 6% resultam em DPP, assim como 20% a 25% dos traumas graves, podendo o descolamento ocorrer até 48 horas após o evento inicial. O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomenda monitorização materno-fetal por, no mínimo, quatro horas após o trauma e continuada se a gestante apresentar contrações ou sensibilidade uterina, a cardiotocografia não for categoria 1 e houver sangramento vaginal, rotura de membranas ou lesão materna grave. O intervalo entre partos menor que um ano aumenta o risco de DPP em 52%, se o parto anterior foi vaginal, e em 111%, se o parto anterior foi cesariana. O etilismo altera o equilíbrio hormonal materno--fetal e causa vasoconstrição na placenta e cordão umbilical, aumentando o risco. A cocaína também apresenta efeito vasoconstritor, sendo seu uso considerado fator de risco independente. (125-136)

A Tabela 2 sumariza os fatores de risco para DPP.

Tabela 2. Fatores de risco para descolamento prematuro de placenta

FATOR DE RISCO	ODDS RATIO
Materno	
Hipertensão crônica	1,8-2,4
Hiper-homocisteinemia	1,8 a 5,3
Trombofilia	1,4 a 7,7
DM pré-gestacional	2,7
Hipotireoidismo	3
Anemia	2,2
Anomalia uterina	8,1
Antecedentes	
Cesariana	1,3 a 2,4
Aborto	1,4 a 3,4
Pré-eclâmpsia	1,9
Óbito fetal	1,6 a 13,1
DPP	2,3 a 25,8
Na gravidez	
Hipertensão gestacional	1,5 a 2,5
Pré-eclâmpsia	1,9 a 4,4
Pré-eclâmpsia superajuntada	2,8
Corioamnionite	2,5 a 3,3
Rotura prematura de membranas	1,8 a 5,9
Oligoâmnio	2,1
Polidrâmnio	2,5
Placenta prévia	3,2 a 5,7
Sangramento vaginal ≤ 28 semanas	2 a 3,1
Sangramento vaginal ≥ 28 semanas	12,3 a 18,7
Gestação múltipla	2 a 2,9
Sexo fetal masculino	1,2 a 1,3
RCIU	1,3 a 4,1
Inserção velamentosa de cordão	2,5

Fonte: Adaptado de Lindqvist PG, Happach C. Risk and risk estimation of placental abruption. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;126:160-4; Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. Paediatr Perinat Epidemiol. 1999;13:9-21; Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. Obstet Gynecol. 2006;107:771-8; Baumann P, Blackwell SC, Schild C, Berry SM, Friedrich HJ. Mathematic modeling to predict abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:815-22; Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. Paediatr Perinat Epidemiol. 2001;15:290-7; Ananth CV, Cnattingius S. Influence of maternal smoking on placental abruption in successive pregnancies: a population-based prospective cohort study in Sweden. Am J Epidemiol. 2007;166:289-95; Saftlas AF, Olson DR, Atrash HK, Rochat R, Rowley D. National trends in the incidence of abruptio placentae, 1979-1987. Obstet Gynecol. 1991;78:1081-6; Toivonen S, Heinonen S, Anttila M, Kosma VM, Saarikoski S. Reproductive risk factors, Doppler findings, and outcome of affected births in placental abruption: a population-based analysis. Am J Perinatol. 2002;19:451-60; Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. Obstet Gynecol. 1997;89:221-6; Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e) ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. Placenta. 1999;20:519-29; Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. Obstet Gynecol. 2004;104:336-43; Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. Am J Clin Nutr. 2000;71:962-8; Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006;132:171-96; Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med. 1999;340:9-13; Hemminki E, Meriläinen J. Long-term effects of cesarean sections: ectopic pregnancies and placental problems. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1569-74; Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. Obstet Gynecol. 2007;110:128-33; Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. First-birth cesarean and placental abruption or previa at second birth. Obstet Gynecol. 2001;97:765-9; Yang Q, Wen SW, Oppenheimer L, Chen XK, Black D, Gao J, et al. Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia

and placental abruption in second pregnancy. BJOG. 2007;114:609-13; Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. Am J Epidemiol. 2001;153:771-8; Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2005;105:239-45; Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Clinical presentation and risk factors of placental abruption. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(6):700-5.^(125,129,134,137-154) DM - diabetes mellitus; DPP - descolamento prematuro de placenta; RCIU - restrição de crescimento intrauterino

O diagnóstico é clínico e baseado no quadro apresentado pela paciente, que inclui sangramento vaginal com coágulos em 80% dos casos, irritabilidade (35%) ou hipertonia uterina (70%) referida como dor abdominal ou lombar, sensibilidade no fundo uterino e, muitas vezes, bradicardia fetal. O toque vaginal deve ser evitado até que seja excluído o diagnóstico de placenta prévia. A correlação entre o sangramento vaginal e o grau de descolamento placentário é pobre, e o risco de óbito fetal é maior no DPP oculto, quando a formação e a evolução do coágulo não se expressam como sangramento vaginal. A ultrassonografia apresenta pouca sensibilidade para o diagnóstico de DPP.(154,155)

A conduta no DPP é determinada pelos sinais de sofrimento fetal e idade gestacional, sendo, na maioria das vezes, indicação de parto imediato. Quando o feto é viável e apresenta sinais de vitalidade, o parto imediato é indicado. Devido às contrações hipertônicas, o parto vaginal pode ocorrer rapidamente, mas, se não for o caso, a cesariana de emergência deve ser realizada sem demora. (156,157)

As complicações maternas do DPP incluem, além do aumento da mortalidade materna, a apoplexia uterina, também chamada útero de Couvelaire, que consiste na infiltração do miométrio por sangue, levando à atonia uterina irreversível. Assim, pode ocorrer grande hemorragia obstétrica, induzindo a necessidade de múltiplas transfusões sanguíneas e histerectomia de emergência, com risco de CIVD, insuficiência renal e morte materna. (158) A coagulopatia ocorre por consumo de fatores de coagulação e hemodiluição, levando à necessidade de ressuscitação materna e de reposição de componentes do sangue.

HEMORRAGIA PUERPERAL

As complicações fetais incluem a restrição de crescimento intrauterino, considerada marcador de risco isolado pela alta associação com DPP, parto pré-termo, asfixia e óbito fetal e perinatal. Os fetos a termo apresentam mortalidade 25 vezes maior no DPP do que em situações normais. (159,160)

ROTURA DE VASA PRÉVIA

A vasa prévia ocorre quando os vasos sanguíneos fetais oriundos do cordão umbilical correm pelas membranas amnióticas, atravessando o orifício interno do colo ou passando a até 2 cm dele, como risco de rotura vascular na ocasião da rotura de membranas amnióticas. Uma hipótese para seu surgimento é que a vasa prévia derivaria de uma placenta prévia que sofre atrofia precoce, deixando os vasos sanguíneos expostos e desprotegidos.

A RPV atinge 1 a cada 2.500 partos e tem como fatores de risco a inserção velamentosa de cordão, placenta bilobada ou sucenturiada, procedimentos de fertilização *in vitro*, gestação múltipla e placenta prévia. Um terço das pacientes com vasa prévia evolui para parto prematuro de emergência. (80,161) O quadro clínico clássico de RVP consiste em sangramento vaginal indolor após rotura de membranas, com sinais de sofrimento fetal como bradicardia e óbito fetal. Considerando que o volume sanguíneo fetal é por volta de 275 mL, o sangramento da RVP pode drenar rapidamente a volemia fetal e placentária. Quando o diagnóstico antenatal de RVP não é feito, aproximadamente 50% dos fetos evoluem para óbito neonatal. A cesariana de emergência deve ser realizada, com ressuscitação fetal e estabilização materna. (80,161)

ROTURA UTERINA

A rotura uterina atinge 1 em cada 100 parturientes com cirurgia uterina prévia e ocorre em 0,08% de todos os partos. Além da cicatriz uterina, são também fatores de risco a grande multiparidade, a apresentação fetal anômala e o uso de ocitocina durante o trabalho de parto e trauma. (162-165) A rotura uterina deve ser diferenciada das pequenas deiscências de cicatriz uterina prévia, que também podem evoluir para o quadro completo durante o trabalho de parto, quando o conteúdo intrauterino se espalha para o ligamento largo e a cavidade peritoneal. O quadro clínico da rotura uterina consiste em cardiotocografia alterada, dor abdominal severa, sangramento vaginal, hipotensão, parada súbita do trabalho de parto e palpação de partes fetais com grande facilidade através da parede abdominal materna, com perda da posição fetal. A hemorragia pode levar à anemia materna e à instabilidade hemodinâmica com sinais de choque, como hipotensão e taquicardia. A cesariana de urgência é realizada e acompanhada da infusão de fluidos intravenosos e fornecimento de oxigênio. A maioria das hemorragias obstétricas da segunda metade da gravidez exigirá, em algum período, a resolução da gravidez para salvaguardar a vida da mãe

e do feto. O obstetra deve permanecer atento à vitalidade fetal e aos sinais de instabilidade hemodinâmica materna para definir o melhor momento para intervenção. A monitorização com hemograma completo e ferritina antes e depois dos episódios de sangramento é fundamental para a prevenção dos quadros graves de anemia.

REFERÊNCIAS

- **1.** Queensland Clinical Guidelines. Maternity and neonatal clinical guideline. Early pregnancy loss. Brisbane: Queensland Health; 2011.
- **2.** Hasan R, Baird DD, Herring AH, Olshan AF, Jonsson Funk ML, Hartmann KE. Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. Obstet Gynecol. 2009;114(4):860-7.
- **3.** Breeze C. Early pregnancy bleeding. Aust Fam Physician. 2016;45(5):283-6.
- **4.** Speer TH, Guttmacher AF. Frequency and significance of bleeding in early pregnancy. J Am Med Assoc. 1954;155(8):712-5.
- **5.** Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. Obstet Gynecol. 2006;107(4):845-50.
- **6.** Stewart BK, Nazar-Stewart V, Toivola B. Biochemical discrimination of pathologic pregnancy from early, normal intrauterine gestation in symptomatic patients. Am J Clin Pathol. 1995;103(4):386-90.
- **7.** Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. Obstet Gynecol. 2004;104(1):50-5.
- **8.** Verhaegen J, Gallos ID, van Mello NM, Abdel-Aziz M, Takwoingi Y, Harb H, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. BMJ. 2012;345:e6077.
- **9.** Pereira PP, Gomes UT, Abortamento. In: Bittar RE, Francisco RPV, Zugaib M. Protocolos assistenciais Clínica obstétrica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. 5a ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 399-407.

- **10.** Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P, et al. Differences in serum human chorionic gonadotropin rise in early pregnancy by race and value at presentation. Obstet Gynecol. 2016;28(3):504-11.
- **11.** Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;121(1):65-70.
- **12.** Australasian Society for Ultrasound in Medicine. Guidelines for the performance of first trimester ultrasound. Sydney: ASUM; 2014.
- **13.** Rodgers SK, Chang C, DeBardeleben JT, Horrow MM. Normal and abnormal US findings in early first-trimester pregnancy: review of the Society of Radiologists in Ultrasound 2012 consensus panel recommendations. Radiographics. 2015;35(7):2135-48.
- **14.** Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M; Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. N Engl J Med. 2013;369(15):1443-51.
- **15.** Nanda K, Lopez LM, Grimes DA, Peloggia A, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(3):CD003518.
- **16.** Poulose T, Richardson R, Ewings P, Fox R. Probability of early pregnancy loss in women with vaginal bleeding and a singleton live fetus at ultrasound scan. J Obstet Gynaecol. 2006;26(8):782-4.
- **17.** Tongsong T, Srisomboon J, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Pongsatha S, Polsrisuthikul T. Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: a cohort study. J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995). 1995;21(4):331-5.
- **18.** Tannirandorn Y, Sangsawang S, Manotaya S, Uerpairojkit B, Samritpradit P, Charoenvidhya D. Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity. Int J Gynaecol Obstet. 2003;81(3):263-6.
- **19.** Jindal P, Regan L, Fourkala EO, Rai R, Moore G, Goldin RD, ET AL. Placental pathology of recurrent spontaneous abortion: the role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practice: a mini review. Hum Reprod. 2007;22(2):313-6.

- **20.** Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(2):167-76.
- **21.** McCall CA, Grimes DA, Lyerly AD. "Therapeutic" bed rest in pregnancy: unethical and unsupported by data. Obstet Gynecol. 2013;121(6):1305-8.
- **22.** Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. Obstet Gynecol. 2010;115(5):935-44.
- **23.** Bever AM, Pugh SJ, Kim S, Newman RB, Grobman WA, Chien EK, et al. Fetal growth patterns in pregnancies with first-trimester bleeding. Obstet Gynecol. 2018;131(6):1021-30.
- **24.** Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). BMJ. 2006;332(7552):1235-40.
- **25.** Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(1):CD007223.
- **26.** Wieringa-De Waard M, Hartman EE, Ankum WM, Reitsma JB, Bindels PJ, Bonsel GJ. Expectant management versus surgical evacuation in first trimester miscarriage: health-related quality of life in randomized and non-randomized patients. Hum Reprod. 2002;17(6):1638-42.
- **27.** Luise C, Jermy K, May C, Costello G, Collins WP, Bourne TH. Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study. BMJ. 2002;324(7342):873-5.
- **28.** Butts SF, Guo W, Cary MS, Chung K, Takacs P, Sammel MD, et al. Predicting the decline in human chorionic gonadotropin in a resolving pregnancy of unknown location. Obstet Gynecol. 2013;122(2 Pt 1):337-43.
- **29.** Schliep KC, Mitchell EM, Mumford SL, Radin RG, Zarek SM, Sjaarda L, et al. Trying to conceive after an early pregnancy loss: an assessment on how long couples should wait. Obstet Gynecol. 2016;127(2):204-12.

- **30.** Sundermann AC, Hartmann KE, Jones SH, Torstenson ES, Velez Edwards DR. Interpregnancy interval after pregnancy loss and risk of repeat miscarriage. Obstet Gynecol. 2017;130(6):1312-8.
- **31.** Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, Vazquez C, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD007223.
- **32.** Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM; National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Management of Early Pregnancy Failure Trial. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. N Engl J Med. 2005;353(8):761-9.
- **33.** Tunçalp O, Gülmezoglu AM, Souza JP. Surgical procedures for evacuating incomplete miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(9):CD001993.
- **34.** Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. Obstet Gynecol. 2011;117(4):837-43.
- **35.** Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. Obstet Gynecol. 2006;107(3):595-604.
- **36.** Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril. 1996;65(6):1093-9.
- **37.** Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol. 2003;157(3):185-94.
- **38.** Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Contraception. 1995;52(6):337-41.
- **39.** Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15:187.
- **40.** Li C, Zhao WH, Meng CX, Ping H, Qin GJ, Cao SJ, et al. Contraceptive use and the risk of ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. PLoS One. 2014;9(12):e115031.

- **41.** Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. N Engl J Med. 2011;365(14):1304-14.
- **42.** Farquar CM. Ectopic pregnancy. Lancet. 2005;366(9485):583-91.
- **43.** Goettler S, Zanetti-Dällenbach R. Heterotopic pregnancy. N Engl J Med. 2016;375(20):1982.
- **44.** Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD000324.
- **45.** Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J; GROG. Fertility after ectopic pregnancy: The DEMETER randomized trial. Hum Reprod. 2013;28(5):1247-53.
- **46.** Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. N Engl J Med. 2009;361(4):379-87.
- **47.** National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidelines 154: Ectopic pregnancy and miscarriage. London: NICE; 2015.
- **48.** Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: A systematic review. Fertil Steril, 2007;87(3):481-84.
- **49.** Barash JH, Buchanan EM, Hillson C. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. Am Fam Physician. 2014;90(1):34-40.
- **50.** Deutchman M, Tubay AT, Turok D. First trimester bleeding. Am Fam Physician. 2009;79(11):985-94.
- **51.** Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2012;5 5(2):461-70.
- **52.** Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014;2(6):e323-33.
- **53.** Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG. 2011;118(Suppl 1):1-203.

- **54.** Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United states, 2006-2010. Obstet Gynecol. 2015;125(1):5-12.
- **55.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline No. 63. Antepartum haemorrhage. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011.
- **56.** Pivano A, Alessandrini M, Desbriere R, Agostini A, Opinel P, d'Ercole C, et al. A score to predict the risk of emergency caesarean delivery in women with antepartum bleeding and placenta praevia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;195:173-6.
- **57.** Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. Anesth Analg. 2010;110(5):1368-73.
- **58.** Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Obstetrical hemorrhage. In: por Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams obstetrics. 25th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 1709-30.
- **59.** Dashe JS. Toward consistent terminology of placenta location. Semin Perinatol. 2013;37(5):375-9.
- **60.** Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: A metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:1071-8.
- **61.** Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa acreta and prior c-section. Obstet Gynecol. 1985;66:89.
- **62.** Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and management: Green-top Guideline No. 27a. BJOG. 2019;126(1):e1-e48.
- **63.** Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. Obstet Gynecol. 2006;107(4):927-41.
- **64.** Handler AS, Mason ED, Rosenberg DL, Davis FG. The relationship between exposure during pregnancy to cigarette smoking and cocaine use and placenta previa. Am J Obstet Gynecol. 170(3):884-9.

- **65.** Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. J Matern Fetal Neonatal Med. 2003;13(3):175-90.
- **66.** Oppenheimer LW, Farine D. A new classification of placenta previa: Measuring progress in obstetrics. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(3):227-9.
- **67.** Waissman AL, Placenta Prévia. In: Zugaib M, Bittar RE, Francisco RPV. Protocolos assistenciais Clínica obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 5a ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2015. p. 561-6.
- **68.** Warshak CR, Eskander R, Hull AD, Scioscia AL, Mattrey RF, Benirschike K, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. Obstet Gynecol. 2006;108(3):573-81.
- **69.** Vergani P, Ornaghi S, Pozzi I, Beretta P. Placenta previa: distance to internal and mode delivery. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:66.
- **70.** Bhide A, Prefumo F, Moore J, Hollis B, Thilaganathan B. Placental edge to internal of distance in the late third trimester and mode of delivery in placenta praevia. BJOG. 2003:110:860-4.
- **71.** Bronsteen R, Valice R, Lee W, Blackwell S, Balasubramaniam M, Comstock C. Effect of a low-lying placenta on delivery outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33:204-8.
- **72.** Druzin ML. Packing of lower uterine segment for control of postcesarean bleeding in instances of placenta previa. Surg Gynecol Obstet. 1989;169(6):543-5.
- **73.** Upson K, Silver RM, Greene R, Lutomski J, Holt VL. Placenta accreta and maternal morbidity in the Republic of Ireland, 2005-2010. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27(1):24-9.
- **74.** Garmi G, Salim R. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta. Obstet Gynecol Int. 2012;2012(8):873929.
- **75.** Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol. 2006;107(6):1226-32.
- **76.** Klar M, Michels KB. Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies a meta-analysis. J Perinat Med. 2014;42(5):571-83.

- **77.** Silver RM. Implications of the first cesarean: perinatal and future reproductive health and subsequent cesareans, placentation issues, uterine rupture risk, morbidity, and mortality. Semin Perinatol. 2012;36(5):315-23.
- **78.** Khong TY. The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic. J Clin Pathol. 2008;61(12):1243-6.
- **79.** Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. Obstet Gynecol. 2010;115(3):637-44.
- **80.** Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa, and placenta accreta. Obstet Gynecol. 2015;126(3):654-68.
- **81.** Belfort MA. Placenta accreta. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(5):430-9.
- **82.** Silver RM, Fox KA, Barton JR, Abuhamad AZ, Simhan H, Huls CK, et al. Center of excellence for placenta accreta. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(5):561-8.
- **83.** Breen JL, Neubecker R, Gregori CA, Franklin JE Jr. Placenta accreta, increta, and percreta. A survey of 40 cases. Obstet Gynecol. 1977;49(1):43-7.
- **84.** Adler E, Madankumar R, Rosner M, Reznik SE. Increased placental trophoblast inclusions in placenta accreta. Placenta. 2014;35(12):1075-8.
- **85.** Laban M, Ibrahim EA, Elsafty MS, Hassanin AS. Placenta accreta is associated with decreased decidual natural killer (dNK) cells population: a comparative pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;181:284-8.
- **86.** Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. Placenta. 2012;33(4):244-51.
- **87.** Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB, Spong CY, Rouse DJ, Varner MW, et al. Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior uterine surgery outside of the lower segment. Obstet Gynecol. 2012;120(6):1332-7.
- **88.** Bowman ZS, Simons M, Sok C, Draper ML. Cervical insufficiency and placenta accreta after prior pelvic radiation. J Obstet Gynaecol. 2014;34(8):735.
- **89.** Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L; Ontario UFE Collaborative Group. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. Obstet Gynecol. 2005;105(1):67-76.

- **90.** Bowman ZS, Eller AG, Bardsley TR, Greene T, Varner MW, Silver RM. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort. Am J Perinatol. 2014;31(9):799-804.
- **91.** Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previaplacenta accreta. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(1):210-4.
- **92.** Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, Colmorn LB, Klungsoyr K, Bjarnadóttir RI, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. BJOG. 2016;123(8):1348-55.
- **93.** Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. Fertil Steril. 2015;103(5):1176-84.e2.
- **94.** Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, Varner MW, Leveno KJ, Hauth JC, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2009;114(2 Pt 1):224-9.
- **95.** Palacios-Jaraquemada JM. Diagnosis and management of placenta accreta. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008;22(6):1133-48.
- **96.** Koai E, Hadpawat A, Gebb J, Goffman D. Clinical outcomes and efficacy of antenatal diagnosis of placenta accreta using ultrasonography and magnetic resonance imaging. Obstet Gynecol. 2014;123(Suppl 1):61S.
- **97.** Japaraj RP, Mimin TS, Mukudan K. Antenatal diagnosis of placenta previa accreta in patients with previous cesarean scar. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33(4):431-7.
- **98.** Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, Richards DS, Winter TC 3rd, Woodward PJ, et al. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(2):177.e1-7.
- **99.** Comstock CH, Love JJ Jr, Bronsteen RA, Lee W, Vettraino IM, Huang RR, et al. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(4):1135-40.

- **100.** Chou MM, Ho ES, Lee YH. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;15(1):28-35.
- **101.** Chou MM, Tseng JJ, Hwang JI, Ho ES, Lee YH. Sonographic appearance of tornado blood flow in placenta previa accreta/increta. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;17(4):362-3.
- **102.** Chou MM, Tseng JJ, Ho ES, Hwang JI. Three-dimensional color power Doppler imaging in the assessment of uteroplacental neovascularization in placenta previa increta/percreta. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(5):1257-60.
- **103.** Wong HS, Cheung YK, Zuccollo J, Tait J, Pringle KC. Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. J Clin Ultrasound. 2008;36(9):551-9.
- **104.** Esakoff TF, Sparks TN, Kaimal AJ, Kim LH, Feldstein VA, Goldstein RB, et al. Diagnosis and morbidity of placenta accreta. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;37(3):324-7.
- **105.** D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;44(1):8-16.
- **106.** Eller AG, Porter TF, Soisson P, Silver RM. Optimal management strategies for placenta accreta. BJOG. 2009;116(5):648-54.
- **107.** Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, Benirschke K, Saenz CC, Kelly TF, et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. Obstet Gynecol. 2010;115(1):65-9.
- **108.** Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, Masheter C, Soisson AP, Dodson M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. Obstet Gynecol. 2011;117(2 Pt 1):331-7.
- **109.** Wright JD, Herzog TJ, Shah M, Bonanno C, Lewin SN, Cleary K, et al. Regionalization of care for obstetric hemorrhage and its effect on maternal mortality. Obstet Gynecol. 2010;115(6):1194-200.

- **110.** Wright JD, Pri-Paz S, Herzog TJ, Shah M, Bonanno C, Lewin SN, et al. Predictors of massive blood loss in women with placenta accreta. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(1):38.e1-6.
- **111.** Al-Khan A, Gupta V, Illsley NP, Mannion C, Koenig C, Bogomol A, et al. Maternal and fetal outcomes in placenta accreta after institution of team-managed care. Reprod Sci. 2014;21(6):761-71.
- **112.** Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. Obstet Gynecol. 2010;116(4):835-42.
- **113.** Asıcıoglu O, ahbaz A, Güngördük K, Yildirim G, Asıcıoglu BB, Ülker V. Maternal and perinatal outcomes in women with placenta praevia and accreta in teaching hospitals in Western Turkey. J Obstet Gynaecol. 2014;34(6):462-6.
- **114.** Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. BJOG. 2014;121(1):62-70.
- **115.** Bretelle F, Courbiere B, Mazouni C, Agostini A, Cravello L, Boubli L, et al. Management of placenta accreta: morbidity and outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;133(1):34-9.
- **116.** Clausen C, Lönn L, Langhoff-Roos J. Management of placenta percreta: a review of published cases. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93(2):138-43.
- **117.** Tam KB, Dozier J, Martin JN. Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta, and percreta: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(4):329-34.
- **118.** Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(1):36.e1-5.
- **119.** Grace Tan SE, Jobling TW, Wallace EM, McNeilage LJ, Manolitsas T, Hodges RJ. Surgical management of placenta accreta: a 10-year experience. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(4):445-50.

- **120.** Vinograd A, Wainstock T, Mazor M, Beer-Weisel R, Klaitman V, Dukler D, et al. Placenta accreta is an independent risk factor for late pre-term birth and perinatal mortality. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1381-7.
- **121.** Alexander JM, Wortman AC. Intrapartum hemorrhage. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013;40(1):15-26.
- **122.** Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. Obstet Gynecol. 2006;108:1005-16.
- **123.** Ananth CV, Lavery JA, Vintzileos AM, Skupski DW, Varner M, Saade G, et al. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(2):272.e1-9.
- **124.** Tikkanen M, Gissler M, Metsaranta M, Luukkaala T, Hiilesmaa V, Andersson S, et al. Maternal deaths in Finland: focus on placental abruption. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88:1124-7.
- **125.** Lindqvist PG, Happach C. Risk and risk estimation of placental abruption. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;126:160-4.
- **126.** Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Prepregnancy risk factors for placental abruption. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85:40-4.
- **127.** Ananth CV, Peltier MR, KinzlerWL, Smulian JC, Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? Am J Obstet Gynecol. 2007;197:273.e1-7.
- **128.** Høgberg V, Rasmussen S, Irgens LM. The effect of smoking and hypertensive disorders on placental abruption in Norway 1999-2002. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86:304-9.
- **129.** Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. Paediatr Perinat Epidemiol. 1999;13:9-21.
- **130.** Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol. 2003;101:178-93.
- **131.** Nath CA, Ananth CV, Smulian JC, Shen-Schwarz S, Kaminsky L; New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Histologic evidence of inflammation and risk of placental abruption. Am J Obstet Gynecol. 2007;197:319.e1-6.

- **132.** Vaizey CJ, Jacobson MJ, Cross FW. Trauma in pregnancy. Br J Surg. 1994;81:1406-15.
- **133.** ACOG educational bulletin. Obstetric aspects of trauma management. Number 241, September 1998 (replaces Number 151, January 1991, and Number 161, November 1991). American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 1999;64:87-94.
- **134.** Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. Obstet Gynecol. 2006;107:771-8.
- **135.** Burd L, Roberts D, Olson M, Odendaal H. Ethanol and the placenta: a review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007;20:361-75.
- **136.** Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal cocaine use and abruptio placentae. Addiction. 1997;92:1547-51.
- **137.** Baumann P, Blackwell SC, Schild C, Berry SM, Friedrich HJ. Mathematic modeling to predict abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol. 2000;183:815-22.
- **138.** Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S. Placental abruption and perinatal death. Paediatr Perinat Epidemiol. 2001;15:290-7.
- **139.** Ananth CV, Cnattingius S. Influence of maternal smoking on placental abruption in successive pregnancies: a population-based prospective cohort study in Sweden. Am J Epidemiol. 2007;166:289-95.
- **140.** Saftlas AF, Olson DR, Atrash HK, Rochat R, Rowley D. National trends in the incidence of abruptio placentae, 1979-1987. Obstet Gynecol. 1991;78:1081-6.
- **141.** Toivonen S, Heinonen S, Anttila M, Kosma VM, Saarikoski S. Reproductive risk factors, Doppler findings, and outcome of affected births in placental abruption: a population-based analysis. Am J Perinatol. 2002;19:451-60.
- **142.** Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. Obstet Gynecol. 1997;89:221-6.
- **143.** Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. Placenta. 1999;20:519-29.

- **144.** Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. Obstet Gynecol. 2004;104:336-43.
- **145.** Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. Am J Clin Nutr. 2000;71:962-8.
- **146.** Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006;132:171-96.
- **147.** Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med. 1999;340:9-13.
- **148.** Hemminki E, Meriläinen J. Long-term effects of cesarean sections: ectopic pregnancies and placental problems. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1569-74.
- **149.** Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. Obstet Gynecol. 2007;110:128-33.
- **150.** Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. First-birth cesarean and placental abruption or previa at second birth. Obstet Gynecol. 2001;97:765-9.
- **151.** Yang Q, Wen SW, Oppenheimer L, Chen XK, Black D, Gao J, et al. Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. BJOG. 2007;114:609-13.
- **152.** Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. Am J Epidemiol. 2001;153:771-8.
- **153.** Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2005;105:239-45.
- **154.** Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Clinical presentation and risk factors of placental abruption. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(6):700-5.

- **155.** Kasai M, Aoki S, Ogawa M, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41:850-6.
- **156.** Jain V, Chari R, Maslovitz S, Farine D; Maternal Fetal Medicine Committee, Bujold E, et al. Guidelines for the management of a pregnant trauma patient. J Obstet Gynaecol Can. 2015;37(6):553-74.
- **157.** Schmidt P, Skelly CL, Raines DA. Placental abruption. 2021 Jul 5. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- **158.** Confidential Enquiry Into Maternal and Child Health: Saving Mothers' Lives 2003-2005. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2007.
- **159.** Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. Am J Epidemiol. 2001;153:332-7.
- **160.** Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publications Committee, Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS. #37: diagnosis and management of vasa previa. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(5):615-9.
- **161.** Oyelese Y. Re: Incidence of and risk factors for vasa praevia: a systematic review. BJOG. 2017;124(1):162.
- **162.** Kaczmarczyk M, Sparen P, Terry P, Cnattingius S. Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population-based study of successive pregnancies in sweden. BJOG. 2007;114(10):1208-14.
- **163.** Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. N Engl J Med. 2004;351(25):2581-9.
- **164.** American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 115: vaginal birth after previous cesarean delivery. Obstet Gynecol. 2010;116(2 Pt 1):450-63.
- **165.** Vedat A, Hasan B, Ismail A. Rupture of the uterus in labor: a review of 150 cases. Isr J Med Sci. 1993;29(10):639-43.

CAPÍTULO 4

HEMORRAGIA PÓS-PARTO

Egle Cristina Couto de Carvalho¹

¹Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Couto E. Hemorragia pós-parto. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap. 4; p. 47-69. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

A hemorragia pós-parto (HPP) é uma das cinco principais causas de mortalidade materna, definida como sangramento maior do que o esperado após o parto, com sinais e sintomas de hipovolemia. Protocolos de manejo da HPP facilitam a integração e a escalada de intervenções farmacológicas, radiológicas, cirúrgicas e de transfusão, críticas para reduzir a morbidade e a mortalidade maternas. A avaliação da HPP pode ser resumida na regra dos quatro T: tônus, trauma, tecido e trombina. A atonia uterina é responsável por 80% das HPPs. O trauma pode decorrer de lesões vaginais, vulvares e cervicais, rotura uterina e prolongamento de incisões cirúrgicas. O tecido representa a retenção placentária e diversos graus de acretismo, e a trombina representa coagulopatia de consumo ou hereditária. Outras complicações da HPP são o tromboembolismo venoso, a falência de órgãos e as síndromes de Sheehan, compartimental e de Asherman. Na assistência à HPP, é essencial a determinação da quantidade de sangue perdido, por meio de vários métodos. A administração de uterotônicos, antifibrinolíticos, sanque e produtos, a expansão volumétrica, a correção de lesões sangrantes, a remoção de restos placentários, a massagem uterina e a inserção de balão de tamponamento podem resolver grande parte dos casos. Quando procedimentos invasivos se tornam necessários, as suturas de compressão uterina e ligaduras vasculares podem evitar a histerectomia em alguns casos, mas, quando necessária, ela deve ser realizada sem demora. Para reducão da mortalidade materna por HPP, a implementação de protocolos de assistência e o preparo institucional com condutas padronizadas que permitam rápido reconhecimento e manejo antenatal, intraparto e pós-natal são essenciais.

Descritores

Hemorragia pós-parto; Choque hipovolêmico; Acretismo placentário; Histerectomia puerperal

INTRODUÇÃO

A hemorragia pós-parto (HPP) é considerada emergência obstétrica, por ser uma das cinco principais causas de mortalidade materna. É classificada em HPP precoce, quando ocorre nas primeiras 24 horas após o parto, e HPP secundária ou tardia, quando ocorre entre 24 horas e 12 semanas pós-parto. A HPP é definida como ocorrência de sangramento maior do que esperado após o parto, com sinais e sintomas de hipovolemia (Quadro 1).

Quadro 1. Sintomas relacionados à perda sanguínea na hemorragia pós-parto

PERDA SANGUÍNEA	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (MMHG)	SINAIS E SINTOMAS
10%-15% (500-1.000 ml)	Normal e ≥90	Palpitações, tontura, leve aumento na frequência cardíaca
15%-25% (1.000-1.500 ml)	80 a 90	Fraqueza, sudorese, taquicardia (100-120 bpm), taquipneia (20-24 rpm)
25%-35% (1.500-2.000 ml)	70 a 80	Inquietação, confusão, palidez, oligúria, taquicardia (120-140 bpm), pele fria e úmida
35%-45% (2.000-3.000 ml)	50 a 70	Letargia, falta de ar, anúria, perda de consciência, taquicardia (>140 bpm)

bpm- batimentos por minuto, rpm – respirações por minuto

Fonte: Adaptado de Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000;14(1):1-18.(1)

A HPP ocorre em 1% a 3% dos partos e a frequência de recorrência é de 18%. Entretanto, o uso de protocolos para quantificar a perda sanguínea pode elevar a incidência para 10%. A mortalidade materna gira em torno de 2%, variando de 0,6% a 20%, a depender da saúde da paciente e recursos disponíveis.⁽²⁻⁸⁾

Os resultados adversos na HPP são associados a estimativas inadequadas da perda sanguínea, à falta de produtos sanguíneos para reposição, à comunicação interdisciplinar deficiente e à demora para intervenções invasivas. Há protocolos de manejo da HPP que apresentam sucesso comprovado, mas não são aplicados com a frequência desejada nas unidades de parto. Eles facilitam a integração e a escalada de intervenções farmacológicas, radiológicas, cirúrgicas e de transfusão, críticas para reduzir a morbidade e mortalidade maternas.⁽⁹⁾

Aproximadamente 40% das mulheres com HPP não apresentam fatores de risco e todas devem ser consideradas susceptíveis. Os principais fatores associados à

HPP na avaliação de 154.000 partos foram retenção placentária ou de membranas, parada de progresso do segundo estágio do parto, acretismo placentário, lacerações de canal de parto, parto instrumental, recém-nascido grande para a idade gestacional, hipertensão, indução de parto e primeiro estágio de parto prolongado. Na avaliação de 690.000 partos, a HPP teve como fatores associados o acretismo placentário, o descolamento prematuro de placenta (DPP), pré-eclâmpsia grave e ocorrência de óbito fetal. Também foram descritos como fatores de risco: história pessoal ou familiar de HPP, obesidade, multiparidade, trabalho de parto precipitado, grande distensão uterina por gestação múltipla, polidrâmnio ou macrossomia fetal, corioamnionite, inversão uterina, miomatose, útero de Couvelaire, diátese hemorrágica herdada ou adquirida (por embolia de líquido amniótico, sepse ou óbito fetal), reprodução assistida, anemia, idade gestacional maior que 40 semanas e uso de relaxantes uterinos, drogas antitrombóticas e antidepressivos. (10-14)

O Quadro 2 mostra a estratificação de risco e preparação para HPP.

Quadro 2. Estratificação de risco e preparação para hemorragia pós-parto

BAIXO	MÉDIO	ALTO	
Feto único	≥3 cesarianas prévias ou miomectomia	Placenta prévia	
<2 cesarianas prévias	>4 partos vaginais	Suspeita de acretismo	
Sem antecedente de HPP	Corioamnionite	DPP	
Sem coagulopatia	Uso de sulfato de magnésio	Coagulopatia	
	Gestação múltipla		
	Grandes miomas uterinos		
	Peso fetal estimado > 4.250 g		
	Antecedente de HPP		
	Obesidade mórbida (IMC > 40)		
	Preparação para o pa	rto	
Tipo sanguíneo	Tipo sanguíneo	Quantificação de perda sanguínea pós-parto por pelo menos 4 horas	
Ocitocina pós-parto por 4 horas	Discutir risco de HPP com a paciente	Discutir risco de HPP e transfusão com a paciente	
	Ocitocina pós-parto por 8 horas	Ocitocina pós-parto por 24 horas	
	Reserva de 2 UI de concentrado de hemácias	Reserva de 4 UI de concentrado de hemácias	

HPP - hemorragia pós-parto; DPP: descolamento prematuro de placenta; IMC - índice de massa corpórea; UI - unidades internacionais

A definição clássica da HPP envolve o volume de sangue perdido, considerando-se mais de 500 mL no parto vaginal e mais de 1.000 mL na cesariana. Entretanto, existem problemas a serem considerados: o sangramento pode ser oculto ou pode estar misturado com líquido amniótico. Em 2017, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* definiu a HPP como perda sanguínea maior ou igual a 1.000 mL ou sangramento associado a sintomas de hipovolemia nas primeiras 24

horas após o parto, independentemente da via de parto. (15,16) No Quadro 3 podem ser vistos exemplos de definições para HPP.

Quadro 3. Definições de hemorragia pós-parto

ORGANIZAÇÃO	DEFINIÇÃO DE HEMORRAGIA PÓS-PARTO		
WHO*	Perda ≥ 500 ml nas primeiras 24 horas pós-parto HPP grave: perda ≥ 1.000 ml no mesmo período		
ACOG**	Perda cumulativa ≥ 1.000 ml ou acompanhada por sintomas de hipovolemia nas primeiras 24 horas pós-parto, independentemente da via de parto		
RCOG***	Leve – 500 a 1.000 ml; moderada 1.001 a 2.000 ml; severa > 2.000 ml		
IEP****	Sangramento ativo > 1.000 ml nas primeiras 24 horas pós-parto que continua apesar das medidas iniciais, incluindo massagem uterina e uterotônicos		
SOGC****	Qualquer quantidade que ameace a estabilidade hemodinâmica da paciente		
CMQCC*****	Estágio 0 – toda mulher em trabalho de parto Estágio 1 – perda > 500 ml após parto vaginal ou > 1.000 ml após cesariana ou mudança nos sinais vitais > 15% ou frequência cardíaca ≥ 110 bpm, pressão arterial ≤ 85/45 mmHg, saturação de O2 < 95% Estágio 2 – sangramento contínuo com perda < 1.500 ml Estágio 3 – perda total > 1.500 ml ou transfusão de mais de 2 concentrados de hemácias ou sinais vitais instáveis ou coagulação intravascular disseminada		

[&]quot;World Health Organization; "American College of Obstetricians and Gynecologists; ""Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; ""International Expert Panel; """Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; ******California Maternal Quality Care Collaborative

Fonte: Adaptado de Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e168-e186; World Health Organization (WHO). WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: WHO; 2012; Prevention and management of postpartum haemorrhage: Green-top guideline No. 52. BJOG. 2017;124(5):e106-49; Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: Consensus from an international expert panel. Transfusion. 2014;54(7):1756-68; Leduc D, Senikas V, Lalonde AB; CLINICAL PRACTICE OBSTETRICS COMMITTEE. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. J Obstet Gynaecol Can. 2009;31(10):980-93; California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC). OB Hemorrhage Toolkit V 2.0. [cited 2017 Mai 17]. Available from: www.cmqcc.org/resources-tool-kits/toolkits/ob-hemorrhage-toolkit.⁽¹⁶⁻²¹⁾

A HPP ocorre quando há quebra dos mecanismos fisiológicos que limitam a perda sanguínea pós-parto, que são a contração do miométrio com compressão dos vasos do leito placentário, causando hemostasia mecânica, e fatores hemostáticos locais (fator tecidual, PAI-1, fatores de coagulação, plaquetas), que causam a formação de coágulos. Na gestação a termo, o fluxo sanguíneo uterino varia de 500 a 700 mL por minuto, e a perda sanguínea pode ser massiva em pouco tempo.^(22,23)

A avaliação da HPP pode ser resumida na regra dos quatro T: tônus, trauma, tecido e trombina. Assim, é imperativa a pesquisa de atonia uterina (Tônus), de lacerações, hematomas, inversão ou rotura uterina (Trauma), de restos placentários retidos ou acretismo (Tecido) e de coagulopatia (Trombina).⁽²⁴⁾

4 T – TÔNUS

A atonia uterina ocorre em 1 a cada 40 partos nos EUA e é responsável por 80% das HPPs. Após o parto, a contração uterina leva à compressão das artérias espiraladas.

Quando o tônus miometrial é inadequado, pode haver grande perda sanguínea pós-parto. Devido às alterações dinâmicas do volume plasmático no puerpério, a dosagem do hematócrito pode ter utilidade limitada na avaliação da HPP. (10) Quando a atonia uterina ocorre de forma difusa, o útero dilatado pode conter grande quantidade de sangue. Há também a possibilidade de atonia focal, quando o fundo uterino se mantém contraído, mas a região do segmento permanece dilatada e atônica. O Quadro 4 apresenta as principais condições associadas à atonia uterina.

Quadro 4. Condições associadas à atonia uterina

Distensão uterina	Multiparidade Gestação múltipla Polidrâmnio Macrossomia
Dessensibilização à ocitocina	Indução de parto Parto prolongado
Involução uterina prejudicada	Retenção placentária Placenta acreta
Redução do tônus uterino	Anestésicos halogenados Magnésio Tocolíticos
Corioamnionite	

Fonte: Adaptado de Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(5):449.e1-7.⁽²⁵⁾

O manejo da HPP inclui o uso de uterotônicos, massagem uterina e, se necessário, remoção manual da placenta e restos. Quando não há melhora do quadro, métodos invasivos conservadores como o balão de Bakri e a sutura de B-Lynch podem ser aplicados para tentar evitar a histerectomia e a ligadura de grandes vasos. O tratamento farmacológico da atonia uterina inclui a administração precoce de uterotônicos, que estimulam as contrações uterinas e a compressão das artérias espiraladas. A primeira escolha é a ocitocina, e seu uso profilático no terceiro período do parto reduz a incidência de hemorragia obstétrica. (26) As drogas de segunda linha são utilizadas de acordo com a presença de comorbidades maternas e podem ser visualizadas no Quadro 5.

Quadro 5. Medicações utilizadas para tratar atonia uterina

UTEROTÔNICO	VIA/DOSE	FREQUÊNCIA	CONTRAINDICAÇÕES	EFEITOS COLATERAIS
Ocitocina	Endovenosa: 10-40 U/L Intramuscular: 10 U	Infusão Única	Sem	Hipotensão Náuseas e vômitos Retenção hídrica
Metilergonovina	Intramuscular: 0,2 mg	4/4 h	Hipertensão Doença coronária Raynaud	Náuseas e vômitos Hipertensão
Misoprostol	Oral: 400 mcg Retal: até 1.000 mcg	Única	Sem	Náuseas e vômitos Tremores Diarreia Aumento de temperatura

Fonte: Adaptado de Baird EJ. Identification and management of obstetric hemorrhage. Anesthesiol Clin. 2017;35(1):15-34.⁽²⁷⁾

Quando o sangramento não é resolvido com a massagem uterina e as drogas citadas, o tamponamento uterino interno leva à compressão dos vasos uterinos e superfícies hemorrágicas. O balão de Bakri ou o cateter de Foley podem ser utilizados, pois ambos permitem drenagem do sangramento uterino, facilitando o acompanhamento do tratamento. Além disso, permitem algum tempo para avaliação, estabilização da paciente e procedimentos de ressuscitação. Se for necessário evoluir para tratamento invasivo, as suturas uterinas de B-Lynch podem reduzir o sangramento por comprimir e colabar as paredes uterinas, e o próximo passo, caso a hemorragia persista, é a histerectomia subtotal realizada com rapidez e destreza. (28)

Podem auxiliar no processo de contenção do sangramento a ligadura e a embolização das artérias uterinas, especialmente na hemorragia pós-cesariana, quando o abdômen se encontra acessível. Em revisão sistemática de 20 estudos observacionais, o procedimento único foi suficiente para controlar o sangramento em 89% dos casos.⁽²⁹⁾

Assim, na HPP, independentemente da via de parto, a sequência de ações deve ser rápida, passando para a próxima etapa assim que notado que a anterior não conteve o sangramento. Se houver trauma ou lacerações, o controle cirúrgico deve ser feito, a placenta retida deve ser imediatamente removida e, caso se instale coagulopatia, a transfusão de sangue e seus produtos, e a correção da deficiência de fatores de coagulação devem ser feitas prontamente. O antifibrinolítico ácido tranexâmico deve ser administrado precocemente na HPP, mas a administração profilática ainda está em investigação. Na instauração do choque hipovolêmico, faz-se ressuscitação volumétrica agressiva com concentrados de hemácias, produtos do sangue e soluções, como será visto a seguir.⁽³⁰⁾

4T – TRAUMA

No parto vaginal podem ocorrer graus variados de lesões vaginais, vulvares e cervicais. São considerados fatores de risco: nuliparidade, macrossomia, parto precipitado, uso de fórceps ou vácuo e episiotomia. A laceração cervical ocorre em 50% dos partos vaginais, a maioria de forma superficial e sem consequências hematológicas. Lacerações que se estendem para o segmento uterino inferior, artéria uterina e retroperitônio podem ser associadas a perda sanguínea importante, com alterações hemodinâmicas. (31,32)

Também são incluídas na causa traumática de HPP a rotura uterina e incisões cirúrgicas, extensão da incisão uterina, laceração espontânea do segmento uterino

após trabalho de parto prolongado, incisão muito baixa ou não suficientemente curva e incisão cirúrgica menor do que a necessária, todas causas comuns de sangramentos maiores que 2.500 mL.⁽³³⁾

4T - TECIDO

A placenta é considerada acreta quando apresenta conexão com o miométrio, sem interposição da decídua basal do endométrio; é chamada increta quando infiltra o miométrio, e percreta quando atinge e ultrapassa a serosa uterina, podendo acometer estruturas pélvicas como bexiga ou reto.

A incidência do acretismo placentário aumentou exponencialmente ao longo dos últimos 50 anos, chegando a 1 para cada 500 gestações, (18) paralela ao aumento das intervenções ginecológicas e obstétricas invasivas, como cesariana, embolização uterina e miomectomia. (34)

O acretismo placentário costuma ser assintomático na gestação, e o diagnóstico antenatal é idealmente feito por exames de imagem. A ultrassonografia com Doppler apresenta sensibilidade de 80%, especificidade de 90% e valor preditivo negativo de 98%. São sugestões ultrassonográficas de placenta acreta a perda da zona hipoecoica normal entre placenta e miométrio, a vascularização aumentada e a presença de múltiplas lacunas vasculares (imagem de queijo suíço). A identificação precoce facilita a coordenação do manejo multidisciplinar, envolvendo transfusão massiva com cesariana e histerectomia. (35,36)

4T - TROMBINA

A gravidez é um estado de hipercoagulação resultante do aumento de fatores de coagulação e redução da atividade anticoagulante e fibrinolítica. Algumas coagulopatias hereditárias quebram tais alterações protetoras pró-hemostáticas, como a doença de von Willebrand, hemofilia e doenças plaquetárias, aumentando o risco de hemorragia obstétrica. (37)

A coagulopatia adquirida pode decorrer de HPP, embolia de líquido amniótico, DPP e pré-eclâmpsia com síndrome HELLP. A coagulação intravascular disseminada (CIVD) resulta da ativação patológica da coagulação sanguínea, com deposição intravascular de fibrina. Ocorre em 1 para cada 500 partos nos EUA e em 7% dos casos de HPP. A coagulopatia de consumo resulta em sangramento devido ao consumo de plaquetas e fatores de coagulação, com aumento da fibrinólise. Pode ocorrer na sepse, infecção intrauterina, DPP, hemorragia periparto, lacerações cervicais ou vaginais, embolia de líquido amniótico, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP, óbito fetal, pancreatite e fígado gorduroso agudo da gravidez. Os principais sinais clínicos são sangramento vaginal e em outros locais, como reto, pele e gengivas, com sinais de choque hipovolêmico. Exames laboratoriais podem evidenciar elevação do tempo de trombina e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), plaquetopenia, hipofibrinogenemia e elevação dos produtos de degradação da fibrina e do dímero-D. (3,38,39)

O manejo consiste em realizar ressuscitação materna com restauração do volume sanguíneo, evitar hipotermia e acidose, e administrar plaquetas se número menor que 50.000/mm³ com sangramento ativo ou menor 30.000/mm³ sem sangramento, plasma fresco congelado (PFC) ou crioprecipitado. A mortalidade perinatal na CIVD varia de 30% a 44%. (39-41)

OUTRAS COMPLICAÇÕES

Uma das complicações da HPP é o tromboembolismo, que ocorre em 0,3%, como trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Transfusão de sangue é fator de risco independente para tromboembolismo venoso. Sugere-se profilaxia mecânica com meias elásticas ou compressão pneumática e profilaxia farmacológica 24 horas após controle do sangramento, com testes de coagulação próximos do normal. (42-44)

A instabilidade hemodinâmica e a falência de órgãos também são uma realidade. Em estudo de mulheres com HPP, 60% apresentaram instabilidade hemodinâmica e 4% tiveram falência renal, cardíaca, respiratória ou hepática. Além disso, o tratamento com fluidos e sangue pode induzir sobrecarga de volume, resultando em edema pulmonar e coagulopatia dilucional. (42)

A síndrome de Sheehan ou hipopituitarismo pós-parto ocorre porque a hipófise aumentada na gravidez tem maior chance de infarto no choque hipovolêmico, que pode ser leve a grave, afetando a secreção de vários hormônios. A apresentação mais comum é de falha da apojadura e amenorreia ou oligomenorreia, mas também podem ocorrer hipotensão, hiponatremia e hipotireoidismo, logo após o parto ou anos depois.

A síndrome compartimental é uma disfunção orgânica causada por hipertensão intra-abdominal que pode ocorrer com o sangramento, vista como distensão abdominal, oligúria progressiva e falência de múltiplos órgãos. A síndrome de Asherman consiste em aderências intrauterinas com alterações menstruais e infertilidade, em 90% dos casos relacionadas a curetagem e HPP, mas também com suturas de compressão uterina. (45-48)

MANEJO DA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA

A estimativa da perda sanguínea e a detecção da instabilidade hemodinâmica são formas essenciais para o diagnóstico da HPP. Quando as perdas são inferiores a 1.000 mL, geralmente a expansão do volume sanguíneo confere proteção, sendo geralmente bem toleradas.

Um painel internacional de especialistas que definiu critérios para o diagnóstico da HPP recomenda que ela seja considerada quando houver sangramento ativo superior a 1.000 mL nas primeiras 24 horas após o parto e que continua mesmo após medidas iniciais, incluindo uterotônicos de primeira linha e massagem uterina. (19)

Para quantificar a perda sanguínea, podem ser utilizados vários métodos, como a medida volumétrica (o sangue é coletado em *containers* calibrados), o auxílio visual (pôsteres para correlacionar o tamanho do sangramento nas superfícies, como absorventes de maternidade e lençóis) com o volume de sangue absorvido e a gravimetria (pesar materiais com sangue e subtrair o peso dos materiais quando secos). É necessário considerar a presença de outros fluidos, como líquido amniótico, fluidos de irrigação e urina. O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e outros consideram os métodos quantitativos mais acurados do que os visuais. (49,50)

Os protocolos de hemorragia obstétrica são iniciados a partir de perdas superiores a 1.500 mL. As estimativas visuais são inadequadas, e os sinais podem ser mais tardios em pacientes jovens e saudáveis, já que a vasoconstrição periférica e esplâncnica facilita a realocação do sangue das veias de capacitância para a circulação central, possibilitando a manutenção da pressão arterial e a frequência cardíaca até que a perda sanguínea exceda 1.500 mL na maioria das pacientes. Aguardar resultados laboratoriais pode consumir um tempo precioso. (51)

No manejo da HPP, é necessário garantir que haja pessoal suficiente, uterotônicos e outras medicações, equipamentos para controle da hemorragia, acesso intravenoso, agentes hemostáticos tópicos e derivados de sangue. O tipo sanguíneo e a prova cruzada devem ser realizados imediatamente, assim como exames basais de hemograma e coagulograma. A utilização de protocolos e algoritmos melhora os resultados, reduzindo a CIVD em 64%. (52-54)

Nos princípios para manejo, o pronto reconhecimento da HPP, a determinação da causa e o início do tratamento são críticos, pois 90% das mortes por HPP ocorrem nas primeiras quatro horas pós-parto. A intervenção precoce pode prevenir o choque hipovolêmico, permitindo perfusão e oxigenação adequadas dos tecidos, e o desenvolvimento da tríade, potencialmente letal, hipotermia, acidose e coagulopatia. (55)

Sistemas de alerta precoce a partir de determinados dados vitais (taquicardia, hipotensão) e a resposta imediata a eles podem reduzir a morbidade materna. (56,57)

Em situações em que o transporte da paciente para um centro terciário é necessário, o uso de vestimentas antichoque não pneumáticas, colocadas ao redor das pernas, pelve e abdômen, pode reduzir o sangramento e estabilizar a paciente até a chegada, reduzindo a mortalidade por choque hipovolêmico em 38%. (58,59)

A avaliação da gravidade da hemorragia inclui a dosagem do fibrinogênio, que, quando inferior a 200 mg/dL, é preditora de hemorragia severa com necessidade de transfusão de sangue e produtos, bem como de necessidade de embolização ou cirurgia e até óbito materno.⁽³³⁾

O tratamento da HPP tem como objetivos restaurar o volume circulatório adequado para prevenir hipoperfusão de órgãos vitais, restaurar a oxigenação tecidual adequada, reverter ou prevenir a coagulopatia e eliminar a causa obstétrica.

Para a estabilização materna, são necessários acessos intravenosos, monitorização materna e fetal, pesquisa de sinais de trauma, coagulopatia e choque, ultrassonografia para localização placentária e avaliação de batimentos cardíacos fetais, exame pélvico para avaliar sangramento e parto, e exames laboratoriais – hemograma, tipo sanguíneo, fibrinogênio, tempo de trombina, TTPa, perfil metabólico e função hepática. A transfusão de sangue O negativo, PFC e plaquetas é feita, idealmente, na proporção 1:1:1.

Um resumo do manejo da HPP de acordo com a quantidade de sangue perdido pode ser visto no Quadro 6.

Quadro 6. Sequência para o manejo da HPP segundo a quantidade de perda sanguínea

Perda entre 500 e 1.000 ml no parto vaginal e entre 1.000 e 1.500 ml na cesariana, com sangramento contínuo ou taquicardia e hipotensão leves:

- · Chamar ajuda e notificar a hemorragia
- · Monitorizar sinais vitais e quantificar a perda de sangue
- · Manter acesso venoso calibroso
- · Aumentar o fluxo de ocitocina
- · Ressuscitação de volume com sangue e produtos, se o sangramento persiste e coagulopatia é iminente
- · Administrar segundo uterotônico (metilergonovina ou misoprostol)
- · Avaliar a presença de lacerações, restos placentários, inversão uterina, considerar ultrassonografia à beira do leito, realizar tratamento apropriado para achados
- · Cesariana: aplicar intervenções conservadoras como ligadura de artéria uterina, suturas de compressão

Perda sanguínea entre 1.000 e 1.500 ml no parto vaginal e > 1.500 ml na cesariana com sangramento contínuo e/ou instabilidade hemodinâmica:

- · Todos os anteriores
- · Colher sangue para hemograma e coagulograma
- · Inserir balão intrauterino para tamponamento
- · Transfundir dois concentrados de hemácias e um plasma fresco congelado e ativar protocolo de transfusão massiva
- · Parto vaginal: mover a paciente para centro cirúrgico para possíveis intervenções
- · Considerar embolização arterial seletiva se a paciente estiver instável hemodinamicamente
- · Cesariana: continuar intervenções conservadoras

Perda sanguínea > 1.500 ml, sangramento grande e contínuo, instabilidade hemodinâmica:

- · Iniciar protocolo de transfusão massiva com concentrado de hemácias, plasma fresco congelado ou crioprecipitado e plaquetas
- · Realizar histerectomia
- · Aquecer a paciente
- · Tratar acidose
- · Checar níveis de cálcio e potássio regularmente e tratar hipocalcemia e hipercalemia agressivamente
- · Manter saturação de oxigênio > 95%

Concentrados de hemácias são necessários para garantir a capacidade de carrear oxigênio e evitar acidose. Uma unidade de 300 mL pode elevar a hemoglobina em 1 mg/dL e o hematócrito em 3% a 5%, quando não há sangramento ativo. O hematócrito (Ht) entre 18% e 25% pode ser bem tolerado em pacientes saudáveis, mas a maioria dos especialistas recomenda transfusão quando ele for inferior a 25% com hemorragia em curso.⁽³¹⁾

A anemia reduz a viscosidade sanguínea e a resistência ao fluxo, levando ao trânsito mais rápido de plaquetas, com redução de sua interação com as células endoteliais, necessária para a hemostasia primária. A transfusão de hemácias é crítica para manter o volume intravascular adequado, a oxigenação tecidual e a coagulação efetiva. A avaliação de 20.000 mulheres com HPP mostrou que 54% receberam transfusão de sangue, enquanto, na população geral obstétrica, quatro a sete mulheres necessitaram de transfusão a cada 1.000 partos nos EUA. Os riscos da transfusão são infecção, alteração de eletrólitos, reações alérgicas, aloimunização e sobrecarga de volume. (42,60)

O desenvolvimento de coagulopatia adquirida a partir do consumo e diluição pode complicar a HPP. A hemostasia efetiva é mantida quando a concentração de fatores de coagulação permanece acima de 30% dos valores normais. O sangramento rápido da hemorragia obstétrica pode levar ao consumo rápido das proteínas de coagulação e plaquetas. A reposição agressiva do volume intravascular com cristaloides e concentrados de hemácias pode diluir os fatores de coagulação e plaquetas, dificultando os mecanismos hemostáticos. (61)

A literatura do trauma sugere que a taxa de reposição de PFC:hemácias de 1:1 é associada a reversão rápida da coagulopatia, redução da perda sanguínea e menor mortalidade. Pesquisas iniciais na população obstétrica corroboram tais achados. O PFC contém fatores de coagulação, e cada unidade de 250 mL aumenta os fatores de coagulação em 8%, sendo necessária uma unidade para cada unidade de concentrado de hemácias ou 20 kg de peso corporal. Uma unidade de concentrado de plaquetas aumenta a contagem em 5.000 a 10.000 e deve ser ministrada após cada dose de PFC. (62-64)

A concentração de fibrinogênio aumenta no terceiro trimestre, chegando a 4,5 a 5,8 g/L no final da gravidez. Níveis reduzidos de fibrinogênio são importantes preditores de hemorragia obstétrica grave Quando abaixo de 2 g/L, apresenta valor preditivo positivo de 100% na evolução para hemorragia grave. Charbit *et al.*⁽⁶⁵⁾ relataram risco de HPP aumentado em 2,6 vezes para cada redução de 1 g/L no fibrinogênio. A correlação entre hipofibrinogenemia e hemorragia obstétrica grave surge como potencial meta terapêutica no manejo da HPP.⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾

Apesar da recomendação de repor fibrinogênio com níveis inferiores a 1 g/L, estudo *in vitro* sugeriu que a formação ótima do coágulo ocorre com 2,5 g/L. A observação da progressão para hemorragia grave em parturientes com fibrinogênio < 2 g/L sugere a reposição para manter níveis mais altos.^(19,61)

A reposição de fibrinogênio é feita com crioprecipitado ou concentrado, dado que a reposição com PFC exigiria grande volume. A dose-padrão de crioprecipitado (10 U) é preparada com concentrados de múltiplos doadores. Devido ao risco de infecções e reação imunológica, é preferido o concentrado de fibrinogênio. Depois da reposição de sangue e produtos, podem ser ministrados agentes pró-hemostáticos e antifibrinolíticos.⁽⁷⁰⁻⁷²⁾

A infusão de cristaloides como ringer lactado e solução salina na proporção de 3:1 do volume perdido estimado permite a restauração rápida do volume intravascular, mas apenas 20% da quantidade infundida permanece na circulação depois de uma hora, levando a edema e prejuízo da microcirculação.

O uso de coloides sintéticos não é indicado na HPP, pois eles inibem a agregação plaquetária e a formação do coágulo, aumentando a perda sanguínea. (31,73,74)

Os produtos de degradação da fibrina e a anemia podem inibir a função plaquetária, e a ressuscitação com cristaloides, concentrados de hemácias e PFC pode levar à trombocitopenia dilucional, dificultando a função adequada das plaquetas.

Para a formação adequada do coágulo, é necessária uma contagem plaquetária de pelo menos 50.000/mm³. Uma unidade de plaquetas, geralmente obtida de seis doadores, aumenta os níveis em 25.000 a 30.000/mm³. A compatibilidade ABO aumenta a vida útil das plaquetas transfundidas, e a sensibilização por Rh pode ocorrer pela presença de algumas hemácias no concentrado de plaquetas.⁽⁷⁰⁾

Na hemorragia de difícil controle, o fator VII recombinante pode ser considerado. É uma glicoproteína dependente de vitamina K que auxilia a hemostasia pela ativação da via extrínseca da cascata da coagulação, com redução da perda sanguínea, das transfusões e da mortalidade materna. Entretanto, seu uso pode induzir complicações trombóticas, sendo utilizado apenas depois da falha das terapias convencionais, incluindo tratamento invasivo, mas antes da histerectomia. (75-79)

O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico que inibe a ativação da plasmina, preservando o coágulo. Na população obstétrica, reduz o sangramento perioperatório e a necessidade de transfusões, sem aumento nos eventos trombóticos. Pequenos estudos randomizados e metanálises que investigaram o uso do ácido tranexâmico no período pós-parto demonstraram redução da perda sanguínea e da necessidade de agentes uterotônicos adicionais e maiores níveis de hemoglobina em 24 horas. Não há consenso quanto ao melhor momento e dose do ácido tranexâmico, e estudos sobre a segurança neonatal são necessários, pois ele atravessa a placenta. O estudo WOMAN avaliará a eficácia e a segurança do ácido tranexâmico na hemorragia obstétrica. (8,80-88)

As técnicas de recuperação de células utilizam a reciclagem do sangue perdido, minimizando a necessidade de transfusões heterolólogas, a aloimunização, a transmissão viral e reações hemolíticas. O processo remove plaquetas e fatores de coagulação ativados, havendo o risco de coagulopatia dilucional, além da possibilidade teórica de contaminação bacteriana. Estudo retrospectivo de 139 parturientes que receberam transfusão de sangue autólogo não relatou casos de embolia de

líquido amniótico ou síndrome respiratória aguda grave. Entretanto, a aceitação universal dessa técnica em parturientes é questionada por preocupação com embolia de líquido amniótico e indução de aloimunização materna, e por não ser custo-efetiva em cesarianas. (89-92)

A aloimunização materna é uma preocupação, porque as técnicas de recuperação de células são incapazes de discriminar eritrócitos maternos e fetais. As técnicas de recuperação de células sanguíneas são especialmente úteis em populações obstétricas específicas, como tipos sanguíneos raros, testemunhas de Jeová e pouca disponibilidade de produtos do sangue. (90,92-97)

Para redução da mortalidade materna por HPP, a implementação de protocolos de assistência e o preparo institucional com condutas padronizadas que permitam rápido reconhecimento e manejo antenatal, intraparto e pós-natal são essenciais. (16,98,99)

REFERÊNCIAS

- **1.** Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000;14(1):1-18.
- **2.** Sheldon WR, Blum J, Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, Winikoff B; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG. 2014;121 Suppl 1:5-13.
- **3.** Reale SC, Easter SR, Xu X, Bateman BT, Farber MK. Trends in postpartum hemorrhage in the United States from 2010 to 2014. Anesth Analg. 2020;130(5):e119-22.
- **4.** Oberg AS, Hernandez-Diaz S, Palmsten K, Almqvist C, Bateman BT. Patterns of recurrence of postpartum hemorrhage in a large population-based cohort. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(3):229.e1-8.
- **5.** Ford JB, Roberts CL, Bell JC, Algert CS, Morris JM. Postpartum haemorrhage occurrence and recurrence: a population-based study. Med J Aust. 2007;187(7):391-3.

- **6.** Ruiter L, Kazemier BM, Mol BW, Pajkrt E. Incidence and recurrence rate of postpartum hemorrhage and manual removal of the placenta: A longitudinal linked national cohort study in The Netherlands. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;238:114-9.
- **7.** Deneux-Tharaux C, Bonnet MP, Tort J. Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum [Epidemiology of post-partum haemorrhage]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014;43(10):936-50.
- **8.** Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. Trials. 2010;11:40.
- **9.** Girard T, Mörtl M, Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. Curr Opin Anaesthesiol. 2014;27(3):267-74.
- **10.** Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. Anesth Analg. 2010;110(5):1368-73.
- **11.** Butwick AJ, Liu C, Guo N, Bentley J, Main EK, Mayo JA, et al. Association of gestational age with postpartum hemorrhage: an international cohort study. Anesthesiology. 2021;134(6):874-86.
- **12.** Skalkidou A, Sundström-Poromaa I, Wikman A, Hesselman S, Wikström AK, Elenis E. SSRI use during pregnancy and risk for postpartum haemorrhage: a national register-based cohort study in Sweden. BJOG. 2020;127(11):1366-73.
- **13.** Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):17.
- **14.** Grzeskowiak LE, McBain R, Dekker GA, Clifton VL. Antidepressant use in late gestation and risk of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. BJOG. 2016;123(12):1929-36.
- **15.** Anger H, Durocher J, Dabash R, Winikoff B. How well do postpartum blood loss and common definitions of postpartum hemorrhage correlate with postpartum anemia and fall in hemoglobin? PLoS One. 2019;14(8):e0221216.

- **16.** Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e168-e186.
- **17.** World Health Organization (WHO). WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2012.
- **18.** Prevention and management of postpartum haemorrhage: Green-top guideline No. 52. BJOG. 2017;124(5):e106-49.
- **19.** Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: Consensus from an international expert panel. Transfusion. 2014;54(7):1756-68.
- **20.** Leduc D, Senikas V, Lalonde AB; CLINICAL PRACTICE OBSTETRICS COMMITTEE. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. J Obstet Gynaecol Can. 2009;31(10):980-93.
- **21.** California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC). OB Hemorrhage Toolkit V 2.0. [cited 2017 Mai 17]. Available from: www.cmqcc.org/resources-toolkits/toolkits/ob-hemorrhage-toolkit
- **22.** Lockwood CJ, Schatz F. A biological model for the regulation of peri-implantational hemostasis and menstruation. J Soc Gynecol Investig. 1996;3(4):159-65.
- **23.** Lockwood CJ, Nemerson Y, Krikun G, Hausknecht V, Markiewicz L, Alvarez M, et al. Steroid-modulated stromal cell tissue factor expression: a model for the regulation of endometrial hemostasis and menstruation. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77(4):1014-9.
- **24.** Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment. Am Fam Physician. 2017;95(7):442-9.
- **25.** Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(5):449.e1-7.
- **26.** Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct;(10):CD001808.

- **27.** Baird EJ. Identification and management of obstetric hemorrhage. Anesthesiol Clin. 2017;35(1):15-34.
- **28.** Zhao Y, Zhang Y, Li Z. Appropriate second-line therapies for management of severe postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet. 2014;127(2):180-2.
- **29.** Ruiz Labarta FJ, Pintado Recarte MP, Alvarez Luque A, Joigneau Prieto L, Perez Martín L, Gonzalez Leyte M, et al. Outcomes of pelvic arterial embolization in the management of postpartum haemorrhage: a case series study and systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:12-21.
- **30.** Lakshmi SD, Abraham R. Role of prophylactic tranexamic acid in reducing blood loss during elective caesarean section: A randomized controlled study. J Clin Diagn Res. 2016;10(12):QC17-QC21.
- **31.** Alexander JM, Wortman AC. Intrapartum hemorrhage. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013;40(1):15-26.
- **32.** Saleem Z, Rydhström H. Vaginal hematoma during parturition: a population based study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(6):560-2.
- **33.** Bell SF, Collis RE, Bailey C, James K, John M, Kelly K, et al. The incidence, aetiology, and coagulation management of massive postpartum haemorrhage: a two-year national prospective cohort study. Int J Obstet Anesth. 2021;47:102983.
- **34.** Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(5):1458-61.
- **35.** Comstock CH, Love JJ Jr, Bronsteen RA, Lee W, Vettraino IM, Huang RR, et al. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2004;190(4):1135-40.
- **36.** Warshak CR, Eskander R, Hull AD, Scioscia AL, Mattrey RF, Benirschke K, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. Obstet Gynecol. 2006;108(3 Pt 1):573-81.
- **37.** Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24(3):339-52.
- **38.** Tang SJ, Rodriguez-Frias E, Singh S, Mayo MJ, Jazrawi SF, Sreenarasimhaiah J, et al. Acute pancreatitis during pregnancy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(1):85-90.

- **39.** Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):452-63.
- **40.** Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009). J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(4):341-7.
- **41.** Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, et al. DIC score in pregnant women a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. PLoS One. 2014;9(4):e93240.
- **42.** WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet. 2017;389(10084):2105-16.
- **43.** Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994;331(24):1601-6.
- **44.** Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, Hankins GD. Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(6):526-32.
- **45.** Abdel-Razeq SS, Campbell K, Funai EF, Kaplan LJ, Bahtiyar MO. Normative postpartum intraabdominal pressure: potential implications in the diagnosis of abdominal compartment syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(2):149.e1-4.
- **46.** Poujade O, Grossetti A, Mougel L, Ceccaldi PF, Ducarme G, Luton D. Risk of synechiae following uterine compression sutures in the management of major postpartum haemorrhage. BJOG. 2011;118(4):433-9.
- **47.** Rasheed SM, Amin MM, Abd Ellah AH, Abo Elhassan AM, El Zahry MA, Wahab HA. Reproductive performance after conservative surgical treatment of postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet. 2014;124(3):248-52.
- **48.** Ibrahim MI, Raafat TA, Ellaithy MI, Aly RT. Risk of postpartum uterine synechiae following uterine compression suturing during postpartum haemorrhage. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2013;53(1):37-45.

- **49.** Quantitative Blood Loss in Obstetric Hemorrhage: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 794. Obstet Gynecol. 2019;134(6):e150-6.
- **50.** Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. BJOG. 2006;113(8):919-24
- **51.** Scavone BM, Tung A. The transfusion dilemma: more, less, or more organized? Anesthesiology. 2014;121(3):439-41.
- **52.** Rizvi F, Mackey R, Barrett T, McKenna P, Geary M. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. BJOG. 2004;111(5):495-8.
- **53.** Shields LE, Wiesner S, Fulton J, Pelletreau B. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(3):272-80.
- **54.** Skupski DW, Brady D, Lowenwirt IP, Sample J, Lin SN, Lohana R, et al. Improvement in outcomes of major obstetric hemorrhage through systematic change. Obstet Gynecol. 2017;130(4):770-7.
- **55.** Prata N, Gerdts C. Measurement of postpartum blood loss. BMJ. 2010;340:c555.
- **56.** Shields LE, Wiesner S, Klein C, Pelletreau B, Hedriana HL. Use of maternal early warning trigger tool reduces maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(4):527.e1-527e6.
- **57.** Mhyre JM, D'Oria R, Hameed AB, Lappen JR, Holley SL, Hunter SK, et al. The maternal early warning criteria: a proposal from the national partnership for maternal safety. Obstet Gynecol. 2014;124(4):782-6.
- **58.** Mbaruku G, Therrien MS, Tillya R, Mbuyita S, Mtema Z, Kinyonge I, et al. Implementation project of the non-pneumatic anti-shock garment and m-communication to enhance maternal health care in rural Tanzania. Reprod Health. 2018;15(1):177.
- **59.** Figo Safe Motherhood and Newborn Health Committee; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Non-pneumatic anti-shock garment to stabilize women with hypovolemic shock secondary to obstetric hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet. 2015;128(3):194-5.

- **60.** Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, Whiteman MK, Barfield WD, Hillis SD, et al. Severe obstetric morbidity in the United States: 1998-2005. Obstet Gynecol. 2009;113(2 Pt 1):293-9.
- **61.** Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. Br J Anaesth. 2009;102(6):793-9.
- **62.** Santoso JT, Saunders BA, Grosshart K. Massive blood loss and transfusion in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol Surv. 2005;60(12):827-37.
- **63.** Ho AM, Dion PW, Cheng CA, Karmakar MK, Cheng G, Peng Z, et al. A mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage. Can J Surg. 2005;48(6):470-8.
- **64.** Pasquier P, Gayat E, Rackelboom T, La Rosa J, Tashkandi A, Tesniere A, et al. An observational study of the fresh frozen plasma: red blood cell ratio in postpartum hemorrhage. Anesth Analg. 2013;116(1):155-61.
- **65.** Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost. 2007;5(2):266-73.
- **66.** Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. Transfusion. 2014;54(5):1389-405 [quiz: 1388].
- **67.** Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. Br J Anaesth. 2010;105(2):116-21.
- **68.** Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. Br J Anaesth. 2012;108(6):984-9.
- **69.** de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. Int J Obstet Anesth. 2011;20(2):135-41.
- **70.** Kacmar RM, Mhyre JM, Scavone BM, Fuller AJ, Toledo P. The use of postpartum hemorrhage protocols in United States academic obstetric anesthesia units. Anesth Analg. 2014;119(4):906-10.

- **71.** Ahmed S, Harrity C, Johnson S, Varadkar S, McMorrow S, Fanning R, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage An observational study. Transfus Med. 2012;22(5):3449.
- **72.** Theodoulou A, Berryman J, Nathwani A, Scully M. Comparison of cryoprecipitate with fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemia. Transfus Apheresis Sci. 2012;46(2):159-62.
- **73.** Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. Anesthesiology. 2005;103(3):654-60.
- **74.** Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products Different effects. Anesthesiology. 2009;111(1):187-202.
- **75.** Franchini M. The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature. Blood Transfus. 2009;7(1):24-8.
- **76.** Hossain N, Shansi T, Haider S, Soomro N, Khan NH, Memon GU, et al. Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(10):1200-6.
- **77.** Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, Bolte A, Van Geijn H, Mercier F, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European Registry 2000-2004. Obstet Gynecol. 2007;110(6):1270-8.
- **78.** Phillips LE, McLintock C, Pollock W, Gatt S, Popham P, Jankelowitz G, et al.; Australian and New Zealand Haemostasis Registry. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. Anesth Analg. 2009;109(6):1908-15.
- **79.** Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. Ann Intern Med. 2011;154(8):529-40.
- **80.** Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(3):CD001886.
- **81.** Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ. 2012;344:e3054.

- **82.** CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, CaballeroJ, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376(9734):23-32.
- **83.** Sekhavat L, Tabatabaii A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(1):72-5.
- **84.** Gai MY, Wu LF, Su QF, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;112(2):154-7.
- **85.** Gungorduk K, Yıldırım G, Asıcıoğlu O, Gungorduk OC, Sudolmus S, Ark C. Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Perinatol. 2011;28(3):233-40.
- **86.** Movafegh A, Eslamian L, Dorabadi A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. Int J Gynaecol Obstet. 2011;115(3):224-6.
- **87.** Senturk MB, Cakmak Y, Yildiz G, Yildiz P. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet. 2013;287(4):641-5.
- **88.** Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Dreyfus M, Perrotin F, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Br J Anaesth. 2015;114(4):576-87.
- **89.** Lim G, Melnyk V, Facco FL, Waters JH, Smith KJ. Cost-effectiveness analysis of intraoperative cell salvage for obstetric hemorrhage. Anesthesiology. 2018;128(2):328-37.
- **90.** King M, Wrench I, Galimberti A, Spray R. Introduction of cell salvage to a large obstetric unit: the first six months. Int J Obstet Anesth. 2009;18(2):111-7.
- **91.** Waters JH, Tuohy MJ, Hobson DF, Procop G. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. Anesthesiology. 2003;99(3):652-5.

- **92.** Rebarber A, Lonser R, Jackson S, Copel JA, Sipes S. The safety of intraoperative autologous blood collection and autotransfusion during cesarean section. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(3 Pt 1):715-20.
- **93.** Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell salvage in obstetrics. Anesth Analg 2015;121(2):465-8.
- **94.** Tevet A, Grisaru-Granovsky S, Samueloff A, loscovich A. Peripartum use of cell salvage: a university practice audit and literature review. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(2):281-4.
- **95.** Rainaldi MP, Tazzari PL, Scagliarini G, Borghi B, Conte R. Blood salvage during caesarean section. Br J Anaesth. 1998;80(2):195-8.
- **96.** Elagamy A, Abdelaziz A, Ellaithy M. The use of cell salvage in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. Int J Obstet Anesth. 2013;22(4):289-93.
- **97.** Pahlavan P, Nezhat C, Nezhat C. Hemorrhage in obstetrics and gynecology. Curr Opin Obstet Gynecol. 2001;13(4):419-24.
- **98.** Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, et al. National partnership for maternal safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2015;44(4):462-70.
- **99.** Simpson KR. Update on evaluation, prevention, and management of postpartum hemorrhage. MCN Am J Matern Child Nurs. 2018;43(2):120.

CAPÍTULO 5

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

Cristiano Caetano Salazar¹

¹Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar:

Salazar CC. Sangramento uterino anormal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap.5, p.70-84. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

O sangramento uterino anormal é uma queixa muito frequente e que afeta negativamente a qualidade de vida. A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomenda classificar a etiologia do sangramento anormal conforme o sistema PALM-COEIN. A abordagem da paciente com sangramento uterino anormal prioriza a estabilização em casos agudos, lançando mão principalmente de hormônios e antifibrinolíticos para estancar o sangramento. Nos casos não agudos, a investigação etiológica vai orientar a terapêutica. Gravidez e neoplasias uterinas devem ser descartadas. Causas estruturais são tratadas especificamente conforme a patologia de base. Causas não estruturais podem ser tratadas especialmente com contraceptivos hormonais combinados, progestagênios isolados em diversos regimes (inclusive por meio de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, o tratamento não definitivo mais efetivo), antifibrinolíticos e anti-inflamatórios; os tratamentos cirúrgicos são conduta de exceção.

Descritores

Sangramento uterino; Hemorragia uterina; Contraceptivos orais combinados; Ácido tranexâmico; Agentes anti-inflamatórios não esteroides

INTRODUÇÃO

Uma das queixas ginecológicas mais comuns em todo o mundo é a ocorrência de sangramento uterino anormal (SUA), termo que se refere a anormalidades na quantidade, duração ou frequência do sangramento proveniente do útero. Com prevalência de 10% a 30% entre mulheres na idade reprodutiva, pode afetar negativamente a qualidade de vida e está associado a prejuízos financeiros, produtividade reduzida, condição de saúde inadequada e aumento da utilização dos serviços de saúde.⁽¹⁾

DEFINIÇÕES

O SUA é um sintoma, não um diagnóstico, e descreve o sangramento que foge do padrão menstrual geral da população. Os termos e parâmetros utilizados atualmente estão descritos no quadro 1.^(1,2) O SUA também pode ser caracterizado como agudo (episódio severo o suficiente para necessitar de intervenção imediata), crônico (que ocorre na maior parte dos ciclos nos seis meses anteriores) e sangramento intermenstrual (que ocorre entre ciclos definidos e menstruações previsíveis).⁽³⁾

CAUSAS

A FIGO classifica as causas de SUA não relacionado à gestação sob o acrônimo PALM-COEIN, referente a *P*ólipos, *A*denomiose, *L*eiomioma, *M*alignidade e hiperplasia, *C*oagulopatia, *O*vulação disfuncional, *E*ndométrio disfuncional, *I*atrogenia e causas "Não classificadas em outra parte". Em linhas gerais, o primeiro grupo ("PALM") refere-se a causas estruturais (em sua maioria identificáveis por exames de imagem ou histopatologia), e o outro grupo ("COEIN") refere-se a causas não estruturais. O acrônimo COEIN, por sua vez, refere-se às causas relacionadas à hemostasia ("C"), disfunção ovulatória ("O") e disfunção endometrial primária ("E"), segundo o sistema classificatório atual da FIGO.⁽²⁾

Quadro 1. Definições de sangramento menstrual normal e anormal

PARÂMETRO	TERMO DES- CRITIVO	DEFINIÇÃO
Frequência (intervalo entre o início de cada ciclo)	Amenorreia	Sem sangramento por 90 dias
	Infrequente	>38 dias
	Normal	24 a 38 dias
	Frequente	<24 dias
Regularidade (variação na duração entre o maior e o menor ciclo em 12 meses)	Regular	≤7 a 9 dias
	Irregular	≥10 dias
Duração (duração do sangramento)	Normal	≤8 dias
	Prolongado	>8 dias
Volume (perda sanguínea total)	Leve	Paciente percebe como leve
	Normal	Paciente considera normal
	Aumentado	Paciente considera aumentado
Sangramento intermenstrual (sangramento entre ciclos menstruais regulares)	Ausente (normal)	Sem sangramento
	Randômico	Presente, não previsível
	Cíclico	Presente, previsível (no início, meio ou final do ciclo)
Sangramento não programado em usuárias de esteroides gonadais (estrógeno ± progestagênio)	Normal	Ausente
	Anormal	Presente
	(Não aplicável)	Sem uso de esteroides

Fonte: Adaptado de Wouk N, Helton M. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. Am Fam Physician. 2019;99(7):435-43; Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. Abnormal uterine bleeding in reproductive-age patients: FIGO System 1 terminology and symptoms and System 2 PALM-COEIN etiology classification. In: Chakrabarti A, editor. UpToDate; 2021. [cited 2021 Nov 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-reproductive-age-patients-figo-system-1-terminology-and-symptoms-and-system-2-palm-coein-etiology-classification#!.^(1,2)

CAUSAS ESTRUTURAIS

PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

Sangramento intermenstrual é o sintoma mais comum de pólipos uterinos, que têm prevalência de 8% a 35% na população; muitos, entretanto, são assintomáticos. O exame físico costuma ser inexpressivo, e os exames de imagem sugerem o diagnóstico. Cerca de 95% dos pólipos sintomáticos são benignos, especialmente na pré-menopausa.

ADENOMIOSE

A presença de tecido endometrial no miométrio tem associação não muito clara com SUA. A prevalência é muito variável (5% a 70%), e muitos casos são assintomáticos. No entanto, as pacientes sintomáticas geralmente apresentam menstruações dolorosas, prolongadas e com sangramento aumentado. O exame físico pode revelar útero aumentado e denso, e novamente os exames de imagem são bastante esclarecedores.

LEIOMIOMAS

Esses tumores benignos que surgem no miométrio são encontrados ocasionalmente em 80% das mulheres, mas são assintomáticos em sua maioria. Os miomas grandes ou submucosos são os mais associados a SUA. Além de menstruações intensas e prolongadas, as pacientes com miomas podem queixar-se de dor ou pressão pélvica, e o exame físico pode revelar útero aumentado ou de contornos irregulares. O diagnóstico é feito por exames de imagem.

NEOPLASIAS E HIPERPLASIA

O SUA é o sintoma mais comum de câncer de endométrio e hiperplasia endometrial. Apesar de a prevalência de câncer de endométrio aumentar com a idade, cerca de um quarto dos diagnósticos é estabelecido antes dos 55 anos. Há uma série de fatores de risco maiores (exposição crônica a estrógeno sem oposição progestagênica, câncer colorretal não polipoide hereditário ou síndrome de Lynch, tumor produtor de estrogênio) e menores (obesidade, nuliparidade, síndrome dos ovários policísticos [SOP], infertilidade, menopausa tardia, uso de tamoxifeno, diabetes tipo 2, hipertensão, tireoideopatia, doenças da vesícula), os quais devem ser cuidadosamente avaliados em qualquer mulher com SUA.^(1,2) O câncer de colo uterino e os sarcomas também podem ser causas de sangramento irregular e devem ser investigados. Os padrões de sangramento são altamente variáveis. A suspeita diagnóstica é levantada pela história, exame físico e exames de imagem, e o diagnóstico é firmado por avaliação histopatológica.

COAGULOPATIAS

Um histórico de sangramento menstrual sempre intenso ou prolongado, especialmente se iniciado já na adolescência, deve levantar a suspeita de coagulopatia. Algum defeito da coagulação é encontrado em cerca de 20% das mulheres com menstruações intensas, a maioria delas com doença de Von Willebrand ou disfunção plaquetária.⁽¹⁾

DISFUNÇÃO OVULATÓRIA

Uma série de patologias endocrinológicas pode levar à disfunção ovulatória, causando menstruações frequentemente irregulares, intensas ou prolongadas. Hiperprolactinemia, imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, exercício intenso ou estresse, SOP, distúrbios alimentares e tireoideopatias são exemplos de condições que levam à disfunção ovulatória. A perimenopausa e os primeiros anos após a menarca são períodos em que ciclos anovulatórios e menstruações intensas são

mais comuns e não necessariamente patológicas, mas algumas vezes requerem investigação. (4)

DISTÚRBIOS DO ENDOMÉTRIO

Os distúrbios primários da hemostasia endometrial ocorrem tipicamente em ciclos ovulatórios previsíveis, provavelmente secundários a problemas de vasoconstrição, inflamação ou infecção (endometrite aguda ou crônica, doença inflamatória pélvica). Apesar de haver evidências de muitos casos apresentando deficiências na produção de vasoconstritores (como endotelina-1 e prostaglandina F2a) ou excesso na produção local de vasodilatadores (prostaglandina E2 e prostaciclina) e de substâncias promotoras da trombólise (ativador do plasminogênio), não há testes clínicos para avaliar essas anormalidades. (3) O papel das infecções e de outros distúrbios inflamatórios locais na gênese do SUA não está bem definido (e às vezes é confundido pela presença normal de células inflamatórias no endométrio). Além do mais, a avaliação retrospectiva de mulheres com endometrite crônica não conseguiu demonstrar uma relação consistente entre o diagnóstico histopatológico e a presença de SUA. (5) Assim, o diagnóstico de distúrbio primário do endométrio deve ser considerado apenas após serem excluídas outras causas.

CAUSAS IATROGÊNICAS

A contracepção hormonal é a causa mais comum de sangramento uterino iatrogênico (sangramento de escape). Outras tratamento capazes de provocar SUA são antipsicóticos, terapia hormonal, tamoxifeno, antidepressivos tricíclicos, dispositivos intrauterinos de cobre ou SIU-LNG, medicamentos que causam hiperprolactinemia (por exemplo, inibidores da recaptação de serotonina e outros antidepressivos, antieméticos, anti-hipertensivos, opioides) etc. O uso de anticoagulantes, mesmo sendo uma causa iatrogênica, em geral é avaliado e manejado dentro das coagulopatias.⁽³⁾

OUTRAS CAUSAS (NÃO CLASSIFICADAS)

Essa categoria engloba condições raras e não compreendidas completamente, como malformações arteriovenosas (com padrões variáveis de sangramento) e defeitos na cicatriz de cesariana (causando *spotting* pós-menstrual quando o sangue fica coletado no nicho da cicatriz).⁽¹⁾

AVALIAÇÃO E MANEJO

Em mulheres na idade reprodutiva, um evento isolado de sangramento que não resulta em instabilidade hemodinâmica e que ocorre entre ciclos menstruais normais geralmente não requer investigação. Por outro lado, qualquer episódio de sangramento na pós-menopausa é considerado anormal e necessita ser avaliado. Da mesma forma, sangramentos anormais que causam instabilidade hemodinâmica, que ocorrem repetidamente fora do padrão ou que causam transtornos significativos às atividades diárias da paciente merecem investigação adicional. (1) No SUA, o diagnóstico etiológico direciona a terapêutica e está diretamente associado ao sucesso do tratamento. (6) Entretanto, em situações de sangramento agudo e intenso, o tratamento pode ser instituído para estancar o sangramento agudo e depois pode-se proceder à investigação. Apesar de o útero ser frequentemente a fonte do sangramento anormal, qualquer parte do trato genital feminino (vulva, vagina) pode ter sangramento exteriorizado via vaginal, e é necessário fazer o diagnóstico diferencial. Muitas vezes, o exame físico inicial pode revelar lesões vulvares ou cervicais, já orientando a terapêutica específica. A anamnese focada no padrão de sangramento, no uso de medicações e na associação de outras características, sinais e sintomas pode orientar a investigação, levando às etiologias mais prováveis (Quadro 2).⁽⁴⁾ A abordagem da paciente com SUA inclui a avaliação de instabilidade hemodinâmica e anemia, a identificação da fonte do sangramento e a exclusão de gravidez. Inicialmente, já é importante determinar se se trata de sangramento agudo ou não agudo. A figura 1 sintetiza as principais avaliações, etiologias e tratamentos propostos.

SANGRAMENTO UTERINO AGUDO

Quando há perda sanguínea aguda e acentuada, com a paciente anêmica e hipovolêmica, hipotensa, taquicárdica ou com hipotensão ortostática, o primeiro passo é o restabelecimento do equilíbrio hemodinâmico, com o emprego de cristaloides e, eventualmente, o uso de vasopressores e hemocomponentes. Antes mesmo de se determinar a etiologia, empregam-se medidas para estancar o sangramento.

Quadro 2. Diagnóstico diferencial do sangramento uterino anormal em mulheres não grávidas em idade reprodutiva

	•	
PADRÃO DO SANGRAMENTO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASSOCIADAS	ETIOLOGIAS A CONSIDERAR
Menstruações regulares, intensas ou prolongadas	Útero aumentado no exame físico, com ou sem massas palpáveis	Leiomiomas
	Dismenorreia Útero aumentado e amolecido no exame físico	Adenomiose
	História familiar de discrasia sanguínea Sintomas de diátese hemorrágica Terapia anticoagulante	Coagulopatias
	Fatores de risco para neoplasia uterina	Carcinoma de endométrio, sarcoma uterino
Menstruações regulares com sangramento intermenstrual		Pólipo endometrial
	Fatores de risco para neoplasia uterina	Carcinoma de endométrio, sarcoma uterino
	História recente de procedimento cervical ou uterino, ou parto/cesariana, especialmente se com infecção	Endometrite crônica
Sangramento irregular, mais ou menos frequente que menstruações normais, com volume e duração variáveis		Disfunção ovulatória
	Hirsutismo, acne, obesidade	Síndrome dos ovários policísticos
	Galactorreia	Hiperprolactinemia
	Perda ou ganho de peso recentes Intolerância ao frio ou calor História familiar de tireoideopatia	Tireoideopatia
	Fatores de risco para neoplasia uterina	Carcinoma de endométrio, sarcoma uterino

Fonte: Adaptado de Kaunitz AM. Abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age patients: Evaluation and approach to diagnosis. In: Chakrabarti A, editor. UpToDate [cited 2021 Nov 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-age-patients-evaluation-and-approach-to-diagnosis#!.⁴⁰

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

O uso de altas doses de estrogênio endovenoso (EV) causa rápido crescimento do endométrio, estimula a contração das artérias uterinas e promove a agregação plaquetária e a coagulação. Sugere-se o uso de estrogênio conjugado EV 25 mg a cada quatro a seis horas pelas primeiras 24 horas, seguido de uma combinação de estrogênio e progestagênio nos dias seguintes. (1,6,7)

Os contraceptivos orais combinados (COCs), mais largamente disponíveis em nosso meio, também podem ser utilizados para tratar SUA agudo. Indica-se um COC com 35 mcg de etinilestradiol (ou outra combinação de pílulas para atingir essa dose) três vezes ao dia, por sete dias. Entretanto, ambos os tratamentos com estrogênios (oral ou EV) devem ser evitados em pacientes com alto risco de tromboembolismo.

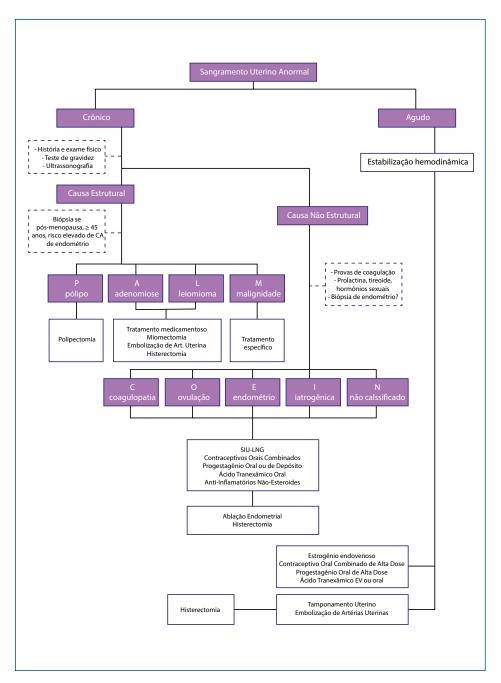


Figura 1. Avaliação, etiologia e manejo do SUA

Outra alternativa é o uso de múltiplas doses de progestagênios, especialmente nos casos em que há contraindicação aos estrogênios. Pode-se utilizar acetato de medroxiprogesterona (AMP) 20 mg três vezes ao dia, noretisterona 5 mg três vezes ao dia ou outro progestagênio de alta dose, durante sete dias, seguidos de uma dose ao dia por três semanas.^(1,6)

Outra opção sugerida na literatura é o uso de um agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) associado a um inibidor da aromatase ou antagonista do GnRh. (6)

Todas essas opções hormonais, após uma dose de ataque mais elevada e uma dose de manutenção menor por uma semana ou período de um ciclo menstrual, em geral, podem ser mantidas enquanto se procede à investigação etiológica.

Além das alternativas hormonais, pode-se utilizar o ácido tranexâmico para manejar o sangramento agudo. O ácido tranexâmico é utilizado na dose de 10 mg/kg de peso EV a cada oito horas (mais eficaz) ou de 20 a 25 mg/kg via oral (VO) a cada oito horas. O uso do antifibrinolítico pode reduzir em até 50% o sangramento. Deve-se ter cautela também em pacientes com alto risco de tromboembolismo. (1)

MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Em algumas situações de emergência, em que a instabilidade hemodinâmica persiste apesar do tratamento medicamentoso instituído, é preciso lançar mão de procedimentos mecânicos ou cirúrgicos. Uma alternativa é tentar tamponar o útero inserindo nele um cateter de Foley e enchendo o balonete com 10 a 30 mL de soro fisiológico ou água destilada. Às vezes é necessário realizar curetagem uterina para estancar o sangramento. Caso o sangramento severo persista, deve-se considerar a embolização de artérias uterinas ou mesmo a histerectomia, a depender do desejo reprodutivo e da gravidade do sangramento agudo.

SANGRAMENTO UTERINO NÃO AGUDO

Para pacientes com sangramento uterino não agudo, o objetivo é prosseguir a investigação diagnóstica e instituir o manejo dirigido à causa. O exame complementar que mais dados fornece para a condução dos casos de SUA é a ultrassonografia (US) da região pélvica, com ótima sensibilidade (96%), mas baixa especificidade (14%) para anormalidades uterinas. Embora não muito difundida em nosso meio, a sono-histerossonografia com infusão salina pode revelar melhor as patologias intracavi-

tárias (como pólipos e miomas). Habitualmente, quando se detecta alguma anormalidade na US, indica-se o prosseguimento da investigação com histeroscopia, que é um exame com melhor especificidade e que ainda permite a avaliação histopatológica. A avaliação histopatológica (biópsia de endométrio) é sempre indicada nas pacientes pós-menopáusicas, nas com 45 anos ou mais, naquelas com risco elevado de carcinoma endometrial, conforme fatores de risco (índice de massa corporal ≥ 30, disfunção ovulatória crônica, uso de estrogênio sem oposição de progestagênio, síndrome de Lynch, síndrome de Cowden ou dos hamartomas múltiplos, ou múltiplos fatores de risco menores para neoplasia endometrial) e em pacientes nas quais o tratamento medicamentoso não surtiu efeito. Nas pacientes com suspeita de coagulopatia, devem-se avaliar contagem de plaguetas, fibrinogênio plasmático, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado. Por vezes, é preciso seguir a investigação com pesquisa de fator de Von Willebrand e testes de agregação plaguetária, bem como com pesquisa de hemofilias – especialmente em pacientes com relato de equimoses ou de sangramento fácil e naquelas com história familiar sugestiva. As pacientes em uso de anticoagulantes (cumarínicos, heparinas, anticoagulantes orais diretos) devem ter seu esquema terapêutico otimizado. Quando há suspeita de causa infecciosa, realizam-se testes para gonococo, clamídia e tricomoníase. E, quando há suspeita de causas hormonais, é fundamental avaliar prolactina, provas de tireoide, gonadotrofinas e androgênios, bem como outras formas de diagnosticar anovulação crônica ou SOP. Em linhas gerais, o manejo é diferente para etiologias estruturais e não estruturais.

CAUSAS ESTRUTURAIS

As causas agrupadas na primeira parte ("PALM") do acrônimo PALM-COEIN são tratadas, em sua maioria, por meio do tratamento dirigido à patologia estrutural. A hiperplasia de endométrio e as neoplasias uterinas têm seu tratamento específico, fugindo do escopo desta revisão. Pólipos endometriais causadores de SUA devem ser removidos cirurgicamente. Miomas uterinos associados a sangramento podem ser tratados inicialmente com métodos farmacológicos (os mesmos utilizados para tratamento de patologias não estruturais, expostos mais adiante). Não havendo resposta ao tratamento clínico, a abordagem cirúrgica deve ser considerada. Os miomas submucosos podem ser removidos, geralmente, por histeroscopia; nos casos com grande componente intramural, deve-se associar a laparoscopia ou laparotomia. Miomas maiores podem exigir a ressecção histeroscópica em dois tempos. Miomas intramurais podem ser excisados por via laparoscópica ou laparotômica. A depender do tamanho,

pode-se indicar o uso de análogos de GnRH para a redução do volume do mioma e, posteriormente, proceder à miomectomia. Outra alternativa é a embolização das artérias uterinas para cessar o fluxo das artérias nutrizes dos miomas; entretanto, não há estudos suficientes para determinar se a fertilidade é adequadamente preservada. A histerectomia é uma opção para pacientes sem desejo reprodutivo. No caso da adenomiose, pode-se tentar controlar o sangramento e a dismenorreia com os métodos farmacológicos utilizados nas causas não estruturais (COC, progestagênios etc.). A embolização de artérias uterinas pode ser proposta para casos de adenomiose severa, com redução de até 83% nos sintomas.⁽⁸⁾ A adenomiose também é muitas vezes tratada, em caráter definitivo, por meio de histerectomia.

CAUSAS NÃO ESTRUTURAIS

As causas agrupadas na segunda parte ("COEIN") do acrônimo PALM-COEIN, as chamadas "não estruturais", e também algumas causas estruturais de SUA têm o foco do tratamento no controle satisfatório do sangramento, independentemente da etiologia.

SIU-LNG

O levonorgestrel liberado continuamente (20 mcg/d) pelo SIU-LNG é a medida mais efetiva para prevenir o sangramento menstrual intenso, levando a uma redução de 71% a 95% na perda sanguínea ao promover atrofia endometrial. É associado a uma baixa incidência de eventos adversos, o principal deles sendo o sangramento inesperado, o qual é mais frequente nos primeiros meses de uso. Uma alta taxa de satisfação e de melhora na qualidade de vida é relatada pelas usuárias (semelhante à histerectomia e à ablação endometrial), com a grande vantagem de preservar a fertilidade. (1,6)

OUTROS PROGESTAGÊNIOS SISTÊMICOS ISOLADOS

Os progestagênios promovem atrofia endometrial e têm ação anti-inflamatória, mas não se conhece completamente como reduzem o sangramento uterino. Podem ser indicados para a maioria das mulheres, especialmente aquelas com contraindicação ao uso de estrógenos. Os progestagênios orais de uso contínuo são efetivos no tratamento do SUA, reduzindo em até 87% o sangramento e promovendo amenorreia em um grande percentual de mulheres (10%-15%).⁽⁹⁾ Podem ser indicados tanto para mulheres

anovulatórias como para mulheres ovulatórias com sangramento de causa endometrial. Pode ser utilizado AMP (2,5 a 10 mg/d), noretisterona (2,5 a 5 mg/d), noretindrona (2,5 a 5 mg/d), acetato de megesterol (200 a 400 mg/d) ou progesterona micronizada (200 a 400 mg/d), em uso contínuo, ou do dia 5 ao dia 26 do ciclo menstrual. Uma alternativa – controversa e não tão eficaz – é o uso de progestagênios de forma cíclica (por 12 a 14 dias ao mês). Todos os outros tratamentos medicamentosos são superiores em reduzir o sangramento anormal. Pode ser uma opção para pacientes com disfunção ovulatória que não possuem outras opcões hormonais, por "mimetizar" a fase lútea do ciclo menstrual. Podem-se utilizar didrogesterona 10 mg/d, AMP oral 10 mg/d e progesterona micronizada vaginal 100 mg/d do dia 17 ao dia 27 do ciclo menstrual. O AMP injetável de depósito (150 mg intramuscular a cada três meses) pode promover amenorreia em até 24% das mulheres, sendo uma opção para mulheres com sangramento aumentado. Entretanto, não há evidências conclusivas sobre o uso de progestagênio injetável no SUA. Da mesma forma, não há estudos suficientes para indicar o implante de etonogestrel para manejar SUA, embora promova amenorreia em 20% das usuárias. (6) Todas as mulheres tratadas com progestagênio isolado são sujeitas à presença de sangramento irregular, principalmente nos três primeiros meses de uso. Eventualmente, a dificuldade de manejo dessa queixa leva à troca do método.

COMBINAÇÕES DE ESTROGÊNIO E PROGESTERONA

Os COCs são capazes de reduzir em 35% a 69% o sangramento menstrual. São uma opção terapêutica largamente disponível e eficaz para a maioria dos casos de SUA sem alteração estrutural. As formulações monofásicas contendo 30 a 35 mcg de etinilestradiol são as mais estudadas, mas as mais diversas apresentações de COCs são efetivas. (1,6) Uma formulação quadrifásica contendo dienogeste com valerato de estradiol (de 10 a 30 mcg/d) mostrou redução do volume menstrual, sendo uma alternativa. (9,10) A literatura indica que os regimes contínuos ou com o menor intervalo sem hormônios são mais eficazes para reduzir sangramento. (11) Outras rotas (adesivo transdérmico, anel vaginal) são provavelmente tão efetivas quando as opções orais, podendo ser superiores quando há indicação de evitar o metabolismo de primeira passagem. Mulheres com desejo imediato de engravidar não são candidatas ao tratamento com contraceptivos hormonais combinados, uma vez que eles promovem anovulação. Vale ressaltar que muitas pacientes têm contraindicação ao uso de estrogênios, devendo sua utilização respeitar os critérios de elegibilidade da Organização Mundial de Saúde.

TRATAMENTOS NÃO HORMONAIS

O ácido tranexâmico é o antifibrinolítico mais frequentemente prescrito, associado a uma redução de 26% a 54% na quantidade de sangramento. É utilizado em doses que variam de 1 a 1,5 g, três a quatro vezes ao dia, por cerca de três a cinco dias, quando a paciente apresenta sangramento. Pode ser utilizado por mulheres com intenção de gestar, mas não por mulheres com risco aumentado de tromboembolismo. Os anti-inflamatórios não esteroides podem ser usados isoladamente ou como terapia adjuvante de algum tratamento hormonal, reduzindo de 10% a 52% a quantidade de sangramento. As medicações mais estudadas são ácido mefenâmico (500 mg VO três vezes ao dia) e naproxeno (500 mg VO duas vezes ao dia), enquanto houver sangramento. Podem ser utilizados por quem está tentando engravidar, mas devem ser evitados por pacientes com coagulopatias.

TRATAMENTOS CIRÚRGICOS

A ablação endometrial é uma alternativa menos invasiva que a histerectomia para pacientes com SUA sem lesão estrutural. Por meio de uma série de métodos (*laser*, balão térmico, vaporização, crioablação, radiofrequência bipolar, micro-ondas), procura-se destruir a camada basal do endométrio, impedindo sua regeneração. Obviamente, é uma opção somente para quem não deseja mais gestar. A taxa de amenorreia é de 40% a 50% em um ano, com bons resultados em úteros com histerometria inferior a 10 cm.⁽⁶⁾ A ablação está associada a menor tempo cirúrgico, menor tempo de recuperação, menos custos e menor taxa de complicações que a histerectomia, mas, muitas vezes, a reabordagem cirúrgica é necessária. A histerectomia é um tratamento de exceção para o SUA de causa estrutural, sendo reservado a pacientes sem desejo reprodutivo e sem sucesso no manejo medicamentoso. Entretanto, é o tratamento definitivo e mais eficaz, por isso atinge altos índices de satisfação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de ser uma condição bastante comum e de causar significativa piora na qualidade de vida da mulher, o SUA pode ser avaliado adequadamente e de forma sistemática. De acordo com a etiologia, o SUA pode ser tratado efetivamente por medidas farmacológicas e cirúrgicas bastante eficazes, a depender da idade, do desejo reprodutivo e de outras condições associadas.

REFERÊNCIAS

- **1.** Wouk N, Helton M. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. Am Fam Physician. 2019;99(7):435-43.
- **2.** Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. Abnormal uterine bleeding in reproductive-age patients: FIGO System 1 terminology and symptoms and System 2 PALM-COEIN etiology classification. In: Chakrabarti A, editor. UpToDate; 2021. [cited 2021 Nov 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-reproductive-age-patients-figo-system-1-terminology-and-symptoms-and-system-2-palm-coein-etiology-classification#!
- **3.** 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.
- **4.** Kaunitz AM. Abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age patients: Evaluation and approach to diagnosis. In: Chakrabarti A, editor. UpToDate [cited 2021 Nov 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-age-patients-evaluation-and-approach-to-diagnosis#!
- **5.** Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. J Reprod Med. 2009;54(6):373-7.
- **6.** Benetti-Pinto AL, Rosa e Silva A, Yela DA, Soares Junior JM. Sangramento uterino anormal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2017. p. 9-30; (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, 7).
- **7.** Machado LV. Sangramento uterino disfuncional. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2001;45(4):375-82.
- **8.** de Bruijn AM, Smink M, Lohle PN, Huirne JA, Twisk JW, Wong C, et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. J Vasc Interv Radiol. 2017;28(12):1629-1642.e1.
- **9.** Irvine G, Campbell-Brown M, Lumsden M, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and

norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(6):592-8.

- **10.** Rafie S, Borgelt L, Koepf ER, Temple-Cooper ME, Lehman KJ. Novel oral contraceptive for heavy menstrual bleeding: estradiol valerate and dienogest. Int J Womens Health. 2013;5:313-21.
- **11.** Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. Contraception. 2009;79(5):350-5.

CAPÍTULO 6

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NA PERIMENOPAUSA

Paulo Francisco Ramos Margarido¹ Cristiano Caetano Salazar²

¹Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Hospital Moinho de Ventos, Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar:

Margarido PF, Salazar CC. Sangramento uterino anormal na perimenopausa. . São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap. 6; p. 85-100. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 4 /Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

A ocorrência de sangramento uterino anormal é muito comum na perimenopausa, representando 70% das queixas ginecológicas nesse período. Além das alterações hormonais próprias da perimenopausa, as mulheres nessa fase também se encontram expostas às causas de sangramento constantes da classificação PALM-COEIN proposta pela FIGO em 2011. Uma série de mecanismos fisiopatológicos determina a ocorrência de sangramento anormal consequente à anovulação da perimenopausa. A avaliação do sangramento anormal segue as mesmas linhas gerais aplicadas em outras fases da vida, mas com especial atenção à exclusão de patologia endometrial em mulheres com mais de 45 anos ou com fatores de risco maiores (obesidade, uso de estrogênio sem oposição progestogênica, ovários policísticos). Diferentes métodos complementam-se para avaliar o endométrio na perimenopausa. O tratamento é dirigido à causa quando se trata de patologia estrutural, ou voltado ao controle do sangramento nas causas não estruturais, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida.

Descritores

Sangramento uterino; Hemorragia uterina; Perimenopausa; Amostragem endometrial

INTRODUÇÃO

O sangramento uterino anormal (SUA) é uma condição clínica relativamente frequente, com prevalência variando entre 10% e 30% das mulheres durante a vida. (1,2) O termo SUA traduz o sangramento uterino excessivo em termos de duração, frequência ou quantidade. (1) O período perimenopausa, por sua vez, é caracterizado por alterações na frequência e duração dos ciclos menstruais, também podendo ocorrer aumento do fluxo menstrual tanto em quantidade quanto em duração. (3)

Pode-se compreender que a ocorrência de SUA no período perimenopausa é comum, com prevalência de até 70% como causa de queixa ginecológica.⁽⁴⁾ Um primeiro problema enfrentado diz respeito à definição de quando se inicia o período perimenopausa.

Foi verificado que mulheres no início do período perimenopausa apresentavam encurtamento do intervalo menstrual e redução no volume menstrual/spotting,⁽⁵⁾ e tinham ciclos com intervalos menores que 21 dias.⁽⁶⁾ Ciclos encurtados ou alongados são mais frequentemente relacionados com a anovulação.⁽⁶⁾

Foi estimada a média de idade do início da transição menopausal em 45,5 anos, com duração de cerca de 4 a 8 anos.⁽⁷⁾ Também se estimou que a duração do período de transição menopausal pode variar entre 6 e 10 anos.⁽⁸⁾

Em 2001, foram propostos estágios para o envelhecimento reprodutivo baseados em condições menstruais e alterações do hormônio folículo-estimulante (FSH). Foi determinado que o início da transição menopausal, ou o início do período perimenopausa, ocorre com o aumento da variabilidade dos intervalos entre os ciclos (>7 dias) e aumento nas concentrações de FSH. (9) Paralelamente às alterações nos intervalos menstruais, que podem determinar a ocorrência de maior número de episódios menstruais, observam-se também alterações na duração e no volume menstrual. Mulheres com idade próxima à menopausa apresentam mais frequentemente volume menstrual aumentado, com perdas médias de 133 mL (percentil 90), em comparação com mulheres entre 30-45 anos (86-88 mL). (10) Certamente, as condições aqui propostas atendem à média das mulheres caucasianas, podendo haver variações de acordo com questões étnicas, condições clínicas, uso de medicações etc.

No período perimenopausa, há maior chance de ocorrer SUA, seja pelas próprias condições do envelhecimento ovariano determinando alterações menstruais, seja pela maior ocorrência de ciclos anovulatórios. Além das alterações hormonais próprias do período perimenopausa, as mulheres nessa fase da vida também se encontram expostas às causas de sangramento constantes da classificação PALM-COEIN, proposta pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) em 2011.⁽¹⁾

FISIOPATOLOGIA DO SANGRAMENTO AUMENTADO NA PERIMENOPAUSA

ANOVULAÇÃO

A progressiva perda folicular ovariana que ocorre desde a vida intrauterina da mulher é a causa para a ocorrência da menopausa, ao lado das alterações no desenvolvimento folicular, evidenciadas com o envelhecimento ovariano.⁽¹¹⁾

Ao lado dos eventos foliculares, alterações hormonais são observadas durante o processo de transição menopausal. É verificado aumento progressivo nos níveis de FSH, inicialmente de modo intermitente no período precoce da perimenopausa, sendo mais sustentada essa elevação no período mais tardio, quando se observa espaçamento do intervalo entre os ciclos por mais de 60 dias. (12) Paralelamente a essa alteração nos níveis de FSH, verifica-se redução dos níveis de inibina B e hormônio antimulleriano, reflexo da constante redução no número de folículos e da secreção variável de estradiol (E₂). (12)

A secreção de $\rm E_2$ torna-se flutuante e persiste até um ano após a menopausa, período em que já não se observa mais a produção de progesterona. Essas condições acompanham o aumento no número de ciclos anovulatórios durante a progressão do período perimenopausa. $^{(13)}$

O sangramento uterino aumentado é verificado mais comumente em mulheres em idade próxima à da menopausa, com perdas menstruais de 133 mL em mulheres aos 50 anos, enquanto mulheres entre 30-45 anos têm volume de perda de 86-88 mL. (10,14,15) Estudos sugerem que as perdas menstruais podem chegar a 200 mL por período menstrual em mulheres na fase tardia da transição menopausal, (15) quando os períodos anovulatórios se tornam mais frequentes. Vários são os fatores que podem influenciar no padrão de sangramento menstrual nesse período, tais como etnia, peso corporal, doenças crônicas e tabagismo. (16)

A compreensão do mecanismo de sangramento associado à anovulação passa primeiro pelo entendimento do processo menstrual normal.

O endométrio humano está sob o controle dos esteroides sexuais ovarianos, principalmente do estrogênio e da progesterona. Após a descamação endometrial durante a menstruação, o aumento dos níveis de estrogênio leva ao crescimento das células epiteliais, estromais e vasculares que restaram na camada basal do endométrio. O estrogênio age por meio de seus receptores celulares (REs), promovendo a autorregulação positiva de seus receptores, bem como o aumento dos receptores de progesterona (RPs) e de androgênio (RAs), levando a proliferação dos três tipos celulares e consequente regeneração da camada funcional. (17)

Com a ovulação, o aumento nos níveis de progesterona promove diferenciação nas células endometriais, durante a fase de endométrio secretor. Além disso, a progesterona age, por meio dos RPs, inibindo a expressão dos REs e RAs, promovendo redução da atividade mitótica induzida pelo estrogênio. Durante a fase secretora endometrial. as arteríolas espiraladas da camada funcional do endométrio crescem e desenvolvem a camada muscular. (18) Esse desenvolvimento final das arteríolas é essencial para a adequada vasomotilidade e o efetivo controle do sangramento menstrual

A queda dos níveis de progesterona ao final da fase lútea, na ausência de concepção, é considerada o mecanismo que deflagra o processo menstrual. A redução progressiva das concentrações de progesterona leva ao encolhimento da camada funcional e ao fenômeno de vasoconstrição das arteríolas espiraladas. A hipoxemia relativa decorrente desse processo induz o influxo de células inflamatórias e imunes para o endométrio, as quais dão início ao processo da cascata inflamatória e consequente liberação de citocinas, prostaglandinas (PGs) e metaloproteinases, estas últimas dirigidas contra a matriz extracelular da camada funcional do endométrio. (19,20)

A liberação de enzimas e citocinas causa lesão vascular, necessária durante a descamação da camada funcional, desencadeando a ativação do processo de hemostasia. O processo de descamação endometrial dura habitualmente 1-2 dias, e durante o restante do período de sangramento menstrual ocorrem os fenômenos de reparo endometrial.⁽²¹⁾ O sistema hemostático age por meio do complexo sistema balanceado entre coagulação-anticoagulação e fibrinólise-antifibrinólise, e pode-se compreender que o adequado funcionamento do sistema hemostático é determinante no controle do sangramento menstrual.⁽²²⁾

Verificou-se que há aumento no gradiente de pressão de contração miometrial no período menstrual, passando de valores abaixo de 30 mmHg para valores até 200 mmHg, compatíveis com contrações do trabalho de parto. Esse aumento de gradiente é provavelmente induzido pela produção de PGE₂ e PGF₂ e parece atuar

no sentido de esvaziar o útero e promover contração extrínseca e intrínseca sobre os vasos miometriais e basais do miométrio. (23,24)

A partir da vasoconstrição dos vasos endometriais, o mecanismo de interrupção do sangramento menstrual se dá, principalmente, pela ativação do sistema hemostático.

A lesão endotelial, iniciada com o processo de descamação endometrial, deflagra o fenômeno de agregação plaquetária. A agregação plaquetária pode ocorrer diretamente pela exposição do colágeno do subendotélio, o qual depende da ligação plaquetária mediada pelo fator de von Willebrand (FvW), mas também pelo fator tecidual (FT), uma via mais rápida. Ambas as vias convergem para a formação de trombina na superfície plaquetária, levando à produção de fibrina, e para a produção de adenosina difosfato (ADP) e tromboxano A2 (TXA₂), as quais promovem o recrutamento de mais plaquetas. Plaquetas recrutadas são ativadas e se ligam por meio da fibrina, formando o tampão plaquetário primário, o primeiro mecanismo físico de contenção do sangramento vascular endometrial.⁽²⁵⁾

Em uma segunda fase, após a ativação plaquetária e a formação do tampão plaquetário, ocorre, na superfície das plaquetas, o desencadeamento de um complexo de ativação enzimática em cascata, denominado cascata de coagulação e que objetiva à formação de mais fibrina para transformar o tampão plaquetário em um coágulo estável. A via de ativação da trombina pode ocorrer de duas maneiras. A mais rápida ocorre pela chamada via extrínseca e se inicia com a ligação do FT ao fator VIIa e, em poucos passos enzimáticos, determina a transformação de protrombina em trombina. A via intrínseca da coagulação tem a função de potencializar e manter a formação de trombina e se dá por uma via mais lenta e com várias ativações enzimáticas. (26)

A presença de inibidores dos fatores de coagulação é importante para que o coágulo em formação não tenha crescimento descontrolado. O fenômeno principal da cascata de coagulação é a geração de trombina, e sua inibição é essencial no processo de controle de crescimento do coágulo. Inicialmente esse controle ocorre pela produção do TFPI (*tissue fator pathway inhibitor*) pelas células endoteliais, o qual inibe a via do FT na formação de trombina. Também conta com a participação da antitrombina, um potente inibidor de vários fatores de coagulação e amplificado pela heparina, bem como com a participação das proteínas C e S no processo de inibição das vias de formação de trombina. (26)

Pode-se compreender a importância da presença de progesterona, por exemplo, pelo fato de o FT ter sua expressão endometrial aumentada durante a fase

lútea, sugerindo o adequado preparo do tecido endometrial para o evento do sangramento menstrual. (27)

Ao lado do sistema de anticoagulação, composto principalmente por antitrombina, proteínas C e S, ocorre a ativação do sistema fibrinolítico. Esse sistema de controle da coagulação tem sua atividade baseada na ação do plasminogênio, uma pró-enzima produzida pelo fígado e transformada em sua forma ativa, a plasmina, pelo t-PA (*tissue-plasminogen activator*). É essa enzima que degrada a fibrina formada, contribuindo para a dissolução do coágulo e também impedindo seu crescimento desmedido. (28,29)

Foi verificado que sinais da presença de coágulo estão presentes nas primeiras 20 horas de descamação endometrial, praticamente desaparecendo após esse período. (30)

Por fim, a elevação das concentrações de estrogênio durante o período menstrual promove a reepitelização do endométrio e a finalização do sangramento. (17)

Pode-se compreender que o processo que leva à descamação endometrial completa e coordenada e ao controle efetivo do sangramento menstrual é dependente de endométrio que tenha sofrido a adequada preparação na fase proliferativa, seguida de diferenciação na fase secretora. Dessa maneira, o endométrio sofre a ação estrogênica induzindo a proliferação celular, inclusive agindo na produção local de fatores angiogênicos, como o VEGF1 (vascular endotelial growth fator-1), (31) logo ao início do ciclo, ainda durante o período menstrual, e deve ter sua continuidade de desenvolvimento induzida pela progesterona.

Somente na condição de um ciclo estro-progestogênico balanceado o endométrio terá seus mecanismos de controle menstrual adequadamente ativos. A ausência da progesterona em ciclos anovulatórios, próprios do período perimenopausa, implicam as seguintes condições:

- Vasos da camada funcional com sua muscular mal desenvolvidos, e, portanto, menos suscetíveis à ação vasoconstritora das PGs;
- Ausência do processo inicial de vasoconstrição verificado com a queda dos níveis de progesterona e, consequentemente, ausência de migração leucocitária e células inflamatórias;
- Clivagem inadequada da camada funcional, favorecendo que restem ilhotas de endométrio não descamado;
- Como não há lesão enzimática dos vasos, não há adequada ativação do sistema hemostático.

Essas condições, conjuntamente, resultam em descamação e reepitelização endometrial incompleta, favorecendo o sangramento uterino aumentado pela perda dos mecanismos de reparo endometrial nos ciclos anovulatórios.

Também seguem como causa do SUA na perimenopausa as causas que compõem o acrônimo PALM-COEIN, exceto pela causa ovulatória, já descrita anteriormente.

PÓLIPOS

Podem ser definidos como tecidos hipertróficos da cavidade endometrial com crescimento anormal. Constituem-se habitualmente por crescimento monoclonal do estroma endometrial, podendo conter componentes glandulares não neoplásicos. Podem ser simples ou múltiplos e têm maior incidência na quinta década de vida. Acima de 2% dos pólipos podem ter potencial de malignidade para mulheres na pré-menopausa, e a presença de sangramentos irregulares aumenta essa chance. Não se sabe o exato mecanismo pelos quais os pólipos causam SUA. Microvasculatura anormal com parede muscular espessada é um achado histopatológico em pólipos.

ADENOMIOSE

Adenomiose é uma condição relativamente comum às mulheres, podendo ser caracterizada como a presença de glândulas e estroma endometrial em meio ao miométrio, geralmente circundada por miométrio hipertrófico.⁽³⁵⁾

Um estudo avaliou a presença de adenomiose em espécimes de histerectomia e observou a prevalência de 20,9% em mulheres sintomáticas, sendo mais comum nas fases tardias da vida reprodutiva. (36) Os sintomas mais comuns são o SUA, a dismenorreia e a dispareunia na presença de útero aumentado e amolecido. (35,36)

O mecanismo pelo qual a adenomiose causa SUA ainda é incerto. Acredita-se que o tecido adenomiótico, juntamente com a hipertrofia miometrial, possa causar debilidade da capacidade contrátil do miométrio, favorecendo o SUA. (18,37)

LEIOMIOMA

Leiomiomas são tumores benignos do miométrio, podendo ser único ou múltiplos e derivados de linhagem monoclonal de células miometriais. São os tumores mais comuns das mulheres em idade reprodutiva, tendo seu pico de prevalência na quinta década de vida. Podem ser encontrados em até 70% das mulheres em idade reprodutiva, mas somente um terço deles são sintomáticos. (18,22)

São frequentemente associados com SUA. A fisiopatologia do sangramento aumentado ainda não é completamente esclarecida. Várias teorias têm sido propostas para o aumento do sangramento, entre elas aumento da superfície endometrial, aumento da vascularização local, deficiência de contratilidade miometrial, ulceração da superfície endometrial e congestão vascular por compressão do plexo venoso. Acredita-se que a localização do mioma tenha relação com o sangramento, uma vez que os miomas submucosos têm maior relação com o SUA. Não há relação direta entre o sintoma e o volume do tumor. (38,39)

MALIGNIDADE/HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

A progesterona é o esteroide sexual que limita a atividade proliferativa endometrial induzida pelo estrogênio. Qualquer perda no balanço endometrial estro-progestogênico que leve à predominância estrogênica pode implicar o excessivo desenvolvimento endometrial, com aumento na chance de ocorrência de hiperplasia do endométrio e câncer endometrial.⁽¹⁷⁾

A predominância estrogênica sem antagonização pela progesterona pode ser observada em ciclos anovulatórios ou mesmo naqueles ovulatórios em mulheres na perimenopausa, sendo causa comum de hiperplasia endometrial. Se presente atipia, há risco de 30% de evolução para câncer.⁽¹⁸⁾

O carcinoma de endométrio é o tumor maligno mais comum em países desenvolvidos e é categorizado em dois tipos. O carcinoma do tipo 1 é de linhagem endometrioide e induzido por estímulo estrogênico, sendo resultado da evolução da hiperplasia endometrial atípica. O carcinoma tipo 2 se origina de endométrios atróficos, não é hormônio-dependentes e inclui os carcinomas uterinos serosos e de células claras. A maioria das mulheres que se apresentam com carcinoma endometrial são menopausadas, sendo ele raramente causa de SUA.^(17,18)

A fisiopatologia do sangramento, tanto na hiperplasia endometrial quanto no câncer endometrial, não é completamente esclarecida, mas acredita-se que tenha relação com vasculatura profusa e mal desenvolvida localmente. (18,38)

COAGULOPATIAS

A cessação do sangramento menstrual, conforme explicado anteriormente, é altamente dependente de sistema hemostático funcionante. O processo de hemostasia endometrial inicia-se com a agregação plaquetária e a formação do tampão plaquetário. Esse evento inicia-se pela ligação com fatores endoteliais e subendoteliais (FT e FvW, respecti-

vamente). A formação de trombina e, consequentemente, de fibrina traz estrutura para o coágulo, contribuindo para o selamento da luz do vaso e a cessação do sangramento. A formação do coágulo é parcialmente contida pelo sistema anti-hemostático endógeno (antitrombina, proteínas C e S), e a dissolução do coágulo no endométrio reepitelizado é feita pela fibrinólise. Em teoria, qualquer deficiência do sistema hemostático pode se manifestar como SUA, mas o grupo das disfunções plaquetárias, no qual se incluem a doença de von Willebrand, a síndrome de Bernard-Soulier, a trombastenia de Glanzmann, entre outras, destaca-se como importante causa de aumento do fluxo menstrual.

CAUSAS ENDOMETRIAIS

O processo de descamação endometrial e sua recuperação ainda não é completamente conhecido. A recuperação da camada funcional do endométrio é dependente de camada basal saudável. Alterações nas células endometriais da camada basal podem favorecer o crescimento irregular da camada funcional. De maneira semelhante, a angiogênese da camada funcional é dependente da integridade da camada basal. A regulação equivocada na expressão de fatores vasculares pode levar ao desenvolvimento de vasos endometriais anormais, da mesma forma que a expressão de fatores hemostáticos locais pode ser irregular, levando a um sistema hemostático localmente incompetente. (18,37,38)

CAUSAS IATROGÊNICAS

O uso de anticoncepcional, principalmente aqueles apenas com progestogênio, pode ser causa de sangramento irregular. Também medicações com ação no eixo hipotálamo-hipofisário, com potencial para o desenvolvimento de ciclos anovulatórios, e drogas que interferem no sistema hemostático podem estar relacionadas ao SUA.⁽⁴⁰⁾

CAUSAS NÃO CLASSIFICADAS

O sistema PALM-COEIN⁽¹⁾ criou essa categoria para causas raras ou entidades patológicas futuras que possam vir a ser implicadas no sangramento uterino aumentado. Constam desse grupo causas como a endometrite crônica, malformações arteriovenosas e a doença de Gaucher, uma alteração do depósito glicolipídico.^(1,18)

AVALIAÇÃO DA PACIENTE COM SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NA PERIMENOPAUSA

Na perimenopausa, entretanto, é interessante focar em detalhes da história como o uso de medicações e outras substâncias que interferem na coagulação (como ginseng, gingko

biloba), contraceptivos orais e terapia hormonal, anti-inflamatórios não esteroides, heparinas e anticoagulantes – mais comuns em mulheres nessa faixa etária. O exame físico e os exames de imagem devem descartar causas vaginais para o sangramento, bem como detectar massas pélvicas, alterações de tireoide etc. O índice de massa corporal precisa ser avaliado, uma vez que a obesidade está relacionada a hiperplasia endometrial. Os exames laboratoriais devem incluir hemograma, avaliação de ferro e hormônios tireoidianos, teste de gravidez e investigação de coagulopatias quando houver suspeita. (40,41)

Uma história detalhada sobre o padrão de sangramento pode auxiliar muito no diagnóstico. Por exemplo, um sangramento menstrual aumentado cíclico sem sangramento intermenstrual dificilmente se trata de carcinoma ou hiperplasia. A causa mais comum de sangramento irregular na perimenopausa é por anovulação, geralmente não associada a anormalidades estruturais – um estudo de 443 mulheres com SUA entre 35 anos e a menopausa demonstrou que apenas 21% tinham alguma patologia estrutural. (42)

Mesmo assim, algumas mulheres com sangramento por disfunção ovulatória apresentam patologia endometrial, e a avaliação apropriada do endométrio é essencial na perimenopausa. Há inúmeros fatores de risco para patologia endometrial – muitos deles mais prevalentes na perimenopausa –, os quais devem ser levados em conta ao se decidir sobre seguir ou não a investigação endometrial (Tabela 1).

Tabela 1. Fatores de risco para câncer endometrial

FATOR DE RISCO	ESTIMATIVA DE RISCO
Idade avançada	1,4% de prevalência de câncer de endométrio entre 50-70 anos
Terapia estrogênica sem oposição progestogênica	RR = 2-10
Terapia com tamoxifeno	RR = 2
Menopausa tardia (após 55 anos)	RR = 2
Nuliparidade	RR = 2
Síndrome dos ovários policísticos/anovulação crônica	RR = 3
Obesidade	OR 1,2-1,5 para IMC 25-29,9 kg/m ² OR 1,7-2,5 para IMC 30-34,9 kg/m ² OR 2,2-4,5 para IMC 35-39,9 kg/m ² OR 3,1-7,1 para IMC ≥ 40 kg/m ²
Diabetes mellitus	RR = 2
Câncer colorretal polipoide (síndrome de Lynch)	13%-71% (risco ao longo da vida)
Síndrome de Cowden	13%-21% (risco ao longo da vida)
Menarca precoce	Não determinado
Tumor secretor de estrógeno	Não determinado
História familiar de câncer de cólon, ovário, endométrio ou mama	Não determinado

Fonte: Traduzido de Kaunitz AM. Abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age patients: Evaluation and approach to diagnosis. In: Chakrabarti A, editor. UpToDate; 2021. [cited 2021 Dec 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-age-patients-evaluation-and-approach-to-diagnosis. (42) RR - risco relativo; OR - odds ratio (razão de chances); IMC - índice de massa corporal

Segundo o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), as seguintes pacientes devem realizar avaliação endometrial para hiperplasia ou câncer endometrial:⁽⁴²⁾

Mulheres com SUA:

- Pós-menopáusicas: qualquer sangramento, a despeito do volume;
- Dos 45 anos à menopausa: em qualquer paciente se o sangramento for frequente (ciclos de menos de 21 dias), aumentado ou prolongado (por mais de oito dias). No caso de pacientes anovulatórias, avaliar também sangramento intermenstrual;
- Com menos de 45 anos: qualquer sangramento anormal em mulheres com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². Em mulheres não obesas, avaliar qualquer sangramento persistente que ocorra em alguma das seguintes situações: disfunção ovulatória crônica, exposição a estrogênio sem oposição progestogênica, falha no tratamento medicamentoso do sangramento ou alto risco para câncer endometrial;

• Alterações na citologia cervical:

- Presença de células glandulares atípicas (CGA) endometriais;
- Presença de CGA de qualquer subcategoria em pacientes ≥ 35 anos ou com fatores de risco para câncer endometrial;
- Presença de células endometriais aparentemente benignas em mulheres ≥ 40 anos com sangramento anormal ou fatores de risco para câncer endometrial.

A maneira de realizar a avaliação endometrial na mulher perimenopáusica é uma questão complexa, pois nenhum método é considerado de excelência, sendo necessário por vezes lançar mão de diferentes técnicas. Classicamente, a curetagem uterina semiótica é o procedimento mais realizado para avaliar o endométrio. Nas últimas três décadas, a biópsia endometrial às cegas ganhou popularidade e se tornou o procedimento-padrão devido à facilidade, ao baixo custo e à alta acurácia estimada nas pesquisas iniciais. Entretanto, posteriormente se verificou um índice de falso-negativos de 16% a 32%, bastante dependente da superfície endometrial ocupada pela patologia: em cânceres de endométrio ocupando mais de 50% do órgão, uma biópsia às cegas detecta até 100% dos casos, o que não ocorre quando

a patologia tem menor proporção. Isso ocorre porque uma biópsia às cegas consegue obter uma amostra média de cerca de 4% (0 a 12%) da cavidade endometrial. Assim, apesar de ser possível iniciar a avaliação endometrial por meio de biópsia às cegas, se o resultado não indica câncer ou hiperplasia endometrial, o exame é considerado insuficiente, sendo necessário seguir com a investigação – especialmente se o sangramento persistir. (41)

O principal exame de imagem para avaliação de SUA é a ultrassonografia pélvica transvaginal. Na mulher pós-menopáusica, um endométrio muito fino é indicativo de ausência de tecido significativo, tendo alto valor preditivo negativo para câncer endometrial. Na mulher perimenopáusica, entretanto, não há tantos dados disponíveis. Quando realizada com o intuito de examinar a espessura endometrial, deve ser feita logo no final do período de sangramento. Mas, apesar de importante para avaliar outras patologias estruturais, a espessura endometrial não deve ser usada para descartar patologia maligna ou pré-maligna em mulheres durante a idade reprodutiva. (41,42)

A histeroscopia é um procedimento a se considerar na avaliação endometrial, pois propicia a retirada de amostra histológica sob visualização direta. Entretanto, é um procedimento operador-dependente, com mais custos, menor disponibilidade e que necessita de mais analgesia/anestesia. (41)

O restante da propedêutica do SUA também deve ser aplicado na perimenopausa para investigação de outras causas estruturais e não estruturais.

TRATAMENTO DA PACIENTE COM SUA NA PERIMENOPAUSA

O tratamento deve ser sempre direcionado pelo diagnóstico apropriado. Quando a causa do SUA é estrutural, o tratamento específico para cada patologia é o indicado. Após a exclusão de gravidez e patologia maligna, mulheres sem anormalidades estruturais podem ser tratadas com uma série de medidas: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, progestágenos de uso contínuo ou cíclico, progestágenos de longa duração, combinações de estrogênio e progesterona, anti-inflamatórios não esteroides, antifibrinolítico etc. Os objetivos do tratamento na paciente perimenopáusica com SUA incluem a regulação dos ciclos menstruais, a minimização da perda sanguínea e a prevenção da anemia. Para muitas mulheres que não são anêmicas, o controle do sangramento é im-

portante para melhorar a qualidade de vida. Por vezes, o simples conhecimento de que se trata de um processo não patológico, parte de um período biológico de transição, é suficiente para tranquilizar a paciente, permitindo o seguimento satisfatório com uma simples conduta expectante. (41)

REFERÊNCIAS

- **1.** 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.
- **2.** Sun Y, Wang Y, Mao L, Wen J, Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study. Medicine (Baltimore). 2018;97(31):e11457.
- **3.** Papakonstantinou E, Adonakis G. Management of pre-, peri-, and post-menopausal abnormal uterine bleeding: When to perform endometrial sampling? Int J Gynaecol Obstet. 2021 Oct 20. doi: 10.1002/ijgo.13988.
- **4.** Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstet Gynecol. 2012;120(1):197–206.
- **5.** Johannes CB, Crawford SL, Longcope C, McKinlay SM. Bleeding patterns and changes in the perimenopause: a longitudinal characterization of menstrual cycles. Clin Consult Obstet Gyncecol. 1996;8:9–20.
- **6.** Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, Crawford SL, Randolph J. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. Obstet Gynecol. 2008;112(1):101–8.
- **7.** Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. Maturitas. 1981;3(3-4):249–64.
- **8.** Mansfield PK, Carey M, Anderson A, Barsom SH, Koch PB. Staging the menopausal transition: data from the TREMIN Research Program on Women's Health. Womens Health Issues. 2004;14(6):220–6.

- **9.** Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Fertil Steril. 2001;76(5):874–8.
- **10.** 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.
- **11.** Klein NA, Battaglia DE, Miller PB, Branigan EF, Giudice LC, Soules MR. Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(5):1946–51.
- **12.** Santoro N, Randolph JF Jr. Reproductive hormones and the menopause transition. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38(3):455–66.
- **13.** Metcalf MG. The approach of menopause: a New Zealand study. N Z Med J. 1988;101(841):103–6.
- **14.** Hale GE, Manconi F, Luscombe G, Fraser IS. Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition. Obstet Gynecol. 2010;115(2 Pt 1):249–56.
- **15.** Sowers MR, Zheng H, McConnell D, Nan B, Harlow SD, Randolph JF Jr. Estradiol rates of change in relation to the final menstrual period in a population-based cohort of women. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3847–52.
- **16.** Harlow SD, Paramsothy P. Menstruation and the menopausal transition. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38(3):595–607.
- **17.** Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. Hum Reprod Update. 2015;21(2):174–93.
- **18.** Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. Womens Health (Lond Engl). 2016;12(1):3–13.
- **19.** Evans J, Salamonsen LA. Inflammation, leukocytes and menstruation. Rev Endocr Metab Disord. 2012;13(4):277–88.
- **20.** Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PT, Critchley HO. The importance of the macrophage within the human endometrium. J Leukoc Biol. 2013;93(2):217–25.

- **21.** Kouides PA. Bleeding symptom assessment and hemostasis evaluation of menorrhagia. Curr Opin Hematol. 2008;15(5):465–72.
- **22.** Davies J, Kadir RA. Endometrial haemostasis and menstruation. Rev Endocr Metab Disord. 2012 Dec;13(4):289–99.
- **23.** Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. Hum Reprod Update. 2010 Nov-Dec;16(6):725–44.
- **24.** van Gestel I, IJland MM, Hoogland HJ, Evers JL. Endometrial wave-like activity in the non-pregnant uterus. Hum Reprod Update. 2003;9(2):131–8.
- **25.** Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med. 2008;359(9):938–49.
- **26.** Hoffbrand AV, Moss PA, Pettit JE. Essential haematology. 6th ed. Oxford: Blackwell; 2006.
- **27.** Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. Menopause. 2011;18(4):408–11.
- **28.** Christiaens GC, Sixma JJ, Haspels AA. Hemostasis in menstrual endometrium: a review. Obstet Gynecol Surv. 1982;37(5):281–303.
- **29.** Koh SC, Wong PC, Yuen R, Chua SE, Ng BL, Ratnam SS. Concentration of plasminogen activators and inhibitor in the human endometrium at different phases of the menstrual cycle. J Reprod Fertil. 1992;96(2):407–13.
- **30.** Christiaens GC, Sixma JJ, Haspels AA. Morphology of haemostasis in menstrual endometrium. Br J Obstet Gynaecol. 1980;87(5):425–39.
- **31.** Slayden OD, Brenner RM. A critical period of progesterone withdrawal precedes menstruation in macaques. Reprod Biol Endocrinol. 2006;4 Suppl 1(Suppl 1):S6.
- **32.** Van Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. Obstet Gynecol. 1988;71(5):771–3.
- **33.** Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(1):5–22.

- **34.** Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010;116(5):1197–205.
- **35.** Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006;20(4):493–502.
- **36.** Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006;20(4):547–55.
- **37.** Hickey M, Fraser I. Human uterine vascular structures in normal and diseased states. Microsc Res Tech. 2003;60(4):377–89.
- **38.** Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. Fertil Steril. 2007;87(4):725–36.
- **39.** Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal Uterine Bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;48:51–61.
- **40.** Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. Climacteric. 2017;20(5):414–20.
- **41.** Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. Obstet Gynecol. 2010;116(1):168–76.
- **42.** Kaunitz AM. Abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age patients: Evaluation and approach to diagnosis. In: Chakrabarti A, editor. UpToDate; 2021.[cited 2021 Dec 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-nonpregnant-reproductive-age-patients-evaluation-and-approach-to-diagnosis

CAPÍTULO 7

CONDUTA NO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NA PÓS-MENOPAUSA

Dênis José Nascimento¹ André Luiz Malavasi²

¹Departamento de Tocoginecologia, Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

²Centro de Referência da Saúde da Mulher do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Nascimento DJ, Malavasi AL. Conduta no sangramento uterino anormal na pós-menopausa. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap. 7; p. 101-17. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4 /Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

O sangramento uterino anormal é um termo amplo que descreve irregularidades no ciclo menstrual envolvendo frequência, regularidade, duração e volume de fluxo fora da gravidez. Até um terço das mulheres terá sangramento uterino anormal em sua vida, com irregularidades ocorrendo mais comumente na menarca e na perimenopausa. O sangramento pós-menopausa é uma queixa comum com um amplo diferencial, que inclui condições benignas e malignas. A terapia hormonal (TH) é considerada o tratamento mais eficaz para os sintomas decorrentes da falência ovariana. Seus benefícios superam os riscos para a maioria das mulheres sintomáticas com menos de 60 anos de idade ou dentro do período de 10 anos da pós-menopausa (janela de oportunidade). O uso de TH é uma decisão individualizada, em que a qualidade de vida e os fatores de risco, como idade, tempo de pós-menopausa e risco individual de tromboembolismo venoso, de doença cardiovascular e de câncer de mama, devem ser avaliados. Recomenda-se a menor dose efetiva da TH e pelo tempo que for necessário. Na avaliação dos benefícios e riscos da TH, o tempo de manutenção do tratamento deve ser considerado de acordo com os objetivos da prescrição e os critérios de segurança na utilização. O sangramento genital na vigência de TH depende do regime empregado e sempre deve ser investigado.

Descritores

Climatério; Pós-menopausa; Sangramento uterino; Endométrio; Terapia hormonal

INTRODUÇÃO

O sangramento pós-menopausal é uma queixa comum e com ampla etiologia, que inclui condições benignas e malignas.⁽¹⁾ O sangramento uterino anormal (SUA) é um termo amplo que descreve irregularidades no ciclo menstrual envolvendo frequência, regularidade, duração e volume de fluxo fora da gravidez. Até um terço das mulheres terá SUA em sua vida, com irregularidades ocorrendo mais comumente na menarca e na perimenopausa. Um ciclo menstrual normal tem uma frequência de 24 a 38 dias, dura de sete a nove dias, com perda de sangue de 5 a 80 mililitros. Variações em gualquer um desses guatro parâmetros constituem SUA.⁽²⁾

PALM-COEIN é um acrônimo útil fornecido pela Federação Internacional de Obstetrícia e Ginecologia (FIGO) para classificar as etiologias subjacentes de SUA. A primeira parte, PALM, descreve questões estruturais. A segunda parte, COEI, descreve questões não estruturais. O N significa "não classificado de outra forma".

P: pólipo
A: adenomiose
L: leiomioma
M: malignidade e hiperplasia
C: coagulopatia
O: disfunção ovulatória
E: doenças endometriais
I: iatrogênico
N: não classificado de outra forma

Um ou mais dos problemas listados acima podem contribuir para o SUA da paciente. Algumas entidades estruturais, como pólipos endocervicais, pólipos endometriais ou leiomiomas, podem ser assintomáticas, e não a causa primária de SUA de uma paciente. No sistema FIGO 2018, o SUA secundário a anticoagulantes foi movido da categoria de coagulopatia para a categoria de iatrogênica.

As condições a serem incluídas nos "não classificados" incluem doença inflamatória pélvica, doença hepática crônica e cervicite. SUA não classificado de outra forma contém etiologias raras e inclui malformações arteriovenosas, hiperplasia miometrial e endometrite (3)

A idade média da menopausa é de 51 anos. A menopausa ocorre quando os ovários param de produzir estrogênio e a paciente não ovula mais. O nível de

hormônio folículo-estimulante (FSH) é elevado após a menopausa, à medida que o eixo hipotálamo-hipófise-ovário tenta estimular a ovulação, apesar de os ovários não serem mais responsivos. A mulher recebe o diagnóstico de menopausa da se ela passou 12 meses sem menstruar.⁽¹⁾

Depois que uma mulher passou pela menopausa, o sangramento vaginal não é mais considerado normal. O diagnóstico diferencial de sangramento pós-menopausa inclui condições benignas e malignas, a mais comum das quais é a atrofia, mas a etiologia mais preocupante é o câncer de endométrio. Como acontece com a maioria das doenças malignas, o diagnóstico precoce pode levar a um melhor prognóstico. Portanto, uma mulher na pós-menopausa com sangramento uterino deve ser avaliada imediatamente.⁽¹⁾

O sangramento genital anormal é frequentemente atribuído ao útero, com mulheres na pós-menopausa descrevendo o sangramento como nova "menstruação", apesar de não ter menstruado há algum tempo. Apesar dessa inclinação natural, o sangramento pode surgir do períneo, vulva, vagina, colo do útero ou tubas. A etiologia do sangramento também pode ser não ginecológica. O sangramento da uretra, bexiga ou trato gastrointestinal (ânus, reto, intestino) pode ser confundido com sangramento vaginal.

A causa mais comum de sangramento pós-menopausa é a atrofia do endométrio ou da mucosa vaginal.⁽⁴⁾ Outras etiologias comuns são hiperplasia endometrial, pólipos endometriais e leiomiomas submucosos. Embora todas essas etiologias levem ao sangramento de origem uterina, elas devem ser diferenciadas do sangramento não ginecológico, como descrito acima.

Sangramento genital é relatado em cerca de 4%-11% das mulheres na pósmenopausa.^(1,5) O sangramento pós-menopausa é responsável por aproximadamente 5% das visitas ao consultório ginecológico.⁽⁶⁾ Cerca de 1%-14% do sangramento pós-menopausa será secundário ao câncer endometrial.⁽⁵⁾

Sangramento uterino é o sinal de apresentação em mais de 90% das mulheres na pós-menopausa com câncer de endométrio. (5)

A falta de estrogênio causa atrofia da vagina e do endométrio. Dentro do útero, as superfícies colapsadas e atróficas do endométrio contêm pouco ou nenhum líquido para evitar o atrito dentro da cavidade, o que promove microerosões da superfície epitelial, com subsequente inflamação crônica. (6) Essa endometrite crônica está sujeita a manchas ou sangramento leve. Uma ultrassonografia evidencia

um pequeno útero pós-menopausa de aparência normal, pequenos ovários pós-menopáusicos e uma fina faixa endometrial.

Por outro lado, as condições pré-malignas ou malignas do endométrio frequentemente surgem após o estrogênio sem oposição. Terapia sistêmica apenas com estrogênio, anovulação crônica (como na síndrome do ovário policístico), obesidade e tumores secretores de estrogênio podem causar alterações endometriais.⁽¹⁾

A hiperplasia endometrial demonstra um aumento generalizado de glândulas endometriais. Sem atipia, a citologia da glândula é normal, e apenas figuras mitóticas ocasionais são encontradas. Se a atipia estiver presente, como na neoplasia intraepitelial endometrial (NIE), tanto aumento de densidade glandular quanto núcleos glandulares anormais são vistos. A NIE é considerada uma lesão precursora do câncer. (1)

Uma história abrangente é essencial para a compreensão do sangramento pós-menopausa. A natureza da menstruação anterior da paciente e o sangramento atual são ambos elementos históricos essenciais. A história anterior de menstruação intensa ou outro SUA pode aumentar a suspeita de anormalidades estruturais, como leiomiomas, ou anormalidades endometriais, como pólipos, hiperplasia ou malignidade. Perguntas sobre quando a paciente percebe seu sangramento pós-menopausa são dados importantes para a etiologia do sangramento. O volume do sangramento, o número de dias de sangramento e a constância ou natureza intermitente do sangramento também são essenciais. A história médica pregressa da paciente é importante. A história de obesidade, síndrome do ovário policístico, diabetes mellitus ou tamoxifeno faz suspeitar de hiperplasia ou malignidade.

A ausência de colpocitologia cervical recentemente abre a possibilidade de etiologias cervicais.⁽¹⁾

O tabagismo pode aumentar o risco de câncer de bexiga, e a hematúria pode ser confundida com sangramento vaginal.⁽¹⁾

No exame físico, é fundamental realizar uma avaliação completa da anatomia interna e externa do trato genital. Um local de sangramento pode ser identificado. Lesões no ânus, uretra, vulva, vagina ou colo do útero podem ser observadas. Lacerações podem ser encontradas. A forma, o tamanho e a sensibilidade do útero podem ajudar a estreitar o diagnóstico diferencial.⁽¹⁾

Os achados do exame de atrofia classicamente incluem epitélio vaginal seco e pálido, que é brilhante e liso e sem rugas. Os sinais de inflamação incluem eritema

ou vermelhidão, petéquias, friabilidade, secreção, vasos sanguíneos visíveis através do epitélio delgado ou sangramento.⁽¹⁾

Além do exame físico, a avaliação do sangramento pós-menopausa visa diagnosticar ou excluir hiperplasia ou malignidade. É recomendada ultrassonografia transvaginal (USTV) para a avaliação inicial. A espessura endometrial é medida de modo anteroposterior, na área do eco endometrial de espessura máxima, em uma visão de eixo longo do útero. Uma espessura endometrial menor ou igual a 4 mm tem valor preditivo negativo maior que 99% para carcinoma endometrial. A ultrassonografia também pode identificar leiomiomas ou patologia dos anexos.

As descobertas na ultrassonografia, para as quais a amostra endometrial é indicada, incluem:

- Eco endometrial espessado maior que 4 mm;
- Ecogenicidade ou heterogeneidade difusa ou focalmente aumentada;
- Incapacidade de visualizar o endométrio adequadamente.

A amostra endometrial também deve ser obtida em pacientes com sangramento persistente ou recorrente, mesmo em caso de eco endometrial fino.⁽⁵⁾ O uso de espessura endometrial de 4 mm como limite pode ignorar o câncer endometrial em 1 em 339 pacientes.⁽⁵⁾

A precisão diagnóstica da amostra endometrial se correlaciona positivamente com a quantidade de tecido coletado. (6) Existem vários métodos de amostragem endometrial. A dilatação e a curetagem têm sido usadas há anos e apresentam sensibilidade para câncer endometrial superior a 90%. (7) A biópsia endometrial de consultório também pode ser realizada usando curetas de metal ou cânulas de plástico flexível. Ambas foram determinadas como métodos adequados para amostragem endometrial. (8)

É comum que a amostra endometrial resulte em achados insuficientes para o diagnóstico, com taxas de falha na amostragem de até 54%.^(1,5) Se a amostragem foi realizada primeiro e foi inadequada, um ultrassom de acompanhamento pode ser realizado. Se uma USTV subsequente mostrar endométrio fino e se o sangramento tiver parado, nenhuma avaliação adicional será necessária.⁽⁵⁾

Um eco endometrial espessado pode ser causado não por hiperplasia ou malignidade, mas por formações intracavitárias, como pólipos endometriais. A histeroscopia é o exame de escolha para o diagnóstico definitivo. (1,5)

TRATAMENTO

Atrofia: O sangramento geralmente é autolimitado e não requer tratamento. A atrofia vulvar e vaginal pode ser tratada com lubrificantes durante a relação sexual e estrogênio tópico.⁽¹⁾

Pólipo: A remoção do pólipo pode resolver o sangramento. Os pólipos endometriais costumam ser benignos, mas podem conter hiperplasia ou malignidade em aproximadamente 5% das vezes.⁽⁹⁾ Por causa disso, a remoção histeroscópica completa deve ser considerada. A remoção é recomendada, especialmente, em pacientes com sintomas ou com risco de malignidade (pólipos maiores, uso de tamoxifeno, obesidade, diabetes).⁽¹⁰⁾

Leiomioma submucoso: Podem ser removidos histeroscópica ou laparoscopicamente. O tratamento definitivo com histerectomia pode ser considerado. (1)

Câncer cervical: O tratamento é baseado no estágio e pode incluir cirurgia ou radioterapia.⁽¹⁾

Endometrite: A administração de doxiciclina pode ser considerada. Além dos efeitos antibióticos, a doxiciclina pode ter efeitos anti-inflamatórios.⁽¹¹⁾

Hiperplasia endometrial benigna: Observação ou exérese cirúrgica.

Neoplasia endometrial intraepitelial de alto grau: A histerectomia é indicada. (12)

O tratamento clínico é uma opção para pacientes que recusam a cirurgia. As pacientes devem ser alertadas de que uma percentagem significativa de mulheres com NIE tem malignidade endometrial concomitante. As opções incluem:

- Acetato de medroxiprogesterona;
- Acetato de megestrol;
- Progesterona vaginal micronizada;
- Sistema intrauterino de levonorgestrel.

Adenocarcinoma endometrial: Histerectomia com estadiamento abrangente é recomendada. O estadiamento abrangente consiste em histerectomia total, salpingo-ooforectomia bilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica e coleta de lavados pélvicos para citologia. O estadiamento permite o diagnóstico apropriado, a determinação do prognóstico e a triagem adequada dos pacientes para terapia adjuvante. (13)

Hematúria: A cistite aguda pode ser tratada com antibióticos. (1)

Sangramento gastrointestinal: O sangramento de hemorroidas pode ser tratado com tratamentos tópicos ou com remoção. A constipação pode ser tratada com hidratação, laxantes e mudança no padrão alimentar.⁽¹⁾ O sangramento no trato gastrointestinal alto exige o encaminhamento ao especialista para avaliação adicional.⁽¹⁾

TERAPIA HORMONAL NA PÓS-MENOPAUSA

A terapia hormonal (TH) é considerada o tratamento mais eficaz para os sintomas decorrentes da falência ovariana. Seus benefícios superam os riscos para a maioria das mulheres sintomáticas com menos de 60 anos de idade ou dentro do período de 10 anos da pós-menopausa (janela de oportunidade). O uso de TH é uma decisão individualizada, em que a qualidade de vida e os fatores de risco, como idade, tempo de pós-menopausa e risco individual de tromboembolismo venoso, de doença cardiovascular (DCV) e de câncer de mama, devem ser avaliados. Recomenda-se a menor dose efetiva da TH e pelo tempo que for necessário. Na avaliação dos benefícios e riscos da TH, o tempo de manutenção do tratamento deve ser considerado de acordo com os objetivos da prescrição e os critérios de segurança na utilização. O sangramento genital na vigência de TH depende do regime empregado e sempre deve ser investigado.

Entre 40% e 60% das mulheres usando TH apresentam sangramentos uterinos que deverão ser investigados e adequadamente tratados. (14,15) A TH da menopausa envolve uma gama de hormônios, diferentes vias de administração e doses e, ainda, esquemas diversos. (1,2,16,17) A estrogenioterapia alivia os sintomas vasomotores e corrige a atrofia urogenital, além de reduzir o risco de DCVs, osteoporose e mortalidade geral, com nível A de evidência, se iniciada na peri e na pós-menopausa inicial, conhecida como janela de oportunidade, considerado o tratamento mais efetivo na melhora da qualidade de vida da mulher climatérica. (14,15,18) Ao contrário, se o início da TH se der após 10 anos da ocorrência da meno-

pausa, poderá se associar com aumento do risco de DCV, mostrando que os riscos e benefícios da TH diferem entre as mulheres na transição da menopausa em comparação àquelas mais idosas. Como efeitos colaterais ao uso da TH, observamos oscilações de humor, mastalgia, náuseas, vômitos e sangramento, sendo esse o motivo desta apresentação.(14,15,18-21)

REGIMES TERAPÊUTICOS DA TERAPIA HORMONAL

Os padrões de sangramento variam em conformidade com o tipo de TH administrada:

- Administração isolada de estrogênio: reservada às mulheres histerectomizadas. Mulheres com útero devem usar o regime combinado de estrogênio com progestagênio, para antagonizar os efeitos proliferativos do estrogênio sobre o endométrio e anular o risco de hiperplasia/carcinoma endometrial, com nível A de evidência;⁽²²⁻²⁷⁾
- Administração de estrogênio e progesterona em regimes combinados sequenciais: indicados na transição menopausal até os primeiros anos de pós-menopausa. As mulheres que optam por esse regime cursam com sangramento uterino mensal em pequena quantidade e de curta duração, que ocorre após a última dose de progesterona, e muitas usuárias não toleram esse sintoma, referido como desconfortável após a menopausa, motivo de descontinuação da terapia; (14,15,24,27)
- Administração de regimes combinados contínuos: estrógenos e progestagênios diários conferem amenorreia na maioria das usuárias e podem ser encontrados no mesmo comprimido ou na forma de pílulas dos hormônios separados. Se a dose-padrão de estrogênio for de 1 mg de estradiol (E2) ou 0,05 mg de E2 transdérmico, a progesterona usada será de 2,5 mg/dia de medroxiprogesterona ou 100 mg por dia de progesterona natural. (14,15,26,27)

Na TH sistêmica, o estrogênio frequentemente utilizado é o E2, na forma de 17-β-estradiol micronizado ou valerato de estradiol. O E2 pode ser empregado por via oral, transdérmica (adesivo) ou percutânea (gel). O quadro 1 representa as formulações de estrogênios disponíveis para TH no Brasil, doses e vias de administração. (14,18,20)

Quadro 1. Estrogênios empregados na terapia hormonal no climatério

TIPOS	DOSES	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
17-β-estradiol micronizado	1 mg/dia	Oral
Estradiol	25, 50 e 100 μ/dia 0,5 e 1 mg/dia sachê	Transdérmica (adesivo) gel Percutânea
Valerato de estradiol	1 mg/dia	Oral
Estrogênios conjugados	0,3 e 0,625 mg/dia	Oral
Estriol	1 mg/dia 0,5 mg/dia	Oral Vaginal
Promestrieno	10 mg/dia	Vaginal

O quadro 2 mostra os tipos de progestagênios, doses e vias de administração empregados na TH. São compostos sintéticos com atividade progestagênica obtidos de modificações na molécula da própria progesterona, da testosterona ou da espironolactona. São características desejáveis na escolha ter potência progestacional adequada e segurança endometrial e preservar os benefícios estrogênicos com mínimos efeitos colaterais. (14,28-30)

Quadro 2. Progestagênios empregados na terapia hormonal no climatério

TIPOS	DOSE	VIA ADMINISTRAÇÃO
Acetato de nomegestrol (NOMAC)	5 mg/dia	Oral
Acetato de noretisterona (NETA)	0,35 e 0,5 mg/dia 125, 140 e 250 mg/dia	Oral Transdérmica (adesivo)
Didrogesterona	5 e 10 mg/dia	Oral
Drospirenona	2 mg/dia	Oral
Gestodeno	0,025 mg/dia	Oral
Levonorgestrel	0,25 mg/dia 20 mg/dia	Oral Sistema intrauterino
Progesterona micronizada	100 e 200 mg/dia	Oral ou vaginal

Ainda que grande parte das usuárias de regimes combinados entre em amenorreia, há aquelas que evoluem com SUA. Entretanto, pode ocorrer um período adaptativo de sangramento irregular, que pode persistir por três a seis meses, até atingir a amenorreia. Habitualmente esse sangramento mostrou-se mais prevalente nas mulheres que iniciaram a TH antes de completarem três anos de menopausa, comparadas àquelas que iniciaram após esse período, o que provavelmente explica o maior grau de atrofia endometrial nas mulheres com mais tempo de pós-menopausa. (18,20)

Outra forma de TH é aquela representada pela tibolona, um esteroide sintético derivado da 19-nortestosterona, com propriedade progestagênica, estrogênica e androgênica; difere da terapia estroprogestativa por apresentar menor potência e é empregada para alívio dos sintomas climatéricos e da atrofia urogenital e prevenção

da perda de massa óssea. Em mulheres na pós-menopausa, apresenta efeitos positivos sobre a sexualidade, o bem-estar físico e o humor.⁽³¹⁾

RISCOS DA TERAPÊUTICA HORMONAL

Em conformidade com a *North American Menopause Society* (NAMS), com nível D de evidência, o uso da TH estroprogestativa é limitado pelo aumento do risco de câncer de mama em três a cinco anos, enquanto a terapia estrogênica isolada teria maior período de uso com segurança.^(14,32)

Ao contrário, a *International Menopause Society* (IMS) não vê motivos para impor limites com relação à duração da TH, referindo que estudos indicam o uso por pelo menos cinco anos em mulheres saudáveis que iniciaram a TH na "janela de oportunidade" e que a continuidade, além desse período, pode ser realizada com base no perfil de risco individual de cada mulher (nível D de evidência). (14,33)

A Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) considera que não há duração máxima obrigatória para o uso da TH e que esta deverá ser suspensa quando os benefícios não forem mais necessários ou quando a relação risco-benefício for desfavorável (nível D de evidência).⁽²⁰⁾

MONITORIZAÇÃO ENDOMETRIAL

Qualquer sangramento vaginal em usuárias de TH requer investigação endometrial para descartar hiperplasia/neoplasia. A TH combinada pode cursar, como descrito, com sangramento irregular por alguns meses. (27,34) Nessas pacientes, o acompanhamento pode ser realizado da seguinte forma:

- Mulheres na pós-menopausa com SUA, antes de iniciar TH, devem ser submetidas a biópsia endometrial, para descartar hiperplasia ou câncer;^(27,34)
- Se o sangramento persistir por um período superior a seis meses após o início da terapia combinada, uma biópsia endometrial deve ser realizada para descartar hiperplasia ou câncer;^(27,34)
- Pacientes que cursem com SUA após período de amenorreia devem realizar biópsia endometrial, devido ao aumento relativamente significativo de doenças intrauterinas, como hiperplasia, carcinoma, pólipos e miomas;^(27,34)

 Com o uso de tibolona, ocorre SUA significativamente menor, em torno de 10%, quando comparada à TH estroprogestativa. A maioria das usuárias permanece em amenorreia. (14,20,27,31)

MANEJO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NA VIGÊNCIA DE TERAPIA HORMONAL

A prescrição de TH exige clara indicação e ausência de contraindicações. Como orientação geral, é importante garantir que tanto o miométrio quanto o endométrio estejam normais antes de iniciar qualquer regime de TH, reajuste das doses ou dos tipos de esteroides sexuais ou mudança no regime. Devem ser considerados cinco passos no manejo do sangramento uterino na vigência da TH: 1) reavaliação do entendimento da paciente, 2) absorção/distribuição dos hormônios administrados, 3) regime em uso, 4) tempo e características do sangramento, 5) exclusão de causas orgânicas intercorrentes ou não identificadas na primeira avaliação. (30)

A presença de sangramento vaginal em paciente na pós-menopausa deve ser sempre investigada, impondo a monitorização endometrial, com especial atenção em rastrear o carcinoma de endométrio. Essa situação é considerada uma contraindicação absoluta ao uso da TH. (34,36-41) A adição de progesterona à estrogenioterapia neutraliza o eventual risco de câncer de endométrio ou mesmo reduz a sua incidência. Isso ocorre tanto com o regime cíclico quanto com o contínuo; a decisão entre os dois esquemas depende mais do desejo da mulher de apresentar sangramento periódico ou não. (34-41)

MANEJO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NAS USUÁRIAS DE ESQUEMA ESTROPROGESTATIVO CÍCLICO

Nesse esquema, 36% a 50% das usuárias apresentam sangramento. As possíveis causas são: absorção de estrogênio/progestagênio insuficiente; falha na tomada correta dos comprimidos; dose insuficiente de estrogênio; dose insuficiente de progestagênio (mais comum).^(34,39) Se a paciente apresenta sangramento irregular, devemos aguardar mais dois ciclos e, se persistir, realizar USTV pélvica, cujas interpretações em relação à espessura endometrial são as seguintes:

• ≤ 5 mm: muda-se o esquema TH cíclico para contínuo; (19,38-40)

- Entre 6 e 8 mm: suspende-se a TH por 30 dias e repete-se a USTV. Persistindo essa espessura, deve-se fazer a histeroscopia e a biópsia endometrial. Caso contrário, se ≤ 5 mm, usar TH contínua, com monitoramento endometrial a cada seis meses; (2,23-25)
- ≥ 9 mm: praticam-se imediatamente histeroscopia e biópsia. (19,38-40)

MANEJO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL NAS USUÁRIAS DE ESQUEMA ESTROPROGESTATIVO CONTÍNUO

Sangramento persistente até seis meses do início da TH é considerado normal. Caso persista acima de 12 meses, realizar USTV. As mesmas condutas anteriormente relatadas para a TH cíclica serão adotadas, em conformidade com a espessura endometrial encontrada, partindo diretamente para a histeroscopia e a biópsia quando o endométrio for > 9 mm (19,39,41)

CONTRAINDICAÇÕES DA TERAPIA HORMONAL NA MENOPAUSA

Carcinoma de mama e endométrio, sangramento vaginal não diagnosticado, doença tromboembólica e cardiovascular, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico e doença hepatobiliar.⁽¹⁵⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Deve-se proceder à avaliação clínica e à USTV antes de se iniciar a TH. Informar que pode aparecer SUA quando do início da TH, em 40%-60% casos. (14,15,19-20)
- A USTV é usada para monitoramento endometrial, mas não é tão confiável quanto a biópsia para excluir hiperplasia/câncer. (27,34,38-40)
- Esquemas de TH combinada contínua de baixa dose apresentam menos SUA, comparados aos com doses maiores. (30,38)
- Histeroscopia e biópsia são padrão-ouro na investigação do sangramento anormal em usuárias de TH. (38-41)

- Em conformidade com a NAMS, com nível D de evidência, o uso da TH estroprogestativa é limitado, pelo aumento do risco de câncer de mama, em três a cinco anos, enquanto a terapia estrogênica isolada teria maior período de uso com segurança. (14,32)
- Ao contrário, a IMS, não vê motivos para impor limites com relação à duração da TH, referindo que estudos indicam o uso por pelo menos cinco anos em mulheres saudáveis que iniciaram a TH na "janela de oportunidade" e que a continuidade, além desse período, pode ser realizada baseada no perfil de risco individual de cada mulher (nível D de evidência). (14,33)
- A SOBRAC considera que não há duração máxima obrigatória para o uso da TH e que esta deverá ser suspensa quando os benefícios não forem mais necessários ou quando a relação risco-benefício for desfavorável (nível D de evidência).⁽²⁰⁾

REFERÊNCIAS

- **1.** Sung S, Abramovitz A. Postmenopausal bleeding [Updated 2021 Jul 31] StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- **2.** Davis E, Sparzak PB. Abnormal uterine bleeding [Updated 2021 Apr 1] StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- **3.** Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;24(5):558–65.
- **4.** Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. J Obstet Gynaecol. 2004;24(7):736–41.
- **5.** ACOG Committee Opinion No. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. Obstet Gynecol. 2018;131(5):e124–9.
- **6.** Reijnen C, Visser NC, Bulten J, Massuger LF, van der Putten LJ, Pijnenborg JM. Diagnostic accuracy of endometrial biopsy in relation to the amount of tissue. J Clin Pathol. 2017;70(11):941–6.

- **7.** Sany O, Singh K, Jha S. Correlation between preoperative endometrial sampling and final endometrial cancer histology. Eur J Gynaecol Oncol. 2012;33(2):142–4.
- **8.** Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer. 2000;89(8):1765–72.
- **9.** Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, Schimberni M, Frega A, Maniglio P, et al. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:121–4.
- **10.** Sasaki LM, Andrade KR, Figueiredo AC, Wanderley MD, Pereira MG. Factors associated with malignancy in hysteroscopically resected endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2018;25(5):777–85.
- **11.** Di Caprio R, Lembo S, Di Costanzo L, Balato A, Monfrecola G. Anti-inflammatory properties of low and high doxycycline doses: an in vitro study. Mediators Inflamm. 2015;2015:329418.
- **12.** Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol. 2015;126(4):897.
- **13.** Practice Bulletin No. Practice Bulletin No. 149: endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2015;125(4):1006–26.
- **14.** Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Terapêutica hormonal: benefícios, riscos e regimes terapêuticos. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO Ginecologia, nº 57/Comissão Nacional Especializada em Climatério).
- **15.** Martin KA, Barbieri RL, Synder PJ, Crowly WF. Menopausal hormone therapy: benefits and risks. In:Mulder JE, editor. UpToDate. 2017. [cited 2021 Oct 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hormone-therapy-benefits-and-risks?search=Martin%20KA,%20Barbieri%20RL,%20 Synder%20PJ,%20Crowly%20WF.%20Menopausal%20hormone%20therapy:%20benefits%20and%20risks&source=search_result&selectedTitle=2~150&us age_type=default&display_rank=2
- **16.** Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and

- classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143(3):393–408.
- **17.** Smith PP, O'Connor S, Gupta J, Clark TJ. Recurrent postmenopausal bleeding: a prospective cohort study. J Minim Invasive Gynecol. 2014;21(5):799–803.
- **18.** Fernandes CE, Ferreira JA, Melo NR, Peixoto S. Terapêutica hormonal no climatério feminino: onde estamos e para onde vamos? São Paulo: Segmento; 2004. p. 146–9.
- **19.** Hickey M, Agarwal S. Bleeding with menopausal hormone therapy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(1):141–9.
- **20.** Pompei LM, Machado RB, Wender MC, Fernandes CE. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa. São Paulo: Leitura Médica; 2018.
- **21.** Munro MG, et al. Distribution of causes of abnormal uterine bleeding using the new FIGO classification system. Fertil Steril. 2011;95:2204–8.
- **22.** 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.
- **23.** Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug;15(8):CD000402.
- **24.** Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. N Engl J Med. 1994;330(15):1062–71.
- **25.** Woodruff JD, Pickar JH; The Menopause Study Group. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. Am J Obstet Gynecol. 1994;170(5 Pt 1):1213–23.
- **26.** de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Maturitas. 2016;91:153–5.

- **27.** Botogoski S, Possselbon AM. Diagnóstico e conduta na vigência de SUA com anticoncepção hormonal e TH no climatério. 2a ed. Barueri: Manole; 2021. (Ginecologia e Obstetrícia FEBRASGO para o Médico Residente).
- **28.** Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. Drugs Aging. 2004;21(13):865–83.
- **29.** Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:48–51.
- **30.** Medeiros SF, Yamamoto MM, Barbosa JS. Abnormal bleeding during menopause hormone therapy: insights for clinical management. Clin Med Insights Womens Health. 2013;6:13–24.
- **31.** Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas. 2005;51(1):21–8.
- **32.** The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24(7):728–53.
- **33.** Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109–50.
- **34.** Feldman S. Overview of the evaluation of the endometrium for malignant ou premalignant disease. In: Charkrabarti A. UpToDate; 2018. [cited 2021 Oct 28]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-evaluation-of-the-endometrium-for-malignant-or-premalignant-disease?search=Overview%20 of%20the%20evaluation%20of%20the%20endometrium%20for%20 malignant%20ou%20premalignant%20disease&source=search_result&selectedTit le=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- **35.** Spritzer PM, Wender MC. Terapia hormonal na menopausa: quando não usar [Hormone therapy in menopause: when not to use]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51(7):1058-63. Portuguese.
- **36.** Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1986:67(3):326–30.

- **37.** Creasman WT. Estrogen replacement therapy: is previously treated cancer a contraindication? Obstet Gynecol. 1991;77(2):308–12.
- **38.** Lima SM, Botogoski SR, Reis BF. Menopausa: O que você precisa saber: abordagem prática e atual do período do climatério. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
- **39.** Habiba MA, Bell SC, Abrams K, al-Azzawi F. Endometrial responses to hormone replacement therapy: the bleeding pattern. Hum Reprod. 1996;11(3):503–8.
- **40.** American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 426: the role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. Obstet Gynecol. 2009;113(2 Pt 1):462–4.
- **41.** Mattsson LA, Skouby SO, Heikkinen J, Vaheri R, Mäenpää J, Timonen U. A low-dose start in hormone replacement therapy provides a beneficial bleeding profile and few side-effects: randomized comparison with a conventional-dose regimen. Climacteric. 2004;7(1):59–69.

CAPÍTULO 8

EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA E DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NO BRASIL, EM MULHERES, NAS DIFERENTES FASES DA VIDA

Eduardo Zlotnik¹ Mônica Cristina da Costa Drago² Venina Viana de Barros²

¹Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

²Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Zlotnik E, Drago M, Barros VV. Epidemiologia da anemia e da deficiência de ferro no Brasil, em mulheres, nas diferentes fases da vida. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap.8, p.118-24. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

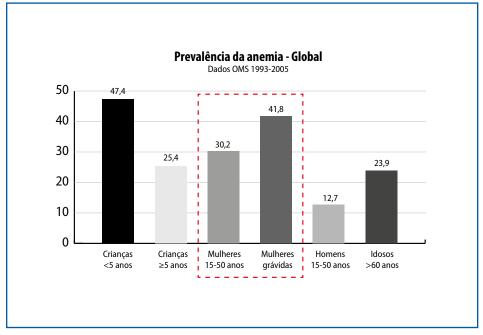
As deficiências nutricionais são uma grande preocupação mundial e principalmente um problema de saúde pública em nosso país. Apesar de intensas ações profiláticas, educativas e até modificações ambientais para melhora, os índices continuam altos. Entre as deficiências nutricionais, a anemia por deficiência de ferro, por ter origem multifatorial, é o tipo mais prevalente em nosso meio, sendo responsável por mais de 30% dos casos. A anemia por deficiência de ferro tem estreita relação com o desenvolvimento infantil, principalmente em camadas sociais menos favorecidas, e atinge mais as mulheres, em todas as fases da vida, principalmente na fase reprodutiva — menacme e período gestacional —, até sua fase adulta. Essa doença deve ser diagnosticada e tratada precocemente para que suas repercussões não causem danos permanentes ao indivíduo, devendo ser estabelecidos programas eficazes de prevenção e tratamento precoce.

Descritores

Mulher; Deficiência de ferro; Anemia; Prevenção; Estágios do ciclo de vida

INTRODUÇÃO

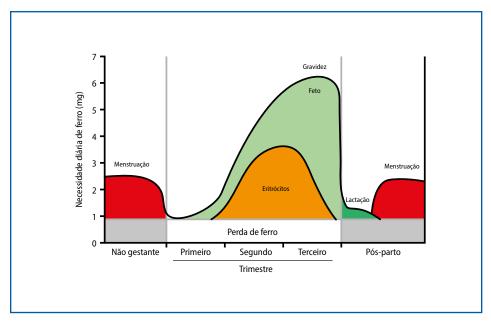
A deficiência de ferro é o maior problema nutricional no mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), ela atinge até 30% da população, variando de 5%, em países industrializados, até 30%, em países em desenvolvimento, como na América Latina. As doenças anêmicas de modo geral são muito comuns em países em desenvolvimento, sendo a anemia prolongada por deficiência de ferro o tipo mais comum no Brasil. Segundo a OMS, essa doença pode ser considerada um indicador de pobreza de nutrição e saúde, aumentando os índices de mortalidade infantil e de comprometimento da qualidade de vida da população, variando nos diversos momentos da vida (Figura 1).



Fonte: Adaptado de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva: WHO; 2008.⁽³⁾

Figura 1. Prevalência da anemia – Global

A mulher tem ciclos de vida bem distintos e suas necessidades de ferro variam de acordo com a quantidade disponível nos alimentos e com a qualidade de cada alimento, a absorção deles, o estado nutricional, entre outros (Figura 2).⁽⁴⁾



Fonte: Adaptado de Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr. 2000;72(1 Suppl):257S-264S.⁽⁴⁾

Figura 2. Necessidade de ferro na mulher

No Brasil, há carência de registros oficiais desses dados, que variam de acordo com a região do país. Entretanto, se nos basearmos nos dados estatísticos mais recentes do último levantamento do ENANI (Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil), publicados em 2019, a prevalência de anemia foi de 10,1% no Brasil, sendo maior na região Norte (30,0%) e menor na região Sul (7,6%). A prevalência de anemia ferropriva foi de 3,5% no Brasil e é maior na região Norte (6,5%). (5)

A anemia ferropriva é multifatorial e relacionada com baixo *status* socio-econômico, ambiente não inclusivo cultural, déficit nutricional e doenças crônicas. Estudos realizados com mulheres em idade fértil relatam uma associação significante entre a prevalência de anemia e a cor da pele negra, o *status* socio-econômico desfavorável e a presença de um ou dois filhos menores de 3 anos de idade com anemia. Outros fatores como o regime de ocupação da residência, a falta de tratamento do lixo, a ausência de assistência pré-natal e a distância do serviço de saúde foram relacionados com a presença de anemia no grupo de mulheres avaliadas.⁽⁶⁾

Apenas um terço dos casos de anemia observados no Brasil é de anemia ferropriva, encontrando-se outras causas, diferentes dessa, no desenvolvimento de

outros tipos de anemia.⁽⁷⁾ A anemia de doença crônica, também conhecida como anemia de inflamação, é considerada a anemia mais frequente em pacientes hospitalizados e com doenças crônicas, como infecções, doenças autoimunes e câncer, mas também a doença renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva, doenças pulmonares crônicas, deficiência de micronutrientes com papel antioxidante, como a vitamina A e zinco, além da obesidade. As citocinas induzíveis por inflamação e o regulador da homeostase do ferro, a hepcidina, bloqueiam a absorção intestinal de ferro. É a anemia da inflamação, em que citocinas produzidas em processos inflamatórios induzem o hormônio hepcidina a bloquear a absorção intestinal de ferro, resultando em restrição de ferro para a síntese de hemoglobina, a eritropoiese com restrição de ferro. O desenvolvimento da anemia da inflamação pode estar associado a doencas crônicas não transmissíveis, como a obesidade.⁽⁸⁾

Esses agravos foram mais prevalentes entre crianças de 6 a 23 meses, com 19% para anemia e 7,9%, para anemia ferropriva. (3) Apesar dessa taxa ainda ser considerada alta por especialistas, houve significante redução em relação aos últimos anos. A presença de anemia na infância pode acarretar sérios problemas na vida do indivíduo, como prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor, falta de disposição para brincar e isolamento, prejuízos na capacidade de aprendizagem, no apetite, no crescimento e na resposta imunológica; portanto, é importante a realização de projetos que possam diagnosticar e tratar precocemente essa doença para melhorar a saúde em nosso país. (1,9)

Em adolescentes do sexo feminino, é muito comum observarmos hábitos alimentares inadequados, sobrepeso, obesidade, ingestão de alimentos pobres em ferro, menstruações irregulares e/ou abundantes, e isso é marcado por intensas mudanças fisiológicas e psicológicas, interferências socioculturais (imagem corporal, influência de pares e da mídia), além da possibilidade de condições econômicas desfavoráveis, o que pode comprometer o crescimento puberal nessa fase. Nos países em desenvolvimento, encontramos anemia em taxas que variam entre 30% e 48%.⁽⁷⁾ No Brasil, como já descrito, apesar da falta de dados consistentes de um levantamento multicêntrico, existe consenso na comunidade científica de que a anemia ferropriva tem alta prevalência em todo o nosso território, atingindo todas as classes sociais; em revisão de estudos localizados (regionais), estima-se uma taxa de 20% de anemia entre os adolescentes.⁽¹⁰⁾ Fujimori *et al.* descreveram tais diferenças e citaram a prevalência de 40% na Paraíba, enquanto encontraram anemia em 13,9% das gestantes adolescentes em serviço de atenção básica na cidade de São Paulo.⁽¹¹⁾

Entre as mulheres, a maior prevalência ocorre na menacme, associada a desordens menstruais e obstétricas. Assim, entre os 20 e 49 anos de idade a prevalência é de 11%, entre 50 e 69 anos, de 5% e na faixa etária acima de 70 anos, de 2%. (12)

Na menacme, a maioria das mulheres perde sangue mensalmente e necessita de aporte consistente de ferro em sua dieta. Em momentos críticos, a necessidade aumenta, por problemas de sangramento uterino anormal ou até durante a gestação normal, que necessita de até 50% mais ferro (27 a 60 mg em vez dos 18 mg habituais).

Segundo dados da OMS, por meio do *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, na população de mulheres em idade reprodutiva, a prevalência de anemia é de 30,2% em não gestantes e de 41,8% em gestantes.⁽¹¹⁾ A gestação pode aumentar as carências nutricionais, ocasionando anemia (especialmente no primeiro e segundo trimestres), associada a desfechos obstétricos desfavoráveis, como aumento de taxas de hemorragias, risco de prematuridade, baixo peso ao nascer e aumento da mortalidade perinatal e neonatal. Deve-se dar atenção continuada à saúde da mulher nesse período. No pós-parto, a anemia se associa a redução da qualidade de vida e aumento dos casos de melancolia e depressão, o que pode prejudicar diretamente a manutenção da amamentação e o cuidado com o recém-nascido, o que pode ter consequências negativas para o seu desenvolvimento.⁽¹⁴⁾

Em inquérito de saúde realizado na cidade de São Paulo em 2015, a prevalência de anemia foi de 6,7%, sendo maior em indivíduos acima dos 60 anos de idade. Não houve diferença entre homens e mulheres (não grávidas) quanto à anemia, mas o nível de hemoglobina foi menor entre as mulheres.⁽¹⁵⁾

Na pós-menopausa, os períodos de perda sanguínea diminuem e a homeostase se mantém, quando a mulher não é acometida por doenças crônicas. Esse período e suas alterações hormonais não interferem na hematopoiese, ou seja, no processo de formação de células sanguíneas, tais como os eritrócitos. (16)

Finalmente, fica clara a relação entre a anemia e as condições socioeconômicas no mundo, em particular no Brasil. Ainda não é possível, portanto, saber o impacto que a pandemia da COVID-19 teve no cenário da anemia em nosso país nestes últimos meses, mas alguns fatores já trazem preocupação aos especialistas. O primeiro deles é a piora geral da condição socioeconômica da população brasileira, com aumento da pobreza, da fome e do desemprego nesses meses, limitando o poder financeiro e dificultando o acesso a alimentos ricos em ferro, principalmente a carne vermelha.

REFERÊNCIAS

- **1.** Garanito MP, Pitta TS, Carneiro JD. Deficiência de ferro na adolescência. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(Supl 2):45-8.
- **2.** McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009;12(4):444-54.
- **3.** Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva: WHO: 2008.
- **4.** Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr. 2000;72(1 Suppl):257S-264S.
- **5.** Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Biomarcadores do estado de micronutrientes: prevalências de deficiências e curvas de distribuição de micronutrientes em crianças brasileiras menores de 5 anos. Rio de Janeiro, RJ: UFRJ; 2021. 156 p. (Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil ENANI 3)
- **6.** Bezerra AG, Leal VS, Lira PI. Anemia e fatores associados em mulheres de idade reprodutiva de um município do Nordeste brasileiro. Rev Bras Epidemiol. 2018; 21: e180001.
- **7.** Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood. 2019;133(1):40-50.
- **8.** Nogueira-de-Almeida CA, Ued FD, Del Ciampo LA, Martinez EZ, Ferraz IS, Contini AA, et al. Prevalence of childhood anaemia in Brazil: still a serious health problem: a systematic review and meta-analysis. Public Health Nutr. 2021;24(18):6450-65.
- **9.** Silva FC, Vitalle MS, Quaglia EC, Braga JA, Medeiros EH. Proporção de anemia de acordo com o estadiamento puberal, segundo dois critérios diagnósticos. Rev Nutr. 2007;20(3):297-306.
- **10.** Nunes SM, Yuyamada LK, Guedes DP, Oliveira MC. Anemia ferropriva em atletas adolescentes da Fundação Vila Olímpica de Manaus-AM. Acta Amaz. 2008;38(2):263-6.
- **11.** Fujimori E, Laurenti D, Nuñes de Cassana LM, Oliveira IM, Szarfarc SC. Anemia e deficiência de ferro em gestantes adolescentes. Rev Nutr. 2000;1 (3):177-84.

- **12.** Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. Am J Clin Nutr. 1984;39(3):437-45.
- **13.** McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009;12(4):444-54.
- **14.** Rocha DS, Pereira Netto M, Priore SE, Lima NM, Rosado LE, Franceschini SC. Estado nutricional e anemia ferropriva em gestantes: relação com o peso da criança ao nascer. Rev Nutr. 2005;18(4):481-9.
- **15.** Sales CH, Rogero MM, Sarti FM, Fisberg RM. Prevalence and factors associated with iron deficiency and anemia among residents of urban areas of São Paulo, Brazil. Nutrients. 2021;13(6):1888.
- **16.** Ott JN, Plettsch UM. Avaliação do eritrograma de mulheres pós-menopausa do município de Catuípe RS. Rev Bras Anal Clin.. 2018;50(2 Supl 2):S75-82.

CAPÍTULO 9

ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO NA MULHER: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Venina Viana De Barros¹ Fernanda Orsi^{2,3} Ana Maria Kondo Igai⁴

¹Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

²Departamento de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

³Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

⁴Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Barros VV, Orsi F, Igai AM. Anemia por deficiência de ferro na mulher: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap.9, p. 125-44. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

A anemia é um dos problemas mais comuns da prática clínica, afetando milhões de pessoas no mundo. As mulheres não gestantes correspondem a 30% de todos os casos de anemia no mundo, e a prevalência de anemia em gestantes e de 41,8%. A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que aproximadamente 30% dos casos de anemia são causados por deficiência de ferro (DF). As gestantes têm maior risco de desenvolver DF e ADF (anemia por deficiência de ferro), pelas altas demandas fisiológicas próprias e da unidade fetoplacentária, difíceis de serem supridas apenas pela dieta, além da perda sanguínea que pode ocorrer durante o parto. Na suspeita de ADF, deve-se solicitar um hemograma completo (com os índices hematimétricos e avaliação de esfregaço periférico) e dosagem de ferritina. Outras medidas, como ferro sérico, transferrina e a saturação da transferrina não são obrigatórios. Pacientes com ADF têm ferro sérico baixo, transferrina alta e saturação da transferrina baixa. Independentemente da presença de sintomas, todos os pacientes com ADF e a maioria

com DF sem anemia devem ser tratados. A reposição do ferro por via oral é a mais difundida, em especial para os casos de ADF mais leve. As formulações endovenosas têm ganhado mais espaço nas prescrições conforme a segurança e a eficácia de seu uso têm ficado mais evidentes.

Descritores

Anemia; Anemia por deficiência de ferro; Deficiência de ferro; Absorção reduzida de ferro; Gravidez; Hemorragia

INTRODUÇÃO

A anemia é um dos problemas mais comuns da prática clínica, afetando milhões de pessoas no mundo todo.⁽¹⁾ As mulheres não gestantes correspondem a 30% de todos os casos de anemia no mundo, e a prevalência de anemia em gestantes é de 41,8%.⁽¹⁾ A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que aproximadamente 30% dos casos de anemia são causados por deficiência de ferro (DF).^(2,3) Além disso, algumas pesquisas sugerem que 80% das pessoas no mundo não têm estoques suficientes de ferro no organismo.^(4,5)

A prevalência de anemia por deficiência de ferro (ADF) aumenta em populações com: carências nutricionais; ingestão ou absorção inadequada de ferro; hábitos vegetarianos; dietas com muito chá ou café, que inibem a absorção de ferro, ou sem vitamina C (frutas cítricas), que favorece a sua absorção; baixo nível socioeconômico e educacional; presença de infestações endêmicas (malária, ascaridíase, helmintíases, protozooses intestinais); estado nutricional influenciado pelo baixo peso, principalmente mulheres em idade fértil, presença de grande multiparidade e não uso de suplementação de ferro na gestação. (6-8) Além disso, a ADF pode ser causada por hemorragias diversas, como as devidas a traumas ou por melena, hematêmese, hemoptise, menstruações, partos ou por múltiplas gestações. Pode também apontar para uma doença grave subjacente com sangramento oculto, que deve ser afastada com investigação adequada em homens e mulheres na pós-menopausa, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico precoce da doença maligna colorretal. (9-11)

Independentemente da etiologia, quando o sangue tem células vermelhas insuficientes ou estas carregam hemoglobina (Hb) insuficiente para entregar oxigênio adequadamente para os tecidos, significa que houve falha na produção das hemácias e sobrevém a anemia, muitas vezes multifatorial num mesmo indivíduo,

sendo, por isso, uma síndrome complexa para avaliação e estabelecimento da conduta a ser adotada. (12)

DEFINIÇÃO

A anemia é definida por valores de Hb no sangue abaixo do normal para idade e gênero. Na mulher não gestante adulta, é considerado anemia o valor de Hb abaixo de 12 g/dL e, no homem, abaixo de 13 g/dL.⁽¹³⁻²⁶⁾ A anemia é sempre uma condição patológica, levando a perda de produtividade, aumento de hospitalização, perda de neurocognição e comprometimento da qualidade de vida.⁽¹²⁾

EPIDEMIOLOGIA

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) de 2006 mostra que a prevalência de DF entre crianças menores de 5 anos de idade no Brasil é de 20,9%, com prevalência de 24,1% em menores de 2 anos e de 29,4% das mulheres férteis. (13) A prevalência geral no Brasil varia entre 30% e 69%, dependendo do tipo de comunidade estudada. (14) Estudo recente sobre a prevalência, no estado do Rio Grande do Sul, da anemia em crianças com idade de 18 meses a 6 anos e em mulheres jovens em idade fértil e não grávidas, de 14 a 30 anos, apresentou valores de 45,4% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 43,3%-47,5%) e 36,4% (IC de 95%: 34%-38,3%), respectivamente. (15) Nas mulheres, não há correlação com a idade. Para ambos os grupos, há correlação de anemia com o grupo socioeconômico mais baixo e com a raça negra. Mas a anemia também é identificada nas classes mais altas, chegando a afetar 34,3% das crianças e 31,4% das mulheres adultas. (15)

As gestantes têm maior risco de desenvolver DF e ADF pelas altas demandas fisiológicas próprias e da unidade fetoplacentária, difíceis de serem supridas apenas pela dieta, além da perda sanguínea que pode ocorrer durante o parto. Devido à anemia, essas mulheres têm menor ganho de peso durante a gestação, mais riscos de partos prematuros, placenta prévia, hemorragias, ruptura prematura de membranas, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e sepse pós-natal, mais risco de morte, menor desempenho laboral, fadiga, fraqueza e dispneia, assim como mais complicações para o feto, como baixo peso do recém-nascido (RN), prematuridade, mortalidade natal, anemia neonatal, falha do desenvolvimento pela anemia e pobre desenvolvimento intelectual. Existe forte relação entre o status de ferro da mãe e a depressão, o estresse, as funções cog-

nitivas e as interações mãe-filho, ou seja, a DF afeta negativamente o seu humor e as interações com o RN, e a suplementação protege contra esses efeitos.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A ADF na gestação é frequentemente diagnosticada e tratada, mas os efeitos dos tratamentos permanecem largamente desconhecidos e mais pesquisas precisam ser realizadas para melhorar o prognóstico materno e neonatal de mulheres com anemia moderada e grave em lugares com poucos recursos.⁽¹⁹⁾

No entanto, a ADF afeta pessoas de todas as idades em todo o mundo, em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Dados da Terceira Pesquisa de Exames de Saúde e Nutrição Nacional americano (NHANES III, 1988 a 1994), que posteriormente foram confirmados (NHANES, 1999-2000), indicaram a presença de ADF em 1% a 2% dos adultos.^(20,21) A deficiência isolada de ferro é mais prevalente, ocorrendo em 9% a 16% das mulheres e em 2% a 5% dos homens, na faixa etária de 12 a 49 anos.⁽²⁰⁾ A alta prevalência de anemia está associada à idade avançada e a condições agudas ou crônicas, como a doença renal crônica. Em pessoas com 85 anos ou mais, a prevalência é de 26% para homens e de 20% para mulheres (NHANES III).⁽²¹⁾

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, em torno de 20% a 35% das mulheres não gestantes têm ADF, principalmente por perdas menstruais ou inadequada ingestão ou absorção do ferro. (12) Além da anemia e do prejuízo no desempenho físico, intelectual e de trabalho, há relatos de funções neurotransmissoras, imunológicas e inflamatórias alteradas e maior risco de infecções. (21,22)

Um estudo de 2020 da Inglaterra encontrou taxas mais altas de DF sem anemia, usando níveis de ferritina em 4.451 indivíduos não anêmicos com mais de 50 anos de idade que foram inscritos no *English Longitudinal Study of Ageing*. Desses, 389 (8,7%) apresentaram DF, definida como ferritina < 30 ng/mL (<30 mcg /L). A prevalência de DF não anêmica foi maior em mulheres do que em homens (10,9% contra 6,3%). Outras características associadas a uma maior probabilidade de DF não anêmica incluíram o consumo de álcool em mais de um dia por semana e proteína C reativa elevada. Nesse estudo, os pacientes não anêmicos com ferritina baixa tiveram mortalidade aumentada, em comparação com aqueles com ferritina normal.

CAUSAS E FATORES DE RISCO PARA DEFICIÊNCIA DE FERRO

As principais causas da DF são a diminuição da ingestão alimentar, o aumento da demanda por ferro, a redução da absorção, a perda de sangue e, mais raramente,

a anemia genética por excesso de produção de hepcidina.⁽²⁴⁾ Em adultos em países ricos em recursos, a ingestão alimentar é quase sempre adequada e geralmente é razoável presumir que a causa é a perda de sangue até prova em contrário, com a necessidade implícita de pesquisar e identificar a causa. O Quadro 1 resume as principais causas de DF e as condições clínicas associadas.

Quadro 1. Causas de deficiência de ferro

CAUSAS	CONDIÇÕES CLÍNICAS
Fisiológica: Aumento da demanda por ferro	Infância, adolescência Perda menstrual, doação de sangue Gestação (segundo e terceiro trimestres)
Ambiental: Ingestão insuficiente de ferro	Dieta Má nutrição
Patológica: Diminuição da absorção	Gastrectomia Bypass duodenal Cirurgia bariátrica Infecção por Helicobacter pylori Doença celíaca Gastrite atrófica Doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa, doença de Crohn)
Perda sanguínea crônica	Perdas pelo trato gastrointestinal (esofagite, gastrite erosiva, úlcera péptica, diverticulite, doenças neoplásicas, doença intestinal inflamatória, angiodisplasia intestinal, doença hemorroidária, parasitose intestinal)
	Perdas pelo trato geniturinário (hiperfluxo menstrual, menorragia, hemólise intravascular associada a hemoglobinúria) Sangramento sistêmico
Medicamentosa	Glicocorticoides Ácido acetilsalicílico Anti-inflamatórios não esteroidais Inibidores de bomba de prótons
Doenças inflamatórias crônicas	Doença renal crônica Insuficiência cardíaca
Genética	Anemias hereditárias por deficiência de ferro

SANGRAMENTO

Na mulher, a principal causa de anemia é a menstruação excessiva. Outros sangramentos aparentes podem ocorrer por trauma, hematêmese ou melena, hemoptise, sangramentos na gravidez e no parto, bem como hematúria grosseira. Outras causas a serem investigadas são doação de sangue frequente, excesso de exames diagnósticos, subestimação do sangramento menstrual, múltiplas gestações e partos. Podem ocorrer também sangramentos ocultos: gastrites intensas, câncer do intestino com pequenos sangramentos, perda sanguínea por parasitas intestinais.

ANEMIA POR ABSORÇÃO REDUZIDA DE FERRO

O duodeno é o sítio de maior absorção de ferro. A hepcidina é um peptídeo produzido principalmente pelos hepatócitos, que, por meio de sua ligação com a ferroportina, regula a absorção de ferro no duodeno e sua liberação das células de estoque.

No entanto, vários fatores determinam a eficiência da absorção de ferro, e certas condições médicas podem interferir na ingestão normal de ferro na dieta. Os mais importantes são distúrbios que afetam as células da mucosa responsáveis pela absorção de ferro, como doença celíaca, gastrite atrófica (autoimune), infecção por *Helicobacter pylori* e cirurgia bariátrica. Os distúrbios hereditários que interferem na absorção do ferro são muito raros. (24) Vários medicamentos interferem com a absorção de ferro (inibidores da bomba de prótons, bloqueadores H2) ou favorecem as perdas sanguíneas (ácido acetilsalicílico, anticoagulantes, anti-inflamatórios não esteroidais), devendo ser sempre considerados na avaliação da paciente.

AUMENTO DA DEMANDA DE FERRO

As necessidades de ferro são aumentadas na infância, na vida fértil da mulher e na gravidez.

DIMINUIÇÃO DA INGESTA

Dietas vegetarianas não balanceadas e por problemas socioeconômicos podem ocasionar baixa ingesta de ferro.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas usuais da ADF incluem fraqueza, cefaleia, irritabilidade, síndrome das pernas inquietas e vários graus de fadiga e intolerância aos exercícios ou pica (apetite pervertido por barro ou terra, papel, amido, entre outros). (24,25) Pode ainda ocorrer pica por gelo, que é considerada bastante específica para DF. No entanto, muitos pacientes são assintomáticos, e só reconhecem os sintomas retrospectivamente após o tratamento. Pacientes com ferritina baixa e sem anemia podem ter os mesmos sintomas. Idosos costumam apresentar início insidioso, com sintomas relacionados à exacerbação de suas comorbidades subjacentes (piora da angina, aumento

da confusão mental, dispneia).⁽²⁴⁾ Alguns pacientes com DF, com ou sem anemia, podem se queixar de dor na língua, de diminuição do fluxo salivar, com boca seca e atrofia das papilas linguais, e, ocasionalmente, de alopecia.⁽²⁵⁾

A depleção de ferro ocorre de forma progressiva, de acordo com a extensão e a rapidez da instalação. Primeiro há depleção das reservas de ferro e depois do ferro disponível para a síntese da Hb.⁽²⁶⁾ Se a deficiência continua, pode haver suspensão da produção das células vermelhas. Portanto, o desenvolvimento da DF e, depois, da ADF vai depender das reservas iniciais do indivíduo, as quais, por sua vez, vão depender da sua idade, gênero, taxa de crescimento e balanço entre a absorção e as perdas de sangue.⁽²⁴⁻²⁷⁾

A ADF pós-parto se caracteriza por sintomas não específicos, como astenia, fadiga, dispneia, palpitações ou infecções e dificuldades físicas, cognitivas e depressão, que dificultam a relação mãe-filho e a nutrição do RN.⁽¹²⁾ O diagnóstico diferencial da ADF inclui doenças parasitárias, como malária, ancilostomíase e esquistossomose, causas nutricionais, como carências de ácido fólico, vitamina A e vitamina B12, e causas genéticas, como as hemoglobinopatias hereditárias tipo talassemias.⁽¹⁰⁾

No pós-parto, a ADF pode levar a dificuldade de amamentar, menor produção de leite, dificuldade de interação da mãe com o RN. (18,28,31-35)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E DA ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

Na suspeita de ADF, devem-se solicitar um hemograma completo (com os índices hematimétricos e avaliação de esfregaço periférico) e dosagem de ferritina (Tabela 1). (12,26)

Tabela 1. Parâmetros laboratoriais para definir anemia por deficiência de ferro (ADF) e deficiência de ferro (DF)

	VALORES NORMAIS – ADULTOS	ADF	DF LATENTE	ADF REFRATÁRIA A TRATAMENTO COM FERRO	ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA	ADF + ANEMIA DA INFLAMAÇÃO
Ferro sérico (µmol/L)	10-30	\downarrow	N/↓	\downarrow	\downarrow	N/↓
Saturação de transferrina (%)	20-45	<20	N/↓	<10	N/↓	<20
Ferritina sérica (µg/L)	20-200 (F) 40-300 (M)	<30	<30	Variável	>100	30-300
Hemoglobina reticulocitária (pg)	>29	<29	<29	<29	<29	<29
Hemoglobina (g/dL)	>12 (F) >13 (M)	\downarrow	N	\	1	↓
VCM (fl)	80-100	\downarrow	N/↓		N/↓	N/↓

Fonte: Adaptada de Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. Eur J Haematol. 2020;104(3):153-61.⁽³⁵⁾
VCM - volume corpuscular médio

Outras medidas, como ferro sérico, transferrina e saturação da transferrina, completam a investigação diagnóstica. Pacientes com ADF têm ferro sérico baixo, transferrina alta e saturação da transferrina baixa. (24,25) A hemoglobina reticulocitária (Ret-He) é um bom indicador da quantidade de ferro disponível para incorporação às hemácias jovens na medula óssea em tempo real. (36-39) De acordo com os padrões diagnósticos da OMS, a ADF é leve a moderada se a Hb ficar entre 7 e 12 g/dL, e grave se a Hb for menor que 7 g/dL, com pequenas variações de acordo com a idade, o gênero ou a presença de gestação.(27) Para as crianças entre 6 e 59 meses de idade, a anemia é definida como Hb abaixo de 11 g/dL, entre 5 e 11 anos, como Hb abaixo de 11,5 g/dL e entre 12 e 14 anos, como Hb abaixo de 12 g/dL. Para estudos populacionais, considera-se anemia uma Hb abaixo de 11,5 g/dL para idade maior de 2 anos. (1,33,34) Para a população feminina adulta, consideram-se anemia valores de Hb abaixo de 12 g/dL, e para homens, valores de Hb abaixo de 13 g/dL.(27,28) Para as gestantes, a anemia é definida por Hb abaixo de 11 g/dL, contanto que sua Hb permaneça ≥11 g/dL no primeiro trimestre, ≥10,5 g/ dL no segundo trimestre e ≥11q/dL no terceiro trimestre. (30) Classifica-se a anemia na gestação em leve, moderada ou grave, conforme taxas entre 9 e 11 g/dL, 7 e 9 g/dL e abaixo de 7 q/dL, respectivamente. (27,28) A anemia da puérpera é definida com uma taxa de Hb abaixo de 10 g/dL nas primeiras 48 horas ou abaixo de 12 g/dL nas primeiras semanas após o parto. (29,31) Para os idosos, as taxas que definem anemia são de Hb abaixo de 13,2 g/dL para homens e de 12,2 g/dL para mulheres brancas. Para os idosos negros, esses valores são um pouco menores, com o corte na Hb abaixo de 12,7 g/dL para os homens e de 11,5 g/dL para as mulheres. (30) Embora a Hb seja amplamente utilizada para a avaliação de ADF, ela tem baixas especificidade, e um biomarcador do status do ferro, como a ferritina sérica, deve ser solicitado em conjunto. (30) Inicialmente aparece anemia (Hb abaixo dos valores determinados para idade e gênero) normocítica (volume corpuscular médio [VCM] normal), com valor absoluto de reticulócitos normal e com marcadores do status do ferro baixos, como ferritina abaixo de 30 mcg/L, ferro abaixo de 330 mcg/L, capacidade ferropéxica sérica acima de 4 mg/L, aumento de transferrina e diminuição de sua saturação (abaixo de 20%). Com a continuação da perda sanguínea, aparecerão anemia hipocrômica clássica (com hemoglobina corpuscular média [CHCM] baixa) e microcitose (com VCM baixo). Com a piora da anemia e da DF, surgem anisocitose (células de tamanhos variados) e poiguilocitose (células de formas variadas). (12,26,30) A concentração da ferritina sérica é o mais confiável marcador das reservas de ferro do corpo, substituindo a avaliação da medula óssea realizada anteriormente. Os valores normais variam de 30 a 200 ng/mL (mcg/L), não havendo nenhuma situação clínica em que índices baixos não signifiquem DF. Portanto, todo indivíduo com concentração de ferritina menor do que 10 a 15 ng/mL tem DF, com sensibilidade de 59% e especificidade de

99%. No entanto, devido à baixa sensibilidade do nível abaixo de 15 ng/mL, um valor de corte mais alto é mais apropriado. Desde que os pacientes com ADF não tenham também infecção ou doença inflamatória, o valor limite de 30 ou 41 ng/mL dá uma melhor eficiência diagnóstica, com sensibilidade e especificidade de 92% e 98% ou 98% e 98%, respectivamente. Como a ferritina é um reator de fase aguda, com níveis aumentados em doencas inflamatórias, infecciosas, malignas ou hepáticas, pode haver ferritina falsamente elevada na presença dessas doenças e ADF. O efeito da inflamação sobre a ferritina é de aumentá-la em três vezes. Portanto, nesses pacientes, a regra de ouro é dividir o valor da ferritina por três, e valores menores ou iguais a 20 ng/mL sugerem ADF concomitante. (30) O diagnóstico de deficiência funcional de ferro ocorre em situações clínicas em que a taxa aumentada de eritropoese ocorre por perda sanguínea significativa de sangue, flebotomias terapêuticas repetitivas ou uso de estimuladores da eritropoese, e os suprimentos de ferro, embora normais ou até aumentados, não são suficientes para fornecer ferro rapidamente, conforme exigido por essa demanda aumentada. Isso atenua a resposta eritropoética, resultando em uma produção de células vermelhas insuficientes em ferro, a menos que uma fonte extra seja adicionada, como a preparação para aplicação intravenosa (IV) de ferro. Essa situação é chamada de deficiência funcional de ferro e é comumente vista, por exemplo, na anemia da insuficiência renal crônica, situação em que se indica o uso de estimulador da eritropoese associado a reposição endovenosa de ferro. (30)

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é fornecer ferro suficiente para normalizar as concentrações de Hb e repor os estoques de ferro, e, assim, melhorar a qualidade de vida, os sintomas e o prognóstico de muitas doenças crônicas. (25) Independentemente da presença de sintomas, todos os pacientes com ADF e a maioria com DF sem anemia devem ser tratados. (33,34) Existem duas abordagens distintas: estratégias de prevenção direcionadas a populações em risco e abordagens de suplementação ativa de ferro na ADF confirmada. (25)

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL

Recomenda-se aumentar a ingestão de carnes, principal fonte de ferro heme; estima-se que 100 g de carne correspondem a 1 kg de feijão (ferro não heme). O consumo concomitante de suco de fruta com vitamina C potencializa a absorção do

ferro da dieta. Alimentos ricos em ácido ascórbico (caju, leguminosas, goiaba) e carnes em geral favorecem a absorção do ferro não heme, enquanto fitatos, fosfatos e carbonatos (abacaxi, hortaliças, leite), tanino (chá, café), fosfoproteína (gema de ovo) e medicamentos que elevam o pH gástrico (antiácidos, inibidores de bomba de prótons, bloqueadores histamínicos H2) dificultam a absorção do ferro não heme. Embora a absorção intestinal de ferro possa aumentar significativamente quando há deficiência dele (de menos de 1% para mais de 50% do ferro presente na dieta), geralmente apenas a correção da dieta não é suficiente para o tratamento de pacientes com ADF. (12,25) Vale ressaltar que a dieta rica em ferro é, na maioria das vezes, insuficiente para o tratamento da ADF, devendo-se sempre considerar a suplementação com medicamentos a base de ferro como tratamento de escolha.

A desparasitação pode aumentar as concentrações de Hb das pessoas. (25) O enriquecimento de alimentos com ferro é uma intervenção eficaz de saúde pública para melhorar o estado de ferro das populações. (32) O ferro deve ser incorporado em alimentos amplamente consumidos, as propriedades organolépticas não devem ser alteradas e os preços não devem aumentar. O arroz é fortificado nas Filipinas, o pão, no Chile e a farinha, na Venezuela. (25)

REPOSIÇÃO DE FERRO NO ADULTO

O sulfato ferroso e outros medicamentos à base de ferro são amplamente usados em todos os níveis do sistema de saúde, da atenção primária à terciária. Eles existem tanto em formulações para uso por via oral (VO) quanto injetáveis e estão, claramente, indicados em casos de ADF.

REPOSIÇÃO DE FERRO

O uso por VO é, sem dúvida, o mais difundido, em especial para os casos de ADF mais leve. Porém, dúvidas quanto à dosagem são comuns e não é raro encontrarmos situações em que o medicamento, aparentemente, não é eficaz. O melhor meio de reposição de ferro é por VO, e a dose terapêutica recomendada é de 2 a 5 mg/kg/dia por um período suficiente para normalizar os valores da Hb – de um a dois meses – e restaurar os estoques normais de ferro do organismo – de dois a seis meses ou até se obter ferritina sérica maior que 50 ng/mL. (12) Portanto, a duração do tratamento varia amplamente dependendo da intensidade da DF e de sua causa. É importante que o médico tenha ciência da quantidade exata de ferro elementar que prescreveu para o

paciente, pois ela varia consideravelmente de acordo com o composto utilizado ou disponível. Na prática, a dose preconizada para indivíduos adultos é de 150 a 200 mg de ferro elementar por dia, não sendo recomendável a administração de doses diárias superiores a 200 mg, pois, nesse caso, a mucosa intestinal atua como barreira, impedindo a absorção do metal, e a proporção absorvida diminui significativamente. (12,24) *Vide* Tabela 2 com produtos e doses disponíveis para tratamento por VO.

Tabela 2. Principais compostos com sais de ferro disponíveis para tratamento por via oral da anemia por deficiência de ferro

COMPOSTO	QUANTIDADE DE FERRO TOTAL	QUANTIDADE DE FERRO ELEMENTAR	REGISTRO NO <i>SITE</i> DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA)*
Sulfato ferroso (mg)	190	60 40	Henfer/Anemifer Furp/Farmanguinhos/Nesh
Glicinato férrico (mg)	150, 300, 500	30, 60, 100	Neutrofer
Ferripolimaltose (mg)	333, 33/357	100	Endofer, Noripurum

O que as pesquisas têm mostrado é que doses altas de ferro por VO induzem maior produção de hepcidina, proteína produzida pelo fígado que controla o ferro sérico bloqueando a absorção intestinal e a liberação de ferro dos estoques. (24) Logo, o uso sequenciado ou em dose excessiva pode, paradoxalmente, impedir o efeito da droga.

Em algumas pesquisas, doses mais baixas de ferro elementar ao dia, de 15 a 20 mg, mostraram igual eficácia, em comparação com doses mais altas, provavelmente por causa desse mecanismo. (33,35) Além de garantirem a absorção adequada, os ajustes de dosagem permitem melhor controle dos efeitos colaterais (diarreia, obstipação, dor epigástrica, náuseas, fezes de cor escurecida). (35)

Inúmeras formulações orais de ferro estão disponíveis e, na maioria das vezes, todas são igualmente eficazes, contanto que sejam tomadas. A absorção de ferro das células da mucosa intestinal ocorre por meio do transportador de metal divalente 1 (DMT1), uma proteína localizada no duodeno e no jejuno superior. Uma vez na célula, a ferroportina transporta o ferro através da célula para o sangue, onde é ligado pela transferrina. O paradigma para a reposição de ferro evoluiu à medida que começaram a surgir evidências sugerindo que a dosagem excessiva é potencialmente contraproducente, diminuindo a absorção de ferro e aumentando os efeitos colaterais, sem melhorar os níveis de ferro ou anemia.

Logo, são necessárias mais pesquisas para definir a melhor estratégia para a administração do ferro VO.

É importante lembrar também dos efeitos alimentares. Geralmente, recomenda-se o uso do ferro oral em horários afastados das refeições, já que muitos alimentos podem sequestrar o íon e impedir sua absorção (por exemplo, chás e café). Alguns alimentos, porém, como laranja e carne, podem aumentar a absorção do nutriente e podem ajudar na eficácia do tratamento.

Já as formulações IV têm ganhado mais espaço nas prescrições conforme a segurança de seu uso tem ficado mais evidente. Se ocorrerem reações devido à infusão, que são raras e geralmente leves, a administração pode continuar sendo feita a uma velocidade menor.

As várias formulações injetáveis têm a mesma eficácia entre si e são especialmente úteis em casos de reposição mais vigorosa, em pacientes intolerantes à administração por VO ou com processos disabsortivos (por exemplo: portadores de doenças inflamatórias intestinais) e em pacientes renais crônicos. As contraindicações de uso de ferro IV são: anemia não relacionada à DF, saturação de transferrina > 45%, ferritina > 500 ng/mL, infecção ativa/septicemia, disfunção grave (hepática ou cardíaca), gestantes no primeiro trimestre de gravidez. O Quadro 2 demonstra as formulações de ferro endovenoso disponíveis no Brasil e as principais informações para o uso dessas drogas.

Quadro 2. Formulações de ferro endovenoso

сомроѕто	SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO	DERISOMALTOSE FÉRRICA	CARBOXIMALTOSE FÉRRICA
Nome comercial	Noripurum; Sucrofer	Monofer	Ferinject
Concentração	20 mg/mL	100 mg/mL	50 mg/mL
Dose total	Deverá ser determinada individualmente, conforme a deficiência de ferro*	Deverá ser determinada individualmente, conforme a deficiência de ferro*	Hb < 10 g/dL: 1.500 mg se peso 35-70 kg; 2.000 mg se peso > 70 kg
	Posologia média simplificada: 100 a 200 mg uma a três vezes por semana	Posologia média simplificada: hemoglobina (Hb) < 10 g/dL: 1.500 mg se peso 35-70 kg; 2.000 mg se peso > 70 kg; Hb > 10 g/dL: 1.000 mg se peso 35-70 kg; 1.500 mg se peso > 70 kg	Hb > 10 g/dL: 1.000 mg se peso 35-70 kg; 1.500 mg se peso > 70 kg
Dose única máxima recomendada	200 mg por dia	500 mg por dia, até três vezes por semana	1.000 mg por dia, até uma vez por semana
Tempo de infusão	Pelo menos em 15 minutos	15 minutos	15 minutos
Categoria de risco na gravidez	В	B	В

^{*}Cálculo da necessidade de ferro: deficiência total de Fe (mg) = [peso (kg) x DHb (g/dL) x 2,4] + reservas de Fe (mg)

USOS: ANEMIAS E OUTRAS DOENÇAS

O uso mais intuitivo do ferro é nos casos de ADF. O diagnóstico etiológico é de extrema importância, especialmente considerando sangramentos como algumas das principais causas passíveis de tratamento específico. Afinal, sem controle da causa da DF, a reposição será ineficaz.

É importante lembrar que as alterações de hemograma que desencadeiam a suspeita de DF (microcitose e hipocromia) também podem ocorrer em outras doenças como talassemias e na anemia associada à doença renal crônica. Portanto, deve-se direcionar a investigação no sentido de diagnósticos diferenciais e para a possibilidade de sobreposição de mais de uma causa de anemia. (37)

Os usos de ferro não se restringem a anemias. Outras condições clínicas (como a insuficiência cardíaca) podem se agravar mesmo em anemias ferroprivas discretas e outras se beneficiam do uso de ferro mesmo na ausência de anemia.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Evidências mostram que a DF, com ou sem anemia, compromete a função cardíaca em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, piorando sintomas como fadiga e intolerância ao exercício.(36-38) A ferropenia não é rara em cardiopatias e ocorre tanto por baixa absorção (secundária ao edema de alças intestinais) quanto por sangramentos subclínicos nos usuários de anticoagulantes. Além disso, as pesquisas mostram melhora importante nos pacientes tratados com reposição de ferro IV, tanto que a American Heart Association e o American College of Cardiology recomendam avaliação do perfil de ferro em todos os pacientes com classe funcional II ou III. Se a ferritina for < 100 ng/mL ou entre 200-300 ng/mL, com índice de saturação de transferrina (IST) < 20%, a reposição de ferro está indicada com formulações IV (formulações VO são ineficazes pelo componente disabsortivo inerente da comorbidade). (37,38) A suplementação intravenosa de ferro com carboximaltose férrica deve ser considerada em pacientes sintomáticos com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) <45% e deficiência de ferro, definida como ferritina sérica <100 ng/mL ou ferritina sérica 100 -299 ng/mL com saturação de transferrina <20%, para aliviar os sintomas da insuficiência cardíaca, melhorar a capacidade de realizar exercícios e a qualidade de vida. (36) A suplementação intravenosa de ferro com carboximaltose férrica também deve ser considerada em pacientes sintomáticos com insuficiência cardíaca que estiveram recentemente hospitalizados por insuficiência cardíaca e com FEVE <50% e deficiência de ferro, definidas como ferritina sérica <100 ng/mL ou ferritina sérica100- 299 ng/mL com saturação de transferrina <20%, para reduzir o risco de internação por IC. (36)

FADIGA EM ADULTOS COM ANEMIA LATENTE

O termo "anemia latente" é utilizado para caracterizar indivíduos com DF sem anemia franca. Pode acontecer em adultos, especialmente mulheres em idade fértil com alterações de fluxo menstrual. Nesses casos, mesmo sem anemia laboratorial, os pacientes apresentam clínica caracterizada principalmente por fadiga. Muitos estudos mostram melhora satisfatória de sintomas com a reposição de ferro, incluindo um estudo randomizado que avaliou a administração IV de 800 mg de sacarose de ferro. Porém, apesar da melhora de sintomas, testes objetivos de capacidade física e consumo de oxigênio não demonstram melhora importante após a terapia com ferro. (37)

SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

Um dos elementos da fisiopatologia da síndrome das pernas inquietas é a DF no sistema nervoso central, inclusive com níveis de ferritina e transferrina alterados em exames de liquor. A reposição de ferro tem demonstrado melhora leve a moderada de sintomas, mesmo quando os valores de ferritina estão normais. O *guideline* estabelecido em 2017 recomenda reposição com ferro VO (sendo sugerido o sulfato ferroso) por 12 semanas se a ferritina sérica for menor ou igual a 75 ng/dL ou reposição de ferro IV (sendo sugeridos 1.000 mg de carboximaltose férrica durante 15 minutos) se a ferritina sérica for entre 75-100 ng/dL ou houver quaisquer contraindicações ao uso da formulação VO. A reposição deve ser suspensa caso o índice de saturação de transferrina passe de 45%.⁽³⁵⁾

MAL DA MONTANHA AGUDO

Essa é uma condição clínica que raramente encontramos no Brasil. Ela costuma acontecer em escaladas em altitudes acima de 2.400 m, especialmente se a subida for rápida, e seus sintomas são inespecíficos. Nesse caso, o uso do ferro é profilático: a administração de ferro IV reduziu significativamente o surgimento da síndrome em pesquisas usando voluntários. O mecanismo por trás desse efeito, entretanto, é mal compreendido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quem tratar: Independentemente da presença de sintomas, todos os pacientes com ADF e a maioria com DF sem anemia devem ser tratados. A causa da DF também deve ser identificada e tratada, especialmente em adultos com início de DF. Uma dieta saudável fornece ferro suficiente para as necessidades fisiológicas, mas não pode corrigir a DF.

Tratamento: A melhor via para a reposição de ferro é a oral, e a dose terapêutica recomendada é de 2 a 5 mg/kg/dia, pelo período suficiente para normalizar os valores da Hb (de um a dois meses) e restaurar os estoques normais de ferro do organismo (de dois a seis meses, ou obtenção de ferritina sérica > 30 ng/mL), portanto são necessários pelo menos 90 dias de tratamento

Tratamento com ferro oral x IV: Geralmente tratamos pacientes com ADF não complicada com ferro oral pela facilidade de administração e pelo custo mais acessível. Conforme as pesquisas sobre o ferro como medicamento evoluem, as formulações IV têm sido preferidas, por permitirem reposição mais rápida e, mesmo assim, segura. Frequentemente, usamos o ferro IV para tratar mulheres grávidas e indivíduos com doença inflamatória intestinal, cirurgia gástrica ou doença renal crônica.

Dose e formulação (ferro oral): Na maioria das vezes, todas as preparações orais de ferro são igualmente eficazes. A dose de ferro oral depende da idade do paciente, do déficit de ferro estimado, da rapidez com que esse déficit precisa ser corrigido e dos efeitos colaterais, que incluem gosto metálico e uma série de efeitos gastrointestinais que geralmente se correlacionam com a dose. Para indivíduos tratados com ferro oral, sugerimos que a dose seja tomada em dias alternados, em vez de todos os dias (Grau 2C). Isso é baseado em evidências relacionadas a indivíduos com DF que demonstram absorção melhorada e efeitos colaterais gastrointestinais reduzidos. Alguns indivíduos podem escolher razoavelmente a dosagem diária se houver facilidade para a tomada do medicamento

Dose e formulação (ferro IV): Há uma série de situações em que a administração IV pode ser preferível à administração oral, incluindo perda contínua de sangue, anormalidade fisiológica ou anatômica que interfira na absorção oral ou na homeostase do ferro e efeitos colaterais gastrointestinais intoleráveis do ferro oral.

Efeitos adversos do ferro oral: Os efeitos colaterais gastrointestinais são extremamente comuns com a administração oral de ferro. As estratégias para redu-

zir esses efeitos incluem reduzir a frequência em dias alternados, realizar modificações na dieta e mudar para uma formulação líquida.

Efeitos adversos do ferro IV: Muitos médicos relutam em usar o ferro IV devido a preocupações com anafilaxia. As reações alérgicas verdadeiras são extremamente raras e superestimadas, em grande parte devido à experiência com produtos mais antigos, como ferro dextrano de alto peso molecular que não é mais usado, e à prática de tratar agressivamente reações não alérgicas à infusão com difenidramina e outras terapias que convertem a reação em um evento mais sério. Não está indicada a pré medicação antes do ferro intravenoso, particularmente a difenidramina. Para indivíduos com asma, doenças reumáticas inflamatórias ou alergias a múltiplas drogas, geralmente limita-se a pré-medicação a apenas um glicocorticoide.

Resposta esperada: O tratamento eficaz da DF resulta na resolução dos sintomas, reticulocitose modesta (pico em 7 a 10 dias) e normalização do nível de Hb em seis a oito semanas. As causas para a falta de resposta incluem não adesão ao ferro oral, perda contínua de sangue e diagnóstico inicial incorreto ou a presença de diagnósticos adicionais. Pode ser especialmente importante avaliar alguns desses diagnósticos adicionais, como doença celíaca.

A importância do ferro em outras doenças tem ficado cada vez mais evidente e, assim, o uso dessa medicação deve se expandir nos próximos anos para tratar outras condições além de anemias.

REFERÊNCIAS

- **1.** World Health Organization (WHO). Global anaemia prevalence and number of individuals affected. Geneva: WHO; sd. [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/summary/anaemia_data_status_t2/en/.
- **2.** Casey GJ, Montresor A, Cavalli-Sforza LT, Thu H, Phu LB, Tinh TT, et al. Elimination of iron deficiency anemia and soil transmitted helminth infection: evidence from a fifty-four month iron-folic acid and de-worming program. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(4):e2146.
- **3.** World Health Organization (WHO). WHO guidance helps detect iron deficiency and protect brain development. Geneva:WHO; 2020 [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.who.int/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development

- **4.** WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
- **5.** World Health Organization (WHO). Iron deficiency anaemia assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001. p. 1-114. (WHO/ NHD/01.3.).
- **6.** Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. [Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011;40(3):185-200. French.
- **7.** Gupta A, Manaktala U, Rathore AM. A randomised controlled trial to compare intravenous iron sucrose and oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014;30(2):120-5.
- **8.** Noronha JA, Al Khasawneh E, Seshan V, Ramasubramaniam S, Raman S. Anemia in pregnancy consequences and challenges: A review of literature. J South Asian Fed Obstet Gynaecol JSAFOG. 2012;4(1):64 70.
- **9.** Logan EC, Yates JM, Stewart RM, Fielding K, Kendrick D. Investigation and management of iron deficiency anaemia in general practice: a cluster randomised controlled trial of a simple management prompt. Postgrad Med J. 2002;78(923):533-7.
- **10.** Berber I, Diri H, Erkurt MA, Aydogdu I, Kaya E, Kuku I. Evaluation of ferric and ferrous iron therapies in women with iron deficiency anaemia. Adv Hematol. 2014;2014:297057.
- **11.** Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW, et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;346:f3443
- **12.** Cançado RD, Chiattone CS. Anemia ferropênica no adulto causas, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(3):240-6.
- **13.** Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012. p. 84.
- **14.** Jordão RE, Bernardi JL, Barros Filho AA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. Rev Paul Pediatr. 2009;27(1):90-8.

- **15.** Silla LM, Zelmanowicz A, Mito I, Michalowski M, Hellwing T, Shilling MA, et al. High prevalence of anemia in children and adult women in an urban population in southern Brazil. PLoS One. 2013;8(7):e68805.
- **16.** Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron deficiency and child and maternal health. Am J Clin Nutr. 2009;89(3):946S-950S.
- **17.** Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, Murray-Kolb LE, Berg A, Vernon-Feagans L, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. J Nutr. 2005;135(2):267-72.
- **18.** Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray Kolb LE, Berg A, Tomlinson M, et al. Mother infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. J Nutr. 2005;135(4):850 5.
- **19.** Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):CD003094.
- **20.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Iron deficiency--United States, 1999-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002; 51:897.
- **21.** Auerbach M. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. In: Tirnauer JS, Kunins L, editors. UpToDate; c2021. [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in-adults.
- **22.** Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. Am J Clin Nutr. 2007;85(3):778-87.
- **23.** Philip KE, Sadaka AS, Polkey MI, Hopkinson NS, Steptoe A, Fancourt D. The prevalence and associated mortality of non-anaemic iron deficiency in older adults: a 14 years observational cohort study. Br J Haematol. 2020;189(3):566-72.
- **24.** Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372(19):1832-43.
- **25.** Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016;387(10021):907-16.
- **26.** Grotto HZ. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(Suppl. 2):22-8.

- **27.** World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: WHO; 2011. [WHO/NMH/NHD/MNM/11.1]. [cited 2021 Nov 16]. Available from: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf.
- **28.** Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. J Nutr Sci. 2013;2:e14.
- **29.** Dodd J, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;2004(4):CD004222.
- **30.** Means Jr RT, Brodsky RA. Diagnostic approach to anemia in adults. In: Tirnauer JS, Kunins L, editors. UpToDate; c2021. [cited 2021 Nov 2]. Available from https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults.
- **31.** Auerbach M, Landy HJ. Anemia in pregnancy. In: Tirnauer JS, Barss VA, editors. UpToDate; c2021. [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/anemia-in-pregnancy.
- **32.** World Health Organization (WHO). Recommendations on wheat and maize flour fortification meeting report: interim. Geneva: WHO; 2009.
- **33.** Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. In: Tirnauer JS, Kunins L, editors. UpToDate; c2021. [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults.
- **34.** Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2016(1):57-66.
- **35.** Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. Eur J Haematol. 2020;104(3):153-61.
- **36.** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
- **37.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/

American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137-e161.

- **38.** Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):201-230. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2018;72(20):2549.
- **39.** Chinudomwong P, Binyasing A, Trongsakul R, Paisooksantivatana K. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. J Clin Lab Anal. 2020;34(6):e23225.

CAPÍTULO 10

DIAGNÓSTICO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO E TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NA MULHER SEM ANEMIA

Venina Viana de Barros¹

¹Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Barros VV. Diagnóstico da deficiência de ferro e tratamento da deficiência de ferro na mulher sem anemia. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap. 10; p. 145-53. (Série, Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

A deficiência de ferro (DF) na mulher é extremamente comum, principalmente pelo sangramento menstrual abundante, aumento da demanda na gravidez e pós-parto e por baixa ingestão nas carências alimentares. Mulheres com níveis baixos de ferritina podem sentir fadiga, prejudicar o desempenho físico e diminuir a produtividade no trabalho ou estudo sem serem anêmicas. A depleção de ferro ocorre de forma progressiva, de acordo com a extensão e a rapidez da instalação da anemia. Na suspeita de DF, deve-se solicitar um hemograma completo, dosagem de ferritina, saturação de transferrina e ferro sérico. Na DF, o ferro sérico pode ser normal ou baixo, o mesmo pode ocorrer com a saturação de transferrina, a ferritina sérica é baixa (<30 mcg/L), a hemoglobina reticulocitária é baixa, a hemoglobina é normal e o volume corpuscular médio (VCM) é normal ou baixo. Independentemente da presença de sintomas, todos os pacientes com anemia por DF e com DF sem anemia devem ser tratados. As pacientes de alto risco, como crianças até 5 anos, mulheres na menacme e gestantes, devem ser investigadas de rotina para DF e, caso positivo, devem receber reposição de ferro. O tratamento de escolha para a DF é preferencialmente pela via oral (VO). As preparações de ferro intravenosas são indicadas para o tratamento da DF quando os medicamentos VO são ineficazes ou não podem ser utilizados.

Descritores

Deficiência de ferro; Sangramento; Má absorção de ferro; Gravidez; Hemorragia; Sangramento menstrual abundante; Distúrbios hemorrágicos

INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro (DF) na mulher é extremamente comum, principalmente pelo sangramento menstrual abundante, aumento da demanda na gravidez e pós-parto e por baixa ingestão nas carências alimentares. (1,2) A anemia está presente em aproximadamente 30% das mulheres do mundo, e provavelmente 60% das mulheres têm DF.⁽²⁾ Já em países desenvolvidos, a DF está presente em 4% a 16% das mulheres em todas as faixas etárias. (3) A baixa absorção pode estar presente nas doenças inflamatórias intestinais e nas cirurgias bariátricas disabsortivas. (4) Pacientes com ferritina baixa e sem anemia podem ter sintomas semelhantes aos de pacientes com anemia.(1) Adultos com níveis de ferritina abaixo do limite atual para deficiência, mesmo sem serem anêmicos, podem sentir fadiga e ter o desempenho físico prejudicado e a produtividade no trabalho diminuída. (5) Idosas costumam apresentar início insidioso com sintomas relacionados à exacerbação de suas comorbidades subjacentes (piora da angina, aumento da confusão mental, dispneia). (6) Alguns pacientes com DF, com ou sem anemia, podem se queixar de dor na língua, diminuição do fluxo salivar com boca seca e atrofia das papilas linguais e, ocasionalmente, de alopecia.⁽⁷⁾ Nas crianças com DF, estudos sugerem que mesmo reduções modestas no ferro podem prejudicar o desenvolvimento do cérebro, possivelmente resultando em danos irreversíveis.⁽⁵⁾ A deplecão de ferro ocorre de forma progressiva, de acordo com a extensão e a rapidez da instalação. Primeiro há depleção das reservas de ferro e depois do ferro disponível para a síntese da hemoglobina. (8) Se a deficiência continua, pode haver suspensão da produção das células vermelhas. Portanto, o desenvolvimento da DF e depois da anemia por DF vai depender das reservas iniciais do indivíduo, que, por sua vez, vão depender da sua idade. (6) Os principais parâmetros para o diagnóstico da DF estão presentes na Tabela 1.⁽⁹⁾ Na suspeita de DF, deve-se solicitar um hemograma completo (com os índices hematimétricos e avaliação de esfregaço periférico), dosagem de ferritina, saturação de transferrina e ferro sérico. Na DF, o ferro sérico pode ser normal ou baixo, o mesmo pode ocorrer com a saturação de transferrina, a ferritina sérica é baixa (<30 mcg/L), a hemoglobina reticulocitária é baixa, a hemoglobina é normal e o volume corpuscular médio (VCM) é normal ou baixo. (9) A hemoglobina reticulocitária (Ret-He) é um bom indicador da quantidade de ferro

disponível para incorporação às hemácias jovens na medula óssea em tempo real e não da influência dos processos inflamatórios.⁽¹⁰⁾

Tabela 1. Parâmetros laboratoriais para definir anemia por deficiência de ferro (ADF) e deficiência de ferro (DF)

EXAMES	VALORES NORMAIS ADULTOS	ADF	DF
Ferro sérico (µmol/L)	10-30	\downarrow	N/↓
Saturação de transferrina (%)	20-45	<20	N/↓
Ferritina sérica (µg/L)	20-200 (F) 40-300 (M)	<30	<30
Hemoglobina reticulocitária (pg)	>29	<29	<29
Hemoglobina (g/dL)	>12 (F) >13 (M)	↓	N
Volume corpuscular médio – VCM (fl)	80-100	\	N/↓

Fonte: Adaptado de Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. Eur J Haematol. 2020;104(3):153-61.⁽⁹⁾

O diagnóstico de deficiência funcional de ferro é feito em situações clínicas em que a taxa aumentada de eritropoiese ocorre por perda sanguínea significativa de sangue, por flebotomias terapêuticas repetitivas ou por uso de estimuladores da eritropoiese, e os suprimentos de ferro, embora normais ou até aumentados, não são suficientes para fornecer ferro rapidamente, conforme exigido por essa demanda aumentada. Isso atenua a resposta eritropoiética, resultando numa produção de células vermelhas insuficientes em ferro, a menos que uma fonte extra seja adicionada, como a preparação para aplicação intravenosa (IV) de ferro. Essa situação é chamada de deficiência funcional de ferro e é comumente vista, por exemplo, na anemia da insuficiência renal crônica, em que se indica o uso de estimulador da eritropoiese. (11) É importante lembrar que as alterações de hemograma que desencadeiam a suspeita de DF (microcitose e hipocromia) também podem ocorrer em outras doenças como talassemias e na anemia associada à doença renal crônica. Portanto, deve-se direcionar a investigação no sentido de diagnósticos diferenciais e para a possibilidade de sobreposição de mais de uma causa de anemia. (9)

TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO NAS MULHERES SEM ANEMIA

Independentemente da presença de sintomas, todos os pacientes com anemia por DF e com DF sem anemia devem ser tratados. (12,13) As pacientes de alto risco, como crianças até 5 anos, mulheres na menacme e gestantes, devem ser investigadas de rotina para DF e, caso positivo, devem receber reposição de ferro. (9)

TRATAMENTO

A melhor via para a reposição de ferro é a oral, e a dose terapêutica recomendada é de 2 a 5 mg/kg/dia pelo período suficiente para normalizar os valores da hemoglobina (de um a dois meses) e restaurar os estoques normais de ferro do organismo (de dois a seis meses, ou obtenção de ferritina sérica > 30 ng/mL e saturação de transferrina > 20%), portanto são necessários pelo menos noventa dias de tratamento. (6,14,15) Um estudo americano propõe usar o valor de ferritina como normal > 25 mcg/mL para mulheres e > 20 mcg para crianças. (16) No caso da DF, o tratamento utilizado vai depender da idade e da situação clínica da paciente. O objetivo é manter a ferritina ≥ 30 ng/mL. (13) O ferro é geralmente administrado até que os níveis de ferritina e a saturação da transferrina se normalizem. Alguns indivíduos podem necessitar de estoques de ferro acima da média, como uma pessoa com telangiectasias gastrointestinais que apresenta sangramento gastrointestinal frequente. Quando a saturação da ferritina e da transferrina são discordantes, colocamos maior ênfase na saturação da transferrina. A ferritina é um reagente de fase aguda e pode estar cronicamente elevada em indivíduos com processos inflamatórios concomitantes, mesmo quando os estoques de ferro são baixos.^(9,13) Outra opção de monitoramento que está em estudo é a hemoglobina reticulocitária. (10)

TRATAMENTO COM FERRO ORAL VERSUS FERRO IV

Geralmente tratamos pacientes com DF com ferro oral devido à facilidade de administração. Conforme as pesquisas sobre o ferro como medicamento evoluem, as formulações IV têm sido preferidas por permitirem reposição mais rápida e, mesmo assim, segura. Frequentemente, usamos o ferro IV para tratar mulheres grávidas e indivíduos com doença inflamatória intestinal, cirurgia gástrica ou doença renal crônica. (9,13)

DOSE E FORMULAÇÃO (FERRO ORAL)

Na maioria das vezes, todas as preparações orais de ferro são igualmente eficazes. A dose de ferro oral depende da idade do paciente, do déficit de ferro estimado, da rapidez com que precisa ser corrigido e dos efeitos colaterais, que incluem gosto metálico e uma série de efeitos gastrointestinais que geralmente se correlacionam com a dose. Para indivíduos tratados com ferro oral, sugerimos que a dose seja tomada em dias alternados, em vez de todos os dias (Grau 2C). Isso é baseado em

evidências em indivíduos com DF que demonstram absorção melhorada e efeitos colaterais gastrointestinais reduzidos. (6,13) Os estoques corporais totais de ferro em adultos estão geralmente na faixa de 5 mg/kg em mulheres e 10 mg/kg em homens. Assim, a correção da anemia e a reposição dos estoques de ferro podem exigir até 1 g ou mais de ferro elementar. (13) A Organização Mundial da Saúde (OMS)(2) publicou um guia de orientação para a prevenção da anemia em mulheres na menacme, ou seja, para corrigir a DF dessas pacientes com o uso diário de 30-60 mg de ferro elementar VO por dia por três meses no ano. Essa recomendação se aplica em locais onde a prevalência de DF é superior a 40% nessa população. (2) Nas gestantes sem anemia, a recomendação é que todas façam reposição com 40-60 mg de ferro elementar a partir do primeiro trimestre (Tabela 2). (6,19) Evita-se o primeiro trimestre devido aos guadros freguentes de náuseas e vômitos. (17,18)

Tabela 2. Doses preconizadas de ferro oral de acordo com a situação clínica da paciente

SITUAÇÃO CLÍNICA	DOSE (FERRO ELEMENTAR)	DURAÇÃO
Prevenção da DF	40-60 mg/dia 30-60 mg/dia	A partir da 12ª semana de gestação até 3-6 meses pós-parto ^s Por 3 meses no ano: mulheres na menacme
Tratamento da DF*	60-100 mg/dia	2 a 3 meses
Tratamento da ADF*	100-200 mg/dia	No mínimo 3 meses

Fonte: Adaptado de Camaschella C. Iron deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372:1832-43; Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood. 2015;126(17):1981-9. (6.19)

DOSE E FORMULAÇÃO (FERRO IV)

Há uma série de situações em que a administração IV pode ser preferível à administração oral, incluindo perda contínua de sangue, anormalidade fisiológica ou anatômica que interfere na absorção oral ou na homeostase do ferro, efeitos colaterais gastrointestinais intoleráveis do ferro oral, necessidade de reposição rápida dos estoques de ferro e presença de inflamação. (13,20)

Efeitos adversos do ferro oral – Os efeitos colaterais gastrointestinais são extremamente comuns com a administração oral de ferro. As estratégias para reduzir esses efeitos incluem reduzir a frequência em dias alternados, fazer modificações na dieta e mudar para uma formulação líquida. (6,20)

Efeitos adversos do ferro IV – Muitos médicos relutam em usar o ferro IV devido a preocupações com anafilaxia. As reações alérgicas verdadeiras são extrema-

^{*}Até obtenção de ferritina ≥ 30 ng/mL. \$ Recomendado o uso de ácido fólico 400 mcg/dia na gravidez. DF - deficiência de ferro; ADF - anemia por deficiência de ferro

mente raras e superestimadas, em grande parte devido à experiência com produtos mais antigos, como ferro dextrano de alto peso molecular, que não é mais usado, e a prática de tratar agressivamente reações não alérgicas à infusão com difenidramina e outras terapias que convertem a reação em um evento mais sério. Não é recomendada pré-medicação de rotina antes do ferro IV e deve-se evitar a difenidramina. Para indivíduos com asma, doenças reumáticas inflamatórias ou alergias a múltiplas drogas, geralmente limitamos a pré-medicação a apenas um glicocorticoide. (12,20)

Resposta esperada – O tratamento eficaz da DF resulta em resolução dos sintomas, reticulocitose modesta (pico em 7 a 10 dias) e normalização do nível de hemoglobina em seis a oito semanas. Diagnósticos adicionais, como doença celíaca, podem ser especialmente importantes de se avaliar. (20) A importância do ferro em outras doenças tem ficado cada vez mais evidente e, assim, o uso dessa medicação deve se expandir nos próximos anos para tratar outras condições além de anemias. (20) Os usos do ferro não se restringem a anemias. Outras condições clínicas (como a insuficiência cardíaca) podem se agravar mesmo em anemias ferroprivas discretas e outras se beneficiam do uso de ferro mesmo na ausência de anemia. (21)

Insuficiência cardíaca – Evidências mostram que a DF, com ou sem anemia, compromete a função cardíaca em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, piorando sintomas como fadiga e intolerância ao exercício. (21) A ferropenia não é rara em cardiopatias e ocorre tanto por baixa absorção (secundária ao edema de alças intestinais) quanto por sangramentos subclínicos nos usuários de anticoagulantes. Além disso, as pesquisas mostram melhora importante nos pacientes tratados com reposição de ferro IV, tanto que a *American Heart Association* e o *American College of Cardiology* recomendam avaliação do perfil do ferro em todos os pacientes com classe funcional II ou III. Se ferritina < 100 ng/mL ou entre 200-300 ng/mL com saturação de transferrina < 20%, a reposição de ferro está indicada com formulações IV (formulações VO são ineficazes devido ao componente disabsortivo inerente da comorbidade). (21)

Fadiga em adultos com anemia latente – O termo "anemia latente" é utilizado para caracterizar indivíduos com DF sem anemia franca. Pode acontecer em adultos, especialmente mulheres em idade fértil com alterações de fluxo menstrual. Nesses casos, mesmo sem anemia laboratorial, os pacientes apresentam clínica caracterizada principalmente por fadiga. Muitos estudos mostram melhora satisfatória de sintomas com a reposição de ferro, incluindo um estudo randomizado que avaliou a administração IV de 800 mg de sacarose de ferro. Porém, apesar da melhora

de sintomas, testes objetivos de capacidade física e consumo de oxigênio não demonstram melhora importante após a terapia com ferro. (20)

Síndrome das pernas inquietas (SPI) – Um dos elementos da fisiopatologia da SPI é a DF no sistema nervoso central, inclusive com níveis de ferritina e transferrina alterados em exames de liquor. É baseado na observação de que a diminuição do ferro periférico e a anemia por DF estão fortemente associadas à SPI. Além disso, as condições que alteram o estado de ferro, como gravidez e insuficiência renal, são fatores de risco para a SPI, cujos sintomas são aliviados pelo tratamento da DF.⁽²²⁾ A reposição de ferro tem demonstrado melhora leve a moderada de sintomas, mesmo quando os valores de ferritina estão normais. O protocolo estabelecido em 2017 recomenda reposição com ferro VO (sugere-se o sulfato ferroso) por 12 semanas, se a ferritina sérica for menor ou igual a 75 ng/dL, ou de ferro IV, se houver quaisquer contraindicações ao uso da formulação VO. A reposição deve ser suspensa caso o índice de saturação de transferrina passe de 45%.⁽²³⁾

Mal da montanha agudo – Essa é uma condição clínica que raramente encaramos no Brasil. Ela costuma acontecer em escaladas em altitudes acima de 2.400 m, especialmente se a subida for rápida, e os sintomas são inespecíficos. Nesse caso, o uso do ferro é profilático: a administração de ferro IV reduziu significativamente o surgimento da síndrome em pesquisas usando voluntários. O mecanismo por trás desse efeito, entretanto, é mal compreendido. (12)

REFERÊNCIAS

- **1.** Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. J Nutr Sci. 2013;2(14):1-14.
- **2.** World Health Organization (WHO). Guideline Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: WHO; 2019. [cited 2021 Nov 29]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204761/9789241510196_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- **3.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Iron Deficiency United States, 1999-2000.[cited 2021 Nov 29]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5140a1.htm. Acesso em: 29 nov. 2021.

- **4.** Auerbach M. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. Tirnauer JS, Kunins L., editors. UpToDate [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in-adults.
- **5.** Sato T, Terada R, Ikeda T. Under-recognition of measurement and management of serum ferritin among populations at high risk of iron deficiency. Lancet Haematol. 2021;8(11):e787.
- 6. Camaschella C. Iron deficiency anemia. N Engl J Med. 2015;372:1832-43.
- **7.** Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016;387(10021):907-16.
- **8.** Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(Suppl 2):22-8.
- **9.** Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. Eur J Haematol. 2020;104(3):153-61.
- **10.** Chinudomwong P, Binyasing A, Trongsakul R, Paisooksantivatana K. Diagnostic performance of reticulocyte hemoglobin equivalent in assessing the iron status. J Clin Lab Anal. 2020;34(6):1-7.
- **11.** Means RT Jr, Brodsky RA. Diagnostic approach to anemia in adults. In: Tirnauer JS, Kunins L., editors. UpToDate [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-anemia-in-adults.
- **12.** Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):57-66.
- **13.** Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. In: Tirnauer JS, Kunins L., editors. UpToDate [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults.
- **14.** Cançado RD, Chiattone CS. Anemia ferropênica no adulto causas, diagnóstico e tratamento. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32(3):240-6.
- **15.** Garcia-Casal MN, Pasricha SR, Martinez RX, Lopez-Perez L, Peña-Rosas JP. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 24; 5(5):CD011817.

- **16.** Mei Z, Addo OY, Jefferds ME, Sharma AJ, Flores-Ayala RC, Brittenham GM. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in children and non-pregnant women: a US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) serial cross-sectional study. Lancet Haematology. 2021;8(8):e572-82.
- **17.** Percy L, Mansour D. Iron deficiency and iron-deficiency anaemia in women's health. Obstetr Gynaecol. 2017;19:155-61.
- **18.** Bauer KA. Maternal adaptations to pregnancy: Hematologic changes. In: Barss VA, Tirnauer JS, editors. UpToDate [cited 2021 Nov 2]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-hematologic-changes.
- **19.** Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood. 2015;126(17):1981-9.
- **20.** Richards T, Breymann C, Brookes MJ, Lindgren S, Macdougall IC, McMahon LP, et al. Questions and answers on iron deficiency treatment selection and the use of intravenous iron in routine clinical practice. Ann Med. 2021;53(1):274-85.
- **21.** Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):201-30.
- **22.** Didato G, Di Giacomo R, Rosa GJ, Dominese A, de Curtis M, Lanteri P. Restless legs syndrome across the lifespan: symptoms, pathophysiology, management and daily life impact of the different patterns of disease presentation. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(10):3658.
- **23.** Connor JR, Patton SM, Oexle K, Allen RP. Iron and restless legs syndrome: Treatment, genetics and pathophysiology. Sleep Med. 2017;31:61-70.

CAPÍTULO 11

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CHOQUE HEMORRÁGICO NA MULHER: ASPECTOS ATUAIS

Venina Viana de Barros¹ Cristiano Caetano Salazar² Renata Ortiz Pedrini³

¹Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar:

Barros VV, Salazar CC, Pedrini RO. Prevenção e tratamento do choque hemorrágico na mulher: aspectos atuais. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. cap. 11, p. 154-72. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, nº 5/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher).

RESUMO

Choque refere-se à perfusão inadequada dos tecidos devido ao desequilíbrio entre a demanda de oxigênio dos tecidos e a capacidade do corpo de fornecê-lo. Classicamente, existem quatro categorias de choque: hipovolêmico, cardiogênico, obstrutivo e distributivo. O choque hipovolêmico ocorre quando há diminuição do volume intravascular a ponto de ocorrer comprometimento cardiovascular. O choque hipovolêmico pode ocorrer devido à desidratação severa por vários mecanismos ou à perda de sangue. A fisiopatologia, o diagnóstico e o tratamento do choque hemorrágico na mulher serão abordados neste capítulo.

Descritores

Choque hemorrágico; Perda sanguínea volumosa; Mortalidade materna; Coagulopatia; Acidose; Hipotermia

INTRODUÇÃO

O choque hemorrágico é uma forma de choque hipovolêmico em que a perda sanguínea severa leva ao fornecimento inadequado de oxigênio no nível celular. O choque hemorrágico é uma condição muitas vezes tratável, quando o manejo é iniciado precocemente e a sua causa é identificada e tratada. Embora existam diversas causas de sangramento (trauma, sangramento puerperal, gastrointestinal e de sítio cirúrgico, ruptura de aneurisma), a literatura disponível sobre choque hemorrágico deriva de estudos realizados em pacientes pós-trauma, e os tratamentos se sobrepõem. O manejo do choque hemorrágico nos diferentes cenários requer, invariavelmente, ressuscitação com fluidos, e a escolha entre soluções (cristaloides vs. hemocomponentes) vai depender da gravidade do caso. Uma vez que o tempo médio de início dos sintomas até o óbito é em torno de duas horas, o início imediato do manejo é imprescindível. A hemorragia na gravidez e no pós-parto é uma das principais causas de mortes maternas no mundo. A hemorragia materna por trauma (acidentes por veículos automotores, violência contra a mulher) afeta de 6% a 8% das gestantes.

FISIOPATOLOGIA DO CHOQUE HEMORRÁGICO

Os efeitos combinados da depleção do volume intravascular, perda de massa de hemácias e elementos pró-coagulantes, ativação simultânea dos sistemas hemostático e fibrinolítico, mecanismos compensatórios e fatores iatrogênicos contribuem para o quadro clínico da coagulopatia, hipotermia e acidose progressiva, que resultam em mais desarranjos, culminando com a morte. (1) Com hemorragia e choque, alterações adaptativas e desadaptativas ocorrem no sangue. No local da hemorragia, a cascata de coagulação e as plaquetas são ativadas, formando um tampão hemostático. Distante do local da hemorragia, a atividade fibrinolítica aumenta, presumivelmente para prevenir a trombose microvascular. No entanto, o excesso de atividade da plasmina e a auto-heparinização devido à liberação do glicocálix podem resultar em hiperfibrinólise patológica e coagulopatia difusa. A depleção do número de plaquetas, a diminuição da marginação plaquetária devido à anemia e a reduzida atividade plaquetária também contribuem para a coagulopatia e o aumento da mortalidade (1)

Em relação ao tecido, a hipovolemia e a vasoconstrição causam hipoperfusão e danos a órgãos-alvo como rins, fígado, intestino e músculo esquelético, que po-

dem levar à falha de vários órgãos em sobreviventes. Na hemorragia extrema com exsanguinação, a falta de pulso resulta em hipoperfusão do cérebro e do miocárdio, levando a anoxia cerebral e arritmias fatais em minutos.⁽¹⁾

Perdas de 20%-30% do volume sanguíneo circulante levam ao choque; perdas de até 10% não têm expressão clínica. Em adultos normais, a perda sanguínea abrupta de 10% da volemia reduz a pressão arterial em 7% e o débito cardíaco em 21%; a perda de 20% da volemia reduz a pressão arterial em 15% e o débito cardíaco em 41%. A resposta individual é muito variável, podendo a perda de até 25% da volemia não ser reconhecida se avaliada apenas pela pressão arterial na posição supina.⁽³⁾

PREVENÇÃO DA HEMORRAGIA PÓS-PARTO

Reconhecer fatores de risco para hemorragia pós-parto (HPP) no pré-natal e durante a assistência ao parto constitui-se no primeiro passo para evitar uma morte materna por HPP. Dentre os vários fatores de risco para HPP, destacam-se a presença de anemia e a elevação dos níveis pressóricos durante uma gestação. As pacientes anêmicas toleram menos as perdas volêmicas, portanto evoluem para um choque refratário de forma mais rápida. (5,6) Assim, a pesquisa e o tratamento da anemia durante o pré-natal são mandatórios.

ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO DE HEMORRAGIA PÓS-PARTO

A estratificação dos fatores de risco para HPP é uma ação importante na assistência obstétrica que deve desencadear cuidado diferenciado para pacientes com riscos diferentes. Um escore de morbidade composto incorporou fatores de risco para hemorragia obstétrica (perda sanguínea estimada ≥ 1.000 mL), transfusão de sangue ou admissão na unidade de tratamento intensivo (UTI) nessas pacientes em baixo, médio e alto risco.⁽⁷⁾ A morbidade composta ocorreu a uma taxa de 2,2%, 8,0% e 11,9%, respectivamente, dentro desses grupos.⁽⁷⁾

No entanto, uma grande parcela das pacientes com HPP não tem fatores de risco identificáveis. Assim, o treinamento da equipe multiprofissional para reconhecer a HPP e iniciar os cuidados imediatos, principalmente na primeira hora pós-parto, é de fundamental importância.

A HPP é considerada primária quando ocorre nas primeiras 24 horas pós--parto. Pode complicar 5% a 10% dos partos. As causas mais comuns são atonia uterina, acretismo placentário ou restos intracavitários, inversão uterina, lacerações e hematomas no trajeto do canal do parto, e distúrbios de coagulação congênitos ou adquiridos. A HPP secundária ocorre após 24 horas do parto até seis semanas. É mais rara e apresenta fatores tais como: infecção puerperal, doença trofoblástica gestacional, retenção de tecidos placentários, distúrbios hereditários de coagulação. (8,9)

MANEJO ATIVO DO TERCEIRO PERÍODO DO TRABALHO DE PARTO (DEQUITAÇÃO)

A ocitocina é a medicação de primeira escolha na prevenção da HPP e sua utilização está recomendada logo após todos os nascimentos. A ocitocina profilática reduz em mais de 50% os quadros de HPP e constitui-se no principal componente do manejo ativo do terceiro período do trabalho de parto. Os derivados do ergot, o misoprostol e o ácido tranexâmico devem ser utilizados caso não haja reversão da atonia uterina com ocitocina, observadas as devidas indicações e contraindicações.

DIAGNÓSTICO DO CHOQUE HEMORRÁGICO

O reconhecimento precoce de choque hemorrágico e a ação imediata para parar o sangramento salvam vidas, uma vez que o tempo médio desde o início do choque até a morte é de duas horas. (6,9) Para limitar a profundidade e a duração do estado de choque e melhorar o aporte de oxigênio aos tecidos antes de o choque tornar-se irreversível, deve-se controlar rapidamente a fonte de hemorragia e restaurar o volume intravascular da paciente e a capacidade de transporte de oxigênio. São quatro as etapas do diagnóstico e manejo para as pacientes com sangramento genital intenso (hemorragia uterina não gravídica) ou hemorragia na gravidez e pós-parto. (1)

ETAPA 1

Diagnóstico e manejo pré-hospitalar

O sangramento genital excessivo é facilmente visualizado, mas muitas vezes pouco valorizado pelas próprias pacientes ou pelos familiares. Orientar as gestantes e conscientizá-las de que nenhum sangramento na gravidez é normal é fundamental para que elas procurem assistência hospitalar. O mesmo ocorre na HPP após a alta hospitalar, devendo pacientes e familiares ser orientados a atentar para as mudanças fisiológicas da loquiação e a valorizar todo sangramento anormal. Nessa etapa, a educação continuada das equipes de saúde em nível de atendimento primário deve ser sempre realizada para reconhecimento precoce dos quadros clínicos hemorrágicos com risco de vida.

Etapas em nível hospitalar

ETAPA 2

- Rápida identificação do choque hemorrágico:(10,11)
 - Atenção à história de perda volumosa de sangue pré-hospitalização;
 - Avaliação dos sinais vitais para diagnóstico e classificação da gravidade do choque hemorrágico;
 - Exame físico completo;
 - Acesso venoso calibroso, periférico ou central (coleta de exames e infusão de fluidos);
 - Aquecimento da paciente;
 - Exploração do sítio de sangramento e contenção mecânica quando possível;
 - Ressuscitação volêmica com cristaloides;
 - Transfusão de sangue: concentrado de hemácias (CH), plasma fresco congelado (PFC), plaquetas;
 - Exames a serem solicitados: hemograma completo com plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, gasometria venosa com lactato, eletrólitos. Tipagem para reserva de hemocomponentes;
 - Exames de imagem com ultrassom e tomografia dependendo do quadro clínico e da disponibilidade do serviço;
 - Rápido encaminhamento para tratamento cirúrgico, quando indicado;

- Ajuda de equipe multidisciplinar nos casos graves.

ETAPA 3

• Hemostasia definitiva: o sangramento foi controlado de forma clínica ou cirúrgica

ETAPA 4

 Pós-hemostasia: reavaliar risco de ressangramento e coagulopatia, repetir exames laboratoriais, realizar transfusão de hemocomponentes com grupo sanguíneo adequado sempre que possível, fazer avaliação de função cardíaca e controle correto da volemia.

AVALIAÇÃO DA PERDA SANGUÍNEA EM GESTANTES E PUÉRPERAS

A hemorragia materna, definida como perda cumulativa de sangue maior ou igual a 1.000 mL ou perda de sangue acompanhada por sinais ou sintomas de hipovolemia em 24 horas após o parto, continua sendo a principal causa de mortalidade materna em todo o mundo. Existem sequelas secundárias adicionais importantes da hemorragia, que incluem síndrome de dificuldade respiratória do adulto, choque, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal aguda, perda de fertilidade e necrose hipofisária (síndrome de Sheehan).⁽¹²⁾

Para avaliar ou quantificar a perda sanguínea, pode-se utilizar a estimativa visual, a pesagem de compressas, os dispositivos coletores e os parâmetros clínicos. A estimativa visual da perda sanguínea é simples e rápida, porém é subjetiva e em geral subestima as perdas volumosas. A pesagem de compressas, campos cirúrgicos, lençóis e demais insumos utilizados na assistência ao parto pode ser útil. A estimativa com dispositivos coletores posicionados abaixo das nádegas logo após o parto vaginal é mais fidedigna que as demais. Entretanto, todos esses métodos são sujeitos a falhas, devido à presença do líquido amniótico como confundidor e da necessidade de treinamento para a pesagem e a quantificação.⁽⁶⁾

Os parâmetros clínicos, apesar de serem marcadores tardios (pois as alterações hemodinâmicas costumam ser evidentes após a perda de 20% a 30% da volemia), são bastante úteis para determinar a gravidade do choque, avaliar a resposta à terapêutica e sinalizar a necessidade de terapias adicionais.

A evidência clínica de choque, mesmo leve, já deve desencadear ações para controle e manejo clínico por parte da equipe assistente.

A **classificação de choque hemorrágico** do *American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support* (ATLS) relaciona a quantidade de perda de sangue às respostas fisiológicas esperadas em um paciente saudável de 70 kg. Como o volume total de sangue circulante representa aproximadamente 7% do peso corporal total, isso equivale a aproximadamente cinco litros no paciente do sexo masculino com peso médio de 70 kg.^(1,10)

- Classe 1: Perda de volume até 15% do volume total de sangue aproximadamente 750 mL. A frequência cardíaca está minimamente elevada ou normal. Normalmente, não há alteração na pressão arterial, na pressão de pulso ou na frequência respiratória.
- Classe 2: Perda de volume de 15% a 30% do volume total de sangue de 750 a 1.500 mL. A frequência cardíaca (100 a 120 bpm) e a frequência respiratória (20 a 24 excursões por minuto) tornam-se elevadas. A pressão de pulso começa a diminuir, mas a pressão arterial sistólica pode permanecer inalterada ou ligeiramente diminuída.
- Classe 3: Perda de volume de 30% a 40% do volume total de sangue de 1.500 a 2.000 mL. Ocorre uma queda significativa na pressão arterial e alterações no estado mental. A frequência cardíaca e a frequência respiratória estão significativamente elevadas (mais de 120 bpm). A produção de urina diminui. O enchimento capilar atrasa.
- Classe 4: Perda de volume acima de 40% do volume total de sangue. Hipotensão com pressão de pulso estreita (menos de 25 mmHg). A taquicardia torna-se mais pronunciada (mais de 120 bpm) e o estado mental torna-se cada vez mais alterado. O débito urinário é mínimo ou ausente. O enchimento capilar atrasa.

É importante considerar que os dados acima foram estudados para homens de 70 kg. Pacientes em uso de betabloqueadores podem ter alteração da frequência cardíaca. Para pacientes hipertensos, os níveis pressóricos para choque podem ser mais altos.⁽¹⁾

O **Índice de Choque** (IC), obtido dividindo-se a frequência cardíaca pela pressão arterial sistólica, é um parâmetro facilmente calculado e que fornece

informações importantes sobre o prognóstico. (6) Um IC \geq 0,9 já é indicativo de perda sanguínea significativa; um IC \geq 1 sinaliza para a necessidade de abordagem rápida e agressiva e para a possibilidade de hemotransfusão, e um IC \geq 1,7 é preditor de admissão em UTI, de procedimentos cirúrgicos invasivos e de transfusão de quatro ou mais unidades de CH. (10,11) O cálculo desse índice no início do atendimento pode sinalizar quando o banco de sangue da instituição precisa ser precocemente acionado ou mesmo em que situações a transferência para outra instituição com maior capacidade de atendimento precisa ser imediatamente providenciada.

MANEJO

O objetivo principal na HPP é garantir que a paciente obtenha controle do sangramento e recuperação do choque em até 60 minutos – a chamada "hora de ouro", em que a sobrevida é inversamente proporcional ao tempo de recuperação do choque.⁽¹¹⁾

AÇÕES INICIAIS

- Monitorização: pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio, eletrocardiograma. Calcular IC, determinar a gravidade (grau do choque).
- Obter dois acessos venosos calibrosos (um para volume e outro para ocitocina e demais medicações).
- Oxigênio: 10-15 L/min por máscara de Venturi.
- Manter massagem uterina bimanual.
- Sondagem vesical de demora.
- Aquecer a paciente (manta térmica) e elevar os membros inferiores.
- Acionar o banco de sangue.
- Coletar amostra de sangue para tipagem sanguínea/prova cruzada para laboratório (hematócrito, hemoglobina, creatinina, fibrinogênio, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado e outros exames, se necessário).

• Disponibilizar medicamentos de urgência e materiais anestésicos e obstétricos (idealmente, a unidade deve ter montada uma caixa ou *kit* exclusivo que possa ser facilmente acessado no caso de HPP).

MANEJO DE VOLEMIA E HEMOCOMPONENTES

As estratégias atuais de tratamento do choque hemorrágico têm como objetivos o controle rápido do sangramento, a restauração da perfusão tecidual e a abordagem precoce da coagulopatia. É fundamental que o protocolo institucional contemple a ressuscitação volêmica e a transfusão de hemocomponentes na HPP ou em quadros hemorrágicos agudos nas mulheres. (9,10)

RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA

Preconiza-se atualmente a infusão racional de líquidos. Deve-se avaliar a paciente a cada 250 a 500 mL de cristaloides (soro fisiológico ou ringer com lactato) infundidos para determinar sua resposta hemodinâmica e a melhor conduta a ser considerada a cada momento. Os fluidos devem ser aquecidos para evitar hipotermia (temperaturas abaixo de 35 °C reduzem a perfusão tecidual de oxigênio, favorecendo a acidose e agravando a coagulopatia). Tem-se evitado o uso de coloides. A infusão rápida e excessiva de cristaloides pode elevar a pressão arterial antes do controle cirúrgico do foco hemorrágico, aumentando paradoxalmente o sangramento (destruição de coágulos formados), favorecendo a hipotermia (líquidos não aquecidos) e diluindo os fatores de coagulação, o que aumenta o risco de coagulopatia dilucional. Assim, pacientes hemodinamicamente instáveis após a infusão de 1.500 mL de cristaloides, especialmente na vigência de sangramento ativo, devem ser avaliadas para hemotransfusão imediata. Após a infusão de 2.000 mL de cristaloides, a ressuscitação deve continuar com hemocomponentes. (13,14)

TRANSFUSÃO DE HEMOCOMPONENTES E MANEJO DA COAGULOPATIA

A decisão transfusional inicial deve ser baseada no estado clínico da paciente. Pacientes com instabilidade hemodinâmica são candidatas à hemotransfusão imedia-

ta, assim como aquelas que já receberam 1.500 mL de cristaloides e não apresentaram resposta adequada (rápida e sustentada) à infusão deles.⁽¹⁾

No choque leve (ou IC ≥ 1), a hemotransfusão usualmente não é necessária e, caso ocorra, deve ser realizada com sangue compatível tipado. Pacientes hemodinamicamente instáveis com perdas importantes devem receber transfusão emergencial de dois concentrados de hemácias; se a prova cruzada não estiver disponível, deve ser transfundido sangue O negativo. Diante de um choque grave (IC > 1,7), deve-se iniciar protocolo de transfusão maciça (PTM). (15-17)

TRANSFUSÃO MACIÇA

Atualmente as definições mais utilizadas para transfusão maciça (TM) são: troca de mais de 50% da volemia em até três horas e/ou perda de mais de 150 mL/ minuto em um adulto, por pelo menos 20 minutos. A hemorragia não controlada seguida de ressuscitação maciça, usualmente com cristaloides e glóbulos vermelhos em grande volume, pode resultar na chamada "tríade letal", composta por coagulopatia, hipotermia e acidose. Até o presente momento não existe um consenso estabelecido sobre a melhor estratégia de reposição de hemocomponentes na TM. Existem duas propostas principais: a) "pacotes transfusionais" (ration-driven) com utilização precoce de PFC e criopreciptiado numa proporção predefinida, com ou sem orientação por exames laboratoriais tradicionais da coagulação; ou b) utilização de testes point of care (POC), os quais monitoram em tempo real as propriedades viscoelásticas da coagulação por meio da tromboelastometria rotacional (ROTEM) e da tromboelastometria (TEG), as quais contribuem e orientam a reposição transfusional, ambas associadas ao uso de ácido tranexâmico. A utilização de concentrado de fibrinogênio industrial em vez de crioprecipitado, bem como de complexo protrombínico em vez de PFC, vem ganhando bastante espaço na literatura. (17)

Os protocolos transfusionais atuais são variados e baseados nos estudos de trauma. Os *guidelines* do ATLS recomendam iniciar o PTM após o uso de dois litros de solução cristaloide, seguido pela transfusão de sangue O negativo ou cruzado, sendo, em geral, utilizadas proporções iguais de CH, PFC, crioprecipitado e plaquetas. O PTM deve ser exequível e adaptado à realidade de cada instituição, permitindo a liberação imediata dos hemocomponentes; as proporções do uso

de hemocomponentes e as metas transfusionais devem estar contempladas nos protocolos. (5,6)

A quantidade e o tipo de fluido a ser usado e os desfechos da ressuscitação continuam sendo tópicos de muito estudo e debate. Para ressuscitação, cristaloide, soro fisiológico e ringer com lactato são os fluidos mais comumente usados. A solução salina normal tem a desvantagem de causar acidose metabólica hiperclorêmica não *anion gap* devido ao alto teor de cloreto, enquanto os ringers com lactato podem causar alcalose metabólica, tendo em vista que o metabolismo do lactato se regenera em bicarbonato.⁽¹⁾

As tendências recentes na ressuscitação de controle de danos concentram-se na "ressuscitação hemostática", que incentiva o uso precoce de produtos sanguíneos, em vez de uma abundância de cristaloides, a fim de minimizar o desarranjo metabólico, a coagulopatia induzida pela ressuscitação e a hemodiluição que ocorre com a ressuscitação com cristaloide. O objetivo final da ressuscitação e as proporções de produtos sanguíneos permanecem no centro de muitos estudos e debates. Um estudo recente não mostrou diferença significativa na mortalidade em 24 horas ou 30 dias entre as proporções de 1:1:1 e 1:1:2 de plasma para plaquetas e concentrados de hemácias. (18) No entanto, os pacientes que receberam a proporção mais equilibrada de 1:1:1 foram menos propensos a morrer devido à exsanguinação em 24 horas e foram mais propensos a alcançar hemostasia. Além disso, a redução do tempo para a primeira transfusão de plasma mostrou uma redução significativa na mortalidade na ressuscitação de controle de danos. (1,18)

A evolução para quadros de hipofibrinogenemia é mais precoce na HPP, um aspecto importante a ser considerado na ressuscitação hemostática. Níveis de fibrinogênio abaixo de 200 mg/dL apresentam valor preditivo positivo de 100% para HPP grave. Sendo assim, a abordagem agressiva da hipofibrinogenemia é essencial. O concentrado de fibrinogênio tem sido utilizado em muitas situações de HPP grave; entretanto, a efetividade dessa conduta nesse cenário específico ainda é objeto de estudo. (8)

Os diferentes hemocomponentes e seu emprego estão sumarizados no quadro 1.

Quadro 1. Principais hemocomponentes e seu emprego na hemorragia severa

COMPONENTE	CONCENTRAÇÃO OU VOLUME	INDICAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Concentrado de hemácias	250-300 mL/unidade	- Melhorar a oxigenação tecidual - Repor os níveis hematimétricos (especialmente se Hb < 7)	1 unidade eleva Hb em 1-1,5 g/dL e Ht em 3%
Plasma fresco congelado	180-400 mL/unidade	 Sangramentos com INR > 1,5 ou TP > 1,5 vez o valor normal Reposição de fatores de coagulação Reversão de anticoagulação por antagonistas de vitamina K Transfusão maciça 	Rico em fatores de coagulação (V, VII e VIII, IX, XI), fibrinogênio e antitrombina III
Concentrado de plaquetas	50 mL/unidade 1 poo/ de plaquetas = 5 unidades (±250 mL) 1 aférese de plaquetas = 6-8 unidades (±350 mL)	- Sem procedimentos invasivos: - Plaquetas < 20.000/mm³ com sangramento - Plaquetas < 20.000/mm³ sem sangramento com fatores de risco - Com procedimentos invasivos: Plaquetas < 50.000/mm³ sem sangramento Plaquetas < 80.000/mm³ com sangramento Plaquetas < 80.000/mm³ em cirurgias de grande porte Plaquetas < 100.000/mm³ em neurocirurgia - Transfusão maciça	1 unidade aumenta a contagem de plaquetas em 5.000 a 10.000/mm ³
Crioprecipitado	10-20 mL/unidade	– Fibrinogênio < 200 mg/dL – Transfusão maciça	1 unidade aumenta o fibrinogênio em 10 mg/dL 1 U/10 kg de peso
Concentrado de fibrinogênio	20 mg/mL (ampolas de 1 ou 2 g, reconstituídas em 50 ou 100 mL)	– Fibrinogênio < 100-100 mg/dL	Dose habitual 70 mg/kg ou 2 g
Complexo protrombínico	25 UI/mL (ampolas de 500 ou 1.000 UI, reconstituídas em 20 ou 40 mL)	 Reversão de anticoagulação por antagonistas de vitamina K Pacientes com defeitos específicos da coagulação 	Contém fatores de coagulação II, VII, IX e X Contém proteína C e proteína S

Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; INR: Relação Normatizada Internacional; TP: tempo de protrombina Fonte: Adaptado de Biagini S, Albiero A. Manual de transfusão. São Paulo: Fundação Pró-Sangue Hemocentro; 2020 [citado 2022 Jan 11]. Dsponível em: https://cipe.org.br/novo/wp-content/uploads/2020/10/MANUAL-DE-TRANSFUSA%CC%83O-2%C2%AA-edic%CC%A7a%CC%83O-02%C2%AA-edic%CC%A7a%CC%B3. Hemocentro Campinas; UNICAMP. Manual de orientações hemoterápicas – Agências transfusionais. Campinas: Hemocentro; 2018 [citado 2021 Nov 1]. Disponível em: https://www.hemocentro.unicamp.br/arquivos/2018/09/Manual-de-Orientações-em-Hemoterapia-2018.pdf (17.19)

EXAMES LABORATORIAIS

Deve-se ressaltar que os sinais clínicos são os critérios mais importantes na definição da necessidade de transfusão de hemocomponentes, já que os exames laboratoriais geralmente não refletem fidedignamente a perda sanguínea aguda de uma puérpera. Contudo, alguns exames laboratoriais auxiliam nesse manejo. Não existe consenso sobre os exames a serem solicitados nem sobre sua periodicidade, mas a avaliação de hemograma, coagulograma, fibrinogênio, eletrólitos, lactato e gasometria é altamente recomendada. (6,20) Os alvos laboratoriais almejados com a terapia transfusional são os seguintes:

- Hemoglobina > 7-8 g/dL;
- Hematócrito de 21%-24%;
- Plaquetas > 50.000 (ou > 100.000 se sangramento ativo);
- Protrombina < 1,5 vez o controle;
- Tempo de tromboplastina parcial ativado < 1,5-1,7 vez o controle;
- Fibrinogênio > 200 mg/dL.

Os exames também ajudam a identificar a hipercalemia (secundária a altas concentrações de potássio no sangue transfundido), a hipocalcemia (pois o cálcio é quelado pelo citrato presente no PFC), a hipofibrinogenemia precoce e os distúrbios ácidos básicos relacionados à HPP. A tromboelastografia e a TEG são exames para avaliação da capacidade hemostática do sangue à beira do leito e podem ser úteis na orientação de transfusão de mulheres com hemorragia maciça. Os limitantes do seu uso são o alto custo, a pouca disponibilidade e a falta de padronização dos resultados para gestantes e puérperas. (6,20)

ÁCIDO TRANEXÂMICO

O efeito da administração precoce do agente antifibrinolítico ácido tranexâmico na mortalidade materna e histerectomia, em comparação com o placebo, foi avaliado no estudo WOMAN, um ensaio randomizado internacional controlado entre 20.060 mulheres com HPP.⁽²¹⁾ Nesse estudo, em comparação com o placebo, a morte como resultado de sangramento foi significativamente reduzida em mulheres tratadas com ácido tranexâmico (risco relativo [RR]: 0,81; p < 0,05), quando administra-

do dentro de três horas após o nascimento (RR: 0,69; p < 0,05). Esse efeito foi observado especialmente em locais de poucos recursos e alta mortalidade, sendo questionado se teria o mesmo efeito em outros cenários. É importante ressaltar que a administração de ácido tranexâmico não foi associada a um risco aumentado de tromboembolismo venoso.⁽²¹⁾

O ácido tranexâmico deve ser iniciado imediatamente quando diagnosticado o quadro de HPP: a cada 15 minutos de atraso para administração da primeira dose de ácido tranexâmico, ocorre redução de 10% no seu efeito hemostático. Não se recomenda seu uso após três horas do início da HPP. A dose usual é 1 g de ácido tranexâmico (quatro ampolas de 250 mg/5 mL) infundido lentamente em 10 minutos (diluído ou não), com início assim que a HPP seja diagnosticada, a despeito da causa. A dose pode ser repetida uma vez entre 30 minutos e 24 horas, se necessário. (22)

COMPLICAÇÕES DO CHOQUE E DA TRANSFUSÃO MACIÇA

ACIDOSE E HIPERCALEMIA

A presença de acidose é fator preditor de mortalidade: a acidose prejudica praticamente todas as etapas da coagulação, mudando a conformação das plaquetas e diminuindo a síntese de fatores e a afinidade do cálcio nos sítios de ligação com fatores de coagulação. A acidose grave (pH < 7,1) dificulta a geração de trombina em 50%, aumenta a degradação do fibrinogênio e diminui contagem de plaquetas em 50%. Os aditivos necessários à preparação e o acúmulo de lactato e piruvato pelo metabolismo das hemácias diminuem o pH do sangue estocado. A sobreposição de má perfusão e transfusão de grandes volumes de hemocomponentes em pacientes e muitas vezes hipotérmicos leva à piora da acidose de acidose e da hipercalemia. Faz-se necessário o controle com gasometria seriada para a correção, quando indicada. (23,24)

CÁLCIO

Os fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X) e as proteínas C e S são carregados negativamente, assim como os fosfolipídios. O cátion Ca⁺⁺ funciona como uma ponte entre as superfícies dos fatores e a membrana celular, papel esse essencial na geração do *plug* hemostático. Outras funções do cálcio incluem ajudar na formação e polimerização da fibrina e em sua conversão em trombina. O principal anticoagulante utilizado na preparação de hemocomponentes (principalmente do PFC) é o citrato, que tem a propriedade de ligar-se ao cálcio ionizado. Em

pacientes que recebem grandes volumes transfusionais (acima de 3-4 unidades de CH ou duas unidades de plasma), o acúmulo de citrato pode causar hipocalcemia. Além de prejudicar a coagulação, a hipocalcemia diminui a contratilidade cardíaca, o que piora a perfusão tecidual, dificultando o manejo do sangramento. Após a transfusão de múltiplas unidades, está indicada a reposição de cloreto de cálcio (preferencialmente) ou de gluconato de cálcio.⁽²³⁾

HIPOTERMIA

A hipotermia reduz a atividade enzimática das proteínas da coagulação plasmática, mas tem um efeito maior ao impedir a ativação das plaquetas. O início desse efeito é visto em temperaturas centrais de 34 °C ou abaixo. A perfusão tecidual inadequada e a administração de grandes volumes de cristaloides não aquecidos e de hemocomponentes são fatores importantes no desenvolvimento de hipotermia. Medidas de manutenção da temperatura corporal, como aquecimento de ar forçado, infusão de fluidos aquecidos e cuidados na velocidade de transfusão de hemocomponentes, são essenciais para o reestabelecimento da hemostasia. (24)

MANEJO DE DROGAS VASOPRESSORAS NO CHOQUE HEMORRÁGICO

Uma das principais intervenções na ressuscitação de pacientes em estado de choque é o uso de uma combinação de fluidos (exceto no choque cardiogênico) e vasopressores para manter a perfusão de órgãos vitais. (25) Na ressuscitação do choque hemorrágico, a prioridade no seu manejo é o controle absoluto e imediato dos locais de sangramento, juntamente com a ressuscitação volêmica simultânea para manter a perfusão tecidual adequada. (26)

Os vasopressores são indicados para pacientes que não responderam à ressuscitação volêmica "adequada", mas ressalta-se que a ressuscitação "adequada" varia muito e é difícil de medir clinicamente porque as ferramentas de medição do estado do volume são relativamente imprecisas. Além disso, as interações de vários tipos de fluidos, volumes de carga de fluidos e efeitos vasopressores introduzem um importante viés potencial, em parte porque os vasopressores (ao contrário dos fluidos) exercem sua ação nas artérias e veias.⁽²⁷⁾

Os vasopressores são hormônios que causam vasoconstricção pela ativação do receptor.⁽²⁷⁾ A norepinefrina (NE) liga-se aos receptores alfa-1 adrenérgicos do

músculo liso vascular, para induzir vasoconstrição, liga-se aos receptores beta-1 e beta-2, causando vasodilatação, e liga-se aos receptores alfa-1 e beta-2 adrenérgicos nos leucócitos, para modular o sistema imune, principalmente na resposta à sepse. A exposição à NE também diminui a densidade dos receptores alfa-1 e beta-2, e isso pode alterar a sensibilidade à NE, levando a doses aumentadas de NE e maior risco de efeitos adversos vasculares e imunológicos. A vasopressina (AVP) liga-se ao receptor AVPR1a, a dopamina (DA) liga-se aos receptores DA1 e DA2, e a angiotensina II (AG) liga-se aos receptores da angiotensina II (AGTR1, AGTR2), todos causando vasoconstrição. (27) Todos os vasopressores têm frequentemente efeitos adversos, na prática, especialmente isquemia/infarto de órgãos, alterações metabólicas (hiperglicemia induzida por β1; hiperlactatemia induzida por β2), taquicardia induzida por β1 e taquiarritmias. A pressão arterial média alvo durante o uso de vasopressores é de 65 mmHg. (27) Pacientes em uso de vasopressores frequentemente – mas nem sempre – requerem cateter arterial para monitoramento da pressão arterial (e monitoramento da pressão venosa central, com alvo > 8-2 cm H2O). (27) A NE continua sendo o vasopressor de primeira linha; epinefrina ou AVP são de segunda linha; e a DA é recomendada apenas para pacientes bradicárdicos altamente selecionados. A NE é usada na dosagem de 5-100 µg/min intravenosa (IV), a epinefrina, na dosagem de 5-60 μg/kg/min IV, a AVP, na dosagem de 0,01-0,04 U/min IV e a DA pode ser usada em alta ou baixa dosagem, sendo a baixa dosagem de 1-5 µg/kg/min IV.⁽²⁷⁾

Em estudos de choque hemorrágico por trauma, embora significativamente mais hemoderivados tenham sido transfundidos nos pacientes sobreviventes, esse resultado potencialmente enfatiza a importância da administração precoce de hemoderivados e o fornecimento de um suprimento sanguíneo contínuo com base na teoria 1:1:1 (plaquetas, PFC e CH) antes da administração de altas doses de vasopressores. Globalmente, a recomendação da administração de vasopressores ainda é bastante incerta. Provavelmente o uso de vasopressores em baixas doses e sua rápida retirada após a estabilização do quadro clínico sejam a melhor estratégia para a sobrevivência de pacientes com choque hemorrágico.⁽²⁶⁾

REFERÊNCIAS

- **1.** Hooper N, Armstrong TJ. Hemorrhagic shock [Updated 2021 Jul 13]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- **2.** Tisherman SA, Schmicker RH, Brasel KJ, Bulger EM, Kerby JD, Minei JP, et al. Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury

hypertonic saline trials of the Resuscitation Outcomes Consortium. Ann Surg. 2015;261(3):586-90.

- **3.** World Health Organization (WHO) Maternal mortality. Geneva: WHO; 2019. [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality
- **4.** Huls CK, Detlefs C. Trauma in pregnancy. Semin Perinatol. 2018;42(1):13-20.
- **5.** Fraga AO, Auler Jr JO. Choque hemorrágico: fisiopatologia e reposição volêmica. Rev Bras Anestesiol. 1999;49(3):213-24.
- **6.** Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica. Brasília (DF): OPAS; 2018.
- **7.** Colalillo EL, Sparks AD, Phillips JM, Onyilofor CL, Ahmadzia HK. Obstetric hemorrhage risk assessment tool predicts composite maternal morbidity. Sci Rep. 2021;11(1):14709.
- **8.** Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. Am J Obstet Gynecol MFM. 2021;3(5):100395.
- **9.** Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. BJOG. 2006;113(8):919-24.
- **10.** ATLS Subcommittee; American College of Surgeons' Committee on Trauma; International ATLS Working Group. Advanced Trauma Life Support (ATLS®). the ninth edition. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(5):1363-6.
- **11.** Henriquez DD, Bloemenkamp KW, van der Bom JG. Management of postpartum hemorrhage: how to improve maternal outcomes? J Thromb Haemost. 2018;16(8):1523–34.
- **12.** Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2014;2:e323-33.
- **13.** Neal MD, Hoffman MK, Cuschieri J, Minei JP, Maier RV, Harbrecht BG, et al. Crystalloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a long way. J Trauma Acute Care Surg. 2012;72(4):892-8.

- **14.** Ley EJ, Clond MA, Srour MK, Barnajian M, Mirocha J, Margulies DR, et al. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. J Trauma. 2011;70(2):398-400.
- **15.** Yazer MH, Spinella PC, Anto V, Dunbar NM. Survey of group A plasma and low-titer group O whole blood use in trauma resuscitation at adult civilian level 1 trauma centers in the US. Transfusion. 2021;61(6):1757-63.
- **16.** Dishong D, Cap AP, Holcomb JB, Triulzi DJ, Yazer MH. The rebirth of the cool: a narrative review of the clinical outcomes of cold stored low titer group O whole blood recipients compared to conventional component recipients in trauma. Hematology. 2021;26(1):601-11.
- **17.** Biagini S, Albiero A. Manual de transfusão. São Paulo: Fundação Pró-Sangue Hemocentro; 2020 [citado 2022 Jan 11]. Dsponível em: https://cipe.org.br/novo/wp-content/uploads/2020/10/MANUAL-DE-TRANSFUSA%CC%83O-2%C2%AAedic%CC%A7a%CC%83o.pdf.
- **18.** Hess JR. Massive blood transfusion. In: Silvergleid AJ, editor. UpToDate. Wolters Kluwer; 2021 [cited 2022 Jan 11]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/massive-blood-transfusion
- **19.** Hemocentro Campinas; UNICAMP. Manual de orientações hemoterápicas Agências transfusionais. Campinas: Hemocentro; 2018 [citado 2021 Nov 1]. Disponível em: https://www.hemocentro.unicamp.br/arquivos/2018/09/Manual-de-Orientações-em-Hemoterapia-2018.pdf
- **20.** Hynes AM, Geng Z, Schmulevich D, Fox EE, Meador CL, Scantling DR, et al. Staying on target: Maintaining a balanced resuscitation during damage-control resuscitation improves survival. J Trauma Acute Care Surg. 2021;91(5):841-8.
- **21.** WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet. 2017;389(10084):2105-16.
- **22.** Vlaar AP, Dionne JC, de Bruin S, Wijnberge M, Raasveld SJ, van Baarle FE, et al. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline

from the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2021;47(12):1368-92.

- **23.** Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. J Trauma. 2008;65(4):951-60.
- **24.** Leibner E, Andreae M, Galvagno SM, Scalea T. Damage control resuscitation. Clin Exp Emerg Med. 2020;7(1):5-13.
- **25.** Song X, Liu X, Evans KD, Frank RD, Barreto EF, Dong Y, et al. The order of vasopressor discontinuation and incidence of hypotension: a retrospective cohort analysis. Sci Rep. 2021;11(1):16680.
- **26.** Uchida K, Nishimura T, Hagawa N, Kaga S, Noda T, Shinyama N, et al. The impact of early administration of vasopressor agents for the resuscitation of severe hemorrhagic shock following blunt trauma. BMC Emerg Med. 2020;20(1):20-6.
- **27.** Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. Intensive Care Med. 2019;45(11):1503-17.

GUIA DE POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO





Embalagem com 1 frasco-ampola de vidro com 10 mL.1

Solução injetável intravenosa de 50 mg de ferro III/mL.1

POSOLOGIA¹

Definida a partir do peso corporal do paciente e nível de hemoglobina (Hb)

		Hb < 10 g/dL	Hb ≥ 10 g/dL
	Paciente com peso de 35 kg a < 70 kg	1.500 mg de ferro	1.000 mg de ferro
-	Paciente com peso > 70 kg	2.000 mg	1.500 mg de ferro

Tabela de diluição de FERINJECT® para infusão intravenosa¹

Quantidade de Ferinject®	Quantidade de ferro	Quantidade máxima de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V	Tempo mínimo de administração
2 a 4 mL	100 a 200 mg	50 mL	-
> 4 a 10 mL	> 200 a 500 mg	100 mL	6 minutos
> 10 a 20 mL	> 500 a 1.000 mg	250 mL	15 minutos

Nota: por razões de estabilidade, não são permitidas diluições em concentração inferiores a 2 mg de ferro/mL.



Dose única máxima tolerada¹

- Uma dose única de FERINJECT® não deve exceder 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia, ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por quilo de peso corpóreo.¹
- Não administrar 1.000 mg de ferro (20 mL) mais de uma vez por semana.¹



Cada paciente deve ser observado para efeitos adversos durante, **pelo menos, 30 minutos após cada aplicação de FERINJECT**®.¹ FERINJECT° carboximaltose férrica. Indicações: este medicamento é indicado no tratamento da deficiência de ferro quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizados. O diagnóstico deve basear-se em exames laboratoriais apropriados. Contraindicações: Ferinject° não deve ser usado: por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao complexo de carboximaltose férrica, à solução de carboximaltose férrica ou a qualquer dos excipientes da formulação; por pacientes com qualquer tipo de anemia mão causada por deficiência de ferro (não-ferropênica), por exemplo outra anemia microcítica; nas situações de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização do ferro. Precauções e advertências; preparados intravenosos de ferro devem ser utilizados com precaução em caso de infecção aguda ou crônica, asma, eczema ou alergia atópica. Recomenda-se interromper a administração de FERINJECT° em pacientes com bacteremia. Em pacientes com infecção crônica deve-se realizar uma avallação do risco/beneficio, considerando a supressão da entropoiese decorrente de infecção crônica. Devem-se tomar precauções para evitar o extravasamento venoso durante a administração, pois pode causar no local da injeção uma coloração amarronzado de ser de desconda de ser desconda de ser de administração de ves er desconda de ves er desconda de ser de administração, pois pode causar no local da injeção uma coloração e printação de pode de ser desconda de ser de ser cońsiderado no caso de pacientes em dieta com controle de sódio. FERINJECT® contém no máximo 75 μg de alumínio por millifro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no tratamento de pacientes submetidos a diálise. Preparados de ferro administrados por via intravenosa podem causar reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafilactoides, que podem ser fatais. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade ou sinais de intolerância durante a administração, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Reações de hipersensibilidade também foram relatadas após doses anteriores sem eventos de qualquer complexo de ferro parenteral, incluindo carboximaltose férrica. Cadá paciente deve ser observado pará efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada aplicação de FERINJECT®. <u>Uso na gravidez e amamentação:</u> Os dados sobre a utilização de FERINJECT® em gestantes são limitados. FERINJECT® não deve ser utilizado durante a gestação, principalmente durante o primeiro trimestre a menos que seja claramente necessário. Dados de estudos em animais sugerem que o ferro liberado de FERINJECT[®] pode atravessar a barreira placentária, em quantidade controladas, e que a sua utilização durante a gestação pode influenciar o desenvolvimento esquelético do feto caso se administrem doses que causem intoxicação materna Estudos em animais não indicam efeitos nocivos direta ou indiretamenté em relação à toxicidade reprodutiva. Pode ocorrer bradicardía fetal após a administração parenteral de ferro, o que geralmente é transitório e é consequência de uma reação de hipersensibilidade na mãe. O feto deve ser cuidadosamente monitorado durante a administração intravenosa de ferro parenteral nas mulheres grávidas. Se o benefíció do tratamento com FERINJECT® for considerado superior ao risco potencial para o feto, recomenda-se que o tratamento seja limitado ao segundo e terceiro trimestres. Estudos clínicos mostraram que a transferência de ferro de FERINJECT® ao leite humano é insignificante (1%). Não existem dados do efeito de FERINJECT® sobre a fertilidade humana. A fertilidade não foi afetada após tratamento com FERINJECT® em estudos com animais. Categoría B de risco na gravidez — Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Uso em crianças: FERINJECT® não foi estudado em criancas e, portanto, não é recomendado para estas. Os dados do uso de carboximaltose férrica em criancas são limitados. Uso em idosos: FERINJECT® foi administrado em mais de 2000 idosos (65 años) de acordo com a posología aprovada; injecão/infusão 1.000 mg de ferro, não mais do que uma vez na semana restudos de doenca renal crônica não-decendente de diálise, doenca inflamatória do intestino e insuficiência cardíaca crónica) ou como injeção em bolus de 200mg de ferro, não mais que 3 vezes por semana (estudos de doença renal crônica dependente de diálise e insuficiência cardíaca crônica). Não se requerem cuidados especiais para administração intravenosa de FERINJECT® em pacientes idosos. Pacientes com doença renal crônica dependente de hemodiálise: Não exceder uma injeção de dose única máxima diária de 200 mg de ferro, pois não existem dados de segurança para pacientes que receberem doses únicas superiores a 200 ma de ferro. Pacientes com insuficiência renal: Em pacientes com insuficiência renal e insuficiência cardíaca crônica. houve elevacões de enzimas hepáticas, mas não foram levantadas preocupações gerais de segurança. <u>Pacientes com insuficiência hepática:</u> Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência îtepática. A administração parenteral de ferro deve ser evitada em pacientes com disfunção hepática, em particular a pacientes com porfiria cutânea tardia, na qual a sobrecarga de ferro é um fator precipitante. Sabe-se que **FERINJECT®** pode levar a aumentos transitórios das enzimas hepáticas. E recomendado monitoramento cuidadoso dos níveis de ferro para evitar a sobrecarga de ferro. A administração parenteral de ferro a pacientes com insuficiência hepática só deve ser realizada após cuidadosa avaliação de risco/benefício. Nesses casos, se o ferro for prescrito, a fúnção hepática deve ser monitorada. Efeitos sobré a capacidade de dirigir e operar máquinas: Não há dados disponíveis, porém é improvável que o uso deste medicamento tenha qualquer efeito sóbre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Não administrar 20 mL (1.000 mg de ferro) como injeção ou infusão mais de uma vez por semana. Interações medicamentosas: assim como todas as apresentações à base de ferro para uso parenteral, FERINJECT[®] não deve ser administrado concomitantemente com compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro se reduz. Portanto, se necessária, a terapia oral de terro não deve ser iniciada por pelo menos 5 dias após a última injeção de FERINJECT[®]. <u>Reações adversas:</u> Como todo medicamento, FERINJECT[®] pode causar eventos adversos, embora nem todos os pacientes os apresentem. A reação adversa do medicamento mais comumente relatada é a náusea que ocorre em 2,9% dos pacientes. Seguida de reações no local da aplicação (injeção/infusão), hipotosfatemia, cefaleia, rubór, tontura e hipertensão. Reações no local de aplicação (injeção/ infusão) compreendem várias reações adversas as quáis individualmente são ou incomuns ou raras. Para pacientes em ensaios clínicos que demostraram uma diminuição no fósforo sérico, os valores mínimos foram obtidos após aproximadamente 2 semanas e, na maioria dos casos, retornaram aos valores basais em 12 semanas após o tratamento com carbóximaltose férrica.

CLASSE DE SISTEMA DE ÓRGÃOS	Comum (<u>></u> 1/100, <1/10)	Incomum (<u>≥</u> 1/1000, <1/100)	Rara (≥1/10.000, <1/1.000)
Distúrbios do sistema imune	1111111	Hipersensibilidade	Reações anafilactoides
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Hipofosfatemia ¹		
Transtornoss psiquiátricos	1111111	I Desire and the second	Ansiedade ³
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tontura	Parestesia, disgeusia	Perda de consciência², vertigem³
Distúrbios cardíacos	111-1111	Taquicardia	-
Distúrbios vasculares	Rubor, hipertensão	Hipotensão	Síncope³, pré-síncope³
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos		Dispneia	Broncoespasmo ³
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Vômitos, dispepsia, dor abdominal, constipação, diarreia	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	HHHH	Prurido, urticária, eritema, erupção cutânea4	Angioedema ³ , palidez ³ , edema da face ² . dermatite ²
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	1111175	Mialgia, dor nas costas e articulações, dor nas extremidades, espasmos musculares	
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Reações no local da aplicação (injeção/infusão) ⁵	Febre, fadiga, dor torácica, edema periférico, dor, calafrios	Mal-estar, doença semelhante à gripe³
Laboratoriais		Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamiltransferase, aumento da lactato desidrogenase sanguínea, aumento da fosfatase alcalina sanguinea	

¹Com base nos achados laboratoriais. ¡Reações adversas reportadas exclusivamente no contexto após comercialização. ¡Reações adversas reportadas no contexto após comercialização que também foram observadas no contexto clínico. ¹Inclui os seguintes termos preferidos: erupção cutânea (frequência individual da reação adversa determinadas como incomum) e erupção cutânea eritematosa, generalizada, macular, máculo-papular e pruritica (as frequências individuais de todas as reações adversas são determinadas como raras). ⁵Inclui os seguintes termos preferidos: dor no local da aplicação (njeção/infusão), hematoma, alteração da cor, extravasamento, irritação e reação no local de aplicação (as frequências individuais de todas as reações adversas são determinadas como incomum) e parestesia no local de aplicação (frequência individual da reação adversa determinada como rara). ⁵Inclui os de dumans horas a vários dias. **Posologia e modo de usar**; a dose adequada, a forma de administração, a frequência e a duração do tratamento deverão ser estabelecidas pelo médico levando-se em consideração os parâmetros hematológicos de deficiência de ferro. **Determinação da dose cumulativa de ferro:** a dose cumulativa para reposição de ferro por meio de FERINJECT® é determinada com base no peso corporal do paciente e no nivel de hemoglobina, não devendo ser excedida. Aplicar a tabela a seguir para determinar a dose cumulativa de ferro:

Hb(g/dL)	Pacientes com peso corporal de 35 kg a < 70 kg	Pacientes com peso corporal ≥ 70 kg
<10	1.500 mg	2.000 mg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg

Para pacientes com valor de Hb 14 g/dL, deve-se administrar uma dose inicial de 500 mg de ferro e os parâmetros de ferro devem ser verificados antes de se repetir a dosagem. **Dose única máxima tolerada**: Uma dose única de FERINJECT® não deve exceder 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por quilo de peso corpóreo. Não administrar 1.000 mg de ferro (20 mL) mais de uma vez por semana. **Injeção intravenosa (bolus)**:

Para pacientes com valor de Hb 14 g/dL, deve-se administrar uma dose inicial de 500 mg de ferro e os parâmetros de ferro devem ser verificados antes de se repetir a dosagem. **Dose única máxima tolerada**: Uma dose única de FERINJECT® não deve exceder 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por quillo de peso corpóreo. Não administrar 1.000 mg de ferro (20 mL) mais de uma vez por semana. **Injeção intravenosa (bolus)**: FERINJECT® pode ser administrado por injeção intravenosa de até 1000 mg de ferro por meio da solução não dilbida. Para doses até 200 mg de ferro, não há tempo de administração estabelecido. Para doses superiores a 200 mg e até 500 mg de ferro, FERINJECT® deve ser administrado durante 15 minutos. **Nota**: Em pacientes com peso corporal <35 kg, a dose cumulativa de ferro de 500 mg não deve ser excedida. Em pacientes com sobrepeso, a determinação da necessidade de ferro assume a relação entre o peso corporal normal e o volume sanguineo.

Infusão intravenosa: FERINJECT® pode ser administrado por infusão intravenosa até uma dose única máxima de 1.000 mg de ferro (20 mL). Modo de usar: FERINJECT® deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa: em injeção em bolus (não diluído), durante uma sessão de hemodiálise (não diluído, diretamente na linha venosa do dialisador) ou em infusão. Em caso de infusão, FERINJECT® deve ser diluído apenas em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V. Nenhuma outra solução ou agente terapêutico para uso parenteral deve ser usado devido ao potencial para precipitação e/ou interações.

Tabela de diluição de FERINJECT® para infusão intravenosa					
Quantidade de FERINJECT®	Quantidade de FERINJECT® Quantidade de Ferro Quantidade máxima de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V Tempo mínimo de administração				
2 a 4 mL 100 a 200 mg 50 mL -					
> 4 a 10 mL	> 200 a 500 mg	100 mL	6 minutos		
> 10 a 20 mL	> 500 a 1.000 mg	250 mL	15 minutos		

Nota: por razões de estabilidade, não são permitidas diluições em concentrações inferiores a 2 mg de ferro/mL, FERINJECT® não deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular. USO RESTRITO A HOSPITAIS. MS –1.0639.0262 SE PERSÍSTIREM OS SINTÔMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO. FJEV_1019_1019_VPS.

Contraindicação: Ferinject® *não deve ser usado:* por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao complexo de carboximaltose férrica, à solução de carboximaltose férrica ou a qualquer dos excipientes da formulação; por pacientes com qualquer tipo de anemia não causada por deficiência de ferro (não-ferropênica), por exemplo outra anemia microcítica; nas situações de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização do ferro. Interação medicamentosa: assim como todas as apresentações à base de ferro para uso parenteral, FERINJECT® não deve ser administrado concomitantemente com compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro se reduz. Portanto, se necessária, a terapia oral de ferro não deve ser iniciada por pelo menos 5 dias após a última injeção de FERINJECT®. Uso na gravidez e amamentação: os dados sobre a utilização de FERINJECT® em gestantes são limitados. Requer-se uma cuidadosa avaliação de risco/benefício antes da utilização durante a gestação ou durante a amamentação. FERINJECT® não deve ser utilizado durante a gestação, principalmente durante o primeiro trimestre a menos que seja claramente necessário. Categoria B de risco na gravidez — Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.



PATROCINADOR



