

Feminina[®]

Publicação oficial da Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Volume 47, Número 11, 2019

RESIDÊNCIA MÉDICA

Como se comunicar
de forma efetiva
na prática clínica

CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS DO COLO UTERINO

Relato de caso em
gestante jovem

FIBROSE CÍSTICA

A importância
da triagem e
do pré-natal

Diabetes gestacional

Dia Mundial do
Diabetes reforça
a importância do
controle da glicemia
na gestação



Prezado associado,
atualize seus dados
cadastrais e tenha
acesso aos conteúdos
exclusivos da
Febrasgo para você.



PORTAL FEBRASGO



APP FEBRASGO
IOS e ANDROID

Entre em contato com a Federada do seu estado.

febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

DIRETORIA

PRESIDENTE

César Eduardo Fernandes (SP)

DIRETOR ADMINISTRATIVO/FINANCEIRO

Corintio Mariani Neto (SP)

DIRETOR CIENTÍFICO

Marcos Felipe Silva de Sá (SP)

DIRETOR DE DEFESA E VALORIZAÇÃO PROFISSIONAL

Juvenal Barreto Borriello de Andrade (SP)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO CENTRO-OESTE

Alex Bortotto Garcia (MS)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO NORDESTE

Flávio Lucio Pontes Ibiapina (CE)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO NORTE

Hilka Flávia Espírito Santo (AM)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO SUDESTE

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO SUL

Maria Celeste Osório Wender (RS)

DESEJA FALAR COM A FEBRASGO?

PRESIDÊNCIA

Avenida Brigadeiro Luís Antônio, 3.421,
conj. 903 – CEP 01401-001 – São Paulo, SP
Telefone: (11) 5573-4919

SECRETARIA EXECUTIVA

Avenida das Américas, 8.445, sala 711
CEP: 2279-308 – Rio de Janeiro, RJ
Telefone: (21) 2487-6336
Fax: (21) 2429-5133

EDITORIAL

Bruno Henrique Sena Ferreira
editorial.office@febrasgo.org.br

PUBLICIDADE

Renata Erlich
gerencia@febrasgo.org.br

www.febrasgo.org.br

CORPO EDITORIAL

EDITOR-CHEFE

Sebastião Freitas de Medeiros

COEDITOR

Gerson Pereira Lopes

EDITOR CIENTÍFICO DE HONRA

Jean Claude Nahoum

EX-EDITORES-CHEFES

Jean Claude Nahoum

Paulo Roberto de Bastos Canella

Maria do Carmo Borges de Souza

Carlos Antonio Barbosa Montenegro

Ivan Lemgruber

Alberto Soares Pereira Filho

Mário Gáspare Giordano

Aroldo Fernando Camargos

Renato Augusto Moreira de Sá

Femina® é uma revista oficial da Febrasgo (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia) e é distribuída gratuitamente aos seus sócios. É um periódico editado pela Febrasgo, *Open Access*, indexada na LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

A Febrasgo, a revista Femina e a Modo Comunicação não são responsáveis pelas informações contidas em artigos assinados, cabendo aos autores total responsabilidade por elas.

Não é permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, sem prévia autorização da Revista Femina.

Produzida por: **Modo Comunicação.**

Editor: Maurício Domingues; *Jornalista:* Leticia Martins (MTB: 52.306);

Revisora: Glair Picolo Coimbra. *Correspondência:* Rua Joaquim Távora, 1.093, Vila Mariana, 04015-002. E-mail: contato@modo.art.br

CONSELHO EDITORIAL

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Alberto Carlos Moreno Zaconeta
Alex Sandro Rolland de Souza
Almir Antonio Urbanetz
Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva
Antonio Rodrigues Braga Neto
Belmiro Gonçalves Pereira
Bruno Ramalho de Carvalho
Camil Castelo Branco
Carlos Augusto Faria
César Eduardo Fernandes
Claudia Navarro Carvalho
Duarte Lemos
Cristiane Alves de Oliveira
Cristina Laguna Benetti Pinto
Corintio Mariani Neto
David Barreira Gomes Sobrinho
Denise Leite Maia Monteiro
Edmund Chada Baracat
Eduardo Borges da Fonseca
Eduardo Cordioli
Eduardo de Souza
Fernanda Campos da Silva
Fernando Maia Peixoto Filho
Gabriel Ozanan
Garibalde Mortoza Junior

Geraldo Duarte
Hélio de Lima Ferreira
Fernandes Costa
Hélio Sebastião Amâncio
de Camargo Júnior
Jesus Paula Carvalho
Jorge Fonte de Rezende Filho
José Eleutério Junior
José Geraldo Lopes Ramos
José Mauro Madi
Jose Mendes Aldrighi
Julio Cesar Rosa e Silva
Julio Cesar Teixeira
Lucia Alves da Silva Lara
Luciano Marcondes
Machado Nardozza
Luiz Gustavo Oliveira Brito
Luiz Henrique Gebrim
Marcelo Zugaib
Marco Aurélio Albernaz
Marco Aurelio Pinho de Oliveira
Marcos Felipe Silva de Sá
Maria Celeste Osorio Wender
Marilza Vieira Cunha Rudge
Mário Dias Corrêa Júnior
Mario Vicente Giordano

Marta Francis Benevides Rehme
Mauri José Piazza
Newton Eduardo Busso
Olímpio Barbosa de Moraes Filho
Paulo Roberto Nassar de Carvalho
Regina Amélia Lopes
Pessoa de Aguiar
Renato Augusto Moreira de Sá
Renato de Souza Bravo
Renato Zocchio Torresan
Ricardo de Carvalho Cavalli
Rodolfo de Carvalho Pacagnella
Rodrigo de Aquino Castro
Rogério Bonassi Machado
Rosa Maria Neme
Roseli Mieke Yamamoto Nomura
Rosires Pereira de Andrade
Sabas Carlos Vieira
Samira El Maerrawi
Tebecherane Haddad
Sergio Podgaec
Silvana Maria Quintana
Soubhi Kahhale
Vera Lúcia Mota da Fonseca
Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Zuleide Aparecida Felix Cabral



EDITORIAL

Femina é, em tudo, feminina. Essa foi a ideia inicial. Neste volume esse foco está amplificado. No seu assunto de capa, o *diabetes mellitus* na gestação é esmiuçado em todos os seus cenários: da epidemiologia ao diagnóstico e tratamento. Trata-se do resultado do trabalho irretocável da Febrasgo em parceria com o Ministério da Saúde e a Organização Pan-Americana de Saúde. Sua leitura assegura a melhor assistência à gestante com diabetes, do início da gravidez até o pós-parto. O tema é ainda complementado em texto destacando as opiniões daqueles que se dedicam a esse assunto, como membros da Comissão Nacional Especializada de Hiperglicemia e Gestação da Febrasgo.

As adolescentes tiveram voz ativa no 1º Seminário de Saúde da Mulher realizado pela Febrasgo em São Paulo, no final de setembro, para tratar da anticoncepção nessa fase da vida. O texto escrito pela jornalista Letícia é pontual, mas elegantemente apresentado. Três destacados professores fornecem ao leitor um texto primoroso acerca da comunicação clínica verbal e não verbal na prática do gineco-obstetra. É interessante a sua leitura. Ele desafia nossa atuação e nos dá suporte, principalmente nas complicações e insucessos. Os avanços técnicos para o planejamento terapêutico adequado das mulheres com câncer de mama são destacados em artigo objetivo escrito por especialistas nos aspectos genéticos, bioquímicos e moleculares dessa neoplasia.

No seu caderno científico, *Femina* traz uma revisão estruturada acerca do papel das plantas medicinais no tratamento das infecções urinárias. Esse caderno traz ainda o relato de três casos clínicos de interesse prático: adenoma de células claras do colo uterino, diagnóstico pré-natal da fibrose cística e gonadoblastoma bilateral em pacientes com síndrome de Turner. Nos três casos os autores proveem revisão breve da literatura, enriquecendo sua leitura. Não posso deixar de destacar o trabalho incansável da diretora científica da Febrasgo. Temos recebido elogios acerca da qualidade de *Femina*. Na verdade, *Femina* somos todos nós: diretores, autores e leitores. Todos são merecedores dos elogios.

Com gratidão, estendo-os a você.

Boa leitura!

Sebastião Freitas de Medeiros
EDITOR-CHEFE

SUMÁRIO

786 Capa

Rastreamento e diagnóstico de *diabetes mellitus* gestacional no Brasil

798 Entrevista

Diabetes gestacional

Com diagnóstico correto e tratamento adequado, é possível evitar complicações

807 News

1º Fórum de Saúde da Mulher

Adolescentes participaram do evento piloto do projeto ELA

809 Residência médica

Comunicação clínica na prática do ginecologista e obstetra



816 Defesa profissional

Falta de leitos obstétricos é destaque do jornal *Medicina*

É proibido usar fotos de “antes e depois” de pacientes

819 Especial Fleury

Planejamento terapêutico do câncer de mama



823 Caderno científico

ARTIGO DE REVISÃO

Infecções do trato urinário: uma revisão sobre as evidências científicas das principais plantas medicinais utilizadas na prática clínica

RELATOS DE CASO

Adenocarcinoma de células claras de colo uterino em paciente gestante

Diagnóstico pré-natal de fibrose cística

Gonadoblastoma bilateral em paciente com mosaicismos de síndrome de Turner: relato de caso e revisão de literatura

Rastreamento e diagnóstico de *diabetes mellitus* gestacional no Brasil



Autores

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), São Paulo, SP, Brasil.

Belmiro Gonçalves Pereira
César Eduardo Fernandes
Cláudia Saunders
Denis José Nascimento
Elaine Christine Dantas Moisés
Iracema de Mattos Paranhos Calderon
Marcos Felipe Silva de Sá
Maria da Conceição de Mesquita Cornetta
Maria Lucia da Rocha Oppermann
Marilza Vieira Cunha Rudge
Mauro Sancovski
Patrícia Moretti Redher
Rafaela Alkmin da Costa
Roberto Antonio de Araujo Costa
Rodrigo Rocha Codarin
Rosiane Mattar
Rosy Ane de Jesus Pereira Araújo Barros
Rossana Pulcineli Vieira Francisco
Suzana Maria Pires do Rio
Tânia Terezinha Scudeller
Wilson Ayach

Sociedade Brasileira de Diabetes, São Paulo, SP, Brasil

Airton Golbert
Carlos Antonio Negrato
César Augusto Ranna Araújo
Cristina Figueiredo Sampaio Façanha
Hermelinda Cordeiro Pedrosa
Lenita Zajdenverg
Patrícia Medici Dualib

Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial de Saúde (Opas/OMS Brasil), Brasília, DF, Brasil

Adriano Bueno Tavares
Bernardino Vitoy
Bremen De Mucio
Haydee Padilla
Mônica Iassanã dos Reis

Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil

Coordenação Geral de Saúde das Mulheres - COSMU/DAPES/SAPS

Conflitos de interesse

Não há conflitos de interesse a declarar.

Autor correspondente

Rossana Pulcineli Vieira Francisco
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar, sala 10.084, Cerqueira Cesar, 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.
rossana.francisco@hc.fm.usp.br

*Este documento é o resultado de uma ação conjunta da Organização Pan-Americana da Saúde, Ministério da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia e Sociedade Brasileira de Diabetes para critérios para diagnóstico de *diabetes mellitus* gestacional no Brasil. A reprodução desta publicação foi autorizada.

INTRODUÇÃO

Em primeiro de agosto de 2016, considerando-se a relevância do *Diabetes Mellitus* Gestacional (DMG), tanto por sua prevalência como pelas consequências para o binômio materno-fetal em curto e em longo prazo, foi realizado, em São Paulo, um fórum de discussão sobre o tema, com o objetivo de definir uma proposta para o diagnóstico de DMG para o Brasil. Nesse contexto, participaram da reunião médicos especializados na assistência a mulheres com DMG: obstetras da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), endocrinologistas da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e consultores da Organização Panamericana de Saúde (Opas/OMS Brasil) e assessores técnicos do Ministério da Saúde.

Apresentamos neste documento os principais pontos debatidos visando à análise cuidadosa das possibilidades para diagnóstico de DMG, considerando-se as diferenças de acesso aos serviços de saúde existentes no Brasil.

EPIDEMIOLOGIA, DEFINIÇÃO, FATORES DE RISCO E FISIOPATOLOGIA

Dados epidemiológicos

Atualmente, aproximadamente 415 milhões de adultos apresentam *diabetes mellitus* (DM) em todo o mundo e 318 milhões de adultos possuem intolerância à glicose, com risco elevado de desenvolver a doença no futuro.⁽¹⁾ O DM e suas complicações estão entre as principais causas de morte na maioria dos países. Estima-se que uma em cada 12 mortes em adultos no mundo possa ser atribuída ao DM, um total de aproximadamente 5 milhões de casos ao ano, o que equivale a uma morte a cada 6 segundos; a proporção de óbitos é ligeiramente maior em mulheres do que em homens.⁽¹⁾ O gasto com DM, na maioria dos países, varia entre 5% e 20% das despesas globais em saúde.⁽¹⁾

Sabe-se que, para mulheres, o principal fator de risco para o desenvolvimento de DM do tipo 2 e de síndrome metabólica é o antecedente obstétrico de DMG. Nesse contexto, a hiperglicemia durante o ciclo gravídico-puerperal constitui um relevante problema da atualidade, não só pelo risco de piores desfechos perinatais e de desenvolvimento de doenças futuras, como também pelo aumento de sua prevalência, seguindo a epidemia de obesidade que tem sido observada em vários países.

A prevalência de excesso de peso entre a população adulta é de 56,9%, enquanto a de obesidade chega a 20,8%.⁽²⁾ Estima-se que aproximadamente 58% dos casos de DM sejam atribuíveis à obesidade, cujas causas são multifatoriais e relacionadas a má alimentação e modos de comer e viver da atualidade.⁽³⁾ Observa-se nos últimos anos o aumento do consumo de alimentos

ultraprocessados, em especial as bebidas açucaradas, cujo consumo tem se mostrado associado ao desenvolvimento do excesso de peso e DM.⁽⁴⁻⁶⁾

A hiperglicemia durante a gestação também afeta os filhos dessas mulheres, aumentando os riscos de essas crianças desenvolverem obesidade, síndrome metabólica e diabetes na vida futura.⁽⁷⁾

Assim, com o objetivo de diminuir a prevalência desses distúrbios metabólicos, o diagnóstico do DMG deve ser considerado uma prioridade de saúde mundial. Nas duas últimas décadas, houve aumento progressivo do número de mulheres com diagnóstico de diabetes em idade fértil e durante o ciclo gravídico-puerperal, como reflexo do crescimento populacional, do aumento da idade materna, da falta de atividade física e, principalmente, do aumento da prevalência de obesidade.

A prevalência de hiperglicemia durante a gravidez pode variar dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e da população estudada. Segundo estudos populacionais realizados nas últimas décadas, a prevalência de DMG varia de 1% a 37,7%, com média mundial de 16,2%.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Na atualidade, estima-se que um em cada seis nascimentos ocorra em mulheres com alguma forma de hiperglicemia durante a gestação, e 84% desses casos seriam decorrentes do DMG.⁽⁸⁾

O Brasil é o quarto país do mundo entre os países com maiores taxas de DM na população adulta, com um total de 14,3 (12,9-15,8) milhões de pessoas de 20 a 79 anos com DM, o que levaria ao gasto anual de pelo menos US\$ 21,8 bilhões (*International Diabetes Federation*, 2015).⁽¹⁾ As estimativas populacionais de frequência de hiperglicemia na gestação no Brasil são conflitantes, porém estima-se que a prevalência de DMG no Sistema Único de Saúde (SUS) seja de aproximadamente 18%, utilizando-se os critérios diagnósticos atualmente propostos na literatura.^(11,12)

Definições

O DM representa um conjunto de distúrbios endócrinos caracterizados por hiperglicemia consequente à deficiência insulínica. Essa deficiência pode ser decorrente da produção pancreática reduzida, de inadequada liberação e/ou da resistência periférica ao hormônio.^(8,9,13)

A caracterização etiopatogênica da disglucemia permite o entendimento da fisiopatologia e proporciona o embasamento para o adequado manejo de cada caso nas diversas fases da vida do indivíduo. A atual classificação etiológica geral do DM está representada no quadro 1.⁽¹³⁾

Considerando o período gravídico-puerperal, é possível a ocorrência de hiperglicemia tanto em mulheres já sabidamente diagnosticadas como portadoras de DM previamente à gestação quanto em gestantes sem esse diagnóstico prévio.^(8,9,14,15)

As recentes diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS) e dos principais protocolos de manejo de DM recomendam que a hiperglicemia inicialmente detectada em qualquer momento da gravidez deva ser categorizada e diferenciada em DM diagnosticado na gestação (do inglês *overt diabetes*) ou em DMG (Figura 1).^(8,9,14,15)

Pode-se, portanto, definir:

Diabetes mellitus gestacional: mulher com hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez, com níveis glicêmicos sanguíneos que não atingem os critérios diagnósticos para DM;

Diabetes mellitus diagnosticado na gestação (*overt diabetes*): mulher sem diagnóstico prévio de DM, com hiperglicemia detectada na gravidez e com níveis glicêmicos sanguíneos que atingem os critérios da OMS para o DM em não gestantes;

Quadro 1. Classificação etiológica do *diabetes mellitus*

I. Diabetes tipo 1: destruição das células β, usualmente levando à deficiência completa de insulina
A. Autoimune
B. Idiopático
II. Diabetes tipo 2: graus variados de diminuição de secreção e resistência à insulina
III. Diabetes gestacional
IV. Outros tipos específicos
Defeitos genéticos da função das células β
Defeitos genéticos da ação da insulina
Doenças do pâncreas exócrino
Endocrinopatias
Indução por drogas ou produtos químicos
Infecções
Formas incomuns de diabetes imunomediado

Fonte: Modificado de *American Diabetes Association*, 2016.⁽¹³⁾

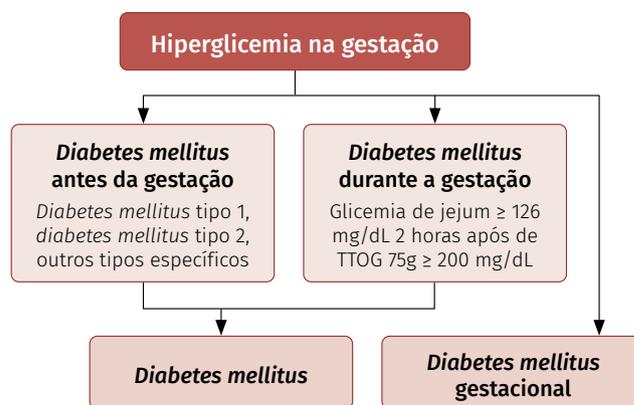


Figura 1. Hiperglicemia na gestação

Fatores de risco para hiperglicemia na gravidez

Alguns fatores estão associados com maior risco de hiperglicemia na gravidez, porém nesta recomendação eles não são utilizados para fins de rastreamento de DMG. Recomenda-se o diagnóstico universal (Quadro 2).

Fisiopatologia

A gestação se caracteriza por ser estado de resistência à insulina. Essa condição, aliada à intensa mudança nos mecanismos de controle da glicemia, em função do consumo de glicose pelo embrião e feto, pode contribuir para a ocorrência de alterações glicêmicas, favorecendo o desenvolvimento de DMG nessa fase.⁽¹⁶⁾ Alguns hormônios produzidos pela placenta e outros aumentados pela gestação, tais como lactogênio placentário, cortisol e prolactina, podem promover redução da atuação da insulina em seus receptores e conseqüente aumento da produção de insulina nas gestantes saudáveis. Esse mecanismo, entretanto, pode não ser observado em gestantes que já estejam com sua capacidade de produção

no limite. Essas mulheres têm insuficiente aumento da insulina e, assim, podem se tornar diabéticas durante a gestação.^(14,15)

Diagnóstico do diabetes mellitus gestacional

Análise dos critérios diagnósticos propostos antes do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*

O diagnóstico de DMG foi estabelecido, na década de 1960, por O’Sullivan e Mahan.⁽¹⁷⁾ Com o objetivo de prever o futuro surgimento de DM do tipo 2, esses pesquisadores realizaram o teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 100 g (TOTG 100 g) de glicose, com duração de 3 horas em uma coorte de aproximadamente 700 gestantes e determinaram médias e desvios-padrão (1 DP, 2 DP e 3 DP) dos quatro valores (jejum, 1, 2 e 3 horas após a sobrecarga de 100 g de glicose).⁽¹⁷⁾ O diagnóstico de DMG foi estabelecido quando a gestante apresentou dois valores de glicemia acima de 2 DP da média (1,9% da coorte). Dessas, 22% desenvolveram DM do tipo 2 dentro de oito anos.

Os valores propostos para diagnóstico de DMG foram jejum de 90 mg/dL; primeira hora de 165 mg/dL; segunda hora de 143 mg/dL; terceira hora de 127 mg/dL. Para facilitar a utilização dos valores de corte, na prática clínica, os autores arredondaram os valores da segunda e da terceira hora e propuseram que gestantes com dois ou mais valores maiores ou iguais aos seguintes deveriam receber o diagnóstico de DMG: 90 mg/dL, 165 mg/dL, 145 mg/dL e 125 mg/dL (jejum, 1 h, 2 h e 3 h, respectivamente).

A primeira manifestação da OMS data de 1965, quando se define DMG como diagnóstico de hiperglicemia em níveis semelhantes àqueles utilizados para diagnóstico de diabetes fora da gestação (*World Health Organization*, 1965).⁽¹⁸⁾

Em 1979, os critérios de O’Sullivan e Mahan foram aprovados pelo *National Diabetes Data Group* (NDDG).⁽¹⁹⁾ Nessa ocasião, houve necessidade de conversão dos valores (aumento de aproximadamente 14%), pois o método de análise de sangue total (usado na época de O’Sullivan e Mahan) foi substituído pela análise da glicose plasmática.⁽¹⁹⁾ Assim, para diagnóstico de DMG, seriam necessários dois valores iguais ou superiores a 105 mg/dL no jejum; 190 mg/dL na primeira hora; 165 mg/dL na segunda hora e 145 mg/dL na terceira hora.

Em 1980, o *First International Workshop/Conference on Gestational Diabetes Mellitus* (GDM) e a *American Diabetes Association* (ADA)⁽²⁰⁾ endossaram os critérios preconizados pelo NDDG no ano anterior. Em 1986, o *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG)⁽²⁰⁾ também passa a adotar os critérios propostos no NDDG em 1979.⁽¹⁹⁾

Quadro 2. Fatores de risco para hiperglicemia na gravidez^(8,15)

Idade (aumento progressivo com o avançar da idade)
Sobrepeso/obesidade [índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m ²]
Antecedentes familiares de <i>diabetes mellitus</i> – DM (primeiro grau)
Antecedentes pessoais de alterações metabólicas:
Hemoglobina glicada (HbA1c) ≥ 5,7% (método <i>high performance liquid chromatography</i> – HPLC)
Síndrome dos ovários policísticos
Hipertrigliceridemia
Hipertensão arterial sistêmica
Acantose <i>nigricans</i>
Doença cardiovascular aterosclerótica
Uso de medicamentos hiperglicemiantes
Antecedentes obstétricos:
Duas ou mais perdas gestacionais prévias
Diabetes gestacional
Polidrâmnio
Macrossomia (recém-nascido anterior com peso ≥ 4.000 g)
Óbito fetal/neonatal sem causa determinada
Malformação fetal



Em 1982, Carpenter e Coustan⁽²¹⁾ observaram que, devido a mudanças nos métodos laboratoriais usados para avaliar a glicemia, deveriam fazer uma segunda correção em relação aos valores propostos em 1979. Assim, passam a ser utilizados para diagnóstico dois valores iguais ou superiores a 95 mg/dL no jejum; 180 mg/dL na primeira hora, 155 mg/dL na segunda hora e 140 mg/dL na terceira hora. Em 1994, o ACOG⁽²²⁾ recomenda que tanto os valores preconizados pelo NDDG em 1979 como aqueles propostos por Carpenter e Coustan, em 1982,⁽²¹⁾ podem ser usados para o diagnóstico de DMG.

Na *Third International Workshop/Conference on GDM* (1991)⁽²³⁾ e na *Fourth International Workshop/Conference on GDM* (1998),⁽²⁴⁾ fica clara a necessidade de que se procure um consenso internacional sobre o diagnóstico de DMG que seja focado nos resultados da gestação.

Em 1999, a OMS passa a adotar para o diagnóstico de DMG valores de glicemia plasmática de jejum iguais ou maiores que 126 mg/dL e/ou de glicemia de 2 horas após a sobrecarga de 75 g iguais ou superiores a 140 mg/dL, critérios esses mantidos até o ano de 2013.^(25,26)

O estudo HAPO

A falta de estudos que avaliassem a relação entre os valores de referência para diagnóstico de DMG e os resultados perinatais, e também a ausência de consenso em relação ao diagnóstico de DMG entre os centros motivaram a realização de estudo populacional sobre o tema. O estudo Hiperglicemia e Resultados Adversos na Gravidez (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – HAPO*)⁽¹⁰⁾ foi um estudo observacional prospectivo que incluiu aproximadamente 25.000 gestantes, em diversos países, que realizaram o TOTG com 75 g de glicose com duração de 2 horas (jejum, primeira e segunda hora). O objetivo do estudo foi avaliar a relação entre a hiperglicemia materna e diversos desfechos adversos na gestação. Conclui-se que há correlação positiva e linear entre os valores de glicemia materna e a frequência de diversos desfechos maternos e neonatais adversos (como pré-eclampsia, cesariana, macrossomia, hipoglicemia neonatal e elevação na concentração de peptídeo C no sangue do cordão umbilical). Além disso, as análises apontaram que cada um dos valores de glicemia do teste era preditor independente da ocorrência de resultados neonatais adversos.⁽¹⁰⁾

O Consenso da *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group* (IADPSG) e o posicionamento da OMS

Apesar dos importantes achados do estudo HAPO, ainda havia a necessidade de estabelecer um consenso em relação aos critérios diagnósticos de DMG e, para tal, em 2010 o IADPSG⁽⁹⁾ realizou um encontro de especialistas,

com a participação de várias sociedades médicas mundiais. Nesse consenso, foram redefinidas duas situações clínicas distintas, antes consideradas como DMG: o diagnóstico de DM na gravidez (*overt diabetes*) e o DMG propriamente dito.⁽⁹⁾

O painel de especialistas do IADPSG definiu que caso, a gestante apresente, na primeira consulta de pré-natal, critérios de diagnóstico iguais àqueles predeterminados para o diagnóstico de diabetes fora da gestação [hemoglobina glicada (HbA1c) \geq 6,5%; glicemia de jejum \geq 126 mg/dL; ou glicemia ocasional \geq 200 mg/dL], ela será considerada como portadora de DM, diagnosticado na gravidez. Definiu-se ainda que o diagnóstico do DMG seja firmado quando:

- A glicemia de jejum for \geq 92 mg/dL e \leq 125 mg/dL;
- Pelo menos um dos valores do TOTG com 75 g, realizado entre 24 e 28 semanas de idade gestacional, for \geq a 92 mg/dL no jejum, \geq a 180 mg/dL na primeira hora e \geq a 153 mg/dL na segunda hora. O TOTG com 75 g é preconizado para todas as gestantes que não apresentaram diagnóstico de DMG ou DM diagnosticado na gravidez.

Esses pontos de corte do TOTG com 75 g foram escolhidos pelos especialistas, porque correspondiam a um aumento de risco (*odds ratio*) de 1,75 para um dos seguintes desfechos neonatais: peso ao nascer acima do percentil 90, porcentagem de gordura corporal neonatal acima do percentil 90 ou valor de peptídeo C no cordão umbilical acima do percentil 90. Em outras palavras, as gestantes com 1 ou mais pontos (jejum \geq 92 mg/dL, 1 hora \geq 180 mg/dL, ou 2 horas \geq 153 mg/dL) no TOTG com 75 g terão um risco 75% maior de ter um recém-nascido com um desses três desfechos neonatais, quando comparadas às gestantes sem nenhum desses valores alterados.⁽⁹⁾

Em 2013, tendo em vista a necessidade de avançar em direção a um único critério diagnóstico para o diagnóstico do DMG, a OMS⁽¹⁴⁾ revogou sua antiga recomendação de 1999 e adotou os critérios propostos pelo IADPSG. A OMS adotou os critérios do IADPSG com duas ressalvas: 1) a de que esses critérios sejam válidos para qualquer idade gestacional e 2) que o valor de glicemia de 2 horas do TOTG com 75 g de glicose deve estar entre 153 e 199 mg/dL para o diagnóstico de DMG, uma vez que valores \geq 200 mg/dL correspondem ao diagnóstico de DM.⁽¹⁴⁾

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NO BRASIL

No Manual de Gravidez de Alto Risco de 2012, o Ministério da Saúde⁽²⁷⁾ recomendou o uso de fatores clínicos de risco para DMG, associados à glicemia de jejum no início da gravidez (antes de 20 semanas ou tão logo seja possível), para o rastreamento de DMG. Na presença de

glicemia de jejum de 85 a 125 mg/dL ou de qualquer fator de risco clínico, as gestantes deveriam realizar o TOTG com 75 g de glicose. O diagnóstico de DMG seria estabelecido diante de pelo menos dois valores maiores ou iguais a 95 mg/dL (jejum), 180 mg/dL (primeira hora) e 155 mg/dL (segunda hora). Mulheres que apresentem duas glicemias de jejum \geq 126 mg/dL também têm o diagnóstico de DMG confirmado, sem a necessidade de realizar o teste de sobrecarga de glicose. Caso seja observado apenas um valor anormal no TOTG com 75 g, o teste deveria ser repetido com 34 semanas.⁽²⁷⁾

O IMPACTO DO CONSENSO DO IADPSG

Após a publicação do consenso do IADPSG, alguns desafios tornaram-se evidentes, sendo o principal deles o aumento significativo do número de mulheres que passaram a ser classificadas como portadoras de DMG. Na própria coorte do estudo HAPO, a prevalência de DMG passaria a ser de 17,8% do total de gestantes.

No Brasil, existe apenas um estudo populacional sobre a prevalência de DMG, o Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional (EBDG). Esse estudo foi realizado em 1999⁽²⁰⁾ e avaliou a prevalência de DMG em cerca de 50.00 gestantes atendidas no sistema público de cinco capitais, usando o TOTG com 75 g de glicose. Usando os valores propostos pela OMS na época (jejum \geq 126 mg/dL e/ou 2 horas \geq 140 mg/dL), a prevalência de DMG foi de 7,6, mas estima-se que essa prevalência seria aumentada com a utilização dos novos critérios para diagnósticos de DMG propostos pelo IADPSG e referendados pela OMS.^(12,28)

Considerando-se as elevadas taxas de obesidade em nosso país e mesmo a alta prevalência de DM e intolerância à glicose, não se devem subestimar as novas taxas estimadas, mas, em vez disso, devem-se analisar as dificuldades regionais para a implantação do diagnóstico universal, bem como as modificações que se farão necessárias na atenção pré-natal dessas gestantes portadoras de DMG.

Assim, vários países têm se dedicado a analisar a melhor alternativa para diagnóstico do DMG, de acordo com as características de suas populações, bem como dos recursos disponíveis.

Em 2015, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)⁽⁸⁾ analisou os critérios para diagnóstico de DMG, considerando as dificuldades econômicas de cada país, e elaborou um documento sobre o tema. Alguns pontos importantes merecem destaque:

- O apontamento de que o Brasil está entre os oito países prioritários para definição de critérios para diagnóstico de DMG;
- O reconhecimento de que, se houver condição econômica ideal, devem ser utilizados os critérios do IADPSG, que foram referendados pela OMS;

- O fato de que cada país deverá analisar e propor a melhor forma possível de diagnóstico de DMG, de acordo com os recursos disponíveis para tanto.⁽⁸⁾

Nesse mesmo ano, foi realizado em Lima, no Peru, a Conferência Pan-Americana sobre Diabetes e Gravidez, na qual novamente foi enfatizada a importância do diagnóstico de DMG e também a necessidade de que cada país se organize em relação à melhor forma de realizar esse diagnóstico.

PROPOSTA PARA O DIAGNÓSTICO DE DMG NO BRASIL

Considerando-se que gestações complicadas pelo diabetes apresentam risco aumentado de resultados perinatais desfavoráveis, bem como o desafio brasileiro para a redução do componente neonatal da mortalidade infantil, fica demonstrada a necessidade de um consenso nacional para o diagnóstico do DMG. Ressalta-se também o potencial de prevenção de risco para obesidade e DM do tipo 2 para a mulher com antecedente de DMG e seus filhos. Para esse consenso, foram analisados alguns pontos relevantes:

- Fatores clínicos de risco: a utilização de fatores clínicos de risco como forma de rastrear gestantes que devem ser submetidas a testes diagnósticos para DMG não é ideal, pois apresenta baixa sensibilidade;
- Diagnóstico universal: deve-se proporcionar a todas as gestantes a possibilidade de diagnóstico de DMG;
- Viabilidade financeira e disponibilidade técnica do teste proposto: o método diagnóstico a ser utilizado deve ser o melhor possível dentro da capacidade da região;
- Teste com melhor sensibilidade/especificidade: considera-se que o teste com melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DMG é o TOTG com 75 g, com os valores propostos pelo IADPSG⁽⁹⁾ e referendados pela OMS (2013)⁽¹⁴⁾ e FIGO (2015).⁽⁸⁾

De todos os pontos relevantes acima citados, merece destaque a reanálise do Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional considerando os critérios propostos pelo IADPSG (2010),⁽⁹⁾ OMS (2013)⁽¹⁴⁾ e FIGO (2015).⁽⁸⁾ Nessa reanálise, é relevante destacar que a prevalência estimada de casos de DMG passaria a ser de aproximadamente 18% na população brasileira e também o fato de que 86% dos casos que teriam diagnóstico de DMG pelo TOTG com 75 g poderiam ser identificados apenas pela avaliação da glicemia de jejum do teste, pois apresentavam valor maior ou igual a 92 mg/dL.⁽¹²⁾

Considerando-se as especificidades do Brasil, vê-se como importante a proposição de duas estratégias de diagnóstico de DMG para nossa população, na dependência da viabilidade financeira e disponibilidade técnica de cada região. Pretende-se, assim, alcançar a maior cobertura possível e, dessa forma, diminuir a iniquidade de acesso.

Em situações de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total, deve-se realizar a glicemia de jejum (até 20 semanas de idade gestacional) para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação. Caso a glicemia de jejum apresente valores inferiores a 92 mg/dL, deve-se realizar o TOTG com 75 g de glicose de 24 a 28 semanas. Se o início do pré-natal for tardio, deve-se realizar o TOTG visando ao diagnóstico com a maior brevidade possível. Estima-se que, assim, sejam detectados 100% dos casos (Figura 2).

Em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial, deve-se realizar a glicemia de jejum no início do pré-natal para diagnóstico de DMG e de DM diagnosticado na gestação e, caso o resultado do exame apresente valores inferiores a 92 mg/dL, antes de 24 semanas de idade gestacional, deve-se repetir a glicemia de jejum de 24 a 28 semanas. Estima-se que, assim, sejam detectados 86% dos casos (Figura 3).

AVALIAÇÃO PÓS-PARTO

Ainda que a tolerância à glicose se normalize rapidamente após o parto na maioria das mulheres que desenvolveram DMG, o risco de desenvolvimento de DM do tipo 2 ou intolerância à glicose é significativo. A incidência de diabetes entre mulheres com história prévia de DMG varia de 3% a 65%.⁽²⁹⁾ A grande variação ocorre devido às diferenças étnicas, à falta de uniformidade dos critérios diagnósticos, ao uso de métodos distintos para diagnosticar diabetes após a gravidez, à adoção de diversos protocolos de acompanhamento, a diferentes manejos estatísticos dos dados e ao tempo de acompanhamento desigual. São considerados fatores de risco para o desenvolvimento de DM do tipo 2 em mulheres com DMG prévio:

- Glicemia em jejum na gestação acima de 100 mg/dL;
- Etnia não branca;
- História familiar de diabetes tipo 2, principalmente materna;
- Ganho excessivo de peso durante ou após a gestação;
- Obesidade;
- Obesidade abdominal;

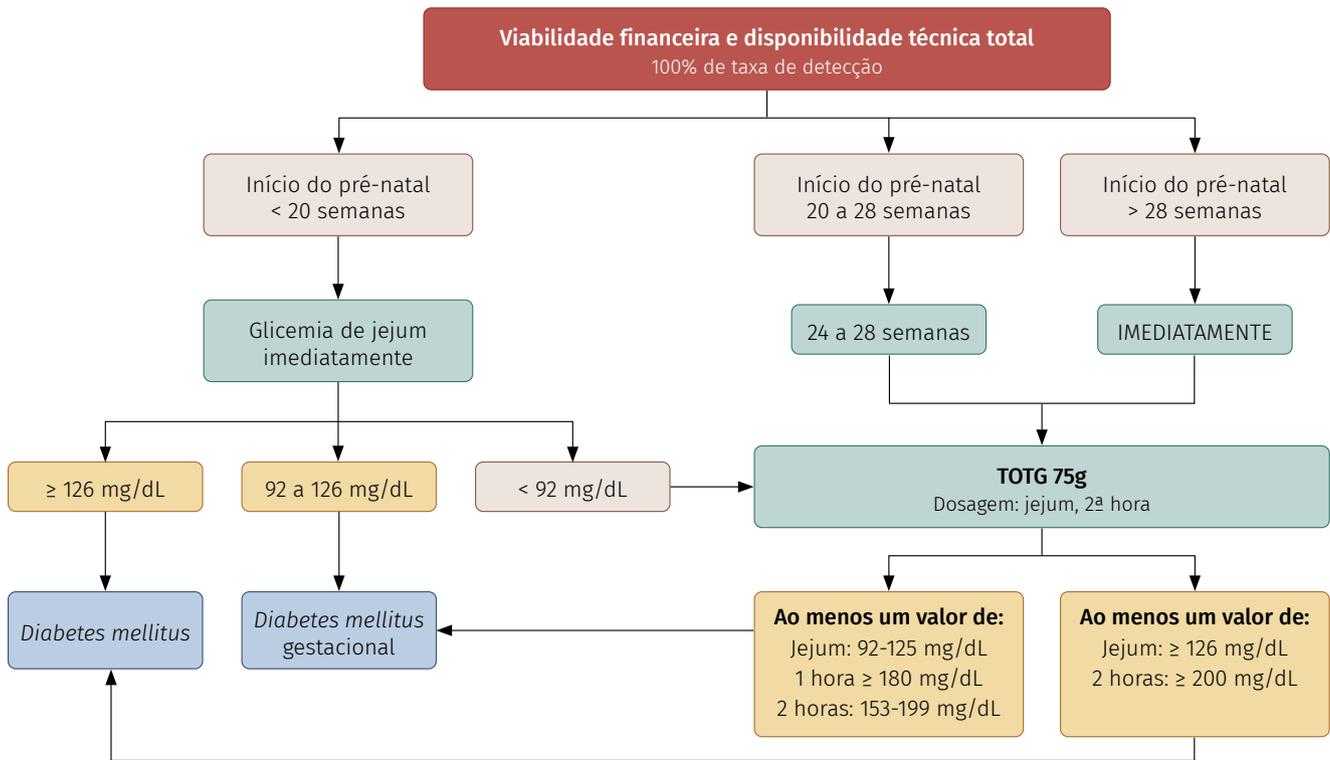


Figura 2. Diagnóstico de DMG em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total

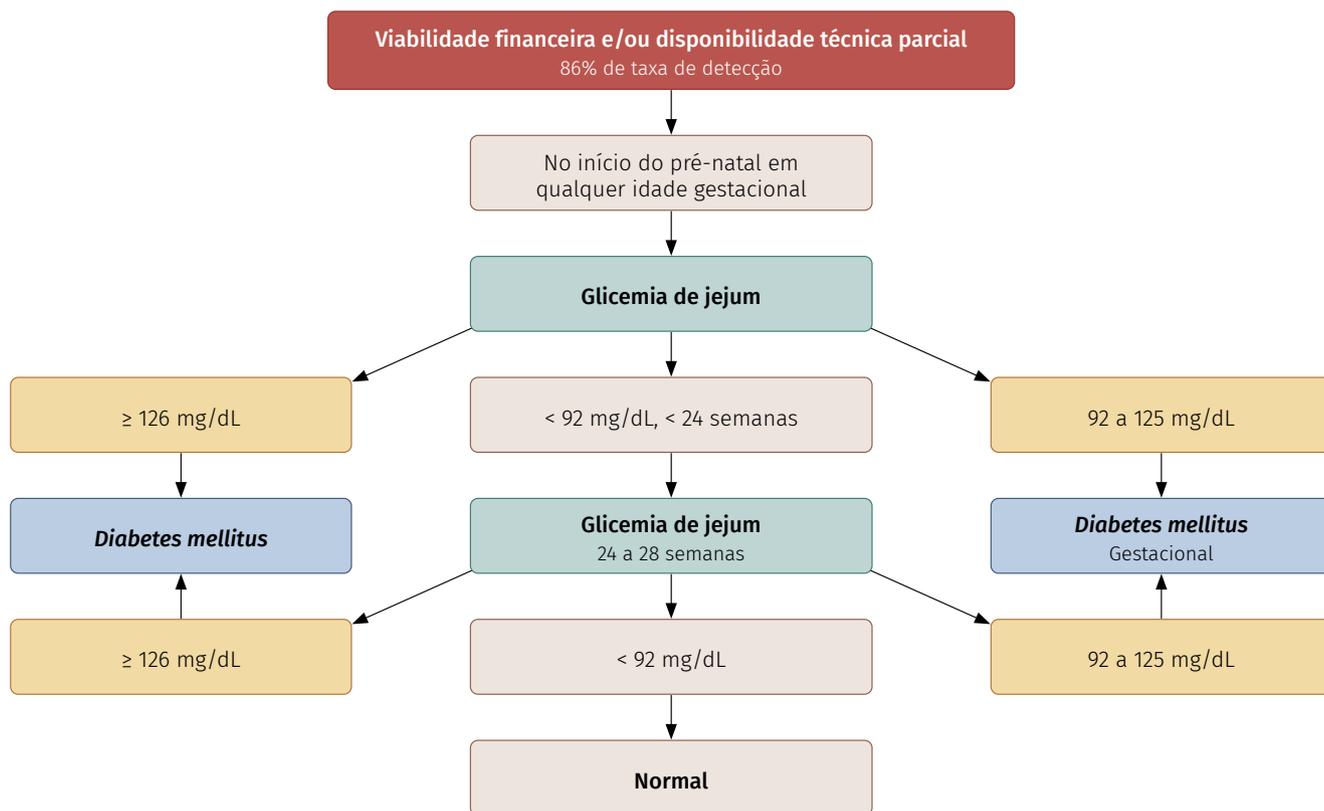


Figura 3. Diagnóstico de DMG em situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial

- Dieta hiperlipídica;
- Sedentarismo;
- Uso de insulina na gestação.⁽³⁰⁾

A reclassificação deve ser feita, idealmente, seis semanas após o parto para todas as mulheres que tiveram DMG, utilizando-se os critérios padronizados para a população de não gestantes.⁽³¹⁾ A realização do TOTG com 75 g de glicose seis semanas após o parto é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de diabetes após a gestação e deve ser a opção em situações de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total.⁽³²⁾ O diagnóstico de DM é estabelecido, fora da gestação, se a glicemia em jejum for ≥ 126 mg/dL ou 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL.⁽³¹⁾ Se a glicemia de jejum for de 100 a 125 mg/dL, diagnostica-se a glicemia de jejum alterada. Caso o jejum seja inferior a 126 mg/dL, mas a glicemia na segunda hora após a sobrecarga com 75 g tenha valores de 140 a 199 mg/dL, tem-se o diagnóstico de intolerância à glicose (Figura 4).

Em situações de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial, pode-se realizar a glicemia de jejum seis semanas após o parto para diagnóstico de DM e de glicemia de jejum alterada. O diagnóstico de DM é firmado se a glicemia de jejum for ≥ 126 mg/dL e de glicemia de jejum alterada quando a glicemia de jejum for de 100 a 125 mg/dL. É importante salientar que nesse caso estima-se que seja possível diagnosticar 66% dos casos de alterações no metabolismo de glicose incluindo o DM (Figura 5).

Não se deve solicitar dosagem de HbA1c no pós-parto, pois esse exame não está validado para o diagnóstico de diabetes no puerpério. Caso o TOTG com 75 g de glicose ou a glicemia de jejum sejam normais, a paciente deverá ser avaliada anualmente por meio de glicemia de jejum e/ou TOTG com 75 g de glicose ou pela medida da HbA1c.

As taxas de exames glicêmicos pós-parto (reclassificação) de mulheres que tiveram DMG são baixas, variando de 19% a 73%.⁽³²⁾ Muitas são as barreiras e dificuldades encontradas para a avaliação do estado

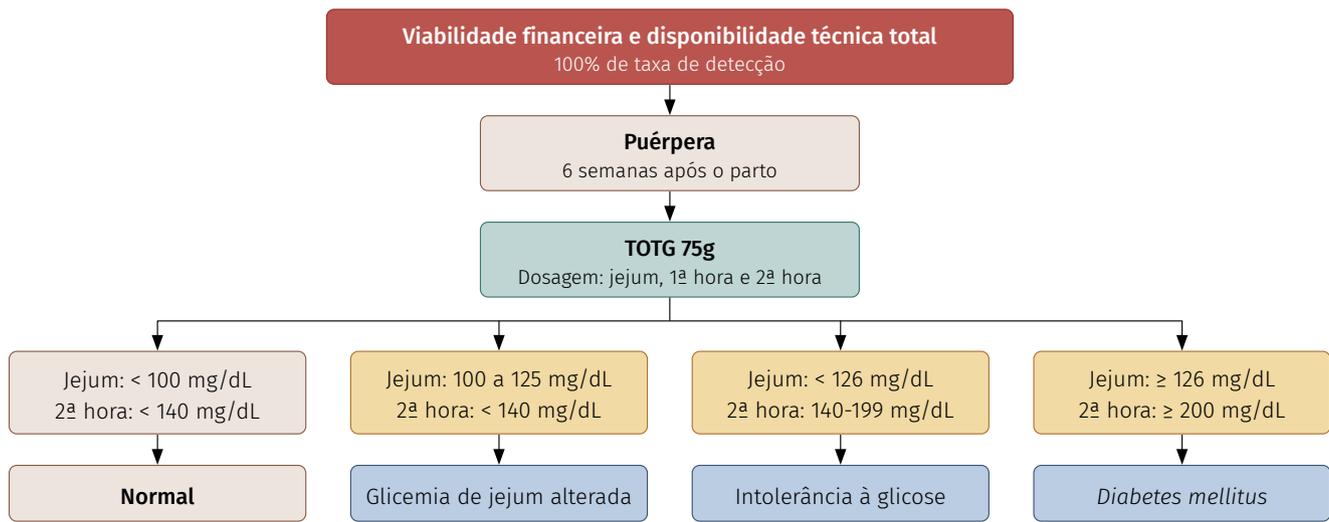


Figura 4. Diagnóstico de *diabetes mellitus*, glicemia de jejum alterada e intolerância à glicose em situação de viabilidade financeira e disponibilidade técnica total

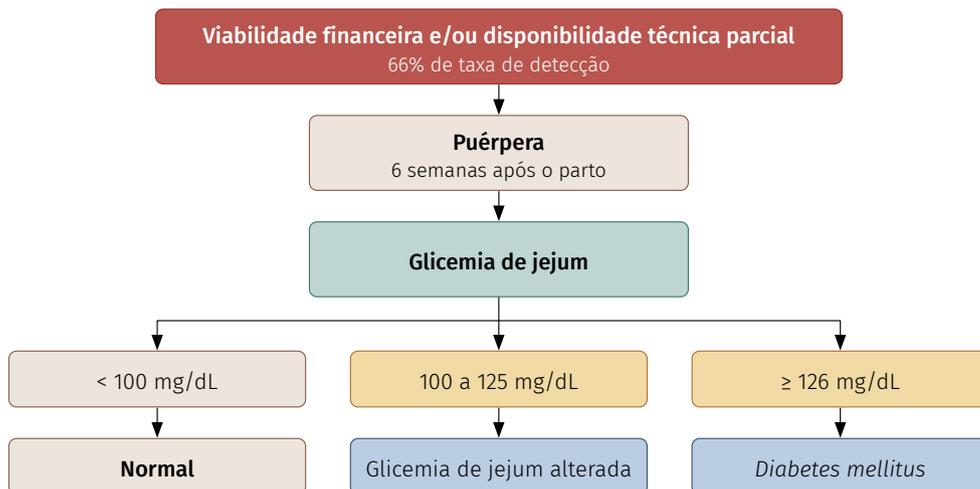


Figura 5. Diagnóstico de *diabetes mellitus* e glicemia de jejum alterada em situação de viabilidade financeira e/ou disponibilidade técnica parcial

glicêmico no pós-parto por parte dos profissionais de saúde, tais como: perda de seguimento e/ou dificuldade de contatar as mulheres, existência de diretrizes inconsistentes, falta de familiaridade com as orientações que devem ser seguidas, desconhecimento da história de ocorrência de DMG. Por parte das mulheres, os principais fatores que contribuem para a não adesão à reclassificação pós-parto são: falta de informação da importância do teste, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, falta de tempo, ocupação excessiva com o recém-nato ou, inclusive, perda da requisição do exame.⁽³²⁾

É de suma importância a sensibilização dos profissionais de saúde e da população sobre a necessidade de se realizar o rastreamento pós-natal em mulheres que apresentaram quadro de DMG, já que a detecção e o tratamento precoce do diabetes tipo 2 reduzem o risco de complicações cardiovasculares e microvasculares nessas mulheres.⁽³³⁾ A busca ativa dessas mulheres é essencial e deve ser considerada como estratégia para a promoção de saúde, especialmente na estratégia de saúde da família, no SUS. Todas as unidades de saúde devem se responsabilizar pela captação dessas mulheres para a realização do rastreamento pós-parto.

REFERÊNCIAS

- International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas [Internet]. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2014 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>.
- Flor LS, Campos MR, Oliveira AF, Schramm JMA. Carga de diabetes no Brasil: fração atribuível ao sobrepeso, obesidade e excesso de peso. *Rev Saúde Pública*. 2015;49(29):1-11. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005571
- Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ*. 2015;351:h3576. doi: 10.1136/bmj.h3576
- Malik VS, Hu FB. Sweeteners and risk of obesity and type 2 diabetes: the role of sugar-sweetened beverages. *Curr Diab Rep*. 2012;12(2):195-203. doi: 10.1007/s11892-012-0259-6
- Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(2):174-86. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00419-2
- Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory". *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:218598. doi: 10.1155/2011/218598
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 3:S173-211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30007-2
- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82. doi: 10.2337/dc09-1848
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943
- Negrato CA, Montenegro RM Jr, Mattar R, Zajdenverg L, Francisco RP, Pereira BG, et al. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:27. doi: 10.1186/1758-5996-2-27
- Trujillo J, Vigo A, Reichelt A, Duncan BB, Schmidt MI. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;105(3):322-6. doi: 10.1016/j.diabres.201406.001
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):3-21. doi: 10.2337/diaclin.34.1.3
- Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):341-63. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S13-22. doi: 10.2337/dc16-S005
- Freinkel N. Banting lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*. 1980;29(12):1023-35. doi: 10.2337/diab.29.12.1023
- O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-85.
- World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 1965. (World Health Organization technical report series; 310).
- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-57. doi: 10.2337/diab.28.12.1039
- Organização Pan-Americana da Saúde, Ministério da Saúde, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília (DF): OPAS; 2017 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-gestacional-relatorio.pdf>.
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(7):768-73. doi: 10.1016/0002-9378(82)90349-0
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Exercise during pregnancy and the postpartum period. ACOG Technical Bulletin Number 189 – February 1994. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994;45(1):65-70. doi: 10.1016/0020-7292(94)90773-0
- Proceedings of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. November 8-10, 1990, Chicago, Illinois. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:1-201.
- Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B161-7.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005;3(2):104-13.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 5ª ed. Brasília (DF): Editora do Ministério da Saúde; 2012.
- Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1151-5. doi: 10.2337/diacare.24.7.1151
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-8. doi: 10.2337/diacare.25.10.1862
- Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(3):607-16. doi: 10.1016/s0002-9378(11)91559-2
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74. doi: 10.2337/dc13-S067
- Nielsen KK, Kapur A, Damm P, de Courten M, Bygbjerg IC. From screening to postpartum follow-up – the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:41. doi: 10.1186/1471-2393-14-41
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470

Kelo-cote®

Padrão ouro

Na prevenção e tratamento das cicatrizes hipertróficas e queloides¹

INCOMPARÁVEL
NA PREVENÇÃO
DA CICATRIZ. **ÚNICO,**
COMO O SEU CUIDADO
COM A MÃE.

KELO-COTE É PADRÃO OURO NA PREVENÇÃO DE CICATRIZES INESTÉTICAS PÓS-CESÁREA.¹

SEGURANÇA E CONFIANÇA

Formulação 100% silicone, que não causa dermatite de contato ou reações alérgicas para mãe e/ou bebê.²⁻⁴

EFICÁCIA

Eficácia comprovada na suavização e na diminuição do relevo da cicatriz!¹

PRATICIDADE

Fácil aplicação.

Maior aderência e elasticidade para áreas de mobilidade.^{1,5,6,7}

Autossecante, não atrapalha o uso de roupas e não tem odor.²⁻⁴

1x ao dia.⁴

Referências: **1.** Monstrey S et al. Update scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014 Aug;67(8):107-25 **2.** Kelo Cote® Gel. Folheto de instruções do produto. **3.** Kelo Cote® UV. Folheto de instruções do produto. **4.** Kelo Cote® Spray. Folheto de instruções do produto. **5.** Berman B. et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. Dermatol Surg. 2007 Nov;33(11):1291-302. **6.** Quinn K.J Silicone gel in scar treatment. Burns; 1987, 13:33-40. **7.** Sepehrmanesh M.K Scar management: observational study of 1522 patients using Kelo-cote silicone gel. Dermatologie. 2006,1:30-32.

0800 025 0110
sac@fqm.com.br

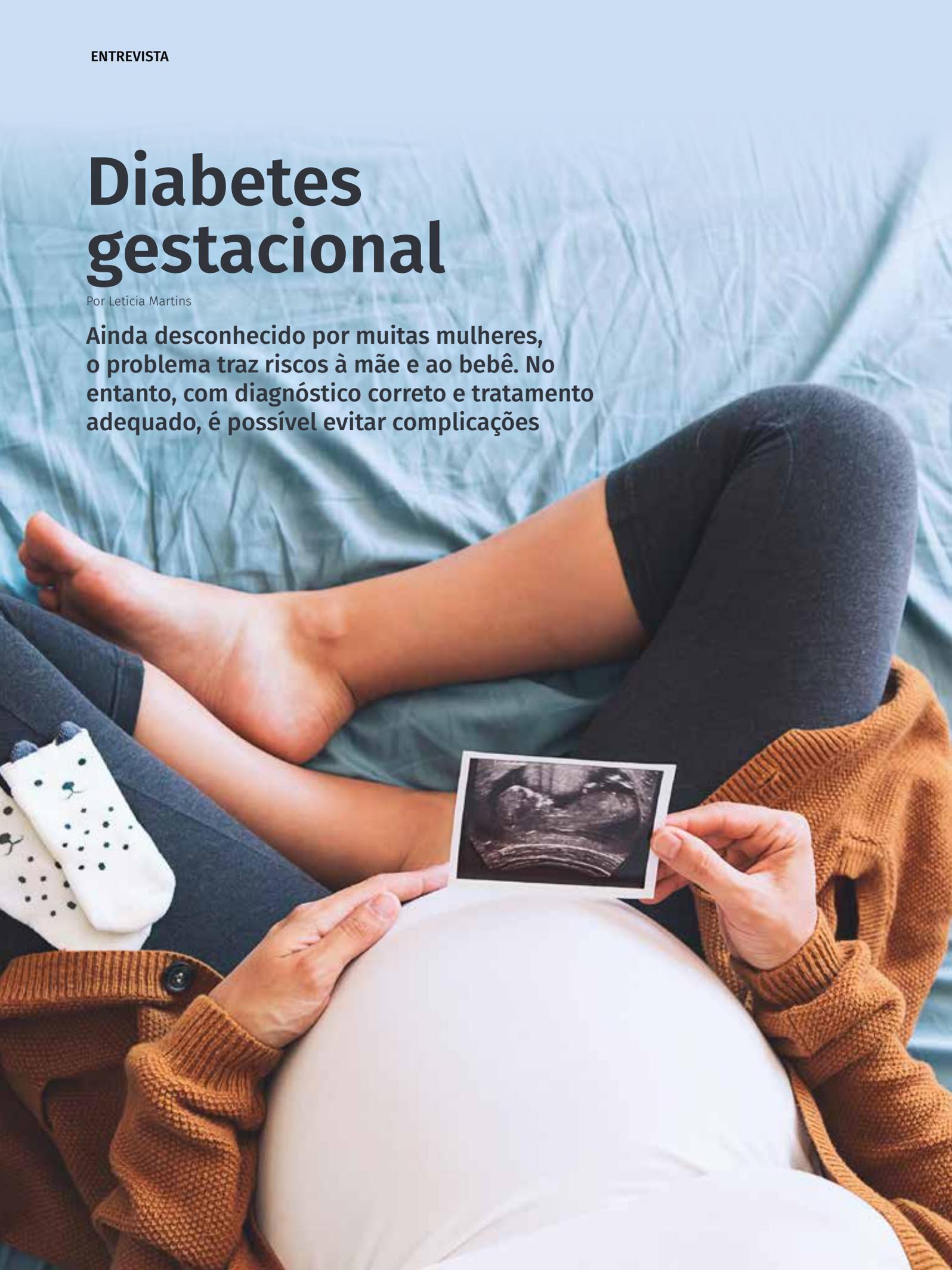
www.fqmmelora.com.br

FQM | MELORA®
CONSCIÊNCIA PELA PELE
Uma divisão do FQM GRUPO.

Diabetes gestacional

Por Letícia Martins

Ainda desconhecido por muitas mulheres, o problema traz riscos à mãe e ao bebê. No entanto, com diagnóstico correto e tratamento adequado, é possível evitar complicações



O Brasil ocupa o quarto lugar no *ranking* dos países com o maior número de casos de *diabetes mellitus* (DM), atrás de China, Índia e Estados Unidos. Essa não é uma liderança que queremos conquistar, mas as estatísticas apontam um cenário nada agradável. Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF, na sigla inglesa), mais de 14 milhões de brasileiros possuem diabetes.

No mundo, a incidência da doença cresceu 61,8% nos últimos 10 anos, segundo levantamento da Organização Mundial da Saúde, que declarou ser o diabetes uma epidemia global a ser combatida. O primeiro passo para reverter esse cenário é conscientizar a população de que o diabetes é uma doença crônica, que requer tratamento e cuidados importantíssimos. Quando falamos em diabetes tipo 2 e gestacional, a prevenção é possível na maioria dos casos.

Para tanto, a Organização das Nações Unidas (ONU) instituiu a data de 14 de novembro como Dia Mundial do Diabetes. Em diversos países ocorrem ações de prevenção ao diabetes e incentivo ao tratamento. Trata-se de uma grande oportunidade de falar com a sociedade em geral sobre os diferentes tipos de diabetes, como preveni-los, diagnosticá-los e tratá-los.

O diabetes gestacional, por exemplo, tem prevalência alta no país, acometendo cerca 18% das grávidas. Pelo perigo que ele oferece à gestante e ao feto, merece atenção redobrada dos especialistas. “Há muitos anos, a associação entre o diabetes e a gestação tem chamado a atenção de obstetras e endocrinologistas por tratar-se de situação de risco para mulheres e seus filhos”, afirma Rossana Francisco, presidente da Comissão Nacional Especializada (CNE) de Hiperglicemia e Gestação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

Caracterizado pelo aumento dos níveis de açúcar no sangue, o diabetes gestacional acontece principalmente em decorrência das alterações hormonais próprias da gravidez. A placenta produz diversos hormônios que podem aumentar a resistência periférica à insulina. Na maioria das mulheres, o pâncreas reage a essa situação liberando mais insulina, mas, na mulher com diabetes gestacional, a produção de insulina é insuficiente, causando o aumento da glicose na corrente sanguínea.

A Dra. Rossana destaca a importância do papel do ginecologista obstetra

no diagnóstico do diabetes gestacional, visto que ele é o profissional que acompanha a mulher em todas as etapas da gravidez.

Todas as gestantes precisam ser testadas em busca do diagnóstico de diabetes gestacional. O diagnóstico é determinado quando o resultado da glicemia em jejum for superior a 92 mg/dL e/ou quando, após a sobrecarga de glicose, a glicemia for superior a 180 mg/dL em 1 hora e/ou superior a 153 mg/dL após 2 horas da ingestão da glicose.

Algumas condições aumentam o risco para o desenvolvimento do diabetes gestacional:

- Antecedente de intolerância à glicose ou passado de diabetes gestacional;
- Parente de primeiro grau com diabetes;
- Obesidade ou ganho de peso excessivo na gravidez;
- Idade maior que 25 anos;
- Mulheres com passado de feto morto, malformado ou com macrossomia fetal;
- Mulheres com história de síndrome metabólica, síndrome dos ovários policísticos, hipertensão ou uso de corticoide;
- Gestação múltipla.



“Há muitos anos, a associação entre o diabetes e a gestação tem chamado a atenção de obstetras e endocrinologistas.”

Rossana Francisco

Presidente da Comissão Nacional Especializada (CNE) de Hiperglicemia e Gestação da Febrasgo.

Wilson Ayach, membro da CNE de Hiperglicemia e Gestação, professor-associado e diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de Mato Grosso do Sul, explica que, uma vez diagnosticado, o diabetes gestacional permanece até o fim da gravidez e, se não for tratado adequadamente, aumenta o risco de complicações, como parto prematuro, macrossomia fetal, isto é, bebê com peso acima de 4 kg ao nascer, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, distúrbio de ombros no parto, dificuldade respiratória e até morte fetal.

No entanto, esclarece o médico, as repercussões fetais e neonatais estão relacionadas ao controle do diabetes. “A gestante que controla a glicemia reduz consideravelmente os riscos citados. Normalmente, as complicações acontecem naquelas mulheres que não tiveram o diagnóstico e, por isso mesmo, não foram tratadas”, afirma Ayach.



Cuidados nutricionais

Por Cláudia Saunders, nutricionista e membro da CNE de Hiperglicemia e Gestação

Sempre que possível, o cuidado nutricional nos casos de diabetes gestacional deve ser prescrito pelo nutricionista, que acompanhará a mulher com diabetes gestacional durante toda a gestação. Inicialmente, deve ser feita uma avaliação nutricional detalhada, com avaliação antropométrica, dietética, clínica, bioquímica e dos exames.

Na sequência, deve ser feito o planejamento de cuidado nutricional individualizado, objetivando atingir as metas glicêmicas do tratamento que, segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA, 2019), são:

- Glicemia de jejum < 95 mg/dL;
- Glicemia pós-prandial de 1 hora < 140 mg/dL;
- Glicemia pós-prandial de 2 horas < 120 mg/dL.

A proporção de macronutrientes da dieta recomendada pela SBD (2017-2018) para gestantes com diabetes gestacional é de 40% a 55% de carboidratos, 15% a 20% de proteínas e 30% a 40% de gorduras.

Ressalta-se que dietas com menor proporção de carboidratos são de difícil aceitação e na prática clínica a definição da quantidade de carboidratos do plano alimentar da gestante deve ser negociada entre o nutricionista e a gestante para favorecer a adesão.

O carboidrato é o nutriente que tem maior efeito sobre a glicemia, pois 100% do que é ingerido se transforma em glicose. Os outros macronutrientes têm efeito diferente. Entre 30% e 60% da quantidade de proteína pode ser transformada em glicose. Já no caso da gordura, somente 10% se transformam em glicose (SBD, 2016).

Além da quantidade, o tipo de carboidrato da dieta também exerce influência na glicemia. Assim, deve-se estimular a gestante a preferir alimentos que contêm carboidratos com baixo índice glicêmico, que são os alimentos integrais, ricos em fibras, em substituição aos alimentos contendo açúcares adicionados, cuja absorção se dará de forma mais lenta e com menor impacto na glicemia.

É preciso também ter atenção à qualidade de gordura da dieta, preferindo-se os ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados e redução da ingestão de ácidos graxos saturados e trans (SBD, 2017-2018).

O cuidado nutricional deve incluir a correção dos erros alimentares, respeitando os hábitos e as condições sociodemográficas das gestantes; a programação do ganho de peso gestacional semanal e total adequado ao seu índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional

(IOM, 2013) e orientação para a sintomatologia digestiva comum na gestação, que pode interferir na alimentação da gestante, tais como náuseas, vômitos, pirose ou azia, salivação excessiva, constipação e picamalácia (consumo de substâncias não alimentares ou combinações atípicas, como gelo, tijolo, terra, sabonete, cabelo, fósforo, fruta verde com sal, entre outras).

A picamalácia é um transtorno alimentar que pode ser diagnosticado na gestação em mulheres adultas e adolescentes e associar-se com anemia, estresse, ansiedade e depressão em gestantes (Cunha *et al.*, 2017; Saunders *et al.*, 2009).

Na orientação do plano alimentar, deve-se estimular o consumo dos alimentos saudáveis, como:

- **In natura**, obtidos diretamente de plantas ou de animais e adquiridos para o consumo sem que tenham sofrido qualquer alteração;
- **Integrais**, como arroz, pão, macarrão, biscoitos;
- **Frutas e vegetais**;
- **Carnes magras** ou sem pele e gorduras visíveis de peixe, boi ou frango;
- **Ovos**;
- **Sementes**, entre elas gergelim, linhaça, semente de girassol, semente de abóbora);
- **Oleaginosas**, como castanha-do-pará (também chamada de castanha-do-brasil), castanha de caju, amêndoas e nozes;
- **Óleos vegetais e azeite**;
- **Leite e derivados** com menor teor de gordura;
- **Leguminosas**, a exemplo de feijões, lentilha, ervilha e grão-de-bico.

Deve-se desestimular o consumo de alimentos processados, como aqueles conservados em salmoura, frutas em calda e cristalizadas, carnes secas e toucinho, sardinha e atum enlatados, e ultraprocessados, como refrescos, sucos açucarados, refrigerantes, iogurtes e bebidas lácteas adoçadas e aromatizadas, cereais açucarados, comidas de preparo instantâneo ou produtos congelados e prontos para aquecimento, molhos prontos, bolos e misturas para bolo, pizzas, entre outros. Esses alimentos contêm grande teor de açúcar, carboidratos, gorduras ou sal.

O açúcar (sacarose) deve ser substituído por edulcorantes, mas de forma moderada, de preferência não ultrapassando as quantidades máximas de seis sachês

ou 15 gotas por dia, e recomenda-se fazer um rodízio dos tipos utilizados. Os regulamentados para uso no Brasil são: aspartame, acesulfame de potássio, ciclamato, stevia, neotame, sacarina, sucralose, manitol, taumatina, maltitol, xilitol e eritritol (SBD, 2017-2018).

CONTAGEM DE CARBOIDRATOS

Existem vários métodos de orientação dietética a serem empregados no cuidado de gestantes com diabetes gestacional. Os mais adotados na prática clínica são o método tradicional, no qual o valor energético total da dieta é calculado e dividido ao longo do dia pelas refeições (ADA, 2008), e o método da contagem de carboidratos, no qual a quantidade total de carboidratos da dieta é calculada e dividida ao longo do dia pelas refeições (ADA, 2019; SBD, 2016).

Em estudo do tipo ensaio clínico randomizado e controlado, realizado com 291 gestantes com diabetes gestacional em maternidade-escola pública do Rio de Janeiro (Silva *et al.*, 2018), no qual foram testados os métodos tradicional e o da contagem de carboidratos, verificou-se que o consumo alimentar foi semelhante entre os grupos, independentemente do método de orientação dietética empregado, e o impacto no controle glicêmico materno ao longo da gestação e nas condições ao nascer (peso e idade gestacional ao nascer) também foram semelhantes entre os grupos.

A boa adesão foi observada para ambos os grupos e a proporção dela aumentou significativamente conforme aumentou o número de consultas com o nutricionista. Os resultados sugerem que ambos os métodos de orientação testados no estudo podem ser utilizados no acompanhamento nutricional de gestantes com diabetes gestacional.

Outra estratégia dietética recomendada para gestantes com diabetes gestacional é a utilização de alimentos

de baixo índice glicêmico, que tem sido apontada na literatura como método eficaz para o controle da glicemia pós-prandial (2 horas) e da glicemia de jejum, melhora do perfil lipídico e redução na necessidade de insulina.

Alimentos de baixo índice glicêmico

Arroz integral e parboilizado, feijão preto cozido, milho cozido, grão-de-bico, inhame, lentilha, cenoura crua/cozida, ervilha fresca cozida, leite de vaca integral e desnatado, iogurte de fruta, ameixa crua e seca, kiwi, laranja, maçã, manga, pera, pêssego, uva e castanha.

Alimentos de alto índice glicêmico

Batata frita, batata cozida, purê de batatas, aipim cozido, biscoito *cream cracker*, pão francês, pão baguete, tapioca, pipoca, melancia e glicose (Jenkins *et al.*, 1981; Souto, Rosado, 2018).

As estratégias como a restrição energética total e as dietas *low carb* não alteram os resultados maternos ou do recém-nascido, segundo um estudo de revisão sistemática publicado em 2014 (Viana *et al.*, 2014). Ressalta-se que essas estratégias, além de serem ineficazes, são de difícil adesão por longos períodos.

TRATAMENTO MULTIDISCIPLINAR

A maternidade é o sonho de muitas mulheres e com certeza nenhuma delas espera ser diagnosticada com uma doença na gestação. Logo, a notícia de que a gestante tem uma condição que pode comprometer a saúde do seu filho pode abalar emocional e psicologicamente a paciente, além de demandar ajustes no pré-natal e até mudanças nos hábitos de vida.

Por esse motivo, a ginecologista e obstetra Rossana Francisco explica como devem ser o tratamento e o acompanhamento dessa paciente: “O manejo do diabetes gestacional requer o envolvimento de várias áreas distintas e uma equipe multiprofissional”.

Lenita Zajdenverg, coordenadora do Departamento de Diabetes, Gestação e Saúde da Mulher da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e membro da CNE de Hiperglicemia e Diabetes da Febrasgo, ratifica dizendo que estudos confirmam que o acompanhamento pré-natal multiprofissional reduz o risco de morbimortalidade materno-fatal na gravidez complicada pelo diabetes. “É recomendado acompanhamento clínico e obstétrico por profissionais capacitados para realizar ajustes frequentes (geralmente semanais) na dose de insulina, avaliação da adequação do ganho de peso materno, diagnóstico e manejo das complicações, monitoramento do bem-estar fetal e decisão quanto à via de parto”, completa.

No topo da lista de mudanças pós-diagnóstico está o hábito alimentar, afinal, ao falar em diabetes para uma paciente, provavelmente a primeira imagem ou pensamento que virá à cabeça dela será algo relacionado à alimentação. Essa referência é justificável, visto que o diabetes gestacional geralmente está associado ao excesso de peso na idade reprodutiva, que atinge 50,45% dos adultos da região sudeste do Brasil (IBGE, 2011) e, muitas vezes, tem ligação com erros alimentares.

Cláudia Saunders, nutricionista e professora-associada do Instituto de Nutrição e da Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

"Uma vez diagnosticado, o diabetes gestacional permanece até o fim da gravidez."

Wilson Ayach

Membro da CNE de Hiperglicemia e Gestação, professor-associado e diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de Mato Grosso do Sul.



ro (UFRJ), explica que o tratamento do diabetes gestacional deve ser pautado no cuidado nutricional, na mudança do estilo de vida com aumento da atividade física e redução do sedentarismo, desde que não haja contraindicação médica ou ameaça de parto prematuro.

Segundo ela, se, após 15 dias do tratamento iniciado com dieta, não houver controle da glicemia, o médico deve avaliar a necessidade de insulina. “A equipe multiprofissional, incluindo o nutricionista, é fundamental para o sucesso do acompanhamento pré-natal de gestantes com diabetes gestacional, pois a dieta equilibrada e adequada para as necessidades da gestante contribuirá para a adequação do ganho de peso gestacional, prevenção da macrossomia fetal, além da correção da sintomatologia digestiva comum na gestação e da prevenção das intercorrências gestacionais e neonatais”, esclarece Cláudia, que também é coordenadora do Grupo de Pesquisa em Saúde Materna e Infantil da UFRJ.

ATIVIDADE FÍSICA

Se por um lado as mudanças alimentares são importantes para o controle da glicemia durante a gestação, por outro a prática de atividade física não pode ser esquecida. Exercitar-se tem sido um hábito pouco comum. Tanto que o sedentarismo já se tornou o quarto principal fator de risco para mortalidade precoce em todo o mundo. “Na gravidez, a inatividade física e o ganho excessivo de peso têm sido reconhecidos como fatores de risco independentes para a obesidade materna e complicações relacionadas à gravidez, incluindo *diabetes mellitus* gestacional”, alerta Tânia Terezinha Scudeller, professora-associada do Departamento de Ciências do Movimento Humano e do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de São Paulo.

Ela sublinha que o exercício para mulheres com diabetes é um importante recurso para auxiliar no controle do nível glicêmico e, conseqüentemente, mediar os efeitos da hiperglicemia, reduzindo e atrasando



"Estudos confirmam que o acompanhamento pré-natal multiprofissional reduz o risco de morbimortalidade materno-fatal."

Lenita Zajdenverg,

Coordenadora do Departamento de Diabetes, Gestação e Saúde da Mulher da SBD e membro da CNE de Hiperglicemia e Diabetes da Febrasgo.

a necessidade de medicação com insulina. “Estudos apontam benefícios da prática de exercício físico durante a gestação complicada pelo diabetes gestacional, e resultados maternos indicam concentrações de glicose em jejum e pós-prandial reduzidas, além da mudança no estilo de vida da mulher, que pode persistir após o nascimento e ajudar a prevenir o aparecimento do diabetes tipo 2 e suas complicações a longo prazo”, diz.

No entanto, em mulheres com comorbidades obstétricas ou clínicas, os programas de exercícios devem ser individualizados. Médicos e demais profissionais da saúde no cuidado obstétrico devem avaliar cuidadosamente as mulheres com complicações antes de recomendar atividade física durante a gravidez.

A seguir, Tânia Scudeller traz alguns cuidados importantes sobre a prática de atividade física por gestantes.

“Na gravidez, a inatividade física e o ganho excessivo de peso têm sido reconhecidos como fatores de risco independentes para a obesidade materna e complicações relacionadas à gravidez”.

Tânia Terezinha Scudeller

Professora-associada do Departamento de Ciências do Movimento Humano e do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal de São Paulo.



OS EXERCÍCIOS MAIS INDICADOS

Recomenda-se que mulheres com diabetes gestacional pratiquem exercícios aeróbicos e resistidos com intensidade moderada, mantidos por pelo menos 20 a 30 minutos por dia, na maioria ou todos os dias da semana, devendo, ainda, ser desenvolvido com a paciente e ajustado conforme necessidades específicas (controle da glicemia, por exemplo).

O exercício aeróbico pode consistir em qualquer atividade que use grandes grupos musculares de maneira rítmica contínua, isto é, caminhada, corrida, dança aeróbica, natação, hidroterapia, remada, entre outros.

Para o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, o exercício aquático é considerado o mais seguro para a gravidez. O exercício aeróbico realizado em imersão e com intensidade moderada pode melhorar a aptidão física e a força muscular e diminuir o edema periférico.



Com os efeitos adicionais do aumento da flutuabilidade, o exercício aquático, como a hidroterapia, pode minimizar o risco de lesões nas articulações musculoesqueléticas e proporcionar alívio das lombalgias induzidas pela gestação. Questões termorregulatórias também devem ser consideradas. Embora ainda não tenham sido realizadas pesquisas significativas em seres humanos, estudos em animais mostraram que um aumento na temperatura central em até 1,5 °C durante a embriogênese (nos estágios iniciais da gravidez) pode resultar em malformações congênitas.

Embora esses achados ainda não tenham sido apoiados em estudos em humanos, pode-se destacar a importância de permanecer adequadamente hidratado e fazer exercícios em ambientes arejados e frescos. Essa seria mais uma vantagem do exercício realizado em imersão.

ATIVIDADES NÃO RECOMENDADAS

A segurança durante a gravidez é primordial e, para qualquer gestação, recomenda-se que algumas formas de exercício não sejam praticadas: esportes recreativos com risco aumentado de contato forçado ou queda (basquete, cavalgadas, boxe, futebol, por exemplo), exercícios com posição supina após o primeiro trimestre (por risco de obstruir o fluxo da veia cava inferior) e mergulho (devido ao risco de doença descompressiva fetal).

As gestantes devem também ser previamente orientadas para sinais de alerta para a interrupção do exercício, como sangramento vaginal, contrações uterinas dolorosas e/ou regulares, perda de líquido amniótico, dispnéia pré-exercício, vertigem, cefaleia, fraqueza muscular que afete o equilíbrio, dor em panturrilha ou edema.

COMO EVITAR HIPOGLICEMIA DURANTE A ATIVIDADE FÍSICA

Sugere-se que o automonitoramento contínuo da glicose antes e imediatamente após o exercício seja incluído nos cuidados diários e sob consulta médica. Especificamente para as gestantes com diabetes gestacional é importante ressaltar a adequação de horários para a prática de exercícios, tanto para se evitar a hipertermia como para eleger o melhor momento para o controle glicêmico: nunca se deve realizar atividade física próximo

ao pico de ação da insulina e nem muito próximo à refeição seguinte. O melhor momento para a sessão de exercícios deve ser indicado pela equipe de saúde.

COMO AGIR EM CASO DE HIPOGLICEMIA

Segundo Mottola e Artal (2016), se a concentração de glicose pré-exercício for ≤ 70 mg/dL (4,0 mmol/L), sugerindo hipoglicemia, o exercício não deve ser iniciado até que seja realizada a administração de glicose de ação curta e de ação prolongada por meio de alimentos e que um novo exame de glicemia capilar (dentro de 15 minutos após a ingestão) comprove que os valores normais foram alcançados.

Para minimizar riscos de hipoglicemia, especialmente em mulheres recebendo terapia com insulina, o exercício deve ser realizado após 1 hora de ingestão de uma refeição para regular a glicose no sangue.

MOMENTO DO PARTO

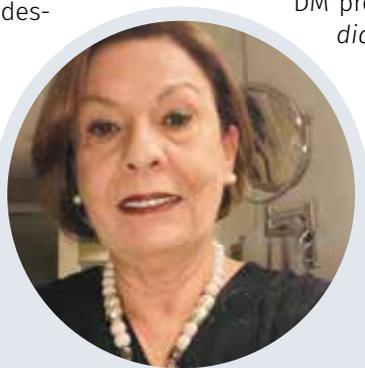
Em todas as gestações, independentemente de risco ou não, o parto deve sempre ser planejado em conjunto: obstetra, mulher e, quando possível, com o casal. A vice-coordenadora da CNE de Hiperglicemia e Gestação, Iracema de Mattos Paranhos Calderon, destaca que o

DM prévio à gestação (DM1 ou DM2) ou mesmo *diabetes mellitus* gestacional (DMG) não são indicação para parto cesáreo. “Nessas condições, independentemente se DM prévio ou gestacional, a indicação da via de parto é obstétrica”, explica. “Devem ser ponderados os prós e os contras de cada tipo de parto para aquele caso específico e planejado, em conjunto, não só o tipo, como o momento do parto”, declara a professora titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista.

A seguir, Iracema Calderon traz mais informações sobre o parto de gestantes com diabetes.

Assim como em qualquer tipo de gestação, o melhor planejamento é o parto espontâneo, no termo da gestação e por via vaginal. Em gestações de risco, como as complicadas por DMG, o momento do parto depende do tipo de tratamento e da qualidade do controle glicêmico.

O protocolo da *American Diabetes Association* (ADA, 2019), indicado pela



"Em todas as gestações o parto deve sempre ser planejado em conjunto: obstetra, mulher e, quando possível, com o casal."

Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Vice-coordenadora da CNE de Hiperglicemia e Gestação.

CNE de Hiperglicemia e Gestação da Febrasgo, recomenda:

- Nas mulheres com DMG bem controlado, usando apenas dieta e exercício (DMG, classe A1), o parto não deve acontecer antes das 39 semanas de gestação, mas também não deve exceder 40 semanas e 6 dias, pois há risco de crescimento exagerado do feto, dificultando o parto vaginal;
- Para mulheres com DMG bem controlado, mas usando medicamentos (DMG, classe A2), o parto é recomendado no período entre 39 semanas (39 e 0/7) e 39 semanas completas (39 e 6/7), não devendo ultrapassar 40 semanas de gestação;
- Para mulheres com DM prévio (DM1 ou DM2), o objetivo é atingir o termo da gestação (37 semanas), preferencialmente, chegar a 39 semanas, desde que o quadro clínico e o controle glicêmico maternos e o peso fetal estejam bem controlados.

Dependendo do tipo de DM, os riscos para a gestação são diferenciados e aumentam em diferentes épocas gestacionais. No DMG, o principal risco é fetal – crescimento fetal exagerado (macrossomia) e hipóxia intrauterina, mais comuns a partir do terceiro trimestre gestacional.

No DM2, o aumento da resistência à insulina, com consequente aumento das necessidades de insulina, é mais comum a partir do segundo trimestre da gestação, com maior risco de cetoacidose, pior qualidade do controle glicêmico materno, além do risco de crescimento exagerado fetal (macrossomia).

Já no DM1, o risco de cetoacidose é ainda mais frequente, associado a episódios de hipoglicemia materna, tanto no início como no final da gestação. Nos quadros mais importantes, com complicações vasculares, a restrição do crescimento fetal, e não a macrossomia, poderá estar associada.

No DM prévio, DM1 ou DM2, há também o risco de malformações, diretamente dependente dos níveis de glicose pré-gestacionais, por isso a importância de uma gravidez planejada, para o período de melhor controle glicêmico.

Durante o parto de uma grávida com diabetes gestacional, o maior risco é decorrente do crescimento fetal exagerado – as distocias, em especial, a distocia de bisacromial, que, muitas vezes, inviabiliza o parto por via vaginal, e os toco-traumatismos. Independentemente do tipo de DM, são complicações associadas ao parto e ao puerpério o maior risco de hemorragia intra e pós-parto, infecções do trajeto de parto e tromboembolismo, geralmente agravado pela associação do diabetes com a obesidade, alerta Iracema.

Apesar da recomendação de que o DM na gestação deve ter uma abordagem multidisciplinar durante o pré-natal, a presença de um endocrinologista na sala de parto não é imprescindível. Recomenda-se que o parto ocorra em serviço de referência para o atendimento da gestante diabética, onde os protocolos para o controle glicêmico materno durante o trabalho de parto são seguidos por obstetra bem-preparado, garantindo o cuidado adequado para a mãe e o feto/recém-nascido.

DE OLHO NO FUTURO

O diabetes gestacional, geralmente, desaparece quando a gravidez termina, mas os cuidados com a saúde devem continuar para a vida toda. Isso porque mulheres que tiveram diabetes durante a gravidez têm mais que 50% de chances de desenvolver diabetes tipo 2 no futuro, doença que está associada à obesidade, ao sedentarismo, entre outros fatores.

É muito importante fazer o pré-natal e manter o peso ideal e a saúde em dia. Seja qual for o tipo de diabetes, é importante buscar informação de qualidade, conversar com a equipe de saúde e procurar o bem-estar físico e emocional. Seguindo o tratamento direitinho, é possível dar à luz um bebê saudável.



DIABETES TIPOS 1 E 2

Se mulheres que descobrem o diabetes gestacional precisam fazer mudanças no estilo de vida e ter um acompanhamento mais próximo, pacientes com diabetes tipos 1 e 2 que engravidam também merecem atenção especial, pois a gestação nesses casos é considerada de alto risco.

Quem explica mais sobre esse tema é a professora-associada da UFRJ e coordenadora da Unidade de Transtornos Endócrino-metabólicos da Maternidade-Escola da UFRJ, Lenita Zajdenverg: “Tanto o diabetes pode afetar o curso da gestação quanto a gestação modifica o controle do diabetes. Existem complicações mais frequentemente observadas em gestantes com diabetes e seus bebês. Por exemplo, a grávida com diabetes tem maior risco de evoluir com abortamento, hipertensão arterial pré-gestacional, complicações hipertensivas da gestação, piora do controle glicêmico na metade final da gravidez e polidrâmnios”.

Além disso, mulheres com complicações crônicas do diabetes podem apresentar agravamento do quadro da neuropatia, da retinopatia e da doença renal crônica.

Já os filhos de mulheres com diabetes pré-gestacional têm maior risco de desenvolver malformações, prematuridade, icterícia, macrosomia fetal e excesso de peso ao nascer e hipoglicemia neonatal. “Todas essas complicações podem ser evitadas ou minimizadas com acompanhamento feito por profissionais especializados e o controle adequado do diabetes”, explica Lenita.

O risco de malformação fetal (embriopatia) está diretamente ligado ao nível de controle da glicose materna em fases muito iniciais da gestação. Portanto, recomenda-se que toda mulher com diabetes em idade fértil seja alertada quanto à importância de planejamento da gestação.

Lenita também destaca que os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) se associam, direta e progressivamente, ao risco de embriopatia. “Sendo assim, mulheres com HbA1c acima de 10% devem ser desaconselhadas de engravidar e devem receber orientação quanto ao uso de métodos contraceptivos até o alcance de níveis abaixo de 6,5%. Idealmente, a HbA1c deve estar em torno de 6,0% ao engravidar, para se igualar o risco de malformações de mulheres sem diabetes”, informa a médica. Em relação ao tratamento com insulina nessas gestantes, Lenita esclarece: “Tanto gestantes com diabetes tipo 1 quanto aquelas com diabetes tipo 2 devem ser tratadas com insulina durante a gravidez. Gestantes com diabetes tipo 1, no primeiro trimestre, podem necessitar redução da dose de insulina por aumento, nesta fase, da sensibilidade periférica ao hormônio e também devido à redução da ingestão alimentar associada à náusea que ocorre em algumas mulheres. Com o avançar da gestação, geralmente após a 24ª semana, quando há aumento da produção placentária de hormônios que promovem resistência à insulina, observa-se a necessidade de aumento progressivo da dose de insulina.

A gestante com diabetes tipo 1 pode evoluir com rápida descompensação do diabetes e cetoacidose em caso de omissão de dose da insulina ou intercorrências infecciosas. É também essencial adequação da distribuição alimentar ao longo do dia e monitorização da glicemia antes e 1 hora após as refeições para alcançar melhor controle glicêmico nas diferentes fases da gestação.

A insulina é o tratamento de escolha do diabetes durante a gestação de mulheres com DM1 e DM2. Não existem evidências, até o momento, sobre a eficácia dos antidiabéticos orais em gestantes com diabetes tipo 2. Os antidiabéticos orais ultrapassam a placenta. Mas, como não há relato de efeito teratogênico da metformina e das sulfonilureias e devido ao risco de embriopatia associado à hiperglicemia, recomenda-se manter a medicação antidiabética oral na gestante com DM2 até que se inicie a insulino-terapia.



Febrasgo realiza 1º Fórum de Saúde da Mulher

Por Letícia Martins

Cerca de 70 adolescentes participaram do evento piloto do projeto ELA, que abordou os tipos de contracepção mais seguros do mercado

Uma manhã rica em informação de qualidade para educar adolescentes que estão em plena fase reprodutiva e possuem inúmeras dúvidas sobre os métodos contraceptivos. Assim foi o dia 26 de setembro, no Espaço Arte Eventos, em São Paulo, onde aconteceu o 1º Fórum de Saúde da Mulher, realizado pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). O evento reuniu cerca de 70 estudantes com idade entre 15 e 18 anos, alunos de duas escolas públicas da capital paulista.

Moderado pelo psiquiatra Jairo Bouer, o evento teve como tema as formas seguras de contracepção, com palestras do presidente da Febrasgo, César Eduardo Fernandes, e da vice-presidente da Comissão Nacional Especializada (CNE) de Contracepção da Febrasgo, Ilza Maria Urbano Monteiro.

Fernandes falou sobre a evolução das pílulas, que antigamente eram eficazes, porém havia muitos relatos de

casos de trombose. “Atualmente, esse risco é mínimo”, assegurou o médico, que esclareceu outros mitos que ainda estavam no imaginário dos adolescentes e ressaltou a importância de cada jovem procurar o auxílio de um especialista para elucidar as dúvidas em vez de confiar no que a mídia ou colegas disseminam a respeito de saúde sexual.

Ilza mostrou cada uma das formas de contracepção: pílula, injeção mensal ou trimestral, anel, adesivo, dispositivo intrauterino (DIU), sistema intrauterino (SIU) e implante anticoncepcional, explicando os prós e contras.

Com uma linguagem adequada ao perfil dos participantes, a médica falou sobre empoderamento e planejamento, lembrando da importância de os adolescentes pensarem no que querem para as suas vidas antes de engravidarem, tendo em vista que ter um filho na adolescência pode comprometer o futuro com o qual eles estão so-

“Nessa nova fase da Febrasgo, iremos dialogar com o público final, com as mulheres”, declarou César Eduardo Fernandes, presidente da entidade.



Fotos: Marcel Yamamuchi



Da direita para a esquerda: Psiquiatra Jairo Bouer, moderador do evento; Ilza Maria Monteiro, vice-presidente da CNE de Contraceção da Febrasgo; César Eduardo Fernandes, presidente da Febrasgo, e Wallyson Mota, coordenador artístico do projeto Palco

nhando hoje. “O útero de uma adolescente é maduro o suficiente para gerar um bebê, mas vocês ainda têm muito o que viver antes de constituir uma família. A gravidez é um momento lindo na vida da mulher, mas desde que venha no momento certo”, aconselhou a ginecologista.

Jairo Bouer acrescentou à discussão dados de uma pesquisa recente que apontou que 50% das adolescentes que engravidaram antes dos 18 anos tinham um segundo filho. “Na hora da relação, a gente desliga o botão da segurança e deixa fluir, e isso não é legal. Hoje vocês aprenderam aqui que existem vários métodos contraceptivos, muitos deles são acessíveis e haverá um para o seu perfil”, afirmou Bouer.

EVENTOS FUTUROS

O projeto do Fórum de Saúde surgiu para atender a uma demanda social de acesso a serviços e conteúdos de ginecologia de qualidade. Uma recente pesquisa do Datafolha, encomendada pela Febrasgo, revelou que 43% das mulheres brasileiras não têm fácil acesso a consultas dessa especialidade médica e que a média da primeira consulta ocorre somente aos 20 anos, motivada, sobretudo, pela presença de alguma doença, quadro gestacional ou suspeita de gravidez.

Por essa razão, César Fernandes acredita que o modelo desse tipo de fórum foi bastante assertivo e afirmou que encontros voltados para a população leiga devem, cada vez mais, fazer parte da missão da Febrasgo. “O estatuto e o regimento da Febrasgo nos impõem regras para falar com o médico, mas não nos obrigam a falar com a população. Então, nessa nova fase da entidade, resolvemos dialogar com o público final, com as mulheres”, explicou.

“Esse formato de evento abriu espaço para os jovens tirarem suas dúvidas sem restrição. Vi brilho nos olhos deles”, afirmou o presidente da Febrasgo.

“Para isso, criamos um canal com a população, que é o projeto ELA, e estamos fazendo grandes avanços. Além do portal e da revista, temos agora esse formato de evento, que abriu espaço para os jovens tirarem suas dúvidas sem restrição. Vi brilho nos olhos deles e percebi um desprendimento. Acredito que todos ficaram muito à vontade”, analisou Fernandes.

No final do evento, os adolescentes levaram para casa um *kit* do projeto ELA contendo, entre outros itens, duas revistas educativas.

MÚSICA E EDUCAÇÃO

Coube ao projeto Palco, composto por jovens estudantes, fazer a animação do evento. Mas ele não foi escolhido para agitar o encontro somente por causa do seu repertório musical. Segundo o coordenador artístico Wallyson Mota, o projeto, que atua em bairros paulistas com comunidades em situação de vulnerabilidade social, tem como objetivo potencializar o ensino e o acesso à arte para crianças, jovens, adultos e idosos, e já conquistou resultados expressivos com ações de educação sexual. “Após cinco anos de atividade nessas comunidades, o índice de adolescentes grávidas que frequentavam as aulas do projeto foi gerado. Há dez anos não temos nenhum caso de gravidez em adolescentes que estão no projeto”, contou Mota.

De acordo com o coordenador artístico do Palco, entre os fatores que ajudaram a reduzir esse índice estão as aulas de educação em saúde e os espaços para troca de informação. “Acreditamos que muito mais do que oferecer informação para o jovem, precisamos conversar sobre as situações que eles enfrentam. Procuramos sempre ampliar os espaços de troca e conversa”, disse Mota.

Comunicação clínica na prática do ginecologista e obstetra

Sheyla Ribeiro Rocha¹, Gustavo Salata Romão²,
Marcos Felipe Silva de Sá³



1. Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.
2. Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
3. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Autor correspondente

Gustavo Salata Romão
Av. Costábile Romano, 2201, Ribeirânia, 14096-900, Ribeirão
Preto, SP, Brasil.
gsalataromao@gmail.com

INTRODUÇÃO

Até a década de 1950, a comunicação dos médicos era tratada como um conjunto de habilidades inatas.⁽¹⁾ A partir de 1960, teve início um movimento apontando a importância de incluir o treinamento em habilidades de comunicação na graduação em Medicina. Na década de 1990, escolas britânicas, norte-americanas e canadenses incluíram essas habilidades na lista de competências essenciais a serem desenvolvidas durante a formação. Como repercussão, 10 anos depois, a grande maioria das escolas médicas desses países oferecia treinamento em habilidade de comunicação.⁽²⁾ Nas últimas duas a três décadas, vários estudos confirmaram que as habilidades de comunicação são adquiridas durante a formação, assim como qualquer outra competência clínica.^(1,3)

O processo de comunicação apresenta dois componentes básicos: o verbal e o não verbal. O componente verbal se refere ao conteúdo das mensagens e inclui a seleção de palavras apropriadas. O componente não verbal inclui a linguagem corporal, postura, gesticulação, expressões faciais, entonação, textura e volume da voz.⁽⁴⁾ Embora o componente verbal seja o foco maior da atenção dos profissionais, ele responde por apenas 7% da mensagem recebida, ficando 38% por conta do tom de voz e 55% por conta da linguagem corporal.⁽⁵⁾ Apesar de ser frequentemente relegado ao segundo plano, o componente não verbal da entrevista repercute em importantes desfechos, como o grau de satisfação e a aderência dos pacientes ao plano de cuidados.⁽⁵⁾

Na prática, para se comunicar de forma efetiva, o profissional deve desenvolver um conjunto de habilidades de comunicação verbal e não verbal que lhe permitam: 1) comunicar-se adequadamente com os pacientes, seus familiares e outros membros da equipe de saúde; 2) obter as informações necessárias durante a entrevista clínica; 3) aconselhar os pacientes e seus familiares sobre diagnósticos, prognósticos e planos de cuidados; 4) manejar conflitos; 5) criar e manter uma relação empática, terapêutica e ética com os pacientes e familiares.^(6,7)

A comunicação eficaz é reconhecida como condição indispensável para a qualidade dos serviços em saúde.⁽⁸⁾ Estudos demonstram que a melhoria na qualidade da comunicação médico-paciente relaciona-se a maior satisfação dos pacientes⁽⁹⁾ e adesão ao tratamento proposto.⁽¹⁰⁾ Relaciona-se também à redução de reclamações por má prática,⁽¹¹⁾ aumentando a segurança do paciente e reduzindo erros médicos.⁽¹²⁾

No Brasil, as Diretrizes Curriculares Nacionais para Graduação em Medicina de 2001 também incluíram as

habilidades de comunicação como competência essencial na formação médica.⁽¹³⁾ O treinamento formal nessas habilidades ganha ainda maior destaque à medida que o Conselho Federal de Medicina também reconhece que deficiências na comunicação estão relacionadas a queixas por más práticas e processos jurídicos.^(14,15)

Alinhada com as melhores evidências, a Matriz de Competências em Ginecologia e Obstetrícia (MCGO), elaborada pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e aprovada pelo Ministério da Educação (MEC), em 2019, incluiu as habilidades de comunicação como uma das competências essenciais.⁽¹⁶⁾ Como consequência, a formação do médico especialista deve contemplar o ensino formal dessas habilidades no currículo da residência, acompanhando as recomendações de outras sociedades de ginecologia e obstetrícia ao redor do mundo (Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Holanda).⁽¹⁷⁾

Neste artigo de revisão, trataremos de alguns aspectos importantes da comunicação na prática do ginecologista e obstetra com ênfase na comunicação de más notícias.

COMUNICAÇÃO NA PRÁTICA DO GINECOLOGISTA E OBSTETRA

O ginecologista e obstetra enfrentará diversas situações em que sua habilidade de comunicação será desafiada. Merecem destaque a comunicação de um diagnóstico desfavorável e/ou inesperado, a obtenção de consentimento para procedimentos cirúrgicos, a negociação da via de parto e o aconselhamento

na escolha do método contraceptivo. A comunicação de más notícias nessa área

inclui diversas situações como o diagnóstico de infecções sexualmente transmissíveis, menopausa precoce, falhas em tentativas de reprodução assistida, aborto espontâneo, malformações, óbito fetal, prematuridade extrema, tocotraumatismos e anóxia neonatal. Existem também situações peculiares às áreas de oncologia e mastologia relacionadas ao diagnóstico de neoplasias, crescimento tumoral, detecção de metástases, mal prognóstico e má resposta ao tratamento.

Do ponto de vista ético, todo médico deve se comunicar efetivamente e fornecer informações precisas às pacientes sobre sua saúde. Para tomar decisões qualificadas, as pacientes devem compreender a história natural de seus problemas de saúde, entender seu prognóstico de forma realista e tomar ciência dos riscos e benefícios e probabilidade de sucesso das intervenções e tratamentos propostos. Por outro lado, comunicar uma

"O ginecologista e obstetra enfrentará diversas situações em que sua habilidade de comunicação será desafiada."



notícia difícil ou um prognóstico ruim é uma ocasião cercada de tensões para todos os envolvidos: médicos, pacientes, familiares e equipe de saúde. Sabe-se que o tipo de abordagem utilizada pelos profissionais influencia diretamente na capacidade de adaptação e ajuste dos destinatários da notícia.^(18,19) Evidências também demonstram que uma abordagem insensível aumenta a angústia dos pacientes e seus familiares, podendo levar à raiva e ao maior risco de litígios.⁽¹⁸⁾

Apesar de ser uma situação frequente na prática clínica, estudos evidenciam que muitos profissionais não se

sentem preparados para a comunicação de más notícias e que isso aumenta a ansiedade diante dessas situações.^(18,20,21) Por outro lado, diversos estudos demonstram que ginecologistas e obstetras que receberam treinamento sentem-se mais confiantes, confortáveis e com menor sobrecarga de estresse diante desse desafio.⁽²¹⁻²⁶⁾

Dessa forma, a comunicação de más notícias exige um planejamento prévio pelo profissional. Existem protocolos especialmente desenvolvidos para orientar os médicos nesse processo. Um dos mais utilizados é o SPIKES, que será apresentado a seguir.^(27,28)

Uma má notícia pode ser definida como qualquer informação que afeta profundamente e de forma negativa a visão de um indivíduo sobre seu futuro ou sobre o futuro de um ente querido.⁽²⁷⁾ Uma boa estratégia de comunicação nesses casos deve visar a quatro objetivos principais: verificar o entendimento da paciente sobre a sua situação; fornecer as informações de forma clara e compreensível; apoiar emocionalmente a paciente; desenvolver um plano de cuidados respeitando os desejos e valores da paciente.^(3,27)

O protocolo SPIKES foi elaborado para orientar os profissionais na comunicação de más notícias.^(27,28) A sigla SPIKES significa **S**etting (cenário), **P**erception (percepção), **I**nvitation for Information (convite à informação), **K**nowledge (conhecimento), **E**motions (emoções), e **S**trategize and **S**ummarize (estratégia e resumo). Esse protocolo foi desenvolvido inicialmente no contexto da oncologia, a partir do depoimento de pacientes que receberam comunicação de más notícias pelos médicos. Posteriormente, o SPIKES foi adaptado a outras especialidades médicas, tornando-se uma diretriz flexível e aplicável a diferentes contextos clínicos.⁽²⁸⁾ De maneira geral, recomenda-se que os passos sejam realizados na seguinte ordem:

- 1) Configuração do cenário: organizar um ambiente privativo e adequado para a comunicação de más notícias;
- 2) Percepção: avaliar a compreensão da paciente sobre sua condição clínica, permitindo o ajuste da linguagem ao seu nível de entendimento;
- 3) Convite à informação: verificar como e quanto de informação a paciente gostaria de receber;
- 4) Conhecimento: fornecer informações de forma clara, compreensível e de acordo com os desejos e limites estabelecidos pela paciente, esclarecendo suas eventuais dúvidas;
- 5) Emoções: utilizar a linguagem verbal e não verbal para acolher os sentimentos da paciente;

- 6) Resumo e estratégia: elaborar uma síntese da situação para assegurar a compreensão por parte da paciente e um plano de cuidados compartilhado com ela, contemplando seus valores e desejos. Finalmente, certificar-se mais uma vez de que a paciente compreendeu tudo o que foi informado e pactuado.

No quadro 1, apresentam-se as orientações sobre como utilizar o protocolo SPIKES na prática clínica.

O PROTOCOLO SPIKES PARA A COMUNICAÇÃO DE MÁ NOTÍCIAS



Quadro 1. Protocolo SPIKES

Cenário (<i>Setting</i>)	<p>Ambiente da conversa: Assegure um ambiente privativo fechando a porta do consultório ou utilizando cortinas e biombos em torno do leito. Evite interrupções por outras pessoas e, caso haja restrição de tempo para a conversa, informe previamente a paciente. Aparelhos que produzem ruídos como rádios e televisões devem ser desligados. Celulares devem ser mantidos em modo silencioso. Retire objetos que prejudiquem o contato visual e disponibilize lenços de papel caso a paciente venha a chorar. Envolver pessoas importantes, deixando que a paciente escolha um ou dois familiares ou acompanhantes para participar a conversa.</p> <p>Linguagem não verbal: Puxe uma cadeira e sente-se ao lado da paciente, evitando ficar de pé durante o diálogo. Mantenha os seus olhos no mesmo nível dos olhos da paciente e mantenha contato visual durante toda a conversa. Tente parecer tranquilo, descansando as mãos sobre os joelhos. Evite atitudes que demonstrem ansiedade ou pressa como balançar as mãos ou os pés.</p> <p>Linguagem verbal: Apresente-se e certifique-se de que a paciente saiba quem você é e qual o seu papel dentro da equipe. Fale em tom de voz baixo e pausado. Utilize uma linguagem que a paciente seja capaz de entender, sem jargões ou termos muito técnicos. Demonstre escuta atenta e qualificada, permitindo que a paciente fale livremente, sem interrupções. Só inicie uma nova fala quando a paciente tiver terminado.</p>
Percepção (<i>Perception</i>)	<p>“Antes de contar, pergunte”. Peça à paciente para dizer o que sabe ou suspeita sobre a sua situação clínica. Inicie com perguntas simples e abertas como: “O que você sabe sobre o seu problema?” ou “O que lhe disseram sobre a sua situação?”. Enquanto ela responde, observe o nível de conhecimento e o vocabulário por ela utilizado, tomando esses elementos como base para a comunicação de más notícias. Se for necessário, utilize perguntas fechadas ou dirigidas para verificar o grau de entendimento da paciente sobre o seu problema, como: “Você sabe o que este resultado de exame significa?” ou “Você acha que o seu caso é grave?”. Fique atento a qualquer disparidade entre as informações médicas reais e as percepções da paciente, o que pode sugerir situações de negação da doença, pensamento mágico ou expectativas não realistas de tratamento.</p>
Convite à informação (<i>Invitation for Information</i>)	<p>Verifique com a paciente se ela deseja e o quanto ela pretende saber sobre a sua condição, tratamento ou prognóstico. “Você quer que eu lhe explique tudo o que está acontecendo?”, “Prefere que eu converse com um dos seus familiares?”, “Como você gostaria que eu lhe informasse os resultados dos exames?”, “Você gostaria de saber em detalhes ou apenas um esboço dos resultados?”.</p> <p>Caso a paciente não queira saber a totalidade ou parte das informações, aceite essa opção e se disponha a responder às perguntas mais tarde, se ela assim o desejar.</p>
Conhecimento e informação fornecidos à paciente (<i>Knowledge</i>)	<p>Inicialmente avise a paciente que más notícias estão por vir. “Infelizmente eu tenho más notícias a lhe dar” ou “sinto ter que lhe dizer que...”. Em seguida, forneça as informações sobre a má notícia de forma clara, utilizando um vocabulário e nível de informações compatível com a capacidade de compreensão da paciente. Não fale excessivamente sem confirmar se a paciente entendeu. Para pacientes leigas, evite termos técnicos, substituindo-os por termos mais conhecidos da linguagem coloquial. Prefira “você perdeu o bebê” em vez de “ocorreu óbito fetal”; “o tumor se espalhou pelo corpo” em vez de “ocorreram metástases”. Utilize pausas e períodos de silêncio para que a paciente possa processar as informações recebidas. Mesmo diante de situações com prognóstico ruim, evite atitudes e frases que produzam isolamento e distanciamento, tais como “não há mais nada que possamos fazer por você”. Sempre devem ser consideradas alternativas para alívio da dor e desconforto da paciente. Evite dureza excessiva na linguagem, como “você tem um câncer muito agressivo e vai morrer se não iniciar o tratamento imediatamente”, pois essa postura pode produzir sentimentos de raiva e revolta. Caso a paciente apresente comportamento de negação aos fatos, não a confronte diretamente. Prefira frases mais empáticas e acolhedoras.</p>
Emoções (<i>Emotions</i>)	<p>Acolha as emoções da paciente com respostas empáticas. Médicos que apresentam falhas nesse acolhimento são percebidos como insensíveis, podendo comprometer a relação médico-paciente e as comunicações futuras. Diante das más notícias, as pacientes podem apresentar diferentes reações emocionais como silêncio, choro, raiva, inconformidade ou negação. Tais comportamentos são expressões dos sentimentos de choque, dor ou isolamento. A resposta empática visa demonstrar à paciente que o profissional reconhece e respeita suas emoções e, tecnicamente, consiste em: 1) ficar em silêncio e permitir que a paciente manifeste seus sentimentos, observando atentamente as suas reações (silêncio, lágrimas, olhar de tristeza ou choque); 2) identificar o tipo de emoção experimentada, podendo-se lançar mão de perguntas abertas exploratórias, como as seguintes: “como você se sente?” ou “no que está pensando?”; 3) certificar-se de que a emoção apresentada é decorrente da má notícia; 4) validar as emoções da paciente demonstrando compreensão dessas reações diante das más notícias. A resposta empática pode seguir o formato sugestivo: “percebo o quanto esta situação está sendo difícil para você” ou “isso também está sendo difícil para mim” ou “eu gostaria que essas notícias fossem melhores”. O valor da resposta empática consiste em fazer uma observação sobre uma questão fortemente carregada de emoções sem se deixar dominar por ela. Essa estratégia pode acalmar a paciente e facilitar a exploração da situação sem causar mais ansiedade. De maneira geral, deve-se aguardar que a paciente se acalme para prosseguir na discussão de outras questões. No decorrer dessa etapa, é recomendável combinar atitudes empáticas, exploratórias e validadoras.</p>

Estratégia e Resumo (Strategize and Summarize)

Estratégia: Antes de estabelecer um plano de cuidados, deve-se perguntar à paciente se ela está preparada para essa discussão e se esse é o momento mais oportuno. Inicialmente, devem-se apresentar as opções de cuidado e de tratamento, baseando-se nas melhores evidências científicas e na experiência profissional. Incentive a paciente a manifestar suas percepções, desejos e expectativas sobre essas opções e aos possíveis resultados e valorize seus pontos de vista. Ofereça suporte para a tomada de decisões compartilhadas, respeitando a autonomia da paciente. Pactue um plano de cuidados detalhado e não se comprometa em assegurar resultados incertos ou improváveis.

Resumo: Finalize o diálogo com um resumo dos principais tópicos discutidos. Certifique-se de que não haja mais dúvidas por parte da paciente e se disponha a esclarecer perguntas remanescentes e a discutir tópicos ainda não abordados. Defina hora, local e contexto do próximo encontro e não faça promessas que não possa cumprir.

O ENSINO DE HABILIDADES DE COMUNICAÇÃO

Historicamente, a comunicação com pacientes era aprendida apenas por observação informal de um profissional mais experiente e pela tentativa e erro. Nas últimas décadas, o reconhecimento das dificuldades geradas pela falta de treinamentos dos profissionais despertou o meio acadêmico para a necessidade da inclusão do ensino formal de habilidades de comunicação nos currículos das escolas médicas e dos programas de residência.^(9,18,19,24) No entanto, ainda se percebe uma grande lacuna na oferta de treinamento formal nessa área, principalmente durante a residência.⁽²⁹⁾ Esse déficit na formação é particularmente importante em obstetrícia, área em que a ocorrência de desfechos inesperados gera sobrecarga emocional para o especialista e contribui para a maior incidência de ações judiciais.^(21,22,30)

Comunicar-se de forma efetiva não pressupõe uma habilidade inata, mas um aprendizado conquistado por meio de treinamento intencional.⁽³¹⁾ Classicamente, muitas das tarefas essenciais de uma consulta médica (por exemplo, colher uma anamnese detalhada, construir uma boa relação médico-paciente, negociar um plano de cuidados e usar o tempo com eficiência) não mudaram nas últimas décadas. No entanto, o crescente foco na autonomia e na segurança da paciente evidenciou a importância de uma abordagem comunicativa que favoreça a participação integral dela nas decisões sobre sua saúde.^(6,15,29)

A recomendação atual para o ensino de comunicação clínica visa à aquisição de habilidades que favoreçam a coleta de informações, a construção do vínculo e a tomada de decisão compartilhada.^(6,8) Para que o treinamento seja bem-sucedido, essas habilidades devem ser ensinadas de forma sistemática, incluindo repetidas oportunidades para praticar e receber *feedback*.^(8,29) De maneira geral, recomenda-se que o ensino e o treinamento em comunicação sejam simultâneos ao ensino das demais habilidades clínicas.⁽⁸⁾

ENSINO EM AMBIENTE SIMULADO

Simulações utilizando pacientes padronizadas ou *role-play* são reconhecidas como as melhores técnicas para o ensino de habilidades de comunicação em ambiente

simulado. Esses treinamentos devem ser elaborados a partir de guias e protocolos para comunicação clínica como o SPIKES,⁽²⁷⁾ o método clínico centrado na pessoa,⁽²⁹⁾ o modelo Calgary-Cambridge,⁽³²⁾ entre outros. A simulação é fundamental para a aquisição de habilidades como apresentar-se, manter contato visual, utilizar linguagem apropriada evitando jargões, elaborar anamnese, fazer aconselhamentos, pactuar planos de cuidados, treinar o uso do silêncio, entre outras. Permite também um ambiente seguro para treinar a comunicação de más notícias e a elaboração de respostas empáticas a comportamentos como choro, negação ou raiva. Evidências apontam que esse tipo de treinamento reduz a ansiedade do profissional diante de conversas difíceis.^(18,21,27)

"Comunicar-se de forma efetiva não pressupõe uma habilidade inata, mas um aprendizado conquistado por meio de treinamento."



ENSINO EM AMBIENTES DA PRÁTICA PROFISSIONAL

No contexto dos ambientes reais dos estágios clínicos, as interações com pacientes e familiares, à beira do leito ou nas salas de parto, fornecem um recurso valioso: ensinar comunicação em situações difíceis como as más notícias.⁽³¹⁾ Alguns pontos importantes devem ser aqui observados: 1) planejar e definir os objetivos da conversa com o aluno/residente antes do atendimento, definindo os papéis de cada um; 2) verificar se o aprendiz está preparado e confortável para realizar a comunicação; é recomendável que o aprendiz já tenha observado alguém mais experiente comunicar uma má notícia para depois assumir esse protagonismo; 3) rever os passos do SPIKES ou outra estratégia de comunicação a ser utilizada; 4) comunicar a má notícia sob supervisão do preceptor, o qual deverá fornecer apoio ao residente e à família, se necessário; 5) o preceptor deverá fornecer *feedback* ao aprendiz logo após o atendimento para potencializar o aprendizado.⁽³¹⁾ Aproveitar o ambiente clínico para ensinar habilidades de comunicação requer tempo, mas pode fazer uma diferença significativa na vida dos profissionais, pacientes e seus familiares. Para tanto, é desejável que os preceptores também recebam treinamento nessas habilidades.⁽³¹⁾

AVALIAÇÃO DAS HABILIDADES DE COMUNICAÇÃO

A avaliação das habilidades de comunicação visa verificar o desempenho do futuro profissional ou especialista em tarefas específicas durante a interação médico-paciente. Para uma avaliação confiável, devem ser utilizados instrumentos validados, elaborados a partir de consensos e protocolos bem-estabelecidos.⁽³³⁾

Assim como o ensino, a avaliação da comunicação pode ser realizada tanto no ambiente simulado quanto no ambiente real. As avaliações em ambiente simulado são as mais difundidas e geralmente se utilizam estações de OSCE (Exame Clínico Objetivo Estruturado) e pa-

cientes padronizadas.⁽³⁴⁾ No entanto, a avaliação no ambiente da prática profissional também é necessária.⁽³⁵⁾ A observação direta da interação médico-paciente em ambiente real permite verificar a aplicação do conhecimento adquirido durante o treinamento. Considera-se também que algumas nuances da comunicação são muito difíceis de serem reproduzidas em ambientes simulados e que os profissionais podem se comportar de maneira diferente quando sabem que estão conversando com uma atriz.^(6,35) No ambiente da prática profissional, a avaliação do profissional pode ser realizada pelo preceptor, por um colega de trabalho ou por outro membro da equipe de saúde por meio da observação direta de um atendimento. O Miniexercício Clínico Avaliativo (Mini-CEX) é o instrumento mais utilizado para avaliação e *feedback*.⁽³⁵⁾ Pode-se utilizar também uma lista de verificação (*checklist*) que facilite a avaliação, direcionando a observação para tarefas específicas. Outras estratégias de avaliação incluem a avaliação 360º, o portfólio e a autoavaliação.⁽³⁵⁾

Recomenda-se que a paciente (simulada ou real) também seja incluída no processo de avaliação do profissional. O *feedback* da paciente fornece informações valiosas sobre o impacto produzido pela comunicação em suas emoções e sentimentos.⁽³⁶⁾ Existem instrumentos desenvolvidos e validados especificamente para esse fim.⁽³⁷⁾

As mudanças da sociedade têm exigido do médico uma mudança de postura na forma de se comunicar com os pacientes. Os profissionais têm sido desafiados a adotar um estilo de comunicação que inclua a perspectiva da paciente, compartilhando as decisões e a elaboração conjunta do plano de cuidados.^(8,29) Em diversos estudos sobre comunicação, médicos relatam que se sentem inadequadamente treinados para manter conversas difíceis e fornecer más notícias.⁽¹⁸⁾ Embora se saiba

que a comunicação eficaz é um aspecto essencial na prática da medicina, historicamente houve muito pouco treinamento em comunicação nas escolas médicas ao redor do mundo.⁽²⁹⁾ Estabelecer um programa coerente de treinamento e avaliação das habilidades de comunicação forma a base para

O *feedback* da paciente fornece informações valiosas sobre o impacto produzido pela comunicação em suas emoções e sentimentos.



o ensino da comunicação clínica efetiva. Dedicar tempo à observação direta e *feedback* dos residentes valoriza a habilidade de comunicação como um componente essencial para o bom atendimento à paciente. Considerando a MCGO, atenção especial deve ser dada ao treinamento para a comunicação de más notícias e a obtenção do termo de consentimento para procedimentos. 

REFERÊNCIAS

- Pham AK, Bauer MT, Balan S. Closing the patient-oncologist communication gap: a review of historic and current efforts. *J Cancer Educ.* 2014;29(1):106-13. doi: 10.1007/s13187-013-0555-0
- Powell DE, Carraccio C. Toward competency-based medical education. *N Engl J Med.* 2018;378(1):3-5. doi: 10.1056/NEJMp1712900
- Johnston FM, Beckman M. Navigating difficult conversations. *J Surg Oncol.* 2019;120(1):23-9. doi: 10.1002/jso.25472
- Kurtz SM, Silverman JD. The Calgary-Cambridge Referenced Observation Guides: an aid to defining the curriculum and organizing the teaching in communication training programmes. *Med Educ.* 1996;30(2):83-9. doi: 10.1111/j.1365-2923.1996.tb00724.x
- Hale AJ, Freed J, Ricotta D, Farris G, Smith CC. Twelve tips for effective body language for medical educators. *Med Teach.* 2017;39(9):914-9. doi: 10.1080/0142159X.2017.1324140
- Henry SG, Holmboe ES, Frankel RM. Evidence-based competencies for improving communication skills in graduate medical education: a review with suggestions for implementation. *Med Teach.* 2013;35(5):395-403. doi: 10.3109/0142159X.2013.769677
- Makoul G. Essential elements of communication in medical encounters: the Kalamazoo consensus statement. *Acad Med.* 2001;76(4):390-3. doi: 10.1097/00001888-200104000-00021
- Noble LM, Scott-Smith W, O'Neill B, Salisbury H; UK Council of Clinical Communication in Undergraduate Medical Education. Consensus statement on an updated core communication curriculum for UK undergraduate medical education. *Patient Educ Couns.* 2018;101(9):1712-9. doi: 10.1016/j.pec.2018.04.013
- Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ.* 2002;325(7366):697-700. doi: 10.1136/bmj.325.7366.697
- Haskard Zolnierok KB, DiMatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care.* 2009;47(8):826-34. doi: 10.1097/MLR.0b013e31819a5acc
- Levinson W, Roter DL, Mullooly JP, Dull VT, Frankel RM. Physician-patient communication: the relationship with malpractice claims among primary care physicians and surgeons. *JAMA.* 1997;277(7):553-9. doi: 10.1001/jama.277.7.553
- Sandars J, Bax N, Mayer D, Wass V, Vickers R. Educating undergraduate medical students about patient safety: priority areas for curriculum development. *Med Teach.* 2007;29(1):60-1. doi: 10.1080/01421590601087546
- Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução CNE/CES nº 4, de 7 de novembro de 2001. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina. Brasília, DF: Ministério da Educação; 2001.
- Vasconcelos C. Responsabilidade médica e judicialização na relação médico-paciente. *Rev Bioética.* 2012;20(3):389-96.
- Pazinatto MM. A relação médico-paciente na perspectiva da recomendação CFM 1/2016. *Rev Bioética.* 2019;27(2):234-43. doi: 10.1590/1983-80422019272305
- Romão GS, dos Reis FJC, Cavalli RC, de Sá MFS. Matriz de competência em ginecologia e obstetrícia: um novo referencial para os programas de residência médica no Brasil. *Femina.* 2017;45(3):172-7.
- Garofalo M, Aggarwal R. Competency-based medical education and assessment of training: review of selected national obstetrics and gynaecology curricula. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(7):534-544.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2017.01.024
- Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet.* 2004;363(9405):312-9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15392-5
- Farber NJ, Urban SY, Collier VU, Weiner J, Polite RG, Davis EB, et al. The good news about giving bad news to patients. *J Gen Intern Med.* 2002;17(12):914-22. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.20420.x
- Guerra FAR, Mirlesse V, Baião AER. Breaking bad news during prenatal care: a challenge to be tackled. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2011;16(5):2361-7. doi: 10.1590/S1413-81232011000500002
- Johnson J, Arezina J, McGuinness A, Culpan AM, Hall L. Breaking bad and difficult news in obstetric ultrasound and sonographer burnout: is training helpful? *Ultrasound.* 2019;27(1):55-63. doi: 10.1177/1742271X18816535
- Karkowsky CE, Landsberger EJ, Bernstein PS, Dayal A, Goffman D, Madden RC, et al. Breaking bad news in obstetrics: a randomized trial of simulation followed by debriefing or lecture. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(22):3717-23. doi: 10.3109/14767058.2016.1141888
- Goldman KN, Tieg AW, Uquillas K, Nachtigall M, Fino ME, Winkel AF, et al. Interactive case-based learning improves resident knowledge and confidence in reproductive endocrinology and infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(6):496-9. doi: 10.1080/09513590.2017.1290075
- Romm J. Breaking bad news in obstetrics and gynecology: educational conference for resident physicians. *Arch Womens Ment Health.* 2002;5(4):177-9. doi: 10.1007/s00737-002-0145-3
- Setubal MSV, Gonçalves AV, Rocha SR, Amaral EM. Breaking bad news training program based on video reviews and SPIKES strategy: what do perinatology residents think about it? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(10):552-9. doi: 10.1055/s-0037-1604490
- Setubal MSV, Antonio MARGM, Amaral EM, Boulet J. Improving perinatology residents' skills in breaking bad news: a randomized intervention study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(3):137-46. doi: 10.1055/s-0037-1621741
- Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Globber G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist.* 2000;5(4):302-11. doi: 10.1634/theoncologist.5-4-302
- Baile WF. Giving bad news. *Oncologist.* 2015;20(8):852-3. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0250
- Levinson W, Lesser CS, Epstein RM. Developing physician communication skills for patient-centered care. *Health Aff (Millwood).* 2010;29(7):1310-8. doi: 10.1377/hlthaff.2009.0450
- Greiner AL, Conklin J. Breaking bad news to a pregnant woman with a fetal abnormality on ultrasound. *Obstet Gynecol Surv.* 2015;70(1):39-44. doi: 10.1097/OGX.0000000000000149
- Hinkle LJ, Fettig LP, Carlos WG, Bosslet G. Twelve tips for just in time teaching of communication skills for difficult conversations in the clinical setting. *Med Teach.* 2017;39(9):920-5. doi: 10.1080/0142159X.2017.1333587
- Kurtz S, Silverman J, Benson J, Draper J. Marrying content and process in clinical method teaching: enhancing the Calgary-Cambridge guides. *Acad Med.* 2003;78(8):802-9. doi: 10.1097/00001888-200308000-00011
- Duffy FD, Gordon GH, Whelan G, Cole-Kelly K, Frankel R, Buffone N, et al. Assessing competence in communication and interpersonal skills: the Kalamazoo II report. *Acad Med.* 2004;79(6):495-507.
- Comert M, Zill JM, Christalle E, Dirmaier J, Harter M, Scholl I. Assessing communication skills of medical students in Objective Structured Clinical Examinations (OSCE) – a systematic review of rating scales. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152717. doi: 10.1371/journal.pone.0152717
- Kiessling C, Tsimtsiou Z, Essers G, van Nuland M, Anvik T, Bujnowska-Fedak MM, et al. General principles to consider when designing a clinical communication assessment program. *Patient Educ Couns.* 2017;100(9):1762-8. doi: 10.1016/j.pec.2017.03.027
- Swanson DB, van der Vleuten CP. Assessment of clinical skills with standardized patients: state of the art revisited. *Teach Learn Med.* 2013;25 Suppl 1:S17-25. doi: 10.1080/10401334.2013.842916
- Makoul G, Krupat E, Chang CH. Measuring patient views of physician communication skills: development and testing of the Communication Assessment Tool. *Patient Educ Couns.* 2007;67(3):333-42. doi: 10.1016/j.pec.2007.05.005

Falta de leitos obstétricos é destaque do jornal *Medicina*

O Brasil tem déficit de 6 mil leitos no SUS

Estudo feito pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) sobre a assistência obstétrica no País apontou que o Sistema Único de Saúde (SUS) conta com 5.878 leitos obstétricos a menos do que o preconizado pelo Ministério da Saúde por meio da Rede Cegonha. O levantamento do CFM foi feito com base em dados oficiais do Governo Federal e apresentado em uma reportagem do jornal *Medicina*, do próprio CFM.

Segundo o parâmetro atualizado em 2011, o SUS deveria dispor, em março de 2019, pelo menos 45.207 leitos dessa especialidade, porém o número não atingiu nem a marca de 40 mil unidades. A reportagem destacou também outro ponto crítico: a quantidade expressiva de bebês que nascem sem que as gestantes

“Sem a realização adequada do pré-natal e sem a devida disponibilização de leitos, a vida de bebês e gestantes é colocada em risco”, alerta José Hiran Gallo, coordenador do CFM.

tivessem recebido o pré-natal adequado. De acordo com o texto, em 2017, 600 mil bebês nasceram nessas condições.

“O levantamento do CFM identifica uma deficiência grave na assistência obstétrica, pois sem a realização adequada do pré-natal

e sem a devida disponibilização de leitos, a vida de bebês e gestantes é colocada em risco. Se considerarmos que também há gestantes que possuem plano de saúde e, por escolha ou emergência, realizam seus partos na rede pública, veremos que a realidade enfrentada pelas mulheres é ainda pior que os dados oficiais mostram”, alerta o coordenador da Câmara Técnica de Ginecologia e Obstetrícia do CFM, José Hiran Gallo.

A Rede Cegonha foi instituída pelo Governo em 2011 com o objetivo de dar provimento contínuo à saúde materna e infantil no SUS. Para calcular o número de leitos necessários, leva em consideração somente as pessoas que utilizam o SUS e não possuem plano de saúde.

Quadro 1. Ranking por estado

DÉFICIT DE LEITOS OBSTÉTRICOS NO SUS (Março de 2019)			
UF	Quantidade existente	Quantidade necessária*	Déficit
São Paulo	5.574	7.946,07	-2.372
Minas Gerais	3.104	4.486,76	-1.473
Rio de Janeiro	2.501	3.303,32	-802
Rio Grande do Sul	1.999	2.448,59	-450
Santa Catarina	1.225	1.566,36	-341
Pará	1.893	2.158,68	-266
Goiás	1.359	1.623,71	-265
Sergipe	363	548,74	-186
Espírito Santo	657	801,12	-144
Bahia	3.633	3.704,59	-72

Fonte: Ministério da Saúde, Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil (CNES). *Cálculo estimado com base nos parâmetros da Portaria SAS nº 650/11, qual seja de 0,28 leito por mil habitantes dependentes do SUS e sem plano de saúde.

É proibido usar fotos de “antes e depois” de pacientes

TRF mantém proibição do uso dessas imagens em propaganda e publicidade médica

Por Letícia Martins

A partir desse critério, o CFM apurou o número de beneficiários de planos de saúde e o excluiu da população total.

LEITOS – A reportagem do jornal *Medicina* apresentou o *ranking* dos estados com déficit de leitos obstétricos no SUS em março de 2019. Nele, é possível observar que São Paulo é a unidade federativa mais prejudicada, com 2.372 leitos a menos do que o mínimo preconizado pela Rede Cegonha. Em seguida, vêm os estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e Santa Catarina.

E mesmo na região onde a quantidade de leitos supera o número mínimo recomendado pela Rede Cegonha, a distribuição deles entre os estados, capitais e cidades não é adequada. O Nordeste, que apresenta 360 leitos a mais do que o mínimo indicado, é um exemplo dessa má distribuição. O Piauí e o Rio Grande do Norte, aponta a reportagem, possuem juntos 514 unidades acima do mínimo, porém aproximadamente 1/3 dos leitos obstétricos está concentrado nas capitais em detrimento da oferta de assistência nos mais de 150 municípios de cada estado. Teresina (PI) possui 306 e Natal (RN), 252 leitos obstétricos. Confira o *ranking* nacional no quadro 1. 

No dia 12 de agosto, o Tribunal Regional Federal (TRF) da 1ª Região suspendeu o efeito da liminar que dava direito à médica Patrícia Leite Nogueira de utilizar imagens do tipo “antes e depois” em propagandas e publicidades relativas aos seus serviços.

A decisão foi tomada pelo desembargador Novely Vilanova da Silva Reis, em resposta ao pedido de agravo de instrumento realizado pelo Conselho Federal de Medicina (CFM). “São notoriamente sabidos os malefícios e dissabores causados com a divulgação de imagens de pessoas pelas redes sociais, além de configurar captação de clientela”, afirmou o desembargador, que se baseou em artigos da Resolução CFM nº 1.974/2011, que estabelece os critérios da publicidade médica no país.

Reis também citou trechos do Código de Ética Médica, recentemente atualizado por meio da publicação da Resolução CFM nº 2.217/2018. Entre outros pontos, o Código condena a exposição da figura do paciente para divulgar uma técnica, método ou resultados de tratamentos, ainda que o paciente autorize o uso dessas imagens. 

A íntegra da decisão está disponível no *link*: <https://portal.cfm.org.br/images/stories/pdf/deciso-trf1-patrcia%20leite.pdf>



A reportagem na íntegra do jornal *Medicina* da edição de agosto de 2019 pode ser conferida no *link*: <http://www.flip3d.com.br/web/pub/cfm/?numero=294&edicao=4769>

Damater[®] Ômega

Desenvolvido
especialmente para
as **necessidades**
das **gestantes**
e **lactantes**.¹



DHA

Uma das fontes de **ômega 3**.²

L-Metilfolato

Ácido fólico na sua
forma ativa³

Auxilia na formação do tubo
neural do feto durante a gravidez.³

Ferro

Carbonila +
bisglicinato ferroso^{4,5}

Auxilia no funcionamento do sistema
imune⁴ e na formação de células
vermelhas no sangue.⁵

Vitamina A^{6,6}

Auxilia na visão e no
funcionamento do sistema imune.^{6,6}

Referências: 1) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC 269 de 22 de setembro de 2005. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acessado em 23/09/2019. 2) Folheto explicativo do Damater Ômega. 3) Pietrak K et al. Folic Acid and L-5-Methyltetrahydrofolate - Comparison of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clin Pharmacokinet. 2010; 49(5):535-548. 4) Cherry B.J. Iron and immunity: immunological consequences of iron deficiency and overload. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2010;58(6):407-415. 5) Wang J & Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J. 2011; 434:365-381. 6) McCaskey ME et al. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD008666. DOI: 10.1002/14651858.CD008666.pub3.

2019-09-DMG-ZZ-00001292-8R - Aprovado em outubro/2019. Válido por 2 anos.

GRÜNENTHAL

SAC 0800 205 2050

Material destinado à classe médica.

Saúde
feminina
Grünenthal



Planejamento terapêutico do câncer de mama

Mônica Maria Ágata Stiepcich¹, Aloísio Souza Felipe da Silva¹, Renato José Mendonça Natalino¹

1. Consultoria médica em Patologia e Patologia Molecular, Fleury Medicina e Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

A evolução tecnológica trouxe inúmeros avanços para a Medicina e, em especial, para a Oncologia. Métodos diagnósticos de imagem, com capacidade de detecção de lesões mamárias cada vez menores, permitem o diagnóstico precoce de neoplasias malignas, elevando significativamente as chances de cura das pacientes. Da mesma forma, novos testes moleculares, hoje já em rotina diagnóstica, desvendam as características biológicas intrínsecas de cada tumor e fornecem informações fundamentais para o planejamento oncológico muito mais eficiente e individualizado para cada paciente.

Um dos testes que se consolidou definitivamente na prática clínica pela publicação dos resultados de inúmeros estudos de centros internacionais sobre o câncer de mama foi o Oncotype DX[®]. Nele, avalia-se, por meio da quantificação da expressão do RNA mensageiro, a ação de grupos de genes associados à proliferação tumoral, à invasão e às vias de sinalização hormonal, capazes de influenciar o modo como o câncer de mama deve se comportar e responder ao tratamento. O teste foi desenvolvido pela Genomic Health[®] e é feito pela técnica de reação em cadeia de polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR, na sigla em inglês de *reverse transcription polymerase chain reaction*). A RT-PCR em tempo real é um método sensível, específico e de alto rendimento, que possibilita a análise simultânea da expressão dos genes selecionados.

As informações quantitativas sobre o nível de expressão do conjunto de genes associados a cada neoplasia

são combinadas com as características clinicopatológicas individuais por meio de um algoritmo matemático, resultando em um escore com pontuação de 0 a 100, que se relaciona diretamente com o risco de recorrência do câncer de mama no período de 10 anos a partir do diagnóstico, e com a magnitude do provável benefício da instituição do tratamento. Dessa forma, o escore ajuda a guiar, de maneira individualizada, a decisão terapêutica melhor para cada caso.

No câncer de mama, o Oncotype DX[®] pode ser feito em casos de carcinomas mamários invasivos ou carcinoma ductal *in situ* (CDIS), com a análise de 21 ou 12 genes, respectivamente (Tabela 1).^(1,2)

INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO

Para o câncer de mama invasivo, o Oncotype DX[®] avalia o risco de recorrência a distância e o benefício da quimioterapia adjuvante (QTa). Um escore de recorrência (RS, na sigla em inglês de *recurrence score*) baixo indica doença indolente, sensível à hormonioterapia, com pouco ou nenhum benefício da QTa, enquanto um escore alto geralmente denota neoplasia mais agressiva, menos sensível à hormonioterapia e com ampla possibilidade de benefício da QTa.

O estudo prospectivo TAILORx acompanhou, ao longo de mais de nove anos, os casos de 6.711 mulheres com câncer de mama invasivo inicial (T1 e T2), com receptor hormonal (estrógeno) positivo, *HER-2* negativo e sem comprometimentos de linfonodos axilares, divididas em dois grupos equivalentes. Um dos grupos recebeu trata-

mento combinado de quimioterapia e hormonioterapia e o segundo grupo, apenas a hormonioterapia isolada. Os resultados mostraram maior benefício do tratamento combinado somente para as pacientes com RS do Oncotype DX® superior a 25 nas mulheres acima de 50 anos (Quadro 1). Nas pacientes com idade abaixo de 50 anos, o benefício da adição de QTa foi de 6,5% para o grupo com RS entre 21 e 25, e de 1,6% para o grupo com RS entre 16 e 20. Nas pacientes mais jovens, portanto, a consideração de adição de QTa depende da análise conjunta dos achados de história familiar, exame anatomo-patológico e outros exames laboratoriais e de imagem.⁽³⁾

Atualmente, a opção de realizar o Oncotype DX® para a predição do benefício da QTa está incluída em diretrizes como da *National Comprehensive Cancer Network*® (NCCN®), da *Sociedade Americana de Oncologia Clínica*® (ASCO®), do *St Gallen*® *Consensus* e da *Sociedade Europeia de Oncologia Médica*® (ESMO®).⁽⁴⁻⁹⁾

Nos casos de carcinoma *in situ* (CDIS), o Oncotype DX® quantifica o risco de recorrência local e de neoplasia local invasiva, auxiliando a discriminar as pacientes que se beneficiariam apenas da excisão cirúrgica daquelas em que tratamentos adicionais, como a radioterapia, devem ser considerados. Doença com pontuação baixa (<39) apresenta baixo risco de recorrência e a radioterapia tem pouco benefício, pois provavelmente não supera os riscos de efeitos colaterais. Na doença com pontuação alta (>54), há alto risco de recorrência e os benefícios da radioterapia superam os riscos de efeitos colaterais. O teste pode ser realizado em casos de CDIS com *qualquer perfil imunoistoquímico*, e não apenas nos casos hormônio-positivo e HER-2-negativo.

Prazo de resultados: até 20 dias corridos.

Metodologia: usa o método de RT-PCR para a análise de grupos de genes selecionados com base em seu perfil preditivo e prognóstico.

ONCOTYPE DX - 2018

Resultados do estudo TAILOR X (publicado em junho/2018)

- A quimioterapia não mostrou benefícios adicionais ao tratamento somente com hormonioterapia nas mulheres com:
 - Mais de 50 anos, com câncer de mama T1/T2, RH+, HER2- e RS 0-25.
 - Menos de 50 anos, com câncer de mama T1/T2, RH+, HER2- e RS 0-15.

Idade	Abaixo de 50 anos			
	RS <15	RS 16 a 20	RS 21 a 25	RS >25
Abaixo de 50 anos	HT	Benefício de 1,6% de QT + HT	Benefício de 6,5% de QT + HT	QT + HT
Acima de 50 anos	HT	HT	HT	QT + HT

↑
Acima de 50 anos

Fonte: Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.⁽³⁾
RS: *recurrence score* (escore de recorrência); HT: hormonioterapia; QT: quimioterapia.

Quadro 1. Orientações de tratamento para o câncer de mama invasivo baseadas nos resultados do estudo TAILORx, publicado pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica

Tabela 1. Oncotype DX® para câncer de mama

Tumor	Indicação	Amostra	Genes analisados
Carcinoma ductal <i>in situ</i> da mama (CDIS)	CDIS recém-diagnosticado	Material de peça cirúrgica ou biópsia	Total de 12 genes: • Proliferação: Ki-67, <i>STK15</i> , <i>survivina</i> , <i>ciclina B1</i> , <i>MYBL2</i> • Receptores hormonais: <i>PR</i> • Outros: <i>GSTM1</i> • Genes de referência: <i>beta-actina</i> , <i>GAPDH</i> , <i>RPLPO</i> , <i>GUS</i> , <i>TFRC</i>
Câncer de mama invasivo	Tumor invasivo em estágio inicial (até 5 cm) com receptores hormonais positivos* e HER-2 negativo (escores 0, 1+ ou 2+)**, podendo ser feito em pacientes com acometimento de até quatro linfonodos	Material de peça cirúrgica (preferencial) ou biópsia (alternativo)	Total de 21 genes: • Proliferação: Ki-67, <i>STK15</i> , <i>survivina</i> , <i>ciclina B1</i> , <i>MYBL2</i> • Invasão: <i>estromelisin-3</i> , <i>cathepsina L2</i> • HER-2: <i>GRB7</i> , <i>HER-2</i> • Receptores hormonais: <i>ER2</i> , <i>PR</i> , <i>Bcl-2</i> , <i>SCUBE2</i> • Outros: <i>GSTM1</i> , <i>CD68</i> , <i>BAG1</i> • Genes de referência: <i>beta-actina</i> , <i>GAPDH</i> , <i>RPLPO</i> , <i>GUS</i> , <i>TFRC</i>

Fonte: Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(10):701-10. doi: 10.1093/jnci/djt067. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005-14. doi: 10.1056/NEJMoa1510764.^(1,2)

* Os receptores de estrogênio devem ser necessariamente positivos, enquanto os de progesterona podem ser positivos ou negativos. ** Nos casos HER-2-2+, o ideal é que o teste seja feito após a pesquisa de amplificação do gene HER-2 por hibridação *in situ* por fluorescência (FISH), com resultado negativo.

Diferenciais:

- O material pode ser entregue nas unidades do laboratório, retirado pelo Atendimento Móvel nas cidades onde o serviço está disponível, ou por meio de laboratórios parceiros em todo o Brasil (acesse www.oncotypfleury.com.br ou www.fleurygenomica.com.br).
- O Fleury é parceiro exclusivo da Genomic Health® para a oferta do exame no Brasil.

PAINEL DE MUTAÇÕES MAIS FREQUENTES NOS CARCINOMAS MAMÁRIOS INVASIVOS HORMÔNIO-POSITIVOS

As neoplasias mamárias mais frequentes são os carcinomas de tipo não especial (ductal) hormônio-positivos e HER-2 negativos (70% dos casos). Durante a hormonioterapia, pode ocorrer recorrência ou progressão da doença, com necessidade de mudança do tratamento oncológico. Cerca de 40% dos tumores mamários em estágio avançado apresentam mutação do gene *PIK3CA*, integrante da via mTOR e AKT. Inibidores de PIK3 têm mostrado eficácia quando utilizados em combinação com outras drogas.⁽¹⁰⁾

As fosfoinositidil-3-quinases (PIK) pertencem a uma família de quinases lipídicas envolvidas em vias de nutrição, hormonais e outras sinalizações do microambiente tumoral, integrando estímulos extracelulares à sinalização intracelular. As PIK3 regulam diversas funções celulares, entre elas proliferação, diferenciação, metabolismo, mobilidade e sobrevivência celular. Outras ações importantes da PIK3CA são relacionadas com a interação com o microambiente, a proliferação vascular e fibroblástica peritumoral e a resposta imunológica à neoplasia. No câncer de mama, pode ocorrer mutação ativadora do gene *PIK3CA*, resultando em maior capacidade de tumorigênese, resistência a drogas e pior evolução clínica. O inibidor de PIK3CA (alpelisib), recém-aprovado para o tratamento do câncer de mama avançado ou metastático, em combinação com o fulvestranto, apresentou, no grupo de pacientes tratadas com a droga, o dobro do período de sobrevida livre de progressão [PFS; 11 vs. 5,7 meses; *hazard ratio* (HR): 0,65, intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,50 a 0,85; $p < 0,001$; estudo SOLAR1]. Os inibidores de PIK3CA têm impacto direto na sobrevida celular e efeito imunomodulador por meio da ação no microambiente tumoral, restaurando a atividade das células T citotóxicas, quebrando a imunotolerância e normalizando a vascularização tumoral.^(11,12)

Outros genes envolvidos em mecanismos de resistência à hormonioterapia e progressão tumoral nas pacientes com câncer de mama são *AKT*, *EGFR*, *ERBB2*,

ERBB3, *ESR1*, *KRAS*, *TP53*, entre outros. As pesquisas de mutações e alterações genéticas envolvendo esses genes têm se mostrado cruciais para o tratamento oncológico. Em breve deverão ser oferecidos no Fleury painéis de avaliação desse grupo específico de genes, possibilitando maior eficácia e individualização do tratamento com essas novas drogas.

REFERÊNCIAS

1. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(10):701-10. doi: 10.1093/jnci/djt067
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2005-14. doi: 10.1056/NEJMoa1510764
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1804710
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN® Guidelines): breast cancer. Version 3.2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 6]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx
5. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-312. doi: 10.1200/JOP.0768504
6. Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-integration of results from TAILORx. *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1956-64. doi: 10.1200/JCO.19.00945
7. Goldhirsch A, Winer EP, Coates A, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23. doi: 10.1093/annonc/mdt303
8. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v8-30. doi: 10.1093/annonc/mdv298
9. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220. doi: 10.1093/annonc/mdz173
10. Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(1):7-24. doi: 10.1038/nrc3860
11. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-40. doi: 10.1056/NEJMoa1813904
12. FDA approves Novartis Piqray® - the first and only treatment specifically for patients with a PIK3CA mutation in HR+/HER2 - advanced breast cancer [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 6]. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/fda-approves-novartis-piqray-first-and-only-treatment-specifically-patients-pik3ca-mutation-hrher2-advanced-breast-cancer>

Como baixar e acessar o aplicativo da FEBRASGO?



1. Entre no Play Store ou na Apple Store, procure por FEBRASGO e clique em "instalar"/"obter".



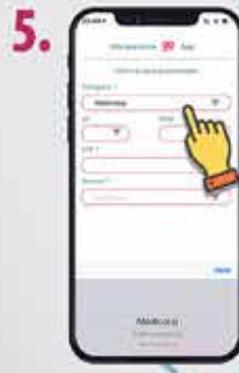
2. Após baixar, abra o aplicativo e clique em "Criar conta".



3. Preencha os campos com os seus dados e pressione o botão "próximo".



4. Crie uma senha para seu acesso



5. Selecione a categoria na qual você pertence e preencha os dados complementares.



6. Pronto, agora você pode ter acesso ao Aplicativo da FEBRASGO!



Para proporcionar uma melhor experiência, queremos ouvir você. Caso tenha sugestões, vá até o rodapé da página e nos envie sua sugestão.

CADERNO CIENTÍFICO

Femina®

CORPO EDITORIAL

EDITOR-CHEFE: Sebastião Freitas de Medeiros

COEDITOR: Gerson Pereira Lopes

EDITOR CIENTÍFICO DE HONRA: Jean Claude Nahoum

CONSELHO EDITORIAL: Agnaldo Lopes da Silva Filho, Alberto Carlos Moreno Zaconeta, Alex Sandro Rolland de Souza, Almir Antonio Urbanetz, Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva, Antonio Rodrigues Braga Neto, Belmiro Gonçalves Pereira, Bruno Ramalho de Carvalho, Camil Castelo Branco, Carlos Augusto Faria, César Eduardo Fernandes, Claudia Navarro Carvalho Duarte Lemos, Cristiane Alves de Oliveira, Cristina Laguna Benetti Pinto, Corintio Mariani Neto, David Barreira Gomes Sobrinho, Denise Leite Maia Monteiro, Edmund Chada Baracat, Eduardo Borges da Fonseca, Eduardo Cordioli, Eduardo de Souza, Fernanda Campos da Silva, Fernando Maia Peixoto Filho, Gabriel Ozanan, Garibaldi Mortoza Junior, Geraldo Duarte, Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa, Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior, Jesus Paula Carvalho, Jorge Fonte de Rezende Filho, José Eleutério Junior, José Geraldo Lopes Ramos, José Mauro Madi, Jose Mendes Aldrighi, Julio Cesar Rosa e Silva, Julio Cesar Teixeira, Lucia Alves da Silva Lara, Luciano Marcondes Machado Nardoza, Luiz Gustavo Oliveira Brito, Luiz Henrique Gebirim, Marcelo Zugaib, Marco Aurélio Albernaz, Marco Aurelio Pinho de Oliveira, Marcos Felipe Silva de Sá, Maria Celeste Osorio Wender, Marilza Vieira Cunha Rudge, Mário Dias Corrêa Júnior, Mario Vicente Giordano, Marta Francis Benevides Rehme, Mauri José Piazza, Newton Eduardo Busso, Olímpio Barbosa de Moraes Filho, Paulo Roberto Nassar de Carvalho, Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, Renato Augusto Moreira de Sá, Renato de Souza Bravo, Renato Zocchio Torresan, Ricardo de Carvalho Cavalli, Rodolfo de Carvalho Pacagnella, Rodrigo de Aquino Castro, Rogério Bonassi Machado, Rosa Maria Neme, Roseli Mieko Yamamoto Nomura, Rosires Pereira de Andrade, Sabas Carlos Vieira, Samira El Maerrawi Tebecherane Haddad, Sergio Podgaec, Silvana Maria Quintana, Soubhi Kahhale, Vera Lúcia Mota da Fonseca, Walquíria Quida Salles Pereira Primo, Zuleide Aparecida Felix Cabral

SUMÁRIO

ARTIGO DE REVISÃO

- 824** Infecções do trato urinário: uma revisão sobre as evidências científicas das principais plantas medicinais utilizadas na prática clínica
Lopes M, Zanchett CC

RELATOS DE CASO

- 831** Adenocarcinoma de células claras de colo uterino em paciente gestante
Borges YM, Santana EF, Araújo Júnior E, Bruns RF
- 834** Diagnóstico pré-natal de fibrose cística
Bueno ML, Aguiar IM, Rodrigues TR
- 839** Gonadoblastoma bilateral em paciente com mosaicismos de síndrome de Turner: relato de caso e revisão de literatura
Hentschke MR, Kira AT, Patella LH, Vieira HL, Sanseverino MT, Boeno AC, et al.

Infecções do trato urinário: uma revisão sobre as evidências científicas das principais plantas medicinais utilizadas na prática clínica

Urinary tract infections: a review on the scientific evidence of main medicinal plants used in clinical practice

Mayara Lopes¹, Camile Cecconi Cechinel Zanchett²

Descritores

Saúde; Sistema urinário; Plantas medicinais; Fitoterapia

Keywords

Health; Urinary system; Medicinal plants; Herbal medicine

Submetido:

03/06/2019

Aceito:

12/09/2019

1. Instituto Brasileiro de Ensino Multidisciplinar, Florianópolis, SC, Brasil.

2. Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Mayara Lopes

Rua Quatorze de Julho, 779, Estreito, 88075-010, Florianópolis, SC, Brasil. far_mayara@yahoo.com.br

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITUs) afetam cerca de 150 milhões de pessoas por ano e caracterizam-se pela resposta do organismo a uma invasão e multiplicação bacteriana. O tratamento é realizado com antibióticos, mas, devido ao uso indiscriminado, tem-se observado o aumento de resistência bacteriana. Nesse contexto, as plantas medicinais são promissoras, pois possuem baixo custo e fácil acesso, e muitas possuem atividade antimicrobiana. Objetivou-se revisar as principais espécies utilizadas na prática clínica na prevenção e tratamento de ITUs. A utilização da fitoterapia para aliviar sintomas e diminuir a recorrência sintomática das ITUs é uma alternativa válida e promissora, destacando-se a espécie *Vaccinium macrocarpon* L. (cranberry). Porém, apesar dos avanços e do potencial dessas espécies, há ainda a necessidade de estudos sobre seus respectivos mecanismos de ação. Além disso, a capacitação dos profissionais de saúde para realizar uma prescrição correta, assertiva e segura é essencial.

ABSTRACT

*Urinary tract infections (ITUs) affect about 150 million people each year and are characterized by the body's response to invasion and bacterial multiplication. Antibiotics are the main therapy used, but due to indiscriminate use, increased bacterial resistance has been observed. In this context, medicinal plants are a promising, low cost and easy access alternative. The aim of this study was to review the main species used in clinical practice in the prevention and treatment of UTIs. The use of herbal medicine to relieve symptoms and reduce symptomatic recurrence of UTIs is a valid and promising alternative, especially *Vaccinium macrocarpon* L. (cranberry) specie. However, despite the advances and potential of these species, it is necessary to establish their mechanisms of action. Still, the primary training of health professionals to make a correct, assertive and safe prescription is fundamental.*

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) caracterizam-se pela resposta do organismo a uma invasão bacteriana.⁽¹⁾ Elas são comuns em todo o mundo, e estima-se que 150 milhões de pessoas sejam afetadas por ano, e 95% dos casos são causadas por bactérias Gram-negativas, sendo a *Escherichia coli* a mais comum.⁽²⁾ Os antibióticos são utilizados para o seu tratamento e controle, mas, devido ao uso indiscriminado, várias bactérias patogênicas desenvolveram resistência a muitos antibióticos atualmente disponíveis.⁽³⁾

Nesse contexto, as plantas medicinais são usadas tradicionalmente, sendo capazes de aliviar ou curar enfermidades. No Brasil, há diversos materiais disponíveis por órgãos regulamentados e governo, para garantir o preparo e o uso correto e seguro de plantas medicinais, sendo fundamental a capacitação dos profissionais de saúde para garantir o uso seguro e efetivo. Quando a planta medicinal é industrializada para se obter um medicamento, tem-se como resultado o fitoterápico.⁽⁴⁾ A utilização e a comercialização de plantas medicinais e produtos fitoterápicos têm crescido nos últimos anos.⁽⁵⁾ Espécies com propriedades terapêuticas comprovadas cientificamente podem ser um recurso terapêutico muito útil na atenção primária à saúde.⁽⁶⁾

Diante do exposto, objetivou-se revisar as principais plantas medicinais utilizadas na prática clínica que auxiliam na prevenção e tratamento de infecções urinárias.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo de revisão bibliográfica nas bases de dados: PubMed, SciELO, Medline, Science Direct e Google acadêmico, nos idiomas português, inglês e espanhol, de 2008 a 2019. A pesquisa incluiu artigos científicos, monografias e documentos oficiais. Os descritores utilizados foram: “infecção do trato urinário”, “plantas medicinais”, “infecção urinária recorrente” e “fitoterápicos”, e realizaram-se buscas com os nomes das plantas mencionadas no estudo. Os dados obtidos foram inseridos em tabelas, utilizando-se como base o programa Microsoft Excel 2003 versão para Windows, e foram posteriormente analisados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Infecção do trato urinário

A ITU refere-se à presença e à replicação de bactérias no trato urinário provocando danos aos tecidos,⁽⁷⁾ desde a uretra até os rins, e constitui uma das principais causas de consulta médica e prescrição de antimicrobianos, acarretando grandes impactos socioeconômicos.⁽⁸⁾ Os principais fatores predisponentes são sexo, idade, história de ITU, atividade sexual e diabetes, sendo mais comum em mulheres.⁽⁹⁾

Estudos epidemiológicos estimam que, anualmente, 10% das mulheres são diagnosticadas com cistite e 60%

têm pelo menos um episódio de ITU ao longo da vida, atingindo um pico máximo em mulheres com idade entre 15 e 24 anos e naquelas com mais de 65 anos.⁽¹⁰⁾ Mulheres sexualmente ativas são mais propensas a ITU, particularmente aquelas que usam agentes espermicidas e diafragmas para contracepção, devido à imunossupressão.⁽⁹⁾ São principalmente causadas por agentes patogênicos de origem intestinal, que contaminam o sistema urinário.⁽¹¹⁾

Esses agentes são, na maioria, microrganismos Gram-negativos que colonizam a região urogenital, sendo o principal agente etiológico a *Escherichia coli*. Porém, outros microrganismos também são frequentemente encontrados, como *Proteus mirabilis* sp. e *Klebsiella* sp.⁽¹²⁾ Entre os principais sinais e sintomas, podem-se destacar: hematúria, piúria, disúria, frequência e urgência urinária, febre, dor na parte inferior das costas,⁽¹¹⁾ alteração na coloração, aspecto e sedimentos na urina.⁽¹³⁾ A infecção urinária pode ser sintomática ou assintomática.⁽¹⁴⁾

A ITU baixo acomete a bexiga e é denominada cistite.⁽¹⁵⁾ Afeta predominantemente mulheres entre 20 e 60 anos.⁽¹⁶⁾ As ITUs podem apresentar-se em quatro formas clínicas distintas: bacteriúria assintomática, uretrite, cistite e pielonefrite.⁽¹⁷⁾ Mulheres grávidas são mais suscetíveis devido a mudanças fisiológicas, pois o útero em crescimento resulta em retenção urinária, além disso, as flutuações hormonais relaxam o músculo uretral, causando acúmulo de urina na bexiga.⁽¹⁸⁾

Já as infecções do trato urinário recorrentes (ITUr) são caracterizadas pela presença de dois ou mais episódios em seis meses, ou mais de três ao ano após a cura da primeira infecção, com grande impacto em termos de morbidade e custos.^(19,20) História clínica, exame físico e análise de urina são recomendações de rotina para o diagnóstico.⁽²¹⁾ O exame simples de urina é o mais comum, pois analisa a cor, densidade, aspecto, presença de leucócitos, bactérias, sangue, glicose, urobilinogênio, bilirrubina, nitrito e sedimentos urinários. A presença de leucócitos, hemácias e nitrito é indicativa de bacteriúria ou infecção urinária. Entretanto, esses elementos são apenas sinais indiretos, não sendo precisos para o diagnóstico definitivo; para isso, exige-se a cultura de urina, na qual o patógeno em crescimento é isolado e quantificado.⁽²²⁾

As ITUs são geralmente tratadas com antibióticos, sendo responsáveis por um número significativo de prescrições, o que contribui para o aumento das taxas de resistência de bactérias uropatogênicas.⁽²³⁾ Destaca-se que bactérias multirresistentes são sérias ameaças em ambientes clínicos e que aproximadamente 80% dos antimicrobianos administrados são desnecessários.⁽²⁴⁾

O uso de alternativas naturais é uma prática antiga e alternativa, e com efeitos benéficos para a população.⁽¹⁷⁾ Diversos grupos culturais recorrem às plantas; nos últimos anos, intensificou-se o uso como forma alternativa de tratamento.⁽²⁵⁾ As plantas medicinais têm ganhado cada vez mais popularidade, devido ao menor número de efeitos colaterais, fácil acesso e rentabilidade.⁽⁹⁾ Plan-

ta medicinal é toda espécie vegetal utilizada com propósitos terapêuticos,⁽⁴⁾ e é considerada um importante instrumento de assistência à saúde, pois cerca de 90% da população nos países em desenvolvimento faz uso dessas práticas.⁽²⁶⁾

A utilização da fitoterapia tanto para aliviar os sintomas quanto para diminuir a recorrência sintomática das ITUs é uma alternativa válida.⁽²⁷⁾ Apesar dos mecanismos ainda não terem sido totalmente estabelecidos, sugere-se que atuam modulando o estresse oxidativo, impedem a fixação e interrompem a proliferação ou multiplicação de microrganismos.⁽⁹⁾ São muitas as plantas utilizadas na prevenção e tratamento das infecções urinárias (Tabela 1).

Vaccinium macrocarpon L., o *cranberry*, é um fruto originário da América do Norte. Atualmente seu uso tem crescido por seu sabor e suas propriedades benéficas, como na prevenção de ITUs, atribuídas à presença de proantocianidinas (PACs), ácido cumarínico, ácidos fenólicos (ácido benzoico e cafeico) e flavonoides (quercetina e miricetina).⁽²⁹⁾

As PACs são taninos condensados que impedem a ligação bacteriana de superfícies celulares e também bloqueiam a invasão de agentes patogênicos, além de reduzir a produção de biofilme, evitando aderência à matriz polimérica, impedindo a adesão de fímbrias de *E. coli*.⁽³⁰⁾ São indicadas na prevenção e tratamento sintomático de ITUs.⁽³¹⁾

A uva-ursina (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) é um pequeno arbusto encontrado nas montanhas da região norte de Portugal. Suas folhas são utilizadas nas ITUs. Possui como componente ativo a arbutina, também denominada de arbutósido, a hidroquinona, que predomina entre 5% a 12%, sendo esse composto responsável por sua ação antimicrobiana. Os taninos e flavonoides, presentes nas folhas, possuem ação anti-inflamatória e diurética.⁽¹²⁾

Outras espécies interessantes são a *Urtica dioica* L. e a *Urtica urens* L. As partes da planta utilizadas são as folhas ou o sumo obtido das partes floridas.⁽¹²⁾ A *Urtica*

dioica é descrita também como antimicrobiana, e resultados científicos têm validado essa atividade contra microrganismos.^(32,33) O *Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq., o chá-de-Java, é também tradicionalmente usado na medicina popular no tratamento de patologias que afetam o trato urinário.⁽³⁴⁾

Plantas medicinais com ação antimicrobiana usadas em ITU

Os óleos obtidos de plantas têm uma notável atividade antimicrobiana, comparando-se com a atividade dos antibióticos. Sabe-se que os microrganismos estão ganhando resistência aos antibióticos, então a busca por novas alternativas se faz necessária para tentar superar esses microrganismos resistentes. As plantas podem ser cultivadas de forma fácil e a produção de óleos tem baixo custo.⁽³⁵⁾

Na tabela 2, podemos observar uma relação de algumas plantas medicinais com atividade antimicrobiana.

O efeito antibacteriano do *Allium sativum* e do *Zingiber officinale* também foi testado em um estudo realizado por Karuppiah e Rajaram,⁽⁴⁰⁾ no qual foi observado que o extrato de alho exibiu um grau elevado de atividade inibitória contra a maioria dos organismos testados, seguido do extrato de gengibre. Entre os agentes patogênicos, os mais suscetíveis foram *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacilo* sp., seguidos por *Proteus* sp., *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* sp. e *Klebsiella* sp.

A tabela 3 demonstra as plantas que possuem atividade antimicrobiana segundo a Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Rennisus) e presente nela. Já na tabela 4 estão as espécies e indicações terapêuticas do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira.

Conforme descrito na tabela 4, somente as espécies *Vaccinium macrocarpon*, *Equisetum arvense* e *Arctium lappa* são mencionadas com indicação terapêutica para o trato urinário. No Memento Fitoterápico, constam cinco

Tabela 1. Plantas medicinais utilizadas na prática clínica para o tratamento de infecções do trato urinário

Espécies	Nome popular	Função em ITU
<i>Vaccinium macrocarpon</i> L.	Cranberry	Inibição da adesão bacteriana
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng.	Uva-ursina	Antimicrobiana, diurética e anti-inflamatória
<i>Urtica dioica</i> L.; <i>Urtica urens</i> L.	Urtiga	Antioxidante, diurética e antimicrobiana
<i>Equisetum arvense</i> L.	Cavalinha	Antimicrobiana e diurética
<i>Solidago virgaurea</i> L.	Vara-de-ouro	Antifúngica, diurética e anti-inflamatória
<i>Orthosiphon aristatus</i> (Blume) Miq.	Chá-de-java	Diurética
<i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench	Equinácea	Preventivo e coadjuvante na terapia de resfriados e infecções do trato respiratório e urinário

Fonte: Adaptada de Teixeira⁽¹²⁾ e Ministério da Saúde.⁽²⁸⁾

Tabela 2. Plantas medicinais com atividade antimicrobiana

Espécies	Nome popular	Função em ITU	Referências
<i>Prunella vulgaris</i> L.	Bruneia	Antimicrobiana	Komal <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Chá-verde	Antimicrobiana	Kheirabadi <i>et al.</i> ⁽³⁶⁾
<i>Pimpinella anisum</i> L.	Anis-doce ou erva-doce	Antimicrobiana	Salim <i>et al.</i> ⁽³⁷⁾
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume	Canela-do-ceilão	Antimicrobiana	Khan <i>et al.</i> ⁽³⁸⁾
<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry	Cravo-da-índia	Antimicrobiana	Kumar <i>et al.</i> ⁽³⁵⁾
<i>Trachyspermum ammi</i> (L.) Sprague	Ajowan	Antimicrobiana	Kumar <i>et al.</i> ⁽³⁵⁾
<i>Mentha × piperita</i> L.	Hortelã-pimenta	Antimicrobiana	Jiffri <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Erva-doce ou funcho	Antimicrobiana	Kumar <i>et al.</i> ⁽³⁵⁾
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Gengibre	Antimicrobiana	Karuppiah e Rajaram ⁽⁴⁰⁾
<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry	Cravo-da-índia	Antimicrobiana	Jiffri <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾
<i>Thymus vulgaris</i> L.	Tomilho	Antimicrobiana	Jiffri <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾
<i>Mikania glomerata</i> var. <i>glomerata</i>	Guaco	Antimicrobiana	Jiffri <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾
<i>Psidium guajava</i> L.	Goiabeira	Antimicrobiana	Jiffri <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾
<i>Allium sativum</i> L.	Alho	Antimicrobiana	Kumar e Sharma ⁽⁴¹⁾
<i>Cymbopogon ambiguus</i> (Hack.) A.Camus	Erva-cidreira	Antimicrobiana	Jiffri <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	Carqueja	Antimicrobiana	Jiffri <i>et al.</i> ⁽³⁹⁾
<i>Ocimum sanctum</i> L.	Manjeriçã-sagrado	Antimicrobiana	Anupama <i>et al.</i> ⁽⁴²⁾
<i>Terminalia chebula</i> Retz.	Haritaki	Antimicrobiana	Sharma <i>et al.</i> ⁽⁴³⁾
<i>Acacia nilotica</i> (L.) Delile	Goma-arábica	Antimicrobiana	Deshpande ⁽⁴⁴⁾
<i>Tribulus terrestris</i> L.	Videira da punctura	Antimicrobiana	Al-Bayati e Al-Mola ⁽⁴⁵⁾
<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach. & Thonn / <i>Phyllanthus niruri</i> L.	Quebra-pedra	Antimicrobiana	Saranjaj e Sivasakthivelan ⁽³⁾
<i>Apium graveolens</i> L.	Aipo ou salsão	Antimicrobiana	Shanmugapriya e Ushadevi ⁽²⁾

Tabela 3. Plantas presentes na listagem da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS

Espécies vegetais	
<i>Allium sativum</i> L.	<i>Mentha × piperita</i> L.
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	<i>Mikania glomerata</i> var. <i>glomerata</i>
<i>Bidens pilosa</i> L.	<i>Phyllanthus amarus</i> Schumach. & Thonn
<i>Equisetum arvense</i> L.	<i>Psidium guajava</i> L.
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe
<i>Malva sylvestris</i> L.	<i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels

Fonte: Adaptada de Ministério da Saúde.⁽⁴⁶⁾

plantas mencionadas no artigo, conforme a tabela 5, que demonstra as espécies e as indicações terapêuticas.

Como podemos observar, três espécies foram citadas em ambas nas tabelas 3, 4 e 5; são elas a cavalinha, o alho e o gengibre. A listagem da Rénisus expõe plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao SUS. A finalidade da lista é orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração da relação de fitoterápicos disponíveis para o uso da população, com segurança e eficácia para o tratamento de determinada doença.⁽⁴⁶⁾ As formulações relacionadas no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira são reconhecidas como oficinais ou farmacopeicas, servindo como referência para o sistema de notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos da Agência

Tabela 4. Plantas presentes no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira

Espécies	Indicações terapêuticas
<i>Vaccinium macrocarpon</i> L.	Auxiliar na prevenção e no tratamento sintomático de infecções do trato urinário.
<i>Equisetum arvense</i> L.	Auxiliar em distúrbios urinários leves e como diurético suave nos casos de retenção hídrica e edema.
<i>Mentha × piperita</i> L.	Auxiliar no alívio dos sintomas dispépticos e como antiflatulento.
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Auxiliar no alívio dos sintomas dispépticos, antiespasmódico e antiflatulento.
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Antiemético e nos casos de cinetose.
<i>Mikania glomerata</i> var. <i>glomerata</i>	Auxiliar no tratamento sintomático de afecções respiratórias com tosse produtiva.
<i>Allium sativum</i> L.	Auxiliar no tratamento da dislipidemia mista, na prevenção de alterações ateroscleróticas (dependentes da idade) e na hipertensão arterial leve.
<i>Baccharis trimera</i> (Less.) DC.	Auxiliar no alívio dos sintomas dispépticos.
<i>Phyllanthus niruri</i> L.	Auxiliar no tratamento de retenção hídrica.
<i>Arctium lappa</i> L.	Auxiliar no aumento do fluxo urinário nos distúrbios urinários leves, como auxiliar na inapetência temporária.
<i>Taraxacum officinale</i> (L.) Weber ex F.H. Wigg	Auxiliar no alívio dos sintomas relacionados às desordens digestivas, tais como flatulência, plenitude gástrica, digestão lenta (dispepsia) e inapetência temporária, edema e oligúria.
<i>Echinacea purpúrea</i> (L.) Moench	Auxiliar na prevenção e alívio dos sintomas do resfriado comum.

Fonte: Adaptada de Agência Nacional de Vigilância Sanitária.⁽⁴⁷⁾

Tabela 5. Espécies e indicações terapêuticas conforme o Memento Fitoterápico

Espécies	Indicações terapêuticas
<i>Equisetum arvense</i> L.	Diurético.
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Antiemético, antidispéptico e nos casos de cinetose
<i>Psidium guajava</i> L.	Tratamento da diarreia aguda não infecciosa e enterite por rotavírus.
<i>Allium sativum</i> L.	Indicado como coadjuvante no tratamento de bronquite crônica, asma, como expectorante e como preventivo de alterações vasculares. Coadjuvante no tratamento de hiperlipidemia, hipertensão arterial leve a moderada, sintomas de gripes e resfriados, e auxiliar na prevenção da aterosclerose.
<i>Echinacea purpúrea</i> (L.) Moench	Preventivo e coadjuvante no tratamento dos sintomas de resfriados.

Fonte: Adaptada de Agência Nacional de Vigilância Sanitária.⁽⁴⁸⁾

Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).⁽⁴⁷⁾ O Memento tem como objetivo orientar a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos, a partir de evidências científicas, com informações sobre identificação, nomenclatura popular e científica, parte utilizada, indicações terapêuticas, contraindicações, precauções de uso, efeitos adversos, interações medicamentosas, formas farmacêuticas, vias de administração, posologia, tempo de utilização, superdosagem, prescrição, principais classes químicas, segurança, eficácia e referências.⁽⁴⁹⁾

CONCLUSÃO

Por meio deste estudo, pode-se concluir que, devido à grande recorrência de ITU, além do tratamento

convencional, buscam-se outras novas alternativas ou novas opções terapêuticas que possam auxiliar na prevenção e cura dessas infecções e que não apresentem efeitos adversos significativos. Nesse contexto, as plantas medicinais são uma alternativa, porém seu uso exige responsabilidade do prescritor para não acarretar problemas futuros, como efeitos secundários e toxicidade. Verificou-se que o uso do *cranberry* tem efeitos benéficos nas ITUs pela redução da aderência bacteriana no tecido uroepitelial. Existem muitos estudos sobre o potencial das plantas medicinais nas ITUs, porém ainda são necessários estudos para estabelecer doses, forma e tempo de uso, além de seus respectivos mecanismos de ação.

REFERÊNCIAS

- Dagostin SFF. Utilização de *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) para prevenção de infecção urinária recorrente: revisão da literatura e divulgação a profissionais de saúde [monografia]. Criciúma, SC: Universidade do Extremo Sul Catarinense; 2015.
- Shanmugapriya R, Ushadevi T. In vitro antibacterial and antioxidant activities of *Apium graveolens* L. seed extracts. *Int J Drug Dev Res.* 2014;6(3):165-70.
- Saranjaj P, Sivasakthivelan P. Screening of antibacterial activity of the medicinal plant *Phyllanthus amarus* against urinary tract infection causing bacterial pathogens. *Appl J Hyg.* 2012;1(3):19-24. doi: 10.5829/idosi.ajh.2012.1.3.71111
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos. Brasília, DF: Anvisa; 2018.
- Lima BTM, Andrade Júnior FP, Alves TWB, Menezes JS, Souza JBP. Três plantas utilizadas na oficina de remédios caseiros (CENEP – Nova Palmeira) com indicação para o tratamento de infecção urinária. *Anais do 2º Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde;* 2017 Jun 14-16; Campina Grande, PB.
- Queiroga GMT. Plantas medicinais e fitoterápicos como alternativa terapêutica às infecções urinárias: um diagnóstico dessa realidade na saúde pública de Mossoró [dissertação]. Mossoró, RN: Universidade Federal Rural do Semi-Árido; 2015.
- Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(2):93-100. doi: 10.1590/S0100-72032008000200008
- Alves DMS, Edelweiss MK, Botelho LJ. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2016;11(38):1-12. doi: 10.5712/rbmf11(38)1187
- Shahee G, Akram M, Jabeen F, Shah SMA, Munir N, Daniyal M, et al. Therapeutic potential of medicinal plants for the management of urinary tract infection: a systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(7):613-24. doi: 10.1111/1440-1681.13092
- Paula MLA, Negri MM, Paula CLA, Xavier AR, Kanaan S, Weide LCC. Infecção do trato urinário em mulheres com vida sexual ativa. *J Bras Med.* 2016;103(2):37-41.
- Luna-Pineda VM, Ochoa S, Cruz-Córdova A, Cázares-Domínguez V, Vélez-González F, Hernández-Castro RH, et al. Infecciones del tracto urinario, inmunidad y vacunación. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2018;75:67-78.
- Teixeira ACJ. Fitoterapia aplicada à prevenção e tratamento de infecções urinárias [dissertação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2012.
- Roriz-Filho JS, Vilar FC, Mota LM, Leal CL, Pisi PCB. Infecção do trato urinário. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2010;43(2):118-25. doi: 10.11606/issn.2176-7262.v43i2p118-125
- Rowe TA, Juthani-Mehta MJ. Diagnosis and management of urinary tract infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):75-89. doi: 10.1016/j.idc.2013.10.004
- Palma P. Cistite na mulher. *RBM Rev Bras Med.* 2013;70(10):350-7.
- Sánchez Ballester F, Ruiz Vidal V, López Alcina E, Domenech Perez C, Escudero Fontano E, Oltra Benavent A, et al. Cysticlean® a highly pac standardized content in the prevention of recurrent urinary tract infections: an observational, prospective cohort study. *BMC Urol.* 2013;13:28. doi: 10.1186/1471-2490-13-28
- Silva PGC, Vilar MAS, Vilar DA, Confessor MVA. Fitoterapia aplicada a pacientes com infecções urinárias. *Anais do 2º Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde;* 2017 Jun 14-16; Campina Grande, PB.
- Ghourfi F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):99. doi: 10.1186/s12884-018-1732-2
- Sociedade Brasileira de Infectologia, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Nefrologia, Sociedade Brasileira de Urologia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar – Cistite recorrente: tratamento e prevenção [Internet]. 2011 [citado 2019 Maio 21]. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/ans/cistite_recorrente-tratamento_e_prevencao.pdf
- Pina A, Figueiredo AR, Campos A, Ferreira CP, Lopes I, Alves NF, et al. Arando na profilaxia das infecções urinárias recorrentes: revisão baseada na evidência. *Rev Port Clín Geral.* 2011;27(5):452-7.
- Grabe M, Johansen TEB, Botto H, Cek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Diretrizes para infecções urológicas [Internet]. 2010 [citado 2019 Maio 21]. Disponível em: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Urological-Infections-2012-port.pdf>
- Guerra GVQL, Souza ASR, Costa BF, Nascimento FRQ, Amaral MA, Serafim ACP. Exame simples de urina no diagnóstico de infecção urinária em gestantes de alto risco. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(11):488-93. doi: 10.1590/S0100-72032012001100002
- Afshar K, Fleischmann N, Schmiemann G, Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Friede T, et al. Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) – a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):203. doi: 10.1186/s12906-018-2266-x
- Komal S, Kazmi SAJ, Khan JA, Gilani MM. Antimicrobial activity of *Prunella Vulgaris* extracts against multi-drug resistant *Escherichia coli* from patients of urinary tract infection. *Pak J Med Sci.* 2018;34(3):616-20. doi: 10.12669/pjms.34.3.14982
- Battisti C, Garlet TMB, Essi L, Horbach RK, Andrade A, Badke MR. Plantas medicinais utilizadas no município de Palmeira das Missões, RS, Brasil. *Rev Bras Biociênc.* 2013;11(3):338-48.
- Robinson MM, Zhang X. The world medicines situation 2011: traditional medicines: global situation, issues and challenges. Geneva: WHO; 2011.
- Cai T, Tamanini I, Kulchavenya E, Perepanova T, Koves B, Wagenlehner FME, et al. The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: what we need to know? *Arch Ital Urol Androl.* 2017;89(1):1-6. doi: 10.4081/aiua.2017.11
- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Instrução Normativa nº 2, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. 2014 [citado 2019 Jun 6]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf
- Souza CFPB, Irineu LESS, Souza RS, Teixeira RS, Pereira IS, Pereira CAS. Efeito antimicrobiano do extrato de cranberry sobre micro-organismos causadores de infecção urinária. *Cad UniFOA.* 2016;(31):113-22.
- Ferri S, Cláudio ACS, Stertz A, Arisi L, Augsten LV, Cunha SM, et al. Avaliação do consumo de cranberry frente à prevenção e ao tratamento de infecção do trato urinário (ITU). *Nat Online [Internet].* 2017 [citado 2019 Maio 23];16(1):19-26. Disponível em: <http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/NOL20170701--.pdf>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Consulta Pública nº 310, de 10 de fevereiro de 2017. Proposta de Consulta Pública sobre a 2ª Edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. 2017 [citado 2019 Maio 23]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3233336/CONSULTA+PUBLICA+N+310+COFAR.pdf/47757546-f5c1-42e6-9f47-8304b8f81003>
- Carvalho ARA. *Urtica* spp.: bioatividade e cultivo [dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2014.
- Mello M, Budel JM. *Equisetum* L. (Equisetaceae): uma revisão. *Cad Esc Saúde.* 2013;1(9):1-15.
- Hunaefi D, Smetanska I. The effect of tea fermentation on rosmarinic acid and antioxidant properties using selected in vitro sprout culture of *Orthosiphon aristatus* as a model study. *SpringerPlus.* 2013;2(1):167. doi: 10.1186/2193-1801-2-167
- Kumar A, Jhadwal N, Lal M, Singh M. Antibacterial activity of some medicinal plants used against UTI causing pathogens. *Int J Drug Dev Res.* 2012;4(2):278-83.
- Kheirabadi Z, Mehrabani M, Sarafzadeh F, Dabaghzadeh F, Ahmadinia N. Green tea as an adjunctive therapy for treatment of acute uncomplicated cystitis in women: a randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2019;34:13-6. doi: 10.1016/j.ctcp.2018.10.018

37. Salim ERA, Yagi S, Elyas HM. Histology, phytochemistry and bacterial activity of Anise (*Pimpinella anisium* L.) seed and essential oil. *J Bacteriol Mycol Open Access*. 2016;3(4):278-82. doi: 10.15406/jbmoa.2016.03.00070
38. Khan R, Islam B, Akram M, Shakil S, Ahmad A, Ali SM, et al. Antimicrobial activity of five herbal extracts against multi drug resistant (MDR) strains of bacteria and fungus of clinical origin. *Molecules*. 2009;14(2):586-97. doi: 10.3390/molecules14020586
39. Jiffri AO, El-Sayed ZMF, Al-Sharif FM. Urinary tract infection with *Escherichia coli* and antibacterial activity of some plants extracts. *Int J Microbiol Res*. 2011;2(1):1-7.
40. Karuppiyah P, Rajaram S. Antibacterial effect of *Allium sativum* cloves and *Zingiber officinale* rhizomes against multiple-drug resistant clinical pathogens. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(8):597-601. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60104-X
41. Kumar A, Sharma V. Antibacterial activity of allicin from *Allium sativum* against antibiotic resistant uropathogens. *Internet J Infect Dis*. 2009;8(1):1-5.
42. Anupama P, Avinash K, Digambar N, Asawari K, Aditi A, Ekta K. Antimicrobial activity of *Ocimum sanctum* and *Jasmine officinale* on selected bacteria. *Biosci Discov*. 2018;9(4):485-8.
43. Sharma A, Meena S, Barman N. Efficacy of ethyl acetate and ether extract of *Terminalia chebula* Retz against some human pathogenic strains. *Int J PharmTech Res*. 2011;3(2):724-7.
44. Deshpande SN. Preliminary phytochemical analysis and in vitro investigation of antibacterial activity of *Acacia nilotica* against clinical isolates. *J Pharmacogn Phytochem*. 2013;1(5):23-7.
45. Al-Bayati FA, Al-Mola HF. Antibacterial and antifungal activities of different parts of *Tribulus terrestris* L. growing in Iraq. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2008;9(2):154-9. doi: 10.1631/jzus.B0720251
46. Ministério da Saúde [Internet]. RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS: espécies vegetais. 2009 [citado 2019 Jun 2]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília, DF: Anvisa; 2018 [citado 2019 Jun 2]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259456/Suplemento+FFFB.pdf/478d1f83-7a0d-48aa-9815-37dbc6b29f9a>
48. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Memento Fitoterápico: Farmacopeia Brasileira. Brasília, DF: Anvisa; 2016 [citado 2019 Jun 2]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento+Fitoterapico/a80ec477-bb36-4ae0-b1d2-e2461217e06b>
49. Notícia: Conheça o Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira publicado pela Anvisa [Internet]. 2016 [citado 2019 Jun 2]. Disponível em: <http://www.abifisa.org.br/noticia/23-07-2016-conheca-o-memento-fitoterapico-da-farmacopeia-brasileira-publicado-pela-anvisa>

Adenocarcinoma de células claras de colo uterino em paciente gestante

Adenocarcinoma of clear uterine cervical cells in pregnant patient

Renata Maria de Sousa Lima^{1,2}, Priscilla Rossi Baleeiro Marcos^{1,3}, Raquel Andrade Ribeiro^{1,2}, Luciana Gomes Ladeira^{1,2}, Mirtza Muhlert Geldres⁴, Marcela Fernanda Faria Colen³

Descritores

Colo do útero; Câncer de colo uterino; Câncer de colo em gestante; Carcinoma de células claras do colo uterino; Gravidez

Keywords

Cervix; Cervical cancer; Cervical cancer in pregnant women; Clear cell carcinoma of the cervix; Pregnancy

Submetido:

28/05/2019

Aceito:

16/09/2019

1. Grupo Oncoclínicas do Brasil, Nova Lima, MG, Brasil.

2. Biocor Instituto, Nova Lima, MG, Brasil.

3. Hospital Nossa Senhora das Graças, Sete Lagoas, MG, Brasil.

4. Hospital e Maternidade Otaviano Neves, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Priscilla Rossi Baleeiro Marcos
Rua da Paisagem, 310, Vale do Sereno,
Nova Lima, MG, Brasil.
prossibaleeiro@icloud.com

RESUMO

O adenocarcinoma de células claras (CCA) primário de colo uterino em pacientes jovens é uma doença rara, de etiologia desconhecida e que no passado estava associada ao uso do dietilestilbestrol durante a gestação, quando sua comercialização era permitida. A queixa mais frequente do CCA é o sangramento vaginal irregular. Relatamos o caso de CCA de endocérvice em paciente jovem que engravidou naturalmente após o diagnóstico da neoplasia.

ABSTRACT

Primary cervical clear cell adenocarcinoma (CCA) in young patients is a rare disease of unknown etiology in the past associated with the use of diethylstilbestrol during pregnancy when its use was permitted. The most frequent complaint is irregular vaginal bleeding. We report the case of endocervical clear cell adenocarcinoma in a young patient who became naturally pregnant, even after the diagnosis of the neoplasia.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma é responsável por 15% de todos os tumores de colo de útero, sendo o adenocarcinoma de células claras (CCA) diagnosticado em apenas 2% a 9% dos casos.⁽¹⁾ Os primeiros relatos de CCA ocorreram em mulheres com história de exposição ao dietilestilbestrol (DES) durante o desenvolvimento intrauterino, porém, mesmo após a proibição do uso do DES, há mais de 50 anos, ainda vem sendo diagnosticados casos de CCA, sendo sua etiologia controversa.

A relação entre exposição intrauterina ao DES e CCA foi explorada em um estudo de caso-controle realizado em 1971⁽²⁾ e confirmada por experimentos posteriores com animais em estudo de corte projetado no início da década de 1990.⁽³⁻⁶⁾ Segundo Reich *et al.*,⁽⁷⁾ desde a proibição dos DES na década de 1970, percebe-se diminuição no número de casos de CCA; alguns autores sugerem sua relação com raça e doenças sexualmente transmissíveis. O fato é que os CCAs representam atualmente 2% a 9% dos adenocarcinomas cervicais, ocorrendo principalmente no climatério e na pós-menopausa.⁽⁸⁾ O objetivo deste artigo é relatar o caso de CCA em uma paciente jovem que engravidou naturalmente após o diagnóstico de câncer e optou por seguimento clínico conservador, bem como descrever os desfechos oncológicos em uma conduta não convencional em doença agressiva.

RELATO DO CASO

Paciente de 24 anos foi encaminhada à equipe de ginecologia oncológica devido à alteração em citologia oncótica de rastreio de câncer de colo uterino, seguida de biópsia de colo, que revelaram *high-grade squamous intraepithelial lesions* (HSIL). Foi realizada cirurgia de alta frequência (CAF) com diagnóstico de CCA de colo uterino medindo 4 mm de extensão por 5 mm de profundidade, com margens comprometidas. O diagnóstico foi confirmado por revisão da peça cirúrgica com um novo estudo anatomopatológico e imunoistoquímico (histologicamente foram observadas células com núcleos extremamente atípicos e citoplasma abundante e claro e imunoistoquímica: PAX-8, p53, p16, ER e vimentina positivos). O estadiamento clínico com tomografia computadorizada (TC) de tórax e ressonância magnética (RNM) de abdome e pelve revelou tratar-se de IB1 pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), sendo indicado tratamento cirúrgico radical com cirurgia de Wertheim-Meigs. Durante a propedêutica pré-operatória, fez-se diagnóstico de gestação inicial (10/11 semanas confirmadas em exame ultrassonográfico), logo após a definição do estadiamento oncológico. Apesar das diversas orientações e aconselhamento multidisciplinar, a paciente recusou o tratamento cirúrgico, considerado tratamento padrão-ouro, e até mesmo a alternativa de quimioirradiação primários, que resultariam em interrupção da gravidez. Apesar da não concordância com a literatura e as recomendações clínicas, foi priorizado o respeito à decisão da paciente e iniciado, então, seguimento oncológico rigoroso. Foram realizados exames clínicos mensais e RNMs de abdome e pelve periódicos, que mantiveram o volume da doença de 1,2 cm, com maiores diâmetros medindo 1,1 x 0,8 cm anteroposterior x transversal (APXT), sem doença a distância (FIGO IB1). Foi realizada cesariana eletiva, após corticoterapia para a maturação pulmonar, com idade gestacional de 34 semanas. Optou-se pela resolução tardia da gestação (> 28 semanas) devido ao desejo da paciente em priorizar a viabilidade fetal e à estabilidade clínica da doença oncológica. Foi realizada cesariana eletiva, seguida de cirurgia de Wertheim-Meigs no mesmo tempo cirúrgico. O laudo da anatomia patológica da peça proveniente da cirurgia de Wertheim-Meigs (útero, trompas, colo, paramétrios, manguito vaginal e linfonodos pélvicos e para-aórticos) confirmou adenocarcinoma moderadamente diferenciado com focos de padrão de células claras, com volume tumoral de 1,1 cm de extensão cervical e 0,6 cm de profundidade, ausência de invasão vascular, margens livres, linfonodos reacionais, com presença de invasão perineural, concordando com estadiamento clínico e com exames de imagem (IB1). Devido aos fatores de risco aumentados pela constatação de invasão perineural e ao tipo histológico agressivo, indicou-se adjuvância com quimioirradiação (cisplatina semanal por sete semanas concomitante com radioterapia, em 28 sessões, seguida de quatro doses de braquiterapia).

DISCUSSÃO

Os primeiros relatos de CCA de cérvix e vagina são anteriores a 1960, porém foi a partir de 1966 que a sua incidência se elevou drasticamente.⁽⁷⁾ Esse aumento coincidiu com o advento do uso de DES, uma droga indicada para a prevenção de abortamento de repetição, cuja utilização foi largamente empregada até o início da década de 1970.^(8,9)

Mais de 500 casos foram relatados, pelo *Registry for Research on Hormonal Transplacental Carcinogenesis*, em pacientes com idades entre 7 e 34 anos, e a exposição prévia ao DES foi relatada em 60% deles. Em 12% dos casos havia história de exposição a outro hormônio ou medicação não identificada e em 30% dos casos não havia relato de nenhuma medicação. Essa incidência reforça a possibilidade de que outros fatores podem estar envolvidos no desenvolvimento desses carcinomas.^(7,10,11) Após a proibição do uso do DES, esse tipo histológico se tornou ainda mais raro, porém sem estabelecimento dos fatores de risco e etiologia da doença.

Clinicamente, os tumores se apresentam como lesões vegetantes, não características, que se localizam no terço superior de vagina, principalmente na parede anterior, estendendo-se frequentemente à exocérvix.^(12,13) Cerca de 90% dos casos diagnosticados de CCA apresentam-se nos estádios I ou II, sendo o índice de sobrevivência superior a 90%.

Pesquisas atuais sugerem que muitos fatores, incluindo a endometriose cervical, contribuem para a ocorrência de CCA,⁽¹²⁾ entretanto, acredita-se que o vírus do papiloma humano (HPV) é de importância limitada em CCAs.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ Em uma análise retrospectiva, Liebrich *et al.*⁽¹⁸⁾ relataram 18 casos de câncer cervical primário, persistentemente negativos para o HPV-DNA de alto risco, em virgens e mulheres muito jovens. A maioria deles apresentava subtipos raros de adenocarcinoma, como variedade de células claras ou endometriode, ou com histologia desconhecida. Finalmente, os autores concluíram que o adenocarcinoma raro de cérvix uterino em virgens e adolescentes jovens pode representar uma entidade distinta não relacionada ao HPV.⁽¹⁸⁾ No caso relatado acima, a paciente apresentava infecção pelo HPV (diagnosticada por exame de captura híbrida positiva para os tipos A e B), porém não apresentava histórico de endometriose, uso de medicação ou outros fatores sugestivos de risco para o desenvolvimento do CCA.

Pirog *et al.*⁽¹⁷⁾ relataram a incidência de infecção por HPV em 760 casos de adenocarcinoma cervical, e o tipo de célula clara teve menor prevalência de HPV em 20%. Não existem marcadores tumorais eficazes para CCA. Bender *et al.*⁽¹⁹⁾ indicaram que o CA-125 sérico (≥ 30 U/mL) é um marcador de prognóstico independente para pacientes com adenocarcinoma cervical (33% dos 73 pacientes), que foi significativamente associado ao estágio avançado da FIGO, maior que IIA ($p = 0,01$), maior tamanho do tumor, maior que 4 cm ($p < 0,01$), e linfonodos pélvicos ou para-aórticos positivos ($p = 0,002$).⁽¹⁹⁾

Vang *et al.*⁽²⁰⁾ analisaram a incidência de carcinoma de células claras no sistema reprodutor feminino (n = 17) e descobriram que a imunoistoquímica foi positiva para CK7, CAM5.2, 34 beta E12, CEA, Leu-M1, vimentina, bcl-2, p53 e CA 125.ER e HER-2 expressos em diferentes graus, mas negativa para CK20 e PR. A alternativa do uso de quimioterápico no CCA durante a gestação é considerada terapia controversa no primeiro trimestre da gestação e tem como objetivo estabilizar a doença até que a viabilidade fetal seja alcançada. Até o momento apenas alguns relatos de casos sugeriram que o tratamento para a preservação da fertilidade seja viável em pacientes com CCA, já que a preservação do útero com traquelectomia radical e linfadenectomia retroperitoneal para estadiamento e preservação do útero é um tratamento de exclusão.⁽²¹⁻²⁵⁾

CONCLUSÃO

O diagnóstico do CCA em pacientes jovens, e até mesmo durante a gestação já estabelecida, gera um grande dilema: priorizar o tratamento oncológico de referência (cirurgia radical e adjuvância com quimioirradiação, caso necessário) e ao mesmo tempo respeitar o desejo de preservação da fertilidade e manutenção da gravidez quando em fase inicial. O tratamento do CCA com a concomitante preservação da fertilidade é uma questão que deve ser discutida, principalmente em pacientes jovens.

AGRADECIMENTOS

Ao Grupo Oncoclínicas do Brasil pelo incentivo a pesquisa e constante atualização.

REFERÊNCIAS

- Jiang X, Jin Y, Li Y, Huang HF, Wu M, Shen K, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: clinical characteristics and feasibility of fertility-preserving treatment. *Onco Targets Ther*. 2014;7:111-6. doi: 10.2147/OTT.S53204
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. 1971;284(15):878-81. doi: 10.1056/NEJM197104222841604
- Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbijs O, Helmerhorst T, Bulten J, Bernhelm J. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks. *Cancer*. 1997;79(11):2229-36.
- Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Kaufman RH, Mittendorf R, et al. Cancer risk in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *JAMA*. 1998;280(7):630-4. doi: 10.1001/jama.280.7.630
- Herbst AL. The current status of the DES-exposed population. *Obstet Gynecol Annu*. 1981;10:267-78.
- Robboy SJ, Szyfelbein WM, Goellner JR, Kaufman RH, Taft PD, Richard RM, et al. Dysplasia and cytologic findings in 4,589 young women enrolled in diethylstilbestrol-adenosis (DESAD) project. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140(5):579-86. doi: 10.1016/0002-9378(81)90236-2
- Reich O, Tamussino K, Lahousen M, Pickel H, Haas J, Winter R. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage IB-IIb disease in women not exposed in utero to diethylstilbestrol. *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):331-5. doi: 10.1006/gyno.1999.5700
- Herbst AL, Robboy SJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 registry cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;119(5):713-24. doi: 10.1016/0002-9378(74)90139-2
- Kaufman RH, Binder GL, Gray PM Jr, Adam E. Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;128(1):51-9. doi: 10.1016/0002-9378(77)90294-0
- Sharp GB, Cole P. Identification of risk factors for diethylstilbestrol-associated clear cell adenocarcinoma of the vagina: similarities to endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 1991;134(11):1316-24. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116034
- Herbst AL, Kurman RJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear-cell adenocarcinoma of the genital tract in young females. Registry report. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1259-64. doi: 10.1056/NEJM197212212872501
- Herbst AL, Scully RE. Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas (so-called mesonephromas). *Cancer*. 1970;25(4):745-57. doi: 10.1002/1097-0142(197004)25:4<745::aid-cnrcr2820250402>3.0.co;2-2
- Hiomura T, Tanaka YO, Nishioka T, Satoh M, Tomita K. Clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix arising from a background of cervical endometriosis. *Br J Radiol*. 2009;82(973):e20-2. doi: 10.1259/bjr/75304693
- Staffl A, Mattingly RF, Foley DV, Fetherston WC. Clinical diagnosis of vaginal adenosis. *Obstet Gynecol*. 1974;43(1):118-28.
- Kocken M, Baalbergen A, Snijders PJ, Bulten J, Quint WG, Smedts F, et al. High-risk human papillomavirus seems not involved in DES-related and of limited importance in nonDES related clear-cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):297-302. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.05.002
- Goto K, Takeuchi Y, Yakihara A, Kotsuji F. Synchronous invasive squamous cell carcinoma and clear cell adenocarcinoma of the uterine cervix: a different human papillomavirus status. *Gynecol Oncol*. 2005;97(3):976-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.03.027
- Pirog EC, Kleter B, Olgac S, Bobkiewicz P, Lindeman J, Quint WG, et al. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1055-62. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64619-6
- Liebrich C, Brummer O, Von Wasielewski R, Wegener G, Meijer C, Iftner T, et al. Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(1):45-8.
- Bender DP, Sorosky JI, Buller RE, Sood AK. Serum CA 125 is an independent prognostic factor in cervical adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):113-7. doi: 10.1067/mob.2003.443
- Vang R, Whitaker BP, Farhood AI, Silva EG, Ro JY, Deavers MT. Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20(3):252-9.
- Ueno S, Sudo T, Oka N, Wakahashi S, Yamaguchi S, Fujiwara K, et al. Absence of human papillomavirus infection and activation of PI3K-AKT pathway in cervical clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(6):1084-91. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182981bdc
- Quinn MA. Adenocarcinoma of the cervix. *Ann Acad Med Singapore*. 1998;27(5):662-5.
- Thomas MB, Wright JD, Leiser AL, Chi DS, Mutch DG, Podratz KC, et al. Clear cell carcinoma of the cervix: a multi-institutional review in the post-DES era. *Gynecol Oncol*. 2008;109(3):335-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.02.007
- Singh P, Nicklin J, Hassall T. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy and adjuvant chemotherapy for clear cell cancer of the cervix: a feasible approach and review. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(1):137-40. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182011236
- Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol*. 2014;27(12):1559-67. doi: 10.1038/modpathol.2014.55

Diagnóstico pré-natal de fibrose cística

Prenatal diagnosis of cystic fibrosis

Marta Luisa Palomero Bueno¹, Isabela Maria dos Reis Aguiar², Thaiana dos Reis Rodrigues³

Descritores

Volvo intestinal; Íleo meconial; Fibrose cística; Obstrução intestinal; Triagem neonatal

Keywords

Intestinal volvulus; Meconium ileus; Cystic fibrosis; Intestinal obstruction; Neonatal screening

RESUMO

A fibrose cística é caracterizada pelo desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células, mudando a viscosidade das secreções. Uma das primeiras manifestações clínicas consiste em obstrução intestinal perinatal, consequência do mecônio anormalmente espesso. Até 50% dos recém-nascidos com íleo meconial apresentam alguma lesão intestinal associada, como volvo ou perfuração. O caso apresenta uma gestante de 31 semanas, com história pregressa de filha com fibrose cística, que foi encaminhada ao serviço de ultrassom de urgência queixando-se de redução de movimentação fetal. Ao ultrassom, o feto apresentava dilatação em alças intestinais, intestino delgado hiperecogênico e ascite. O parto foi realizado em dois dias e o neonato foi submetido à laparotomia, identificando-se vôlvulo de segmento jejunoileal e necrose em segmento intestinal. Com o presente relato, ressalta-se a importância da triagem e do acompanhamento das pacientes com fator de risco, durante o pré-natal, visando ao melhor prognóstico neonatal.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is characterized by imbalance in the concentration of sodium and chlorine in the cells, changing the viscosity of the secretions. One of the first clinical manifestations consists of perinatal intestinal obstruction, a consequence of abnormally thick meconium. Up to 50% of newborns with meconium ileus have some associated intestinal lesion, such as volvulus or perforation. The case presents a pregnant woman of 31 weeks, a previous history of a daughter with cystic fibrosis, referred to the emergency ultrasound service complaining of reduced fetal movement. At ultrasound, the fetus presented dilation in intestinal loops, hyperechogenic small intestine and ascites. Delivery was performed in two days and the neonate underwent laparotomy, identifying jejunoileal segment volvulus and intestinal segment necrosis. With the present report, the importance of screening and monitoring of patients with a risk factor during prenatal care is emphasized, aiming at a better neonatal prognosis.

Submetido:

06/05/2019

Aceito:

02/10/2019

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Geras, Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Itaúna, Belo Horizonte, MG, Brasil.
3. Faculdade de Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Thaiana dos Reis Rodrigues
Av. Professor Mário Werneck, 1685,
Estoril, 30575-180, Belo Horizonte,
MG, Brasil.
thaiana_92@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica recessiva, com incidência em torno de 1:10.000 nascidos vivos, no Brasil.^(1,2) É caracterizada por desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células, mudando a viscosidade das secreções, o que leva a doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática exócrina e perda de eletrólitos no suor.

O íleo meconial (IM) pode ser a primeira manifestação no período neonatal e ocorrer em 20% dos casos com insuficiência pancreática.^(3,4) Esse quadro se caracteriza pela obstrução do íleo terminal com mecônio, o qual se torna espesso pela grande quantidade de proteínas e pode evoluir para complicações como volvo, atresia e perfuração. Nesses pacientes, a doença pulmonar pode ter progressão mais lenta.⁽¹⁾

O ideal é realizar o teste do suor nas primeiras 48 horas de vida para confirmar o diagnóstico de FC, contudo nem sempre ele é viável, mas os neonatos com IM, em sua quase totalidade, apresentam a doença e devem ser tratados como portadores.⁽³⁾

O IM pode ser diagnosticado no período intraútero, a partir de 20 semanas de gestação, como uma hiperecogenicidade intestinal à ultrassonografia materna.^(5,6) O risco de FC é maior se houver evidência de peritonite meconial (calcificações dispersas ao longo do peritônio fetal) ou dilatação intestinal. Se esses achados estiverem presentes, sugere-se a oferta da triagem pré-natal, a qual também deve ser oferecida a todos os indivíduos com histórico familiar da doença.

O objetivo do presente relato é reforçar a importância da detecção precoce e da triagem pré-natal de FC nos casos com fator de risco, garantindo o planejamento familiar e o desenvolvimento de estratégias de tratamento.

MÉTODOS

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão da literatura e coleta de dados em prontuários, realizada com o consentimento da paciente.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente C.D.F.S., secundigesta, com 31 semanas e 1 dia de gestação, em pré-natal de risco habitual, admitida no pronto atendimento do Hospital-Dia e Maternidade Unimed, Belo Horizonte, em 14 de novembro de 2018, queixando-se de redução da movimentação fetal. Negava intercorrências nessa gestação. Realizou ultrassom com translucência nucal (1,3 mm) e morfológico, sem alterações. História progressiva de filha com FC pancreática.

Foi solicitado ultrassom obstétrico com Doppler na urgência, no qual foram observadas as seguintes alterações anatômicas fetais: dilatação em alças intestinais (provavelmente intestino grosso), intestino delgado hiperecogênico, discreta ascite e hidrocele bilateral (Figura 1). O feto perdeu quatro pontos no perfil biofísico fetal (em movimento respiratório e movimentos fetais). Índice de líquido amniótico de 18,6 cm e peso estimado de 1.857 g. Estudo Doppler fetal dentro da normalidade e Doppler materno com aumento de resistência em artérias uterinas. A paciente foi, então, internada aos cuidados da equipe do serviço de gestação de alto risco.

No dia 15 de novembro, foi realizado um novo ultrassom, no qual foram encontradas as mesmas alterações anatômicas e mantido o perfil biofísico fetal, com notas 4 em 8. Optou-se por realizar uma dose rápida de corticoide e o parto no dia seguinte, após a administração de sulfato de magnésio para neuroproteção fetal.

Em 16 de novembro, a paciente foi submetida a cesárea iterativa, sem intercorrências, com extração de recém-nascido (RN) pré-termo, do sexo masculino, APGAR 4 no primeiro minuto, em apneia, mas com frequência cardíaca maior que 100 batimentos por minuto. Intubado no terceiro minuto, com resposta ime-



Figura 1. Imagens de ultrassom obstétrico da paciente C.D.F.S. (31,1 semanas): podem-se observar dilatação em alças intestinais do feto e intestino delgado fetal hiperecogênico

diata, APGAR 8 no quinto minuto. Foi encaminhado à unidade de cuidados intensivos neonatais.

Em 17 de novembro, o RN de C.D.F.S. evoluiu com distensão abdominal progressiva. Foram feitos punção de abdome, sem saída de líquido, e estímulo anal, sem saída de fezes, sendo encaminhado pela cirurgia pediátrica para laparotomia exploradora. À cirurgia, foi evidenciado vólvulo de segmento jejunoileal, com ne-

crose de cerca de 30 cm de segmento intestinal. Foram evidenciados, também, íleo terminal e cólon afilados, com presença de fezes endurecidas em seu interior (IM). Foram realizadas ressecção de segmento necrosado, retirada de fezes impactadas e confecção de ileostomia em duas bocas.

O fechamento de ileostomia foi realizado em 13 de dezembro. O RN evoluiu com drenagem biliar, distensão abdominal e sepse de foco em sistema nervoso. Foi submetido a relaparotomia, em 27 de dezembro, sendo encontradas alças distais fibrosadas, sem percepção de luz pérvia, com intenso processo inflamatório, sendo realizada nova ostomia terminal. Houve necessidade de novas laparotomias em janeiro de 2019 para direcionamento de fístula e drenagem peritoneal.

O teste do pezinho foi realizado em 29 de novembro de 2018 e repetido em 16 de dezembro, em ambos, com tripsina imunorreativa (TIR) com valores inferiores aos sugestivos de FC. O teste do suor não foi realizado por causa da instabilidade clínica do RN.

DISCUSSÃO

A FC, também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva, causada por alterações no gene *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), que geram desequilíbrio na concentração de cloro e sódio nas células.^(1,3) Embora predomine na população caucasiana, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos. No Brasil, a incidência ainda é ignorada, contudo estudos regionais mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1:10.000 no país como um todo.^(1,2)

Uma das primeiras manifestações clínicas da FC do pâncreas congênita consiste em obstrução intestinal perinatal, que ocorre devido ao mecônio anormalmente espesso pela anomalia das glândulas secretoras do intestino e se localiza, geralmente, no íleo terminal.^(1,4) A quase totalidade dos neonatos com IM apresenta FC, portanto deve-se ressaltar a importância de tratar todo paciente com IM como portador da doença. Até 50% dos RNs com IM apresentam alguma lesão intestinal associada, como volvo, atresia ou perfuração.

O volvo intestinal é a torção de uma alça do intestino ao redor de seu ponto de fixação mesentérica, geralmente produzindo obstrução intestinal e infarto do mesentério. Sua verdadeira incidência é desconhecida, mas a variação estimada na literatura é de 1 em 6.000 a 1 em 200 nascimentos.⁽⁵⁾ Na maioria das vezes, o diagnóstico é estabelecido no primeiro ano de vida, com base na dor, distensão abdominal e vômito biliar, secundário à obstrução intestinal. A progressão da isquemia intestinal leva à necrose, seguida de peritonite, choque hipovolêmico e sepse.^(5,7)

A perfuração intestinal na fase fetal apresenta manifestações clínicas e sinais abdominais de comple-

xidade variável. O diagnóstico precoce da perfuração intraútero é de fundamental importância e pode evitar a formação de peritonite plástica por meio da interrupção precoce da gestação, tão pronto seja detectada.⁽⁵⁾ O tratamento cirúrgico consiste na detecção da perfuração, remoção dos tecidos necróticos e das coleções líquidas, ressecção de alças necróticas e tratamento da patologia de base responsável pelo quadro. Nos casos de peritonite asséptica, a anastomose primária pode ser tentada, caso contrário, preconiza-se a realização de ostomia, até que melhore o estado geral da criança e a reconstrução do trânsito intestinal se realize em um segundo tempo.⁽⁵⁾

A partir de 20 semanas, a ultrassonografia materna é útil na avaliação gastrointestinal.⁽⁷⁾ A ecogenicidade intestinal aumentada é um marcador para vários distúrbios fetais e, sempre que identificada, é importante determinar se é um achado isolado ou se outras anomalias estão presentes, o que pode sugerir uma etiologia. Cerca de 3% dos fetos com intestino hiperecogênico tinham FC em várias séries de estudos.⁽⁶⁾ A razão provável para a hiperecogenicidade intestinal na mucoviscidose se deve ao mecônio viscoso e espesso no intestino delgado e à hipoperistalse.⁽⁸⁾ O risco de FC é maior se houver evidência de peritonite meconial (calcificações dispersas ao longo do peritônio fetal), dilatação intestinal ou ausência de vesícula biliar. Se esses achados estiverem presentes na ultrassonografia fetal, sugere-se a oferta da triagem pré-natal.⁽⁵⁾

Há, também, uma associação conhecida entre polidramnio e obstrução intestinal.^(5,9) Um volume superior a 20 mL é sugestivo de obstrução. Se o tamanho fetal e o líquido amniótico são normais no segundo trimestre, alguns especialistas recomendam um exame ultrassonográfico em cerca de 32 semanas para reavaliar o crescimento e o intestino fetal, uma vez que esses fetos têm maior risco de restrição ao crescimento.⁽¹⁰⁾

Segundo a Fundação de Fibrose Cística dos Estados Unidos (2015), o diagnóstico da FC deve ser realizado quando um paciente com sintomas sugestivos ou um teste de triagem neonatal alterado ou história familiar positiva em um irmão ou pai tem duas mutações no teste genético com alteração na função da proteína CFTR ou medição de diferença de potencial nasal consistente com FC, ou duas dosagens de cloro no suor alteradas (> 60 mEq/L).⁽¹⁰⁻¹³⁾

A dosagem de TIR pelo teste de triagem neonatal (teste do pezinho) é um indicador indireto da doença, pois avalia apenas a integridade da função pancreática. As proporções de falso-positivos e falso-negativos são relativamente elevadas, sendo assim, o teste com a TIR negativo não exclui FC. Neonatos com IM e que são portadores da doença geralmente apresentam valores de TIR baixos.^(10,11) Quando o teste for positivo (valores acima do padrão adotado – 70 ou 140 ng/mL), deverá ser repetido num intervalo de 15 a 30 dias; caso persista positivo, o paciente deverá ser submetido ao teste

do suor, para confirmar o diagnóstico. O teste de cloro no suor pode ser feito 48 horas após o nascimento, mas resultados mais fidedignos são obtidos a partir da segunda semana de vida, contudo o RN deve pesar mais de 2 kg e estar adequadamente hidratado e sem doença sistêmica significativa.⁽¹²⁾

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) justifica a triagem neonatal para FC com base no benefício da intervenção precoce na má absorção, manejo nutricional e melhoria no crescimento das crianças portadoras da doença.⁽¹³⁾

A triagem pré-natal deve ser oferecida a todos os indivíduos com histórico familiar da doença, dado o risco de recorrência, ou com ultrassom com achados sugestivos, como a hiperecogenicidade intestinal fetal. O exame pré-natal consiste em testes genéticos moleculares de DNA extraído de células fetais obtidas por amniocentese, realizado entre a 15ª e a 18ª semana da gestação.^(10,11,14) Em famílias nas quais as mutações causadoras da doença já foram identificadas, o diagnóstico genético pré-implantacional é uma opção.⁽¹⁴⁾

O CFTR é o único gene conhecido associado à FC, mas os testes de rastreamento para suas mutações possuem limitações e variam de acordo com o método e a origem étnica do paciente. Lacunas de conhecimento sobre o espectro variante de CFTR e prevalência em populações específicas podem levar a disparidades na sensibilidade clínica do rastreio em populações heterogêneas ou mistas. Um teste de rastreamento negativo para mutações do gene diminui os riscos de ter uma criança afetada, mas ainda existe um risco residual, visto que em alguns portadores a mutação causadora da doença não é detectável. Se ambos os parceiros forem identificados como portadores, o risco de FC nos descendentes é de 1 em 4.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Foi proposta uma classificação das variantes de CFTR em relação às suas consequências clínicas, com base na avaliação prospectiva dos pacientes associada aos achados moleculares. A interpretação dessas variações como “patogênicas” ou “neutras” é de particular importância para pacientes e familiares, pois somente variantes que causam consequências clínicas da FC devem ser consideradas para os testes de portadores, diagnóstico pré-natal e diagnóstico genético pré-implantação.⁽¹⁶⁾

CONCLUSÃO

A confirmação de FC pode ser difícil e até mesmo inviável durante os primeiros dias de vida, principalmente em pacientes clinicamente instáveis, como o do caso em relato. Contudo, RNs com IM devem receber tratamento específico para a insuficiência pancreática enquanto a confirmação não é feita pelo teste de cloro no suor. Com o presente caso, ressalta-se a importância da triagem e do acompanhamento rigoroso das pacientes com fator de risco, durante o pré-natal. É importante

acompanhar o crescimento fetal, visto que há maior tendência à restrição de crescimento, e deve-se orientar o ultrassonografista a ficar atento em caso de anormalidades em intestino fetal. Pais de uma criança afetada são portadores heterozigotos da mutação para FC, e o risco de recorrência da doença é de 25% para seus próximos filhos. O diagnóstico no período neonatal oferece a oportunidade de intervenção precoce antes que os déficits nutricionais e pulmonares se tornem irreversíveis. O diagnóstico genético pré-implantacional é de difícil acesso por ser uma técnica ainda muito cara, mas a pesquisa das mutações em tecido fetal por meio de amniocentese pode ser oferecida a essas pacientes. Os algoritmos de rastreamento genético têm avançado muito, bem como a compreensão das correlações genótipo-fenótipo da doença, mas continuam sendo um desafio. Os riscos inerentes à gestação e ao feto devem ser abordados detalhadamente com a paciente para planejamento familiar e do parto, em serviço com especialista, garantindo melhor prognóstico e a sobrevida neonatal.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro A. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78 Supl 2:171-86. doi: 10.1590/S0021-75572002000800008
2. Grupo Brasileiro de Estudo de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística: relatório anual [Internet]. 2016 [citado 2019 Fev 15]. Disponível em: <http://portalgbefc.org.br/wp-content/uploads/2018/10/Registro2016.pdf>
3. Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianny IFA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-45. doi: 10.1590/s1806-37562017000000065
4. Reis FJC, Damaceno N. Fibrose cística: artigo de revisão. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74 Supl 1:S76-S94.
5. Associação Brasileira de Cirurgia Pediátrica, Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Colégio Brasileiro de Radiologia. Projeto Diretrizes: Obstrução intestinal neonatal: diagnóstico e tratamento [Internet]. 2005 [citado 2019 Fev 15]. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/obstrucao-intestinal-neonatal-diagnostico-e-tratamento.pdf
6. Chasen ST. Fetal echogenic bowel [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [cited 2019 Jan 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fetal-echogenic-bowel/contributors>
7. Moore KL. Embriologia do sistema digestivo: anomalias congênitas do trato digestivo. 8ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2013.
8. Cochran WJ. Íleo meconial. In: Cochran WJ. Visão geral dos distúrbios GI em neonatos e bebês [Internet]. 2017 [citado 2019 Fev 15]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/disturbios-gastrointestinais-em-neonatos-e-bebês/íleo-meconial>
9. Fraga JCS, Costa EC. Malformações cirúrgicas do sistema digestório. In: Picon PX, Marostica PJC, Barros E. *Pediatria: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed; 2010.
10. Katkin JP. Cystic fibrosis: clinical manifestations and diagnosis [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [cited 2019 Jan 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis/contributors>
11. Saraiva-Pereira ML, Fitarelli-Kiehl M, Sanseverino MTV. A genética na fibrose cística. *Rev HCPA [Internet]*. 2011 [citado 2019 Fev 15];33(2):160-7. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/viewFile/20905/12468>

12. Del Ciampo IRL, Oliveira TQ, Del Ciampo LA, Sawamura R, Torres LAGMM, Augustin AE, et al. Manifestações precoces da fibrose cística em paciente prematuro com íleo meconial complexo ao nascimento. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(2):241-5. doi: 10.1016/j.rpped.2014.12.004
13. Rosenfeld M, Sontag MK, Ren CL. Cystic fibrosis diagnosis and newborn screening. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63(4):599-615. doi: 10.1016/j.pcl.2016.04.004
14. Moskowitz SM, Chmiel JF, Sternen DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG, et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med.* 2008;10(12):851-68. doi: 10.1097/GIM.0b013e31818e55a2
15. Chetty S, Norton ME. Obstetric care in women with genetic disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:86-99. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.03.006
16. Bergougnoux A, Taulan-Cadars M, Claustres M, Raynal C. Current and future molecular approaches in the diagnosis of cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(5):415-26. doi: 10.1080/17476348.2018.1457438

Gonadoblastoma bilateral em paciente com mosaicismos de síndrome de Turner: relato de caso e revisão de literatura

Bilateral gonadoblastoma in patient with Turner syndrome mosaicism: case report and literature review

Marta Ribeiro Hentschke¹, Talita Colombo^{1,2}, Vanessa Devens Trindade^{1,2}, Ariane Tiekko Frare Kira¹, Lúcia Helena Dupuy Patella¹, Helena Lanner Vieira¹, Maria Teresa Vieira Sanseverino¹, Andrey Cechin Boeno¹, Giovana De Nardo Maffazioli¹, Alvaro Petracco², Mariangela Badalotti²

Descritores

Síndrome de Turner;
Gonadoblastoma; Disgenesia gonadal; Cromossomo Y; Amenorreia

Keywords

Turner syndrome; Gonadoblastoma; Gonadal dysgenesis; Y chromosome; Amenorrhea

Submetido:

18/06/2019

Aceito:

12/10/2019

1. Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

2. Centro de Medicina Reprodutiva, Porto Alegre, RS, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Marta Ribeiro Hentschke
Av. Ipiranga, 6690, 2º andar,
Laboratório 19, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.
martarh@yahoo.com.br/
martahentschke@gmail.com

RESUMO

A síndrome de Turner decorre de uma anomalia dos cromossomos sexuais, afetando cerca de 1:2.500 nascidos vivos. A síndrome caracteriza-se principalmente por atraso do desenvolvimento dos caracteres sexuais e/ou amenorreia e baixa estatura. Entretanto, uma diversidade de estigmas também pode estar presente. O diagnóstico pode ser realizado com base nos estigmas da síndrome associados a um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico e confirmado por meio do cariótipo – sendo esse classicamente 45,X (monossomia do cromossomo X). Entretanto, os mosaicos (45,X/46,XY ou 45,X/46,XX) podem representar 34% a 75% dos casos, dependendo do método de análise utilizado. Trata-se de uma condição rara correspondendo a 5% das disgenesias gonadais e apresenta um amplo espectro fenotípico. A importância da identificação de mosaicos, especialmente a presença do cromossomo Y, reside no manejo adequado da gônada disgenética para a prevenção da ocorrência de tumor gonadal, principalmente o gonadoblastoma, com considerável potencial maligno.

ABSTRACT

Turner's syndrome results from a sex chromosomes anomaly, affecting about 1:2,500 live births. The syndrome is characterized mainly by delayed development of sexual characteristics and/or amenorrhea and short stature. However, a variety of stigmas may also be presented. The diagnosis can be made based on the stigmas of the syndrome associated with a hypergonadotrophic hypogonadism and confirmed by the karyotype – this being classically 45, X (monosomy of the X chromosome). However, mosaics (45,X/46,XY or 45,X/46, XX) may represent 34% to 75% of cases depending on the method of analysis used. It is a rare condition, corresponding to 5% of gonadal dysgenesis and presents a broad phenotypic spectrum. The importance of mosaic identification, especially the presence of the Y chromosome, lies in the proper management of the dysgenetic gonad for the prevention of the occurrence of gonadal tumor, especially gonadoblastoma, with considerable malignant potential.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) decorre de uma anomalia dos cromossomos sexuais, afetando cerca de 1:2.500 nascidos vivos.⁽¹⁾ O primeiro relato descrevendo características comuns à ST foi realizado em 1768, pelo anatomista Giovanni Morgagni; porém, somente em 1938, com a publicação de sete casos, por Henry Turner, as portadoras passaram a receber tratamento hormonal.⁽²⁾ A síndrome caracteriza-se principalmente por atraso do desenvolvimento dos caracteres sexuais e/ou amenorreia e baixa estatura. Entretanto, uma diversidade de estigmas também pode estar presente.^(3,4) O diagnóstico pode ser realizado com base nos estigmas da síndrome associado a um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico e confirmado por meio do cariótipo – sendo esse classicamente 45,X (monossomia do cromossomo X). Entretanto, os mosaicos (45,X/46,XY ou 45,X/46,XX) podem representar 34% a 75% dos casos.⁽⁵⁾ Anormalidades estruturais do cromossomo X podem também estar presentes, como cromossomos em anel, isocromossomos ou deleções terminais.^(6,7) As alterações em mosaico são também denominadas de assimétricas, atípicas, disgenesias gonadais-Y ou disgenesias gonadais mistas (DGM), que se associam, em geral, ao cariótipo 45,X/46,XY. Trata-se de uma condição rara, que corresponde a 5% das disgenesias gonadais e apresenta um amplo espectro fenotípico, que varia desde características típicas da ST até genitais externos femininos ou masculinos praticamente normais, passando por diferentes graus de ambiguidade genital.⁽⁶⁾

A importância da identificação de mosaicos, especialmente a presença do cromossomo Y, reside no manejo adequado da gônada disgenética para a prevenção de tumor gonadal, principalmente o gonadoblastoma. Estudos mais antigos mostram um número estimado maior de 30% nessas pacientes,^(6,8) por sua vez, estudos mais recentes mostram uma ocorrência mais baixa de gonadoblastoma entre as pacientes com “Y” positivo, entre 7% e 10%.⁽⁹⁾ Recomenda-se a realização de anexectomia (profilática ou curativa) em mulheres com material cromossômico Y (que pode chegar a 5% de todas as pacientes com ST).⁽⁹⁾ É discutível, no entanto, a realização de gonadectomia em mulheres acima dos 30 anos, uma vez que, após essa idade, o risco de malignização gonadal é raro. Considerando a importância do diagnóstico precoce e correto para o adequado seguimento clínico, este artigo tem por objetivo realizar uma revisão da literatura a partir da apresentação do caso de uma paciente com ST com cariótipo em mosaico 45,X/46,XY, discutindo o manejo inicial, o tratamento cirúrgico e o seguimento clínico desse grupo de pacientes.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, de 17 anos, veio à consulta encaminhada por endocrinologista para investigação de amenorreia primária. Não tem história familiar de baixa estatura ou síndromes genéticas. O exame físico revelou os seguintes dados: 1,47 m de altura e 54 kg de peso; pelos pubianos e desenvolvimento mamário no estágio V de Tanner; genitália externa e clitóris normais; exame especular com presença de colo uterino; fâcies e pescoço normais, sem implantação baixa de orelhas ou cabelo. A avaliação laboratorial mostrou hormônio folículo-estimulante (FSH) = 136 mUI/mL (fase folicular: até 12 mUI/mL); hormônio luteinizante (LH) = 79,3 mUI/mL (fase folicular: 2-12 mUI/mL); estradiol = 10,4 ng/dL; hormônio tireoestimulante (TSH) = 3,85 mUI/L; prolactina = 17,0 ng/mL (não grávida: 2-15 ng/mL), cortisol = 7,3 µg/dL; testosterona total = 37,2 ng/dL (mulheres adultas: 14,0-76,0 ng/dL). O exame ultrassonográfico pélvico transvaginal revelou a presença de útero de tamanho normal, uma imagem cística anecogênica medindo 2,0 x 1,8 x 3,2 cm na topografia do ovário esquerdo e uma imagem sugestiva de gônada à direita medindo 1,4 x 1,0 x 0,5 cm (Figura 1). O cariótipo de sangue periférico, com análise de 15 células,

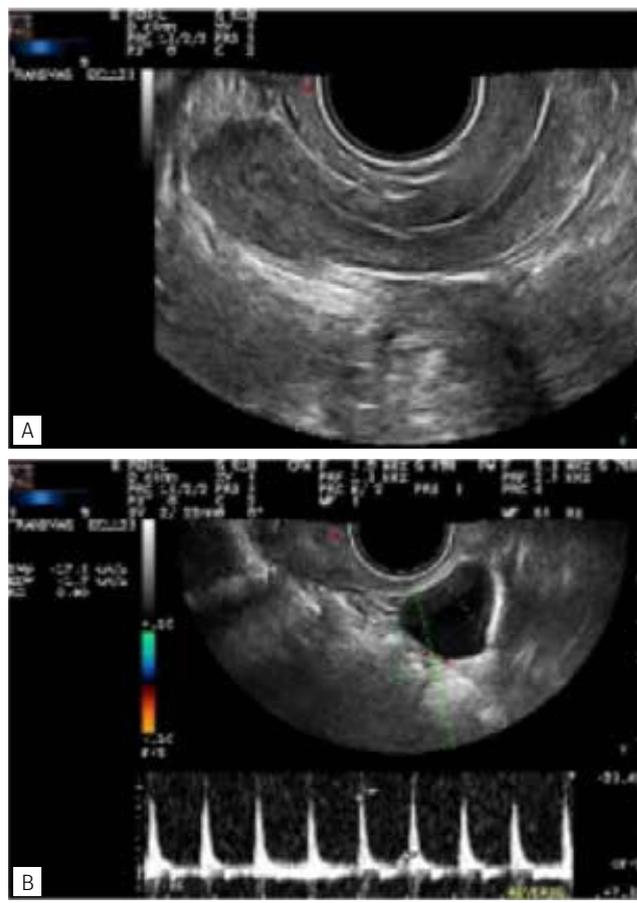


Figura 1. Ecografia pélvica transvaginal

revelou mosaicismos entre linhagem 45,X[1]/46,XY[14], sendo ampliado para 100 células para a confirmação diagnóstica. A densitometria óssea revelou redução da densidade mineral óssea, segundo parâmetros da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica: escore Z no colo femoral = -2,1 e no fêmur total = -2,2. Ultrassonografia do trato urinário, ecocardiograma e audiometria foram normais. Nesse cenário, planejou-se realizar gonadectomia laparoscópica profilática devido à presença do cromossomo Y. A paciente e seus familiares foram informados sobre o alto risco de neoplasia gonadal e deram consentimento para o procedimento. Foram abordadas também questões

relativas ao futuro reprodutivo da paciente. O exame anatomopatológico mostrou gonadoblastoma bilateral (Figura 2 A/B/C). A equipe oncológica não indicou tratamento complementar à cirurgia. Foi prescrita terapia hormonal de reposição com estrogênio cíclico e progesterona, e suplementação de cálcio associada à vitamina D, bem como foi incentivada atividade física. Atualmente, a paciente apresenta boa condição clínica e permanece em avaliação de rotina com as equipes de ginecologia e endocrinologia.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de TS deve ser considerado em qualquer mulher com baixa estatura e/ou atraso puberal ou qualquer conjunto dos seguintes achados clínicos: implantação baixa dos cabelos e orelhas, mandíbula pequena, baixa estatura com velocidade de crescimento inferior ao percentil 10 para a idade, alterações faciais (micrognatia, pregas epicânticas, ptose palpebral), pescoço curto e alado, tórax largo e em escudo, hipertelorismo mamilar, encurtamento do quarto metacarpiano, edema em mãos ou pés, *cubitus valgus*, hipoplasia das unhas, nevos pigmentados múltiplos, palato arqueado alto, anomalias cardíacas (especialmente coarctação de aorta ou hipoplasia esquerda do coração) e renais (rins em ferradura, duplicação uretral e agenesia unilateral do rim), e níveis elevados de FSH. A partir dessa suspeita clínica, o Colégio Americano de Genética Médica sugere a realização de um cariótipo-padrão de 30 células e a avaliação da presença do mosaicismos.^(10,11) Se negativo para mosaicismos, mas mediante forte suspeita, metáfases adicionais podem ser contadas ou o teste de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) pode ser realizado.^(10,12)

Os mosaicismos são determinados, principalmente, por quatro fatores: o tipo e o número de tecidos analisados, o número de células estudadas, a sensibilidade de técnicas aplicadas e a possibilidade de seleção, que pode resultar na eliminação de linhagens celulares ao longo do desenvolvimento. Embora um cariótipo de sangue periférico seja geralmente adequado, a presença de mosaicismos em baixa frequência pode não ser detectada pela técnica de citogenética clássica, pois esse tipo de análise requer um número grande de células. No entanto, a análise adicional de células de tecidos de diferentes origens embrionárias (linfócitos da mesoderme associada à análise de células do epitélio bucal da endoderme) permite uma definição mais precisa do diagnóstico citogenético. A aplicação de técnicas moleculares, como o FISH e a reação em cadeia da polimerase (PCR), melhora a detecção de linhagens celulares em baixa frequência e de possíveis alterações estruturais.⁽¹³⁾ A análise por FISH com sonda para o cromossomo X, por exemplo, evidenciou que 29% das 50 pacien-

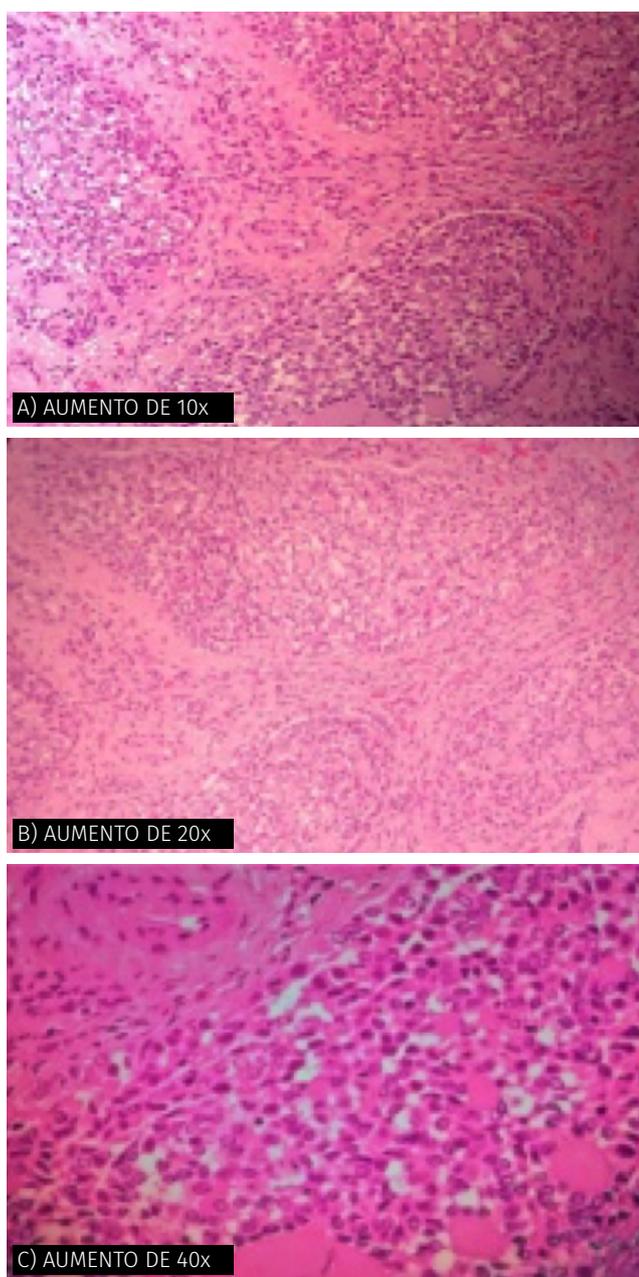


Figura 2. A/B/C. Fotomicrografia de gonadoblastoma

tes analisadas com monossomia pura detectada por cariótipo apresentavam, na verdade, mosaicos.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Estudos prévios tentaram correlacionar fenótipos e genótipos ao relatar mosaicismos mostrando riscos associados à disgenesia gonadal. Rosa *et al.*⁽¹⁷⁾ avaliaram 14 pacientes com mosaicismo 45,X/46,XY, sendo observados dois pacientes de fenótipo com genitália externa feminina, que usualmente se associa a gônadas em fita, bilateralmente. Esses indivíduos podem apresentar estigmas de Turner sem sinais de virilização, como observado com a paciente em questão, e podem clinicamente ser indistinguíveis da ST clássica. Acredita-se que esse achado possa ter relação com a predominância de linhagem de células 45,X.⁽¹⁷⁾ No entanto, estudo publicado, em 2016, por Miguel-Neto *et al.*,⁽¹⁸⁾ evidenciou que a correlação entre cariótipo e fenótipo não é suficientemente forte, e sugere que o estereótipo da ST descrito nos livros seja menos enfatizado, a fim de evitar atrasos no diagnóstico. No presente relato de caso, a proporção de células XY foi consideravelmente maior do que a de X. Os mosaicismos 45,X/46,XY com fenótipo feminino apresentam risco intermediário para o desenvolvimento de gonadoblastomas e disgerminomas (15% a 20%), podendo ser mais baixo em pacientes com gônadas em fita bilateralmente.^(19,20) Entretanto, a gonadectomia profilática bilateral, no momento do diagnóstico, é ainda recomendada a todas as pacientes, independentemente da apresentação fenotípica.⁽¹⁹⁾ No entanto, tem se discutido que, após os 30 anos, devido à pequena chance de desenvolver gonadoblastoma, talvez seja possível considerar a não realização de gonadectomia, assunto ainda controverso. No presente caso, o objetivo cirúrgico inicial foi puramente profilático; no entanto, a análise anatomopatológica detectou a presença de gonadoblastoma, bilateralmente.

O gonadoblastoma é uma neoplasia benigna composta por células germinativas e estromais. Foi descrito pela primeira vez em 1953.⁽²¹⁾ Geralmente, ocorre na segunda década de vida, e na maioria dos casos é unilateral, podendo ser bilateral em 7% a 10% deles.^(9,22,23) Embora seja um tumor benigno, em 60% dos casos pode se diferenciar em disgerminoma invasivo, assim como progredir para outras formas de tumores malignos de células germinativas, como teratomas, carcinoma embrionário, tumor de saco vitelínico e coriocarcinoma.⁽²²⁻²⁴⁾ Esse tumor está presente, principalmente, em mulheres com disgenesia gonadal pura ou mista e, segundo estudos, a grande maioria tem material do cromossomo Y em seu genoma. A associação de sequências cromossômicas Y com gônadas intra-abdominais vem sendo considerada como fator de risco para o desenvolvimento de gonadoblastoma. Sendo assim, o prognóstico dessas pacientes pode variar de acordo com o cariótipo. Portanto, o sequen-

ciamento do material genético tem sido incentivado, a fim de nortear a indicação de gonadectomia profilática precoce. O fato de que o gonadoblastoma tenha sido diagnosticado em idade precoce na paciente relatada, juntamente com seu bilateralismo, tornou altamente importante a realização de gonadectomia precoce. Atualmente, a investigação tumoral com marcadores de cromossomo Y é uma questão muito discutida.⁽²⁵⁾ Em geral, as sequências do gene *SRY* são usadas como referência, em vista de sua localização e seu papel importante na cascata de sinalização de eventos de determinação de sexo.^(22,26) Porém, novos marcadores vêm sendo estudados e incluídos nessa investigação. Segundo estudos atuais, o gonadoblastoma está associado ao *locus GBY* (gene gonadoblastoma Y), localizado na região pericentromérica do braço curto do cromossomo Y, que predispõe ao desenvolvimento do tumor.^(14,23,27) Alguns genes foram descritos nessa região, por exemplo, o gene *TSPY* (proteína específica para testículos *Yencoded*)⁽²⁵⁾ e o *OCT4* (do inglês, *octamer-binding transcription factor 4*), também conhecido como *OCT3* ou *POU5F1*, considerado um marcador de tumores de células germinativas. Portanto, existe uma recomendação de que seja feito um estudo molecular específico das gônadas para avaliar o risco real de desenvolvimento de tumores gonadais em pacientes com ST e sequências do cromossomo Y.

Seguimento das pacientes

Para as pacientes submetidas à gonadectomia na fase pré-puberal, é imperativa a reposição de esteroídes, a fim de promover o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários e prevenir a osteoporose.⁽²⁰⁾ A terapia com estrogênio pode ser iniciada entre 12 e 14 anos, a fim de iniciar o desenvolvimento sexual secundário. A dose de início é de 0,3 mg de estrogênios conjugados ou 0,5 mg de estradiol ao dia, com aumento progressivo da dose a cada seis meses, por período máximo de dois anos ou até que ocorra sangramento uterino. Após, indica-se iniciar esquema combinado: estrogênios conjugados 0,625 a 1,25 mg ou estradiol 1 a 2 mg ao dia associado a acetato de medroxiprogesterona 5 ou 200 mg de progesterona micronizada nos primeiros 14 dias de cada mês. Esse esquema combinado também é uma opção de tratamento para pacientes que realizaram gonadectomia após o desenvolvimento sexual secundário e deve ser mantido até, pelo menos, os 50 anos, idade média da menopausa. A reposição de vitamina D e cálcio, quando indicados, também faz parte do manejo terapêutico e prevenção da osteoporose. Todas as pacientes recém-diagnosticadas com ST precisam de uma avaliação inicial por um cardiologista.⁽¹²⁾ Além de patologias cardíacas, as pacientes possuem maior

risco de osteoporose, hipotireoidismo, diabetes e dislipidemia, sendo recomendado o controle laboratorial anual de glicemia, perfil hepático e lipídico e hormônios tireoidianos, bem como monitoramento frequente da pressão arterial, biometria a cada dois a três anos e exame de imagem a cada cinco a dez anos.⁽¹⁰⁾ Anomalias renais também são frequentes, sendo a mais comum a presença de rim em ferradura, malformação associada ao aumento de risco para hidronefrose. Devido a isso, a avaliação das vias urinárias no momento do diagnóstico, bem como seguimento ultrassonográfico periódico, também é indicada. A abordagem do paciente a respeito de sua sexualidade, identificação de gênero, capacidade reprodutiva e enquadramento social exige especial atenção e cuidado da equipe médica, preferencialmente com profissionais capacitados para orientação, tratamento e seguimento a longo prazo. Embora alguns pacientes com ST obtenham uma gravidez espontânea, a maioria é infértil. Várias técnicas de reprodução assistida estão disponíveis para alcançar a gravidez. No entanto, o risco observado de complicações maternas tanto na gestação espontânea quanto com o uso de técnicas de reprodução assistida, principalmente quando envolve oócitos doados, deve ser abordado amplamente com a paciente e a equipe médica.^(10,28-30) e muitas vezes contraindica uma gestação. Opções incluem o uso de útero de substituição. Caso a gestação (espontânea ou assistida) seja desejada, deve ser realizada uma avaliação cardíaca completa, incluindo ressonância magnética da aorta, pré-concepcional, e o acompanhamento com cardiologista deve ser mantido ao longo da gestação e puerpério.⁽¹²⁾

CONCLUSÃO

O presente relato de caso demonstra uma situação de disgenesia gonadal em que um mosaicismos 45X/46XY, com maior proporção de células XY, não resultou em virilização ou ambiguidade genital de paciente fenotipicamente feminina, mas em amenorreia primária e presença de estigmas turnerianos. Além disso, é interessante notar que houve o desenvolvimento, em idade precoce, de gonadoblastoma bilateral, o que tornou altamente importante a realização de gonadectomia. Devido a isso, a suspeição clínica de disgenesia gonadal diante de um quadro de amenorreia primária, juntamente com o diagnóstico e manejo precoces, foi fundamental para o sucesso desse caso. A descrição de mais casos semelhantes a esse pode contribuir para a associação entre a proporção de células XY no cariótipo e o desenvolvimento precoce de gonadoblastoma bilateral.

REFERÊNCIAS

- Santos V, Marçal M, Amaral D, Pina R, Lopes L, Fonseca G. [Turner syndrome. From child to adult... A multidisciplinary approach]. *Acta Med Port.* 2010;23(5):873-82. Portuguese.
- Jung MP. Síndrome de Turner revisitada: pesquisa bibliográfica e reconstituições narrativas [dissertação]. Rio de Janeiro, RJ: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
- Saenger P, Reiter EO. Premature adrenarche: a normal variant of puberty? *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(2):236-8. doi: 10.1210/jcem.74.2.1730802
- Guimarães MM, Guerra CT, Alves ST, Cunha MC, Marins LA, Barreto LF, et al. Intercorrências clínicas na síndrome de Turner. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(4):331-8. doi: 10.1590/S0004-27302001000400004
- Binder G, Koch A, Wajs E, Ranke MB. Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3532-6. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530595
- Saldarriaga Gil W, Ávila Sánchez F, Isaza de Lourido C. Síndrome de Turner con mosaicismos 45X/46XY: reporte de caso. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2011;76(1):47-51. doi: 10.4067/S0717-75262011000100010
- Tiro Hernández DR, Guerrero Bustos R. Síndrome de Turner cariotipo 46XY. *Rev Mex Med Reprod.* 2013;5(4):192-4.
- Schellhas HF. Malignant potential of the dysgenetic gonad. II. *Obstet Gynecol.* 1974;44(3):455-62.
- Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3199-202. doi: 10.1210/jcem.85.9.6800
- Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):10-25. doi: 10.1210/jc.2006-1374
- Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet.* 1977;29(1):94-7.
- Wiktor AE, Van Dyke DL. Detection of low level sex chromosome mosaicism in Ullrich-Turner syndrome patients. *Am J Med Genet A.* 2005;138A(3):259-61. doi: 10.1002/ajmg.a.30954
- Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet.* 1983;64(1):24-7. doi: 10.1007/bf00289473
- Kwon A, Hyun SE, Jung MK, Chae HW, Lee WJ, Kim TH, et al. Risk of gonadoblastoma development in patients with Turner syndrome with cryptic y chromosome material. *Horm Cancer.* 2017;8(3):166-73. doi: 10.1007/s12672-017-0291-8
- Chu C. Y-chromosome mosaicism in girls with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(1):17-8. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00645.x
- Nazarenko SA, Timoshevsky VA, Sukhanova NN. High frequency of tissue-specific mosaicism in Turner syndrome patients. *Clin Genet.* 1999;56(1):59-65. doi: 10.1034/j.1399-0004.1999.560108.x
- Rosa RF, D'Ecclesiis WF, Dibbi RP, Rosa RC, Trevisan P, Graziadio C, et al. 45,X/46,XY mosaicism: report on 14 patients from a Brazilian hospital. A retrospective study. *Sao Paulo Med J.* 2014;132(6):332-8. doi: 10.1590/1516-3180.2014.1326729
- Miguel-Neto J, Carvalho AB, Marques-de-Faria AP, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. New approach to phenotypic variability and karyotype-phenotype correlation in Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):475-9. doi: 10.1515/jpem-2015-0346
- Fukui S, Watanabe M, Yoshino K. 45,X mosaicism with Y chromosome presenting female phenotype. *J Pediatr Surg.* 2015;50(7):1220-3. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.03.056
- Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006;27(5):468-84. doi: 10.1210/er.2006-0005

21. Scully RE. Gonadoblastoma; a gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex-hormone production. *Cancer*. 1953;6(3):455-63. doi: 10.1002/1097-0142(195305)6:3<455::aid-cnrc2820060303>3.0.co;2-u
22. Bianco B, Lipay M, Guedes A, Oliveira K, Verreschi IT. SRY gene increases the risk of developing gonadoblastoma and/or nontumoral gonadal lesions in Turner syndrome. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(2):197-202. doi: 10.1097/PGP.0b013e318186a825
23. Gómez Llorente JL, Hernández IA, Muñoz Sánchez MD, de Cabo JM, Perales AB. Early presentation of bilateral gonadoblastoma in Turner syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(3):240-1. doi: 10.1097/MPH.0b013e31827e57c8
24. Vogel T, Schmidtke J. Structure and function of TSPY, the Y-chromosome gene coding for the "testis-specific protein". *Cytogenet Cell Genet*. 1998;80(1-4):209-13. doi: 10.1159/000014982
25. de Marqui AB, da Silva-Grecco RL, Balarin MA. [Prevalence of Y-chromosome sequences and gonadoblastoma in Turner syndrome]. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):114-21. doi: 10.1016/j.rpped.2015.06.007. Portuguese.
26. Lahiri DK, Nurnberger JI Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*. 1991;19(19):5444. doi: 10.1093/nar/19.19.5444
27. Sallai A, Sólyom J, Dobos M, Szabó J, Halász Z, Ságodi L, et al. Y-chromosome markers in Turner syndrome: screening of 130 patients. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(4):222-7. doi: 10.3275/6442
28. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril*. 2003;80(3):498-501. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00974-9
29. Chevalier N, Bstandig B, Galand-Portier M, Isnard V, Bongain A, Fénelon P. [Oocyte donation in patients with Turner syndrome: a high-risk pregnancy]. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(4):246-51. doi: 10.1016/j.ando.2008.12.003. French.
30. Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillén JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod*. 2006;21(3):829-32. doi: 10.1093/humrep/dei396

App da FEBRASGO



Um universo de informações,
NA PALMA DA SUA MÃO.

Baixe agora



febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetria

Conhece o projeto **ela** ?



www.feitoparaela.com.br

Febrasgo presente em todos os canais de comunicação em prol da saúde da mulher.