

# Feminina<sup>®</sup>

Publicação oficial da Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Volume 51, Número 1, 2023

## Predição e prevenção da pré-eclâmpsia

**ÉTICA EM  
GINECOLOGIA E  
OBSTETRÍCIA**

A responsabilidade do  
médico-residente

# FEBRASGO POSITION STATEMENT

Mantendo o compromisso com a promoção da educação e atualização médica continuada em Ginecologia e Obstetrícia, a Febrasgo produz o Position Statement. Manuscritos com conteúdos baseados em evidências científicas sobre a temática proposta e resultados que contribuem para a prática clínica.

## O Febrasgo Position Statement documenta o estado atual da área de Ginecologia e Obstetrícia na



Pesquisa e  
Extensão

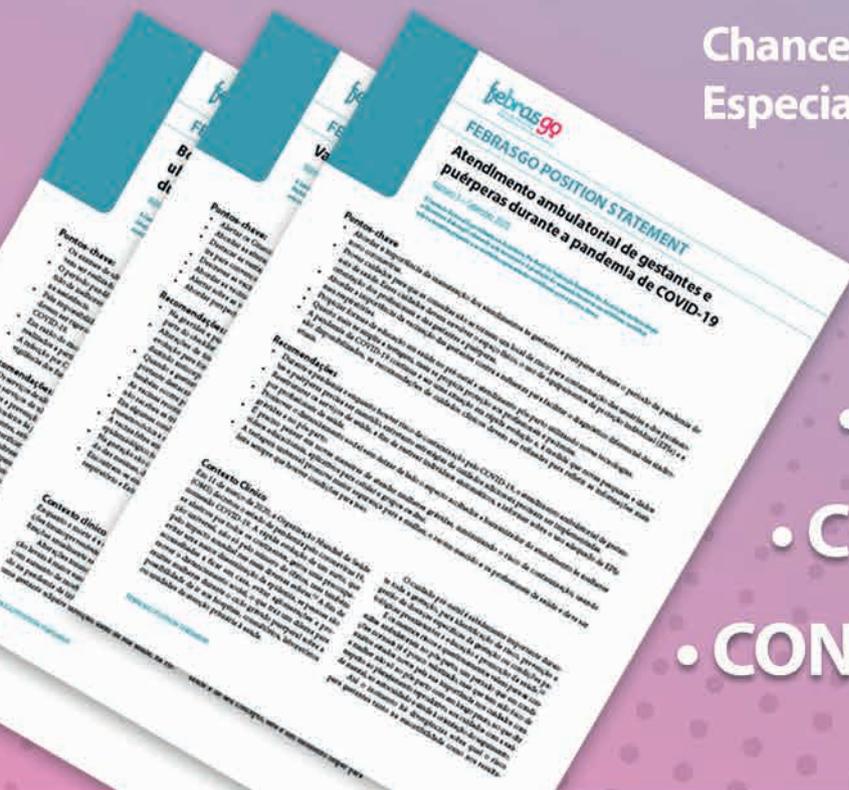


Prática  
Assistencial



Educação

Chancelado pelas Comissões Nacionais Especializadas da Febrasgo



- PONTOS CHAVES
- RECOMENDAÇÕES
- CONTEXTO CLÍNICO
- CONSIDERAÇÕES FINAIS

## DIRETORIA

### PRESIDENTE

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

### DIRETOR ADMINISTRATIVO

Sérgio Podgaec (SP)

### DIRETOR CIENTÍFICO

César Eduardo Fernandes (SP)

### DIRETOR FINANCEIRO

Olímpio B. de Moraes Filho (PE)

### DIRETORA DE DEFESA E VALORIZAÇÃO PROFISSIONAL

Maria Celeste Osório Wender (RS)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO CENTRO-OESTE

Marta Franco Finotti (GO)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO NORDESTE

Carlos Augusto Pires C. Lino (BA)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO NORTE

Ricardo de Almeida Quinteiros (PA)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO SUDESTE

Marcelo Zugaib (SP)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO SUL

Jan Pawel Andrade Pachnicki (PR)

## 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: 22793-081 – Rio de Janeiro, RJ  
Telefone: (21) 2487-6336  
Fax: (21) 2429-5133

### EDITORIAL

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

### PUBLICIDADE

Tatiana Mota  
gerencia@Febrasgo.org.br

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

## CORPO EDITORIAL

### EDITORES

Marcos Felipe Silva de Sá

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 Obstetria) e é distribuída gratuitamente aos seus sócios. É um periódico editado pela Febrasgo, *Open Access*, indexado 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.



A revista *Femina* é uma publicação de acesso livre CC-BY (Creative Commons), a qual permite a citação e a reprodução de seus conteúdos, porém protegida por direitos autorais. É permitido citar e reproduzir seu conteúdo desde que sejam dados os devidos créditos ao(s) autor(es), na maneira especificada por ele(s) em seu(s) artigo(s).

Produzida por: **Modo Comunicação**. *Editor*: Maurício Domingues; *Jornalista*: Letícia Martins (MTB: 52.306); *Revisora*: Glair Picolo Coimbra. *Correspondência*: Rua Leite Ferraz, 75, Vila Mariana, 04117-120. E-mail: contato@modo.art.br

## CONSELHO EDITORIAL

Agnaldo Lopes da Silva Filho  
Alberto Carlos Moreno Zaconeta  
Alex Sandro Rolland de Souza  
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 Cordoli  
Eduardo de Souza  
Fernanda Campos da Silva  
Fernando Maia Peixoto Filho  
Gabriel Ozanan  
Garibalde Mortoza Junior  
Geraldo Duarte  
Gustavo Salata Romão

Hélio de Lima Ferreira  
Fernandes Costa  
Hélio Sebastião Amâncio  
de Camargo Júnior  
Jesus Paula Carvalho  
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 Gebrim  
Marcelo Zugaib  
Marco Aurélio Albernaz  
Marco Aurelio Pinho de Oliveira  
Marcos Felipe Silva de Sá  
Maria Celeste Osório 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 Dutra Leão  
Paulo Roberto Nassar de Carvalho  
Regina Amélia Lopes  
Pessoa de Aguiar  
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

**F**emina inicia 2023 publicando um volume cativante. Na matéria de capa, a posição da Febrasgo acerca da predição e da prevenção da pré-eclâmpsia é declarada em texto excepcional redigido pela Comissão Nacional Especializada em Ultrassonografia da Febrasgo. Três provocativos pontos-chave deixam clara a limitação do obstetra na predição da doença. Faltam ainda biomarcadores com razões de chance robustas! É um desafio para os obstetras no olhar para as células placentárias e endoteliais! No entanto, as cinco recomendações do texto dão suporte ao clínico, tanto para a triagem como para a proteção da gestante. A entrevista da jornalista Letícia, com cinco especialistas na doença, de diferentes regiões do país, dá o tom para a prevenção das mortes maternas. Olhar para a gestante e “conversar” com o feto hoje é possível! É encargo de todos pré-natalistas! Em artigo de opinião, este editor e seu grupo reconhecem que pouco se sabe sobre o consumo dos folículos ovarianos nos diferentes momentos da vida da mulher. É certo que eles diminuem em número com a idade. Nesse contexto, os autores admitem também ser um desafio para a mulher e seu médico a definição do momento adequado para o congelamento de óvulos para eventual gravidez no futuro. Qual o melhor instrumento para sua indicação? Idade? Elevação nos níveis dos hormônios antimüllerianos ou folículo estimulante? Presença de endometriose? Cirurgias ovarianas prévias? O debate continua atual.

A jornalista Letícia, em entrevista com a presidente da Associação de Ginecologistas e Obstetras do Paraná, descortina o cenário da mortalidade materna no país. O Prof. Jan Pachnicki, da Universidade Federal do Paraná, traz texto com análise detalhada sobre a responsabilidade ética do residente em ginecologia e obstetrícia. No artigo, o autor resume também os dez mandamentos propostos pelo Prof. Irary Moraes aos residentes. Embora o residente moderno rejeite qualquer tipo de “mandamento”, a leitura deve ser obrigatória para todos eles. A Comissão Nacional de Defesa e Valorização Profissional da Febrasgo detalha a atualização da Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal do Ministério da Saúde publicada em 2017. Tem foco na segurança materno-fetal.

Abrindo o Caderno Científico deste volume, o acesso ao serviço de saúde público, em um período de três anos, no centro de referência de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) do Hospital São Paulo, é examinado por seus especialistas. O maior acesso foi por encaminhamento médico, seguido pela página do Facebook da Associação Especializada em NTG e, só depois, pela Central de Regulação do Estado de São Paulo. O grupo é crítico e aponta a falta de preparo médico nos atendimentos realizados fora do Centro. Nesse caderno, os obstetras são premiados por revisão agradável e bem ilustrada acerca da perfusão arterial reversa gemelar. Fundamentados também em caso próprio, os autores de Blumenau (SC) revisam as condutas possíveis para o diagnóstico e manejo adequados. Desfechos materno-fetais em gestantes com COVID-19 foram motivo de revisão narrativa redigida por professores de Viçosa (MG). Nos 14 estudos examinados, os autores deixam claro que pode ocorrer agravamento se a virose for associada a outras doenças de base, com maiores taxas de prematuridade. Revisão narrativa examinando o papel dos progestagênicos e da progesterona micronizada na perda fetal de repetição encerra este volume de *Femina*. Apesar da revisão extensa, os autores de Minas Gerais concluem que o uso desses esteroides tem efeito limitado sobre o desfecho das gestações. Apesar dessa conclusão, a leitura é relevante para a escolha do progestagênio e a individualização dos casos.

Os diretores da Febrasgo e os editores de *Femina* agradecem aos colaboradores de 2022 e convidam todos para, juntos, abraçarem 2023 com otimismo e muito trabalho. Boa leitura!

**Sebastião Freitas de Medeiros**

EDITOR

# SUMÁRIO

**6** Capa

## Predição e prevenção da pré-eclâmpsia

**14** Entrevista

## Não há justificativa para a alta taxa de mortalidade por pré-eclâmpsia

**20** Opinião dos Especialistas

## **Dinâmica do consumo dos folículos ovarianos ao longo da vida – Importância clínica para o ginecologista**

**23** Federada

**Sogipa**

## **Mortalidade materna**

**26** Residência Médica

## **Ética em Ginecologia e Obstetrícia: a responsabilidade do médico-residente**



**30** Defesa e Valorização Profissional

## **Nova Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal do Ministério da Saúde**

**33** Caderno Científico

**ARTIGO ORIGINAL**

## **Acesso a um serviço de saúde público especializado: experiência no centro de referência de doença trofoblástica gestacional do Hospital São Paulo**

**ARTIGOS DE REVISÃO**

## **Perfusão arterial reversa gemelar: revisão da literatura**

## **Mortalidade fetal em gestantes com COVID-19 e outros desfechos materno-fetais: uma revisão integrativa da literatura**

## **Perda gestacional de repetição e o papel dos progestagênios: evidências atuais**



# Predição e prevenção da pré-eclâmpsia

**Número 1 – Janeiro 2023**

A Comissão Nacional Especializada em Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

## PONTOS-CHAVE

- A pré-eclâmpsia (PE) é importante causa de mortalidade materna e perinatal no mundo, respondendo por 10% a 15% das mortes maternas diretas, com 99% dessas mortes ocorrendo nos países de menor renda.
- A PE é definida como pressão arterial sistólica de  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica de  $\geq 90$  mmHg em pelo menos duas ocasiões, medidas com quatro horas de intervalo em mulheres previamente normotensas, e é acompanhada por uma ou mais das seguintes condições de início recente após 20 semanas de gestação: (1) proteinúria, (2) evidência de outra disfunção orgânica materna ou (3) disfunção uteroplacentária.
- A PE é classificada em: (1) PE precoce (parto  $< 34+0$  semanas de gestação); (2) PE pré-termo (parto  $< 37+0$  semanas de gestação); (3) PE de início tardio (parto  $\geq 34+0$  semanas de gestação); (4) PE a termo (parto  $\geq 37+0$  semanas de gestação).
- No Brasil, a incidência de PE varia de 1,5% a 7%, a de PE pré-termo é de 2% e a de eclâmpsia é de 0,6%. No entanto, é provável que essas estatísticas estejam subestimadas e que variem de acordo com a região estudada.
- As estratégias de rastreamento para PE variam segundo os parâmetros empregados, o risco pré-teste, a estratificação do resultado e a idade gestacional em que o rastreamento é realizado. Contudo, há um consenso na literatura de que nenhum teste de triagem por parâmetro único demonstrou ajustar o risco materno preexistente de PE com especificidade e sensibilidade suficientes para o uso clínico.

## RECOMENDAÇÕES

- Recomenda-se o rastreamento de todas as gestantes para identificar aquelas com risco aumentado de PE para que possam receber as medidas preventivas e maior vigilância materno-fetal durante a gestação.
- As melhores estratégias para o rastreio da PE envolvem vários parâmetros em combinação a partir de um algoritmo de cálculo de risco. A decisão sobre quais parâmetros maternos e fetais devem ser incluídos depende da disponibilidade de recursos nos diferentes cenários.
- A melhor estratégia de cálculo de risco para a PE usa a combinação de fatores maternos, pressão arterial média, índice de pulsatilidade média das artérias uterinas, proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A) ou fator de crescimento placentário (PIGF) no soro materno entre 11 e 14 semanas, usando o modelo de risco concorrente desenvolvido pela *Fetal Medicine Foundation*.
- A partir de um corte de risco de 1 em 100 para PE, a taxa de rastreio positivo foi de 10%, e as taxas de detecção de PE pré-termo e a termo ficaram em aproximadamente 69% e 40%, respectivamente. Dessa forma, essas pacientes devem ser classificadas como de alto risco para PE.
- Pacientes com alto risco para PE, ou seja, risco  $\geq 1:100$  entre 11-14 semanas, devem iniciar o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em dose  $\geq 100$  mg, idealmente de 150 mg. O uso deve ser iniciado antes de 16 semanas e mantido até 36 semanas.

## CONTEXTO CLÍNICO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma importante causa de mortalidade materna e perinatal no mundo todo, sendo responsável por 10% a 15% das mortes maternas diretas. Contudo, 99% dessas mortes acontecem nos países de menor renda.<sup>(1)</sup> Uma revisão sistemática de Abalos *et al.*, em 2013,<sup>(2)</sup> demonstrou incidência variando de 1,2% a 4,2% para PE e de 0,1% a 2,7% para eclâmpsia; as taxas mais elevadas foram identificadas em regiões de menor desenvolvimento socioeconômico. No Brasil, a incidência de PE varia de 1,5% a 7%,<sup>(2,3)</sup> a de PE pré-termo é de 2%<sup>(3)</sup> e a de eclâmpsia é de 0,6%.<sup>(2)</sup> No entanto, é provável que essas estatísticas estejam subestimadas e que ainda variem de acordo com a região estudada.

A patogênese da PE permanece desconhecida, e a teoria mais aceita sugere um processo em dois estágios. No primeiro estágio, haveria a invasão superficial do trofoblasto resultando em remodelamento inadequado das artérias espiraladas, o que levaria ao segundo estágio, que envolve a resposta materna à disfunção endotelial e desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos, resultando nas características clínicas dessa condição.<sup>(4-6)</sup> Embora a placenta desempenhe um papel essencial no desenvolvimento da PE, evidências sugerem que o sistema cardiovascular materno contribui significativamente para o distúrbio.<sup>(7)</sup>

De acordo com a *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), a PE é definida como pressão arterial sistólica de  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica de  $\geq 90$  mmHg em pelo menos duas ocasiões, medidas com quatro horas de intervalo em mulheres previamente normotensas, e é acompanhada por uma ou mais das seguintes condições de início recente após 20 semanas de gestação: (1) proteinúria, (2) evidência de outra disfunção orgânica materna ou (3) disfunção uteroplacentária. No que se refere à classificação, a PE ainda pode ser subclassificada em: (1) PE precoce (com parto  $< 34+0$  semanas de gestação); (2) PE pré-termo (com parto  $< 37+0$  semanas de gestação); (3) PE de início tardio (com parto  $\geq 34+0$  semanas de gestação); (4) PE a termo (com parto  $\geq 37+0$  semanas de gestação).<sup>(8)</sup> A capacidade dos testes de rastreio e a conduta e a mortalidade materna e perinatal vão variar segundo essa classificação. É importante identificar mulheres com risco aumentado de PE para que possam receber medidas preventivas e maior vigilância materna e fetal durante a gestação.<sup>(6)</sup>

## QUAIS SÃO OS PARÂMETROS E AS ESTRATÉGIAS PARA A PREDIÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPسيا?

As estratégias de rastreamento para PE descritas na literatura variam segundo os parâmetros empregados, o risco pré-teste, a estratificação do resultado e a idade gestacional em que o rastreamento é realizado.

Contudo, há um consenso na literatura de que nenhum teste de triagem por parâmetro único demonstrou ajustar o risco materno preexistente de PE com especificidade e sensibilidade suficientes para o uso clínico. Dessa forma, assim como na triagem de aneuploidias, as melhores estratégias de rastreio para PE envolvem vários parâmetros em combinação.<sup>(9)</sup> A seguir, descreveremos os principais fatores utilizados nesses algoritmos isoladamente e em associação.

## CARACTERÍSTICAS MATERNAS

O uso de informações dos antecedentes patológicos maternos e do histórico gestacional na avaliação para o risco de PE apresenta desempenho razoável. Contudo, ainda é proposto em algumas diretrizes nacionais. As diretrizes para rastreio da PE do *Institute for Health Care and Clinical Excellence* (NICE) foram investigadas em um estudo prospectivo,<sup>(10)</sup> sendo descrita a possibilidade de uma taxa de detecção de 90% para PE pré-termo e de 89% para a doença a termo, às custas de uma taxa de falso-positivos de 64,1%. Os autores demonstram que esses mesmos fatores, quando combinados em um algoritmo derivado da análise multivariada, produzem uma taxa de detecção de 37% para a PE de início precoce e de 28,9% para a PE de início tardio, para uma taxa de falso-positivos de 5%. As limitações do uso de fatores maternos isolados para prever PE em primigestas foram bem ilustradas pelo estudo prospectivo multicêntrico SCOPE, no qual foi desenvolvido um algoritmo que detectou 37% de PE para uma taxa de 10% de falso-positivos e 61% para uma taxa de 25% de falso-positivos.<sup>(11)</sup>

## BIOMARCADORES

Uma ampla gama de biomarcadores potenciais para PE foi identificada na circulação materna, refletindo a complexa patogênese dessa condição.<sup>(12)</sup> No entanto, nenhum biomarcador demonstrou valor preditivo suficiente para ser de utilidade clínica se utilizado isoladamente.<sup>(13)</sup> Em vez disso, eles parecem ser mais valiosos em combinação com outros parâmetros.

## PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA

A pressão arterial média (PAM) é calculada dividindo a soma da pressão arterial sistólica com o dobro da pressão arterial diastólica dividida por três. Estudo prospectivo com 5.590 mulheres com gestações únicas identificou que uma combinação de fatores de risco maternos e PAM medida entre 11 e 14 semanas de gestação foi mais preditiva de PE do que seu uso isoladamente.<sup>(14)</sup> Nesse estudo, a combinação de história materna e PAM identificou 62,5% dos casos de PE com falso-positivo de 10%. A combinação entre esses dois fatores é atualmente a base de praticamente todas as estratégias de rastreio de PE.

## DOPPLERVELOCIMETRIA DAS ARTÉRIAS UTERINAS

A placentação anormal que caracteriza a PE está associada a um aumento da resistência na circulação uteroplacentária. A partir dessa premissa, a análise da dopplerverlocimetria das artérias uterinas na avaliação de risco para PE tem sido extensivamente estudada, inicialmente no segundo trimestre e posteriormente no início da gravidez. A evidência à dopplerverlocimetria dessa resistência inclui uma avaliação qualitativa e quantitativa do fluxo. Na avaliação qualitativa, observa-se uma incisura protodiastólica na onda de velocidade de fluxo. A avaliação quantitativa demonstra o aumento no índice de pulsatilidade (IP) desse vaso.<sup>(15)</sup> Os algoritmos de cálculo de risco atuais se utilizam preferencialmente da avaliação quantitativa em virtude de o valor do IP ser uma variável contínua, medida de forma objetiva.<sup>(16)</sup>

A capacidade de predição de PE utilizando a dopplerverlocimetria das artérias uterinas é bem limitada, e o desempenho desse parâmetro é melhor no segundo trimestre e na identificação de PE de início precoce. A sensibilidade do Doppler da artéria uterina no primeiro trimestre na predição de PE foi de 26% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 24-29) e a especificidade foi de 91% (IC de 95%: 91-91), em metanálise envolvendo 11 estudos.<sup>(17)</sup> Estudos têm sugerido que o Doppler da artéria uterina pode ser mais preditivo se realizado de forma sequencial no primeiro e no segundo trimestre.<sup>(18)</sup> No entanto, tal abordagem impediria o início oportuna-mente precoce da profilaxia.

## MARCADORES BIOQUÍMICOS

Diversos marcadores bioquímicos foram descritos na predição de PE, mas apenas dois (fator de crescimento placentário [PIGF] e proteína plasmática A associada à gravidez [PAPP-A]) demonstraram algum poder discriminatório e têm sido utilizados. O PIGF é uma glicoproteína dimerica glicosilada secretada pelas células trofoblásticas e faz parte da família do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) angiogênico. Esse biomarcador isolado tem uma taxa de detecção de 55% e 33% para a identificação de PE de início precoce e tardio, respectivamente, com taxa de falso-positivos de 10%.<sup>(19)</sup> A PAPP-A é uma proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina da metaloproteinase secretada pelo sincitiotrofoblasto que desempenha um papel importante no crescimento e desenvolvimento placentário. A concentração materna de PAPP-A inferior ao percentil 5 está associada ao risco de desenvolver PE, apresentando taxa de detecção de 16%, com taxa de falso-positivos de 8%.<sup>(20)</sup>

## TESTES MULTIPARAMÉTRICOS

Uma revisão sistemática avaliando modelos de rastreio da PE indicou que, entre os 16 modelos que foram validados em quatro estudos, apenas cinco (quatro modelos

de primeiro trimestre e um modelo do segundo trimestre) foram considerados com características discriminatórias aceitáveis do ponto de vista estatístico.<sup>(21)</sup> Usando um algoritmo a partir de regressão logística multivariada, uma combinação de fatores maternos, PAM, IP da artéria uterina, PAPP-A e PIGF, no soro materno entre 11 e 13 semanas de gestação, permitiu a detecção das taxas de 93% e 36% para a predição de PE de início precoce e tardio, respectivamente, com falso-positivos de 5%.<sup>(22,23)</sup> O maior estudo até hoje sobre o desenvolvimento do teste combinado do primeiro trimestre usando o risco concorrente modelo foi relatado por Tan *et al.*<sup>(24)</sup> Nesse estudo, a partir de um corte de risco de 1 em 100 para PE em mulheres brancas, a taxa de rastreio positivo foi de 10% e as taxas de detecção de PE pré-termo e a termo foram de 69% e 40%, respectivamente.

## VALIDAÇÃO DOS MODELOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

Os modelos de predição da *Fetal Medicine Foundation* (FMF) foram prospectivamente avaliados em vários países, com resultados semelhantes, inclusive no Brasil,<sup>(25)</sup> sendo recentemente chancelados pela *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) no rastreio da PE.<sup>(26)</sup> Estudo realizado no Brasil utilizando o modelo da FMF a partir das características maternas e da PAM demonstrou uma taxa de detecção de 67% dos casos de PE pré-termo, com taxa de falso-positivos de 10%, valor preditivo positivo de 17% e valor preditivo negativo de 99%.<sup>(3)</sup> É importante que o rastreio seja realizado universalmente, utilizando sempre um modelo de cálculo de risco, mas os parâmetros utilizados vão depender da disponibilidade em cada serviço.

## PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPSIA

### Quais intervenções reduzem o risco de pré-eclâmpsia?

- **Ácido acetilsalicílico (AAS):** O *Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention* (ASPREE) foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que identificou pacientes com alto risco de PE em 11-14 semanas de gestação, usando o teste de triagem combinado da FMF; em seguida, comparou-se AAS (150 mg por dia na hora de dormir) com placebo naquelas definidas como de alto risco, de 11-14 semanas até 36 semanas de gestação. Esse estudo de referência mostrou uma redução significativa de 62% para PE pré-termo. Não houve redução na incidência de PE a termo, mas isso pode ser devido a um atraso no início da doença, resultando em um desvio da distribuição para a direita.<sup>(27)</sup>
- **Exercício físico:** Exercícios de intensidade moderada (suficientes para aumentar a frequência

cardíaca e permitir falar, mas não cantar), quando realizados por pelo menos 140 minutos por semana, podem reduzir o risco de PE. Revisão sistemática envolvendo 3.322 mulheres mostrou que o exercício reduziu o risco de PE em 41% delas, sem efeitos fetais adversos.<sup>(28)</sup>

- Indução do parto: Estudo investigando 6.106 mulheres nulíparas de baixo risco mostrou que a indução do parto entre 39 e 39 semanas e 4 dias de gestação reduziu os riscos de hipertensão gestacional e de PE, quando comparada à conduta expectante.<sup>(29)</sup>
- Heparina de baixo peso molecular (HBPM): Não há recomendação para o uso de HBPM na prevenção de PE.<sup>(30,31)</sup> Somente a *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada* (SOGC) discute a heparina como opção em mulheres com histórico de complicações placentárias.<sup>(32)</sup> A indicação de HBPM deve ser restrita a mulheres com outras comorbidades que necessitem de anticoagulação na gravidez, como a síndrome antifosfolípide. No entanto, um possível efeito benéfico da combinação de baixas doses de AAS e HBPM na prevenção da PE nesse grupo de alto risco não está claro.<sup>(33)</sup>
- Suplementação de cálcio: A evidência para a suplementação geral de cálcio para todas as mulheres na prevenção de distúrbios hipertensivos é conflitante. Em uma metanálise de 2014, uma suplementação diária de cálcio  $\geq 1$  g na segunda metade da gravidez mostrou redução significativa de 55% para PE, principalmente para mulheres sob dieta de baixa ingestão (13 ensaios, 15.730 mulheres; risco relativo [RR]: 0,45; IC de 95%: 0,31-0,65; I<sup>2</sup> = 70%).<sup>(34)</sup>

### Quando o AAS é indicado para a prevenção da pré-eclâmpsia?

Usando o algoritmo de triagem combinado da FMF, o estudo ASPRE propôs um corte de risco de 1:100 para definir o grupo de alto risco, o que levou a uma taxa de detecção de 77% para uma taxa de rastreio positivo de 11%.<sup>(27)</sup>

### O uso de AAS é seguro na gravidez?

O uso de AAS durante a gravidez parece seguro tanto para a mãe quanto para o feto. O tratamento com AAS não mostrou aumento do risco de malformações congênitas e não teve nenhum efeito negativo no desenvolvimento fetal, nem nas complicações hemorrágicas no período neonatal.<sup>(35-37)</sup> Apesar dos efeitos colaterais, como sangramento vaginal de pequena monta e sintomas gastrointestinais, que ocorrem em aproximadamente 10%, não há evidência de aumento do risco de sangramento materno maior ou associação com descolamento prematuro da placenta.<sup>(27)</sup> Preocupações com o fechamento prematuro do ducto arterial fetal

nunca foram confirmadas. No entanto, há falta de dados sobre possíveis efeitos colaterais e resultados a longo prazo quando o AAS é prescrito em larga escala para pacientes de baixo risco.<sup>(27)</sup>

### Quando iniciar o AAS para as pacientes de alto risco para pré-eclâmpsia?

A maioria dos ensaios usando AAS para prevenir complicações placentárias iniciou o tratamento em 12 semanas de gestação ou após esse período. Há agora evidências convincentes de que a redução mais forte da PE prematura é alcançada com o início da terapia antes de 16 semanas de gestação.<sup>(38)</sup> No entanto, a incidência de PE ainda pode ser influenciada positivamente quando o AAS é iniciado apenas após 16 semanas de gestação e, dado o seu perfil de segurança, mulheres de alto risco que se apresentam ao pré-natal após 16 semanas de gestação ainda podem se beneficiar da profilaxia. É importante notar que esse aspecto tem sido discutido de forma controversa na literatura, e o efeito profilático máximo parece ocorrer quando o AAS é iniciado precocemente.<sup>(39)</sup>

### Qual é a dose ideal de AAS para prevenir pré-eclâmpsia?

As doses diárias de AAS mais comumente avaliadas variam entre 60 e 162 mg. No entanto, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a dose ideal é  $\geq 100$  mg por dia.<sup>(38,40)</sup> Parece também que existe um claro efeito dose-dependente. Em um estudo publicado por Caron *et al.*,<sup>(41)</sup> na dosagem diária de 81 mg, 121 mg e 162 mg, 30%, 10% e 5% dos indivíduos foram classificados como não respondedores, respectivamente. Portanto, doses abaixo de 100 mg devem ser evitadas,<sup>(27)</sup> embora comparações diretas de diferentes regimes de dose em estudos randomizados não estejam disponíveis. No Brasil, o AAS na dose de 100 mg é amplamente disponível e de baixo custo, sendo assim, uma opção interessante é o uso de um comprimido e meio de AAS na prevenção da PE em nosso meio. É importante ressaltar a necessidade de descarte da porção residual do comprimido, pois seu uso no dia seguinte não possui respaldo na literatura.

### Quando as pacientes devem parar de tomar AAS?

A maioria dos ensaios clínicos randomizados e metanálises não encontrou um aumento significativo nas complicações hemorrágicas maiores e, na ausência de outros anticoagulantes, o bloqueio do neuroeixo não é contra-indicado.<sup>(27,42)</sup> O estudo ASPRE interrompeu o uso do AAS com 36 semanas de gestação, mas o tratamento até o parto é considerado seguro. Não há estudos avaliando se a interrupção da profilaxia em idade gestacional mais precoce teria eficácia semelhante.

## O que fazer com pacientes de alto risco para pré-eclâmpsia que relatam alergia conhecida ao AAS?

Em pacientes com reação alérgica urticariforme conhecida ao AAS ou outras contra-indicações, como distúrbios hemorrágicos ou asma grave, o AAS não deve ser usado. Pacientes com alto risco para a PE que não podem tomar AAS podem se beneficiar da suplementação de cálcio ou HBPM em casos específicos, e essas intervenções devem ser consideradas caso a caso após aconselhamento adequado e avaliação de riscos e benefícios.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A PE é uma condição que resulta em alta morbimortalidade materna e perinatal em todo o mundo, impactando de forma mais grave os países em desenvolvimento como o Brasil. Considerando a disponibilidade de ferramentas eficientes de rastreamento precoce e de profilaxia de baixo custo, recomendamos: (1) rastreamento universal da PE no primeiro trimestre a partir de um modelo de cálculo de risco; (2) uso do AAS em dose  $\geq 100$  mg para a profilaxia de PE nas pacientes com rastreamento de alto risco.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
- Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005
- Rocha RS, Alves JA, Moura SB, Araujo Júnior E, Martins WP, Vasconcelos CT, et al. Comparison of three algorithms for prediction preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2017;10:113-7. doi: 10.1016/j.preghy.2017.07.146
- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005;308(5728):1592-4. doi: 10.1126/science.1111726
- Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466-80. doi: 10.1038/nrneph.2014.102
- Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1817-32. doi: 10.1056/NEJMra2109523
- Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):714-7. doi: 10.1002/uog.19081
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
- Cuckle HS. First trimester pre-eclampsia screening: why delay implementation? *BJOG.* 2018;125(4):450. doi: 10.1111/1471-0528.15021
- Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Tokunaka M, et al. Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):650.e1-16. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.041
- North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, Stewart AW, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ.* 2011;342:d1875. doi: 10.1136/bmj.d1875
- Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dällenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S, et al. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:70. doi: 10.1186/1477-7827-7-70
- Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010;30(4):293-308. doi: 10.1002/pd.2475
- Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2008;51:1027-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104646
- Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet.* 1983;1(8326 Pt 1):675-7. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91970-0
- Lees C. First-trimester screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction: a test seeking both a treatment and an optimal timing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:647-9. doi: 10.1002/uog.7686
- Velauthar L, Zamora J, Aquilina J, Khan KS, Thangaratnam S. Prediction of pre-eclampsia using first trimester uterine artery Doppler: a meta analysis of 43 122 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(Suppl 1):49.
- Napolitano R, Melchiorre K, Arcangeli T, Dias T, Bhide A, Thilaganathan B. Screening for pre-eclampsia by using changes in uterine artery Doppler indices with advancing gestation. *Prenat Diagn.* 2012;32(2):180-4. doi: 10.1002/pd.2930
- Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732-9. doi: 10.1002/uog.624
- Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37(3):253-65. doi: 10.1002/pd.5001
- Oliveira N, Magder LS, Blitzer mg, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):279-85. doi: 10.1002/uog.13435
- Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11e13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010;30(3):216-23. doi: 10.1002/pd.2440
- Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53(5):812-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977
- Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-95. doi: 10.1002/uog.19112
- Lobo GA, Nowak PM, Panigassi AP, Lima AI, Araujo Júnior E, Nardozza LM, et al. Validation of Fetal Medicine Foundation algorithm for prediction of pre-eclampsia in the first trimester in an unselected Brazilian population. *J Matern Fetal Neonat Med.* 2019;32(2):286-92. doi: 10.1080/14767058.2017.1378332
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1:1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802

27. Rolnik D, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-22. doi: 10.1056/NEJMoa1704559
28. Davenport MH, Ruchat SM, Poitras VJ, Jaramillo Garcia A, Gray CE, Barrowman N, et al. Prenatal exercise for the prevention of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(21):1367-75. doi: 10.1136/bjsports-2018-099355
29. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita AT, Silver RM, Mallett G, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med.* 2018;379(6):513-23. doi: 10.1056/NEJMoa1800566
30. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
31. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;341:c2207. doi: 10.1136/bmj.c2207
32. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(5):416-41. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30588-0
33. Ruffatti A, Favaro M, Calligaro A, Zambon A, Del Ross T. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(4):347-58. doi: 10.1080/1744666X.2019.1565995
34. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6):CD001059. doi: 10.1002/14651858.CD001059.pub4
35. Beaufils M, Donsimoni R, Uzan S, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet.* 1985;325(8433):840-2. doi: 10.1016/s0140-6736(85)92207-x
36. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402-14. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a
37. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet.* 1994;343(8898):619-29. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92633-6
38. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287-293.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561
39. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks’ gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):121-28.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016
40. Panagodage S, Yong HE, Da Silva Costa F, Borg AJ, Kalionis B, Brennecke SP, et al. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol.* 2016;186(12):3217-24. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.08.010
41. Caron N, Rivard GE, Michon N, Morin F, Pilon D, Moutquin JM, et al. Low-dose ASA response using the PFA-100 in women with high-risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(11):1022-7. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34346-8
42. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369(9575):1791-8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0

---

#### Como citar:

Peixoto-Filho FM, Costa FS, Kobayashi S, El Beitune P, Garrido AG, Carmo AV, et al. Predição e prevenção da pré-eclâmpsia. *Femina.* 2023;51(1):6-13.

\*Este artigo é a versão em língua portuguesa do trabalho “Prediction and prevention of preeclampsia”, publicado na *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023;45(1):48-53.

---

#### Fernando Maia Peixoto-Filho

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

#### Fabrizio da Silva Costa

Maternal Fetal Medicine Unit, Gold Coast University Hospital, Southport, Queensland, Austrália.

#### Sergio Kobayashi

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

#### Patricia El Beitune

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Adriana Gualda Garrido

Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

#### Anselmo Verlangieri Carmo

Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.

#### Guilherme de Castro Rezende

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, mg, Brasil.

#### Heron Werner Junior

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

#### Joffre Amin Junior

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

#### Jorge Roberto Di Tommaso Leão

Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil.

#### Luciano Marcondes Machado Nardoza

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

#### Luiz Eduardo Machado

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, BA, Brasil.

#### Manoel Alfredo Curvelo Sarno

Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

#### Pedro Pires Ferreira Neto

Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

#### Eduardo Becker Júnior

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

---

**Comissão Nacional Especializada em Ultrassonografia  
em Ginecologia e Obstetria da Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo)**

**Presidente:**

Eduardo Becker Júnior

**Vice-presidente:**

Heron Werner Júnior

**Secretário:**

Sergio Kobayashi

**Membros:**

Adriana Gualda Garrido

Anselmo Verlangieri Carmo

Fabricao da Silva Costa

Fernando Maia Peixoto Filho

Guilherme de Castro Rezende

Joffre Amim Junior

Jorge Roberto Di Tommaso Leao

Luciano Marcondes Machado Nardozza

Luiz Eduardo Machado

Manoel Alfredo Curvelo Sarno

Patricia El Beitune

Pedro Pires Ferreira Neto

Sergio Kobayashi



# Não há justificativa para a alta taxa de mortalidade por pré-eclâmpsia

**O rastreamento universal para pré-eclâmpsia deve fazer parte do pré-natal de rotina, incluindo uma boa anamnese, medida de peso e altura, aferição da pressão arterial e Doppler de artérias uterinas.**

Por Letícia Martins

Muitas vezes silenciosa, a pré-eclâmpsia se instala quando a pressão arterial está acima de 140 x 90 mmHg em pelo menos duas ocasiões após a 20ª semana de gravidez. É a doença que mais mata gestantes no Brasil e a segunda no mundo, além de ser responsável por elevadas taxas de prematuridade, o que aumenta o risco de morbidade e mortalidade perinatal. Por essa razão, torna-se impreterível que os médicos tenham um olhar mais cuidadoso para a redução dos casos de pré-eclâmpsia. As regiões do país com maior mortalidade por pré-eclâmpsia são justamente aquelas de baixa renda, onde muitas vezes as mulheres sequer são diagnosticadas com essa doença.

A grande dimensão territorial do nosso país e os diferentes estratos socioeconômicos, além de diferenças regionais no acesso aos Serviços de Saúde, contribuem para essa disparidade imensa na assistência médica. “O nível socioeconômico desfavorecido de grande parte da população, o sistema educacional muito abaixo do desejado, a formação médica pouca capacitada em muitos centros, a falta de recursos financeiros e pouco engajamento político por parte do sistema governamental são alguns motivos que colaboram para o infeliz cenário da pré-eclâmpsia no Brasil”, apontou o **Dr. Luciano Marcondes Machado Nardoza**, médico e membro da Comissão Nacional Especializada (CNE) em Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

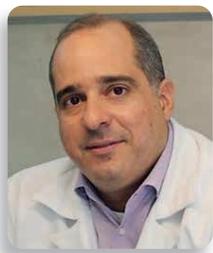
O Dr. Luciano, que também é professor associado livre-docente da Disciplina de Medicina Fetal da Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), pontua que “muito já foi feito na tentativa de minimizar a morbimortalidade decorrente da pré-eclâmpsia”. Quem também o acompanha nessa

análise é o **Dr. Manoel Sarno**, professor associado III do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e pós-doutor pelo *King's College Hospital/Fetal Medicine Foundation*: “Penso que o Brasil melhorou muito nos últimos dez, quinze anos, principalmente porque todos os municípios são obrigados a oferecer a cobertura pré-natal. Mas se por um lado temos quase 100% das gestantes com acesso ao pré-natal, por outro ainda precisamos dar um grande salto, que é o da qualidade desse pré-natal”, disse o médico, que também integra a CNE em Ultrassonografia da Febrasgo.

Um dos pontos que já está bem estabelecido na literatura médica é que o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) é capaz de diminuir a ocorrência grave da pré-eclâmpsia. A dosagem ideal, bem como o tempo de uso e outras informações, é apresentada no primeiro *Febrasgo Position Statement* de 2023, intitulado “Predição e prevenção da pré-eclâmpsia”, e referendada pela CNE em Ultrassonografia. O texto desse documento estampa a matéria de capa desta edição, do qual recomendamos a leitura.



**“Recomenda-se o rastreamento de todas as gestantes para identificar aquelas com risco aumentado de pré-eclâmpsia para que possam receber as medidas preventivas já no primeiro trimestre de gestação”, afirmou o Dr. Luciano Nardoza.**



**“Conseguimos um resultado surpreendente: aumentar a taxa de detecção de pré-eclâmpsia e igualar a performance do screening com o Doppler da artéria oftálmica e sem o teste bioquímico”, declarou o Dr. Manoel Sarno.**

Postos esses aspectos sobre a gravidade da pré-eclâmpsia, o cenário atual do Brasil e o consenso sobre medicamento, cabem aqui dois questionamentos: como deve ser o rastreamento da pré-eclâmpsia e quais pacientes devem tomar o AAS?

O presidente da CNE em Ultrassonografia da Febrasgo e professor de Obstetrícia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), **Dr. Eduardo Becker Junior**, explica: “Existe uma corrente de especialistas que entende que só a anamnese é suficiente para rastrear a pré-eclâmpsia, enquanto outra corrente compreende que a conversa com a paciente é fundamental, mas é preciso uma abordagem mais ampla, que inclua diversos cuidados, como a aferição da pressão arterial, e considere a realidade de cada região brasileira”.

Essa segunda corrente é a defendida pelo *Febrasgo Position Statement* sobre “Predição e prevenção da pré-eclâmpsia” e, por isso, *Femina* buscou aprofundar a discussão. “Recomenda-se o rastreamento de todas as gestantes para identificar aquelas com risco aumentado de pré-eclâmpsia para que possam receber as medidas preventivas já no primeiro trimestre de gestação”, afirma o Dr. Luciano.

E como deve ser esse rastreamento?

“O rastreamento começa com uma adequada anamnese, na qual o médico obterá dados relacionados a idade da paciente, tipo de gestação (única ou múltipla), se a gestação ocorreu de forma espontânea ou por meio de técnicas de reprodução assistida, relação entre peso e altura da gestante, avaliação se primigesta ou com gestações prévias e o intervalo entre os partos”, responde a **Dra. Patrícia El Beitune**, médica, doutora e membro da CNE em Ultrassonografia da Febrasgo. Ela acrescenta que também é importante perguntar se houve intercorrência prévia como pré-eclâmpsia na gestação anterior, em que idade gestacional ocorreu o nascimento das crianças, se houve necessidade de antecipação do nascimento (e qual foi essa idade gestacional) por causa de alguma intercorrência relacionada à pré-eclâmpsia e sobre o histórico familiar de pré-eclâmpsia em mãe ou

irmã e o histórico atual de diabetes, hipertensão, trombofilias e lúpus eritematoso sistêmico. Importa ainda saber qual é o índice de massa corporal (IMC) e a pressão arterial atual da gestante.

“A medida da pressão arterial deve ser feita de forma sistematizada, após cinco minutos de repouso com a paciente sentada, as costas encostadas na cadeira e os dois pés apoiados no chão”, ensina o Dr. Manoel Sarno. O médico deve aferir a pressão arterial dos dois braços simultaneamente e repetir essa medida um minuto depois. Assim, haverá quatro medidas da pressão arterial, sendo duas do braço direito e duas do braço esquerdo. Vale ressaltar a importância de verificar o esfigmomanômetro periodicamente para adequada calibragem do equipamento.

A Dra. Patrícia continua: “Para as primigestas sem fatores de risco clínicos, a alternativa para sua predição é por meio de uma outra ferramenta, de imagem, como avaliação do Doppler de artérias uterinas, que ainda no primeiro trimestre pode nos ajudar a definir se a gestante é de alto risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia”, completa a professora associada da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA).

O Dr. Luciano não nos deixa esquecer de que no segundo e no terceiro trimestre se deve ter maior vigilância materno-fetal: “Assim, o controle do ganho de peso, a prática de atividade física e as orientações nutricionais são de grande importância naquelas pacientes de risco para pré-eclâmpsia”.

Se esses dados já posicionarem a paciente em alto risco (maior que 1 em 100) para desenvolver pré-eclâmpsia, deve-se estabelecer o início do uso diário de AAS em dose de 100 a 150 mg à noite no primeiro trimestre, preferencialmente antes de 16 semanas, mantido até 36 semanas. “Essa estratégia permite reduzir em cerca de 90% as taxas de pré-eclâmpsia antes de 32 semanas e em 60% as taxas de desenvolvimento de pré-eclâmpsia antes de 37 semanas de gestação”, destaca



**“A conversa com a paciente é fundamental, mas é preciso uma abordagem mais ampla, que inclui diversos cuidados, como a aferição da pressão arterial, e considere a realidade de cada região brasileira” declarou o Dr. Eduardo Becker Junior.**

a Dra. Patrícia, que ratifica: “Portanto, é importante que o rastreio seja realizado universalmente a fim de identificar mulheres com risco aumentado de pré-eclâmpsia para que possam receber medidas preventivas”.

## QUALIDADE DO PRÉ-NATAL

A qualidade do pré-natal, um dos desafios apontados pelo Dr. Manoel no início desta reportagem, não significa quantidade de ultrassonografias, como boa parte do público leigo acredita. Segundo o médico, além do rastreamento para pré-eclâmpsia, outras medidas básicas também são vitais durante a gestação, como realizar exames de sangue para detectar HIV, VDRL, sífilis e outras infecções, fazer hemograma ou correção de anemia com sulfato ferroso, entre outros cuidados. Ainda de acordo com o Dr. Manoel, é necessário que a gestante faça no mínimo sete visitas ao longo do pré-natal. E um detalhe: não existe alta do pré-natal. “Ainda é comum o pré-natalista orientar a mulher que está com 37 ou 38 semanas que a partir desse período o parto pode acontecer a qualquer hora e que ela deve procurar a emergência assim que entrar em trabalho de parto e não precisa mais voltar ao pré-natal. Mas não se deve dar alta para a gestante justamente porque é nesse período que a pré-eclâmpsia pode surgir, além de outras complicações, como sofrimento fetal”, alerta o Dr. Manoel. “Por isso, é fundamental que o médico siga vigiando todas as mulheres grávidas”, destacou.

Por ser muitas vezes uma doença invisível, isto é, que não apresenta sintomas, a anamnese deve ser muito bem-feita, acompanhada pela aferição da pressão arterial. “Muitas vezes o médico tem na sua frente uma paciente gestante totalmente complicada, mas sem sintomas. No Rio de Janeiro mesmo, que é uma capital com bons programas de saúde e ótimos hospitais, não é difícil isso acontecer. Portanto, precisamos investir em um pré-natal adequado e no rastreamento universal”, disse o **Dr. Heron Werner Júnior**, vice-presidente da CNE em Ultrassonografia da Febrasgo e responsável pela Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia da DASA no Rio de Janeiro.

O uso da ultrassonografia avançou muito nos últimos anos. De acordo com o Dr. Heron, até a década de 1990, o Doppler era usado no segundo e terceiro trimestres da gestação para pesquisar, por exemplo, um índice de resistência aumentado nas artérias uterinas. A ultrassonografia com Doppler colorido é fundamental no rastreamento de anomalias morfológicas e aneuploidias fetais, como síndrome de Down e síndrome de Edwards. “Com o avanço da ultrassonografia, o Doppler de artérias uterinas também passou a ser



**“O rastreamento começa com uma adequada anamnese, na qual o médico obterá dados relacionados à idade da paciente, ao tipo de gestação, se houve casos de pré-eclâmpsia, entre outros”, afirmou a Dra. Patrícia Beitune.**

usado no primeiro trimestre da gestação como *screening* da pré-eclâmpsia, o que é muito bom, porque em um único exame de ultrassonografia é possível associar o rastreamento de várias doenças. Mas como fator isolado, o Doppler não funciona muito bem. Ele é mais uma ferramenta que pode ser somada às outras, como a verificação da pressão arterial e o histórico da paciente”, afirmou. “O problema é que não podemos fazer todos os exames em todas as regiões brasileiras, devido às dificuldades de acesso de cada localidade. Mas cada fator somado é possível melhorar a taxa de detecção da pré-eclâmpsia, e isso é muito relevante”, completou o Dr. Heron.

Existem ainda ferramentas bioquímicas, como o fator de crescimento placentário (PIGF) e a proteína plasmática A associada à gravidez (PAPP-A). Infelizmente os testes bioquímicos ainda não são acessíveis para a maioria das gestantes no Brasil.

Assim, embora a melhor estratégia de cálculo de risco para a pré-eclâmpsia seja usar a combinação de fatores maternos anteriormente citados, o Dr. Luciano argumenta que as estratégias de rastreamento para pré-eclâmpsia variam de acordo com os recursos financeiros disponíveis em cada localidade. A Dra. Patrícia corrobora: “a decisão sobre quais parâmetros maternos e fetais devem ser incluídos depende da disponibilidade de recursos nos diferentes cenários”.

Neste país continental, com inúmeras diferenças regionais, assim como na assistência à saúde, também encontramos essa disparidade na área da educação. Dessa forma, uma estratégia efetiva é demonstrar aos estudantes de Medicina a importância da pré-eclâmpsia e de sua repercussão para a gestante, para o feto e para o neonato, bem como as consequências para o casal e a família como um todo. “No centro universitário da Unifesp temos ensinado tanto em sala de aula como nas enfermarias e ambulatórios a importância do rastreamento universal e da sua prevenção, procurando mostrar o efeito dessas medidas em minimizar uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal”, disse o Dr. Luciano.

A Dra. Patrícia afirma: “É fundamental que os estudantes compreendam que temos como prever, a partir da história clínica e dos resultados do exame físico, da avaliação com Doppler de artérias uterinas e de marcadores bioquímicos, se há aumento de risco de as gestantes desenvolverem essa patologia e que, nas gestantes com risco elevado, devemos utilizar o AAS 100 a 150 mg, diariamente, iniciando-se antes de 16 semanas e sendo mantido até 36 semanas de gestação”.

Além disso, é necessário reforçar a orientação para que a gestante faça exercícios físicos moderados de cerca de 140 minutos por semana e suplementar cálcio naquelas que possuem baixa ingestão de laticínios e derivados. “Portanto, a atualização por meio da educação médica continuada, utilizando como critério a medicina baseada em evidências, ensinando os nossos estudantes sobre a necessidade de aprender constantemente e como selecionar as melhores fontes em evidências, é a ferramenta ideal para capacitá-los de forma a estarem alinhados com a melhor literatura especializada para esse fim”, concluiu a Dra. Patrícia.

### DOPPLER DA ARTÉRIA OFTÁLMICA: UMA NOVA ALTERNATIVA

Baseado nas informações dessas quatro etapas importantes para a predição da pré-eclâmpsia – anamnese bem-feita, medida de peso e altura, aferição da pressão arterial, Doppler de artérias uterinas e testes bioquímicos –, o Dr. Manoel levantou as seguintes perguntas durante seu trabalho de pós-doutorado na Inglaterra, entre os anos de 2018 e 2020: “Existe possibilidade de utilizar o Doppler da artéria oftálmica para acrescentar algo nesse rastreamento? É possível substituir o teste bioquímico pelo Doppler da artéria oftálmica?”.

O resultado, aponta o Dr. Manoel Sarno, foi surpreendente. “Conseguimos aumentar a taxa de detecção de pré-eclâmpsia e igualar a *performance* do *screening* da pré-eclâmpsia com Doppler da artéria oftálmica sem o teste bioquímico. Portanto, a resposta para ambas as hipóteses é sim”, explicou.

A proposta, a partir desses achados, é que, ao chegar na unidade de saúde, a gestante que está entre 11 e 14 semanas de gestação passe pelas seguintes etapas: responda ao questionário com as perguntas básicas e tenha a pressão arterial, peso e altura aferidos antes de fazer o ultrassom e o Doppler de artérias uterinas. Na sequência, o médico deve perguntar se a paciente autoriza que seja realizado o exame da artéria oftálmica em seu olho para identificar se existe um risco maior de pré-eclâmpsia.



**“Com o avanço da ultrassonografia, o Doppler de artérias uterinas também passou a ser usado no primeiro trimestre da gestação como *screening* da pré-eclâmpsia, o que é muito bom”, disse o Dr. Heron Werner Júnior.**

A paciente deve estar deitada e com os olhos fechados. Com um transdutor linear – o mesmo usado para fazer o exame de tireoide e mama – e um pouco de gel nas duas pálpebras, o médico faz o exame duas vezes em cada olho, alternando o lado. “Com esse procedimento simples, que leva no máximo um minuto, é possível obter o fluxo da artéria oftálmica, que tem dois picos sistólicos – o primeiro mais alto e o segundo mais baixo –, que é justamente o momento em que ocorre o fechamento da valva aórtica. Se essa segunda onda for muito próxima da primeira, a paciente tem maior chance de desenvolver pré-eclâmpsia”, explica.

O Dr. Manoel treinou alguns colegas do *Fellow* de Medicina Fetal em Londres para a realização desse procedimento e essa equipe realizou mais de 10 mil exames. O próximo passo agora é incluir o Doppler de artéria oftálmica no cálculo da pré-eclâmpsia através dos *softwares* que calculam o risco individual.

Além de acessível, podendo ser empregado em todas as regiões do Brasil, já que não depende de laboratórios ou equipamentos extras, outra vantagem do Doppler da artéria oftálmica é a facilidade de realização e de treinamento. Qualquer médico pode realizá-lo no ambulatório após uma capacitação simples.

A desvantagem é que, como dito antes, os programas que calculam o risco individual de a gestante desenvolver pré-eclâmpsia ainda não incluem o Doppler de artéria oftálmica. Mas a expectativa é de que o Doppler das artérias oftálmicas seja mais uma ferramenta na predição da pré-eclâmpsia. Junto com outros cuidados já estabelecidos e citados anteriormente, como o uso de AAS, medicamento encontrado no Sistema Único de Saúde (SUS) e em qualquer farmácia, podemos mudar o cenário da pré-eclâmpsia no Brasil. “Ou seja, não há nenhuma justificativa para chegarmos em 2023 com uma taxa tão elevada de mortalidade por pré-eclâmpsia: 80 mil mulheres morrem por ano em todo o mundo por pré-eclâmpsia e no Brasil são três mortes por dia. Depende de nós, médicos, mudar esse desfecho”, concluiu o Dr. Manoel Sarno.



EXCLUSIVO PARA ASSOCIADOS



febrasgo **EAD**

Uma ação de inovação e tecnologia  
em educação da Febrasgo

- Videoaula dinâmica sobre temas relevantes à prática da Ginecologia e Obstetrícia.
- Multiplataforma: você pode acessar pelo computador ou através do APP Febrasgo.



Com  
emissão de  
**Certificado!**

febrasgo  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

\*Necessário completar todas as aulas de cada tema específico da ginecologia ou obstetrícia.

**E outras vantagens!**

**Conheça agora os  
cursos EAD da Febrasgo!**



Acesse:

<https://www.febrasgo.org.br/pt/plataforma-ead>

febrasgo  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

# Dinâmica do consumo dos folículos ovarianos ao longo da vida – Importância clínica para o ginecologista

Sebastião Freitas de Medeiros<sup>1</sup>, Márcia Marly W. Yamamoto de Medeiros<sup>1</sup>, Ana Karine Lin Winck Yamamoto de Medeiros<sup>1</sup>

Nestes tempos de impactante modificação social, um olhar sobre o número de oócitos restantes segundo a idade da mulher é tarefa de todos nós. Os anos reprodutivos acontecem após o amadurecimento estrutural dos genitais e o início da ovulação e da menstruação, que ocorre em torno dos 12-13 anos (menarca). Para assegurar a reprodução, é essencial que a mulher libere óvulos maduros e fertilizáveis a cada ciclo reprodutivo. Para o clínico, é relevante conhecer a dinâmica do número de óvulos durante a vida. Na vida intrauterina, em torno da 20ª semana de gravidez, o feto feminino possui entre 6 e 7 milhões de oócitos circundados por células somáticas (folículos primordiais) em ambos os ovários. A partir da 20ª semana, a diminuição folicular ocorre de maneira rápida, consumindo cerca de 35.000 a 43.000 óvulos por dia, ou 250.000 a 300.000 óvulos por semana. Desse modo, ao nascer, a mulher tem cerca de 1 a 2 milhões de óvulos.<sup>(1)</sup> Os mecanismos envolvidos no consumo folicular na vida intrauterina são complexos, envolvendo a expressão de diferentes genes e a síntese de moléculas controladoras do crescimento, apoptose e necrose celular.<sup>(2-4)</sup>

Do nascimento até os 12-13 anos, a mulher consome aproximadamente 1.120 a 2.400 óvulos por mês, ou 160 a 340 óvulos por dia. Esse mecanismo é também complexo e pouco compreendido.<sup>(5)</sup> Assim, a mulher inicia o menacme com cerca de 300.000 a 400.000 óvulos. Durante todo o menacme, a mulher consome a cada mês cerca de 900-1.000 óvulos, ou 30 a 34 óvulos a cada dia. É relevante considerar que esse consumo não é alterado pela gravidez ou pelo uso de anticoncepcionais orais, injetáveis, intravaginais ou intrauterinos.<sup>(6)</sup> Outro aspecto que o ginecologista não pode deixar de considerar é que ao longo dos anos os óvulos que vão permanecendo como reserva perdem a qualidade (Figura 1).<sup>(7)</sup>

Logo, a taxa de gravidez diminui com a idade da mulher. Agravando o cenário, a taxa de abortamento aumenta (Figura 2).<sup>(8)</sup>

Na prática clínica, quando procurados por mulheres inférteis, o primeiro fator a ser considerado é a idade.<sup>(5,9)</sup> O conceito de infertilidade é dinâmico e tem fundamento na idade da mulher. O termo infertilidade é considerado quando a mulher que busca a gravidez não a consegue em 12 meses até a faixa etária de 35-37 anos; esse tempo diminui para seis meses após 37 anos e para três meses após os 40 anos. Esse é o tempo recomendado para a mulher aguardar a gravidez segundo a idade, evidentemente quando não está em uso de método contraceptivo. Passado esse tempo, o casal deve procurar orientação médica. Nessas condições, é interessante incluir nos protocolos de investigação a avaliação da reserva ovariana, principalmente

1. Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva, Cuiabá, MT, Brasil.

#### Conflitos de interesse:

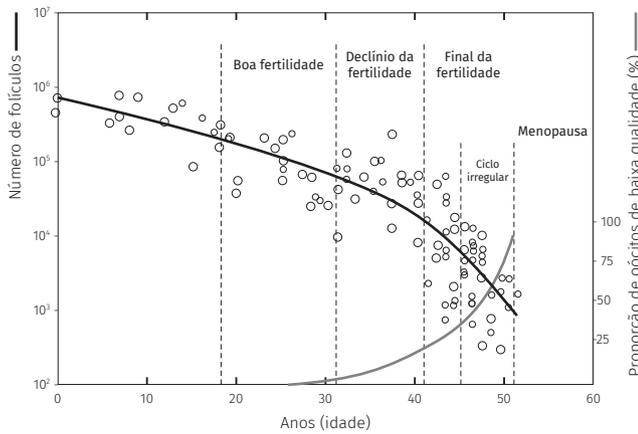
Nada a declarar.

#### Autor correspondente:

Sebastião Freitas de Medeiros  
Rua Alameda Henrique Pinheiro  
Guedes, 195, Duque de Caxias,  
78043-306, Cuiabá, MT, Brasil  
de.medeiros@terra.com.br

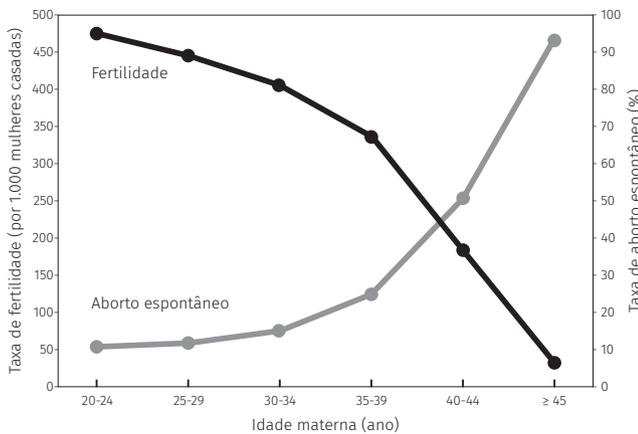
#### Como citar:

Medeiros SF, Medeiros MM, Medeiros AK. Dinâmica do consumo dos folículos ovarianos ao longo da vida – Importância clínica para o ginecologista. *Femina*. 2023;51(1):20-2.



Fonte: Adaptada de Bruin JP, te Velde ER (2004).<sup>(7)</sup>

**Figura 1.** Declínio na quantidade de folículos (linha sólida) e piora da qualidade dos oócitos (linha pontilhada) com a idade



Fonte: Adaptada de Heffner LJ (2004).<sup>(8)</sup>

**Figura 2.** Influência da idade sobre as taxas de gravidez (linha preta) e abortamento (linha cinza)

quando a história for indicativa de prévia perda prematura de óvulos ou de alguma quantidade de tecido ovariano ou, ainda, quando a idade da mulher for de 35 anos ou mais.<sup>(10)</sup>

Atualmente, quando a mulher deseja engravidar, parece ser mais adequado iniciar a pesquisa da reserva ovariana já aos 30 anos. Mas não há consenso para investigar a reserva ovariana em mulheres sem desejo de engravidar nessa idade. Clinicamente, a alteração do intervalo entre as menstruações, principalmente o início de ciclos com intervalo menor, já pode indicar reserva ovariana diminuída.<sup>(11,12)</sup> De fato, as alterações do intervalo menstrual podem ser espelho da disfunção da foliculogênese (fase folicular curta ou longa) ou de disfunção da fase lútea. O uso prévio de quimioterápicos e as cirurgias ovarianas prévias como ooforectomia unilateral e retirada de endometriomas ou de cistos hemorrágicos devem ser considerados, pois podem resultar também em diminuição da reserva ovariana.<sup>(13)</sup>

A dosagem do hormônio antimulleriano (HAM) pode ser feita em qualquer dia do ciclo menstrual.<sup>(14)</sup> Entretanto, devem-se considerar a baixa precisão nos métodos de quantificação do HAM e os possíveis excessos nas suas solicitações. Na impossibilidade de dosar o HAM, pode-se dosar ainda o hormônio folículo-estimulante (FSH) entre o terceiro e o quinto dia de ciclo menstrual. As críticas às dosagens do FSH estão relacionadas a sua variação de ciclo para ciclo, apesar de ter dosagem mais precisa. Outro instrumento precioso na avaliação da reserva ovariana é a contagem dos folículos antrais (2 a 10 mm) entre o terceiro e o quinto dia do ciclo menstrual.<sup>(15)</sup> Deve-se considerar que a precisão da contagem de folículos antrais pode depender do modelo do aparelho de ultrassom utilizado e da *expertise* do avaliador. É importante que as fotos enviadas ao clínico sejam claras e esclarecedoras, evitando-se apenas o exame do laudo.

É fato que a mulher moderna tende a deixar a maternidade para mais tarde, sendo relevante que ginecologistas gerais discutam esses aspectos com a paciente, principalmente se elas já alcançaram os 35 anos de idade. O retardo na decisão de ter filhos mais tarde ou de realizar o congelamento de óvulos pode elevar o risco de a mulher necessitar de técnicas de fertilização assistida ou mesmo de necessitar de doação de óvulos de terceiros. Caso julgue adequado, faça você mesmo a investigação da reserva ovariana e acolha a paciente. Se julgar oportuno, pode encaminhá-la para um ginecologista que se dedica à reprodução humana como subespecialidade.

Não podemos nos esquecer de que, quando a mulher não está com parceiro fixo ou está em união homoafetiva, há a alternativa de congelar os óvulos e deixar a gravidez para o momento que for mais confortável para a mulher ou para o casal. Deve-se considerar que o congelamento de óvulos oferece melhores resultados se realizado antes dos 35 anos. Entretanto, segundo dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mais de 70% dos ciclos induzidos para congelamento de óvulos foram realizados em mulheres com idade acima de 35 anos.<sup>(16)</sup> Para que isso possa ser corrigido, recomendamos ao ginecologista geral acionar a luz amarela aos 30 anos e a vermelha quando a mulher alcançar os 35 anos. Isso não significa dizer que toda mulher que atingir 30 anos deva começar a fazer medidas periódicas dos marcadores de reserva ovariana, pois teríamos uma demanda incalculável de exames para essa avaliação. Por fim, vale lembrar que nenhum método pode garantir com exatidão o estado da reserva ovariana ou a capacidade de a mulher engravidar.

## REFERÊNCIAS

1. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod.* 1995;10(4):770-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136036
2. Geber S, Megale R, Vale F, Lanna AM, Cabral AC. Variation in ovarian follicle density during human fetal development. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(9):969-72. doi: 10.1007/s10815-012-9810-2

3. Chaudhary GR, Yadav PK, Yadav AK, Tiwari M, Gupta A, Sharma A, et al. Necrosis and necroptosis in germ cell depletion from mammalian ovary. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8019-27. doi: 10.1002/jcp.27562
4. Park CJ, Oh JE, Feng J, Cho YM, Qiao H, Ko C. Lifetime changes of the oocyte pool: Contributing factors with a focus on ovulatory inflammation. *Clin Exp Reprod Med.* 2022;49(1):16-25. doi: 10.5653/cerm.2021.04917
5. Tesarik J, Galán-Lázaro M, Mendoza-Tesarik R. Ovarian aging: molecular mechanisms and medical management. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1371. doi: 10.3390/ijms22031371
6. Moghadam AR, Moghadam MT, Hemadi M, Saki G. Oocyte quality and aging. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(1):105-22. doi: 10.5935/1518-0557.20210026
7. de Bruin JP, te Velde ER. Female reproductive ageing: concepts and consequences. In: Tulandi T, Gosden RG, editors. *Preservation of fertility.* London: Taylor & Francis; 2004. p. 3.
8. Heffner LJ. Advanced maternal age-how old is too old? *N Engl J Med.* 2004;351(19):1927-9.
9. Kesharwani DK, Mohammad S, Acharya N, Joshi KS. Fertility with early reduction of ovarian reserve. *Cureus.* 2022;14(10):e30326. doi: 10.7759/cureus.30326
10. Annalisa R, Dominic S, Nikolaos PP. Editorial: diminished ovarian reserve and poor ovarian response: diagnostic and therapeutic management. *Front Physiol.* 2022;13:827678. doi: 10.3389/fphys.2022.827678
11. Younis JS, Iskander R, Fauser BC, Izhaki I. Does an association exist between menstrual cycle length within the normal range and ovarian reserve biomarkers during the reproductive years? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):904-28. doi: 10.1093/humupd/dmaa013
12. The North American Menopause Society. Shorter menstrual cycles may indicate earlier menopause and worse symptoms [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.menopause.org/docs/default-source/press-release/menstrual-cycle-length-and-meno-symptoms-and-age-at-meno.pdf>
13. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril.* 2010;94(1):156-66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.043
14. Moolhuijsen LM, Visser JA. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):3361-73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513
15. Coelho Neto MA, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, da Silva Costa F, et al. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):10-20. doi: 10.1002/uog.18945
16. Cambricoli F. Sete em cada dez mulheres que congelam óvulos têm 35 anos ou mais. *O Estado de São Paulo.* 16 Out 2022;Seç. A:18.

# Mortalidade materna

A nova presidente da Sogipa, Dra. Acácia Nasr, fala sobre esse problema complexo e multifatorial que excede a obstetrícia clínica

Por Letícia Martins



Dra. Acácia Maria Lourenço Francisco Nasr

O ano começou com novas lideranças nas esferas públicas estadual e federal e vários desafios a serem enfrentados na saúde dos brasileiros. Um dos principais desafios é reduzir os casos de mortalidade materna. Nesta primeira edição de *Femina* de 2023, conversamos com a médica ginecologista **Dra. Acácia Maria Lourenço Francisco Nasr**, que assume um novo cargo: o de presidente da Associação de Ginecologia e Obstetrícia do Paraná (Sogipa).

Eleita para o triênio de 2023-2025 da Sogipa, a Dra. Acácia, que também é professora assistente da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia Básica da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e coordenadora da vigilância epidemiológica da Secretaria Estadual de Saúde, pretende continuar o trabalho que vem sendo realizado pela federada e expandir as ações, com maior intercâmbio científico com a Febrasgo.

Na entrevista a seguir, ela avalia a mortalidade materna como um problema complexo e multifatorial que “excede a obstetrícia clínica e envolve o contexto sanitário, social, político e econômico” e observa que a resposta das organizações de saúde deve ter “a magnitude e a transcendência que esse evento exige, com ação interinstitucional e multiprofissional”.

### **Femina: Qual o cenário da mortalidade materna no Brasil?**

**Dra. Acácia Nasr:** O Brasil assumiu o compromisso de reduzir a razão de mortalidade materna (RMM) para 30 mortes maternas a cada 100 mil nascidos vivos (NVs). Dados preliminares do Ministério da Saúde de 2022 apontam para uma RMM de 52 mortes maternas por 100 mil NVs. A mortalidade materna é um bom indicador para estimar a qualidade da assistência à saúde das mulheres, o desenvolvimento socioeconômico de uma região e as iniquidades e o risco de morrer durante a gestação, parto e puerpério. Como sabemos, a pandemia da COVID-19 foi o tema prevalente de saúde em 2020 a 2022, com interrupções em quase todos os aspectos da vida diária e infecções e óbitos em todas as regiões do mundo, exacerbando as desigualdades e determinando resultados adversos na saúde materna. Diante desse cenário, o país se distanciou ainda mais da meta e precisamos fortalecer as ações para retomar os rumos.

### **Femina: Em quais áreas o país deve focar neste e nos próximos anos para conseguir atingir os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável 3.1 da Organização das Nações Unidas (ONU), que diz respeito à mortalidade materna?**

**Dra. Acácia Nasr:** O Brasil apresenta dimensões territoriais continentais, e essa extensa área geográfica também traz desigualdades regionais sociais e econômicas a serem superadas. É necessário compromisso político e financiamento para uma ação intersetorial: saúde, educação, segurança pública, saneamento básico, segurança alimentar e nutrição. Também é preciso organizar o sistema de saúde, implementar a linha de cuidado materno-infantil, garantindo acesso, diagnóstico e tratamento em tempo oportuno. Além disso, o país precisa implementar diretrizes científicas para aperfeiçoar as práticas estabelecidas e identificar e manejar as condições

**“É necessário compromisso político e financiamento para uma ação intersetorial: saúde, educação, segurança pública, saneamento básico, segurança alimentar e nutrição.”**

clínicas relacionadas à mortalidade materna. Precisamos pensar em vários aspectos, entre eles o investimento em infraestrutura dos serviços de saúde, provedores de saúde capacitados, monitoramento da assistência obstétrica por meio de indicadores, integração dos cuidados multidisciplinares, regulação dos leitos de UTI, entre outros.

### **Femina: Ofertar educação às mulheres sobre os sinais de alerta para complicações na gravidez também deve**

#### **fazer parte desse plano estratégico?**

**Dra. Acácia Nasr:** Sem dúvida. A vigilância da mortalidade materna deve ser de todos os lados. Destaco ainda a importância do comprometimento e corresponsabilização de gestores, usuários e trabalhadores de saúde, respeitando a autonomia, privacidade e protagonismo da mulher, no uso de tecnologias apropriadas, com redução de taxas de cesarianas e mobilização do controle social. Nesse sentido, destaco um trabalho importante organizado por especialistas da Febrasgo, do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) e da Associação Brasileira de Obstetras e Enfermeiros Obstetras (Abenfo Nacional), chamado de **“10 Passos do Cuidado Obstétrico para Redução da Morbimortalidade Materna”**. Trata-se de uma ferramenta para apoiar os profissionais de saúde com ações de cuidado que garantam acesso e qualidade na atenção à saúde de gestantes e puérperas.

### **Femina: Quais iniciativas têm sido feitas pela região Sul, em especial o estado do Paraná, no sentido de reduzir a mortalidade materna?**

**Dra. Acácia Nasr:** O estado realiza um trabalho importante de articulação conjunta com os municípios para melhoria da estrutura dos serviços de saúde com investimentos e inovações, além de qualificar a assistência

no pré-natal, parto e puerpério em todos os pontos de atenção à saúde com diferentes densidades tecnológicas com serviços integrados por meio de sistemas de apoio técnico e logístico, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde (MS) e das organizações como a Febrasgo e federadas. Várias iniciativas são feitas nesse sentido. No ano passado, por exemplo, a Comissão Nacional Especializada (CNE) de Mortalidade Materna da Febrasgo, da qual faço parte, organizou uma *live* alusiva ao Dia Nacional de Redução da Mortalidade Materna (28 de maio) e, junto com a Opas Brasil, um simpósio-satélite sobre o enfrentamento da mortalidade materna e morbidade materna grave no Brasil, no 60º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia. No último dia, 12 de janeiro, o Grupo de Trabalho Científico-Técnico Enfrentamento da Mortalidade Materna (MM) e a Morbidade Materna Grave (MMG), composto pelo CLAP-SMR, CNE de Mortalidade Materna da Febrasgo, IFF/Fiocruz, Abenfo Nacional, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, mais conhecido pela sigla BIREME, e Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial de Saúde (Opas/OMS), e coordenado por esta, realizou reunião de alinhamento para apoio ao MS na definição das linhas prioritárias a ser implementadas durante os primeiros 100 dias do novo governo e contribuir com planos de trabalho a médio e longo prazo.

**Femina: Podemos afirmar que a maioria das mortes maternas é evitável? Se sim, onde o Brasil está falhando?**

**Dra. Acácia Nasr:** A maioria dos óbitos maternos tem causas multifatoriais e é evitável, considerando a ciência e a tecnologia existente e a mudança no comportamento da paciente, nas práticas do provedor/institucional ou nas políticas do sistema de saúde. Contudo, as causas das complicações que originaram as mortes evitáveis não são previsíveis e ocorrem mesmo nos melhores contextos de vida. Na vigilância epidemiológica,

**“A vigilância da mortalidade materna deve ser de todos os lados.”**

o uso do modelo das três fases das demoras no estudo da determinação das causas do óbito materno considera dois fatores importantes: receber os cuidados obstétricos adequados e a agilidade com que os cuidados são instituídos (intervalo de tempo hábil). As complicações que impactam a sobrevivência podem estar relacionadas às três demoras, no entanto decorrem principalmente da terceira demora: atraso em receber a assistência obstétrica necessária no serviço de referência hospitalar.

**Femina: Como podemos definir a assistência de qualidade às gestantes, sobretudo considerando um cenário de pandemia?**

**Dra. Acácia Nasr:** A assistência de qualidade é capaz de reduzir a morbimortalidade materna. Segundo a OMS, ela é o grau em que os cuidados maternos apropriados aumentam a probabilidade de atingir os resultados desejados consistentes com conhecimento profissional atualizado e considerando as preferências das mulheres e suas famílias.

**Femina: No que tange à qualificação dos médicos ginecologistas e obstetras, existe um intenso trabalho desenvolvido pela Febrasgo e federadas, de oferecer capacitação e atualização científica. Como a senhora avalia esse trabalho?**

**Dra. Acácia Nasr:** O trabalho já realizado é de excelência e vamos somar esforços com uma maior aproximação com a Febrasgo no que tange ao ensino a distância, ao centro de simulação e treinamento, à produção de *podcasts* e à discussão de casos com um olhar integral para a mulher em todas as etapas de vida. O lema da gestão Sogipa 2023-2025 é “Sogipa: juntos e fortes”, e é essa união que queremos fortalecer tanto entre a diretoria e seus associados quanto entre a associação, a Febrasgo e demais organizações de saúde que visam à saúde da mulher.



# Ética em Ginecologia e Obstetrícia

## A responsabilidade do médico-residente

Jan Pawel Andrade Pachnicki<sup>1</sup>



**A** Residência Médica consiste em um período de fundamental importância na vida do egresso da Faculdade de Medicina. Após adquirir a teoria nos bancos acadêmicos, nessa fase de sua formação o médico realiza a lapidação dos seus conhecimentos e seu aprimoramento profissional por meio da prática.<sup>(1)</sup>

Para usufruir da profissão da melhor forma possível, é importante estabelecer preceitos éticos, para que nenhum dano macule essa época; isso se faz com responsabilidade. Mas o que é responsabilidade?

Responsabilidade é definida como o dever jurídico de responder pelos próprios atos e os de outrem, e de reparar os danos causados, quando esses atos violarem os direitos de terceiros, protegidos por lei. Pode, ainda, ser definida como a obrigação de resolver alguma coisa que se fez ou mandou fazer, por ordem pública ou particular.<sup>(2)</sup>

Cada profissional médico está sujeito a três ordens de responsabilidade: a civil, a penal e a ético-profissional. A responsabilidade civil o obriga a ressarcir os prejuízos decorrentes da sua conduta. A responsabilidade penal ou criminal submete o médico à justiça comum pela prática de delitos considerados como crimes. A responsabilidade ético-profissional, competência dos Conselhos Regionais de Medicina, apura e julga as denúncias em desfavor dos profissionais no que se refere ao seu código de conduta. Resta claro, portanto, a ampla fiscalização e julgamento, tanto pelos poderes judiciais como pelos Conselhos de Medicina, a que está sujeita a atividade médica.<sup>(3)</sup>

E quando se fala de responsabilidade médica na especialidade de Ginecologia e Obstetrícia, fica evidente a importância do tema: trata-se de uma das especialidades com maior número de denúncias e processos contra a má prática profissional. Situações de plena normalidade, em diversas áreas de atuação da especialidade, transformam-se rapidamente em quadros com prejuízo à vida das pacientes.<sup>(4)</sup>

O médico-residente de Ginecologia e Obstetrícia está, portanto, exposto às particularidades dessa área de atuação. Diversas são as situações que expõem os residentes a riscos que devem ser evitados por medidas de orientação e de senso comum. Como exemplo da complexidade da especialidade, pode-se citar a assistência ao parto, cujo desfecho pode resultar no comprometimento do indivíduo e de sua inserção na sociedade. A correta indicação de uma terapia hormonal, a interrupção de uma gestação em casos de violência sexual e a autonomia da paciente em diversas terapêuticas a serem propostas exemplificam, entre vários outros, dilemas a serem enfrentados. Em lado oposto, não se pode esquecer as falhas na relação preceptor-residente, capazes de resultar em atendimentos sem supervisão e seus riscos inerentes, por exemplo, durante plantões noturnos e com excesso de pacientes – o que pode comprometer o futuro de um brilhante especialista.<sup>(1)</sup>

Para minimizar esses riscos, dois textos são fundamentais para o conhecimento desse especializando. Primeiramente, a Lei nº 6.932, de 07/07/1981,<sup>(5)</sup> que cita em seu artigo 1º que “a Residência Médica constitui modalidade de ensino de pós-graduação, destinada a médicos, sob a forma de cursos de especialização, caracterizada por treinamento em serviço, funcionando sob a responsabilidade de instituições de saúde, universitárias ou não, sob a orientação de profissionais médicos de elevada qualificação ética e profissional”.

Extraí-se desse primeiro regramento que a Residência Médica é definida como modalidade de ensino de pós-graduação. Trata-se de um treinamento em serviço, uma pós-graduação *lato sensu* em que o residente vai ter o contato direto com o paciente, colocando em prática a teoria obtida nos bancos acadêmicos. Configura-se, assim, prática médica, pois são aprimoradas as habilidades técnicas, o raciocínio clínico e a capacidade de tomar decisões.

Todo esse treinamento ocorre sob a orientação de profissionais médicos de elevada qualificação ética e profissional, sendo esse o ponto-chave para o bom andamento do Programa de Residência Médica. Subentende-se, no entanto, que o médico-residente tenha conhecimentos necessários para lidar com a vida humana, assumindo a responsabilidade direta pelos atos que pratica, não podendo, em hipótese alguma, atribuir o insucesso a terceiros. As instituições de saúde, universitárias ou não, também têm suas responsabilidades, pois problemas podem surgir quando elas não oferecem supervisão adequada para seus residentes ou quando o residente “se considera apto” para realizar o procedimento sem a orientação de um preceptor.

Aspecto importante e atual é a ocorrência de assédio moral contra residentes praticado pelos próprios colegas residentes e também por preceptores. O trabalho do residente não deverá ser utilizado somente como mão de

1. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil. Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

#### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

#### Autor correspondente:

Jan Pawel Andrade Pachnicki  
Praça Santos Andrade, 50, Centro,  
80020-300, Curitiba, PR, Brasil  
janpawel@uol.com.br

#### Como citar:

Pachnicki JP. Ética em Ginecologia e Obstetrícia: a responsabilidade do médico-residente. *Femina*. 2023;51(1):26-9.

## “E quando se fala de responsabilidade médica na especialidade de Ginecologia e Obstetrícia, fica evidente a importância do tema: trata-se de uma das especialidades com maior número de denúncias e processos contra a má prática profissional

obra. O compromisso da instituição é com sua formação adequada e com o competente atendimento assistencial prestado por todos os integrantes de um Programa de Residência Médica.

Não menos importante, o segundo texto fundamental é o Código de Ética Médica (CEM),<sup>(6)</sup> que rege a atuação ética de todos os médicos, ou seja, também dos médicos-residentes. É de suma importância que o residente conheça o seu texto, desde o preâmbulo, que estabelece que “a transgressão das normas deontológicas sujeitará os infratores às penas disciplinares previstas em lei”. Alguns artigos extremamente relevantes e atuais são:

- Art. 19: “É vedado ao médico causar dano ao paciente, por ação ou omissão, caracterizável como imperícia, imprudência ou negligência. Parágrafo único. A responsabilidade médica é sempre pessoal e não pode ser presumida” – Esse artigo sobre a responsabilidade profissional deve permear todas as instâncias da Medicina; a partir do momento em que o médico se inscreve no Conselho Federal de Medicina (CRM), ele assume essa responsabilidade. A negligência caracteriza-se pela omissão em fazer algo em prol do paciente; caso o residente efetue um procedimento sem comunicar ao seu preceptor ou sem solicitar sua autorização, ele deverá assumir isoladamente toda a responsabilidade das possíveis consequências advindas de seu ato, pois, dessa forma, incorrerá em negligência. A imprudência caracteriza-se pela ação de fazer algo que não deveria ser feito, à revelia de seu preceptor. A imperícia define-se por fazer algo que não se está capacitado a fazer, seja por falta de treinamento ou por falta de conhecimento – nessa situação, a atitude negligente seria de âmbito de quem se propõe a treiná-lo, ou seja, seu preceptor. “Não é imperito quem não sabe, mas aquele que

não sabe aquilo que um médico, ordinariamente, deveria saber; não é negligente quem descarta alguma norma técnica, mas quem descarta aquela norma que todos os outros observam; não é imprudente quem usa experimentos terapêuticos perigosos, mas aquele que os utiliza sem necessidade”. Esse argumento, utilizado pelo procurador-geral da Corte de Apelação de Milão, Itália, coloca a responsabilidade médica sob a ótica da ponderação. Ao exercer sua profissão, o médico deve, em obediência a princípios éticos norteadores de sua atividade, zelar e trabalhar pelo perfeito desempenho ético da Medicina e pelo prestígio e bom conceito da área.<sup>(7)</sup>

- Art. 39: “É vedado ao médico deixar de assumir responsabilidade sobre procedimento médico que indicou ou do qual participou, mesmo quando vários médicos tenham assistido o paciente” e Art. 69: “É vedado ao médico atribuir seus insucessos a terceiros e a circunstâncias ocasionais, exceto nos casos em que isso possa ser devidamente comprovado” – O médico-residente responde pelos procedimentos médicos do qual participou e não pode atribuir a terceiros seu insucesso, exceto em casos muito bem documentados, por isso a importância do preenchimento adequado do prontuário médico.
- Art. 23: “É vedado ao médico tratar o ser humano sem civilidade ou consideração, desrespeitar sua dignidade ou discriminá-lo de qualquer forma ou sob qualquer pretexto” – Deve-se estar sempre vigilante para que as rotinas mais extenuantes na jornada de especialização não afetem a relação médico-paciente. É fundamental ouvir e dar atenção ao doente, adotando um caráter mais vulnerável.
- Art. 32: “É vedado ao médico deixar de usar todos os meios disponíveis de diagnóstico e tratamento, cientificamente reconhecidos e a seu alcance, em favor do paciente” – A relação médico-paciente consiste em uma relação jurídica perfeitamente definida por dispositivos legais, existindo para ambos direitos e deveres. Destaca-se dentre os deveres dos médicos a responsabilidade. Entre os direitos do paciente, está o de não sofrer danos por culpa do médico. Dessa forma, não há como isentar residentes e docentes da responsabilidade jurídica por eventuais danos, uma vez caracterizada a prática de ato ilícito.
- Art. 56: “É vedado ao médico utilizar-se de sua posição hierárquica para impedir que seus subordinados atuem dentro dos princípios éticos” e Art. 78: “É vedado ao médico deixar de orientar seus auxiliares e alunos a respeitar o sigilo profissional e zelar para que seja por eles mantido” – No que tange à responsabilidade ética do preceptor pelos

atos realizados por médicos-residentes sob a sua supervisão, entende-se que tal responsabilidade é consequência do caráter peculiar da tarefa da preceptoria, redundando no que o Prof. Genival Veloso de França define por “responsabilidade derivada” ou “responsabilidade compartilhada”. Segundo essa definição, cada membro de uma equipe médica carrega consigo a corresponsabilidade por atos executados no âmbito da instituição prestadora de assistência médica. Assim, tanto o médico-residente quanto o preceptor estão passíveis de responder ética e juridicamente por atos médicos realizados, bastando que cada instância judicante defina a responsabilidade a ser atribuída a cada membro da equipe médica pelo ato médico realizado.

Entenda-se: trabalho em equipe sempre!<sup>(8)</sup>

Vale lembrar, ainda, os designios de Hipócrates: “de acordo com meu poder e discernimento, promoverei práticas para o benefício do doente e evitarei o prejudicial e o errado”. Segundo Kesselheim e Austad,<sup>(9)</sup> apesar do diploma, os médicos-residentes não são considerados médicos completos; por outro lado, também não se enquadram no papel de estudantes. Aos olhos da lei, no entanto, os residentes são julgados da mesma forma que qualquer outro médico em caso de erro.<sup>(9)</sup>

Assim, em texto ainda recente para os dias atuais, o Prof. Dr. Irany Novah Moraes propõe alguns mandamentos para os médicos-residentes, com a finalidade de diminuir as armadilhas surgidas pelo desconhecimento do que é correto:<sup>(10)</sup>

- I. Estude diariamente – Para o médico manter-se atualizado, precisa estudar diariamente. Erro cometido por desconhecimento da modernidade é imperícia. Ignorância é imperícia.
- II. Aprimore a relação médico/paciente/família – Fale com o doente olhando em seus olhos. Ouça com paciência suas queixas. Mostre interesse. Examine-o de maneira completa. Ao término da consulta, refira o que prescreveu, especificamente, para sua queixa. Dificuldade no relacionamento com o paciente é deficiência do médico. Aprimore o relacionamento com o doente.
- III. Desenvolva suas aptidões – O cirurgião deve treinar obsessivamente. Aprimore a atenção, a memória e a coordenação motora para os gestos finos e elegantes. Treine as habilidades pessoais. Seja perfeccionista.
- IV. Tenha postura digna – Apresente-se sempre bem vestido, com a barba feita e sapatos limpos. Saiba que é proibido fumar em todas as dependências do hospital, ambulatório e consultório. A penalidade é prevista em lei. Não eleve a voz quando estiver nervoso; é falta de educação e revela a sua

insegurança. Saiba respeitar todos os integrantes da equipe de saúde. Respeite para ser respeitado.

- V. Respeite a hierarquia – Obedeça para saber mandar. Aprenda com o mais experiente e ensine ao mais jovem. Seja rigoroso consigo próprio.
- VI. Seja assíduo e pontual – Pontualidade em cirurgia é chegar antes da hora marcada, examinar o doente e fazer os preparativos para a operação se iniciar na hora marcada. Seja disciplinado.
- VII. Não se ausente do plantão – Não saia antes que o colega que o substituirá chegue. Use uma agenda e anote os casos graves, óbitos e reclamações (poderá ser útil no futuro). A ausência no plantão é enquadrada como omissão de socorro.
- VIII. Atenda imediatamente – Quando chamado, não relute: vá atender o doente imediatamente. Atrasar o atendimento é erro crasso, enquadrado como omissão de socorro.
- IX. Registre todo o procedimento – Faça a observação médica, não deixe para depois. Registre “o que e por que foi feito”. O Código do Consumidor facilita reclamações contra o trabalho do médico. Para o juiz e para o CRM, o que não estiver escrito não foi feito. Escrever é sua garantia.
- X. Respeite a instituição – A Residência Médica é a melhor maneira de se preparar para o exercício profissional. Lembre-se de que você está na instituição por opção própria. Respeite-a ou demita-se.

## REFERÊNCIAS

1. Boyaciyani K, organizador. Ética em ginecologia e obstetrícia. 5ª ed. São Paulo: Cremesp; 2018.
2. Normando P. Um breve estudo sobre o conceito de responsabilidade. *Intuitio*. 2012;5(2):249-65.
3. Boyacian K, Jorge Filho I. Questões ético-legais em obstetrícia e ginecologia no Brasil. In: Impey L. *Obstetrícia e ginecologia*. São Paulo: Tecmedd; 2007. p. 247-50.
4. Rosas CF. Ética médica. In: Mariani Neto C, Tadini V. *Obstetrícia e ginecologia: manual para o residente*. São Paulo: Roca; 2002. p. 1-10.
5. Lei nº 6.932, de 07 de julho de 1981. Dispõe sobre as atividades do médico residente e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 9 Jul 1981;Seq 1:12789.
6. Conselho Federal de Medicina. Código de Ética Médica: Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018, modificada pelas Resoluções CFM nºs 2.222/2018 e 2.226/2019. Brasília (DF): CFM; 2019.
7. Rosas CF, coordenador. *Cadernos Cremesp: Ética em ginecologia e obstetrícia*. 2ª ed. São Paulo: Cremesp; 2002. Considerações sobre a responsabilidade médica: imperícia, imprudência e negligência; p. 11-6.
8. França GV. *Direito médico*. 10ª ed. São Paulo: Revinter; 2010.
9. Kesselheim AS, Austad KE. Residents: workers or students in the eyes of the law? *N Engl J Med*. 2011;364(8):697-9. doi: 10.1056/NEJMp1100414
10. Moraes IN. Erro médico e a justiça. 5ª ed. São Paulo: Editora Revista dos Tribunais; 2003. Responsabilidade do médico residente; p. 571-4.

# Nova Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal do Ministério da Saúde

Maria Celeste Osório Wender<sup>1</sup>,  
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio<sup>2</sup>

**O** documento anterior da Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal do Ministério da Saúde datava de 2017, sendo premente a sua revisão e atualização. Com esse intuito, o Ministério da Saúde criou uma “Câmara Técnica Assessora”, formada por profissionais não integrantes do quadro de servidores do órgão, que atuaram de forma voluntária e são integrantes de Comissões Nacionais Especializadas da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).<sup>(1)</sup> Com essa parceria, pautada em total autonomia, isenção política e subsídios de diferenciada formação docente e embasamento científico atualizado da câmara técnica, foi publicada, então, em dezembro de 2022, a nova edição da Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal, que já está disponível no portal do Ministério da Saúde.<sup>(2)</sup>

1. Diretora de Defesa e Valorização Profissional da Febrasgo.

2. Membro da Comissão Nacional de Defesa e Valorização Profissional da Febrasgo.

A revisão da publicação trouxe à realidade nacional do cuidado materno-infantil o benefício de aprofundar práticas já bem estabelecidas e atualizar condutas científicas disponíveis nessa área.<sup>(1,2)</sup> Destinado a profissionais que atuam na atenção a mulheres e crianças, e circunscrito à fase final da gestação e ao momento do trabalho de parto, o documento descreve as medidas mais adequadas ao manejo, para oferecer mais segurança e propiciar o melhor cuidado, independentemente do local ou unidade de atuação do profissional.<sup>(1,2)</sup>

A assistência ao parto é uma área da Medicina que apresenta atualização dinâmica e foco inexorável na melhor assistência possível e segurança do binômio materno-fetal. A assistência ao parto modificou-se radicalmente no último século, transitando de um evento familiar acompanhado por equipe técnica pouco qualificada para o ambiente hospitalar e um conjunto de intervenções que reduziram drasticamente a ocorrência de mortes maternas e perinatais. Todavia, uma crescente preocupação nas últimas décadas pontuou a existência de inúmeras práticas ofertadas

rotineiramente na assistência ao parto, notadamente daquele de risco habitual, não embasadas na melhor evidência científica, não apenas trazendo em seu bojo risco clínico, como também impactando a percepção positiva da mulher em relação ao seu parto.<sup>(2)</sup> A velocidade com que as informações são geradas, bem como o interesse social no tema, motivou a atualização da Diretriz Nacional de Assistência ao Parto Normal, com foco na segurança da mãe e do feto, na diminuição da mortalidade materna, no protagonismo materno e no cuidadoso respeito à autonomia e aos direitos fundamentais de todos os envolvidos no parto, inclusive o bebê, objetivando ao cuidado obstétrico seguro e respeitoso.<sup>(2)</sup> A edição anterior apresentava alguns pontos que geraram intensa discussão nas entidades médicas e situações de maior risco à assistência. Houve revisão extensa da literatura, incluindo-se como fontes majoritárias as Diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>(3)</sup> e o Protocolo de assistência ao parto da gestante de risco obstétrico habitual da Febrasgo,<sup>(4)</sup> propiciando que essa nova edição seja baseada nas evidências científicas mais atuais.

Bem alinhada às Diretrizes da OMS,<sup>(3)</sup> a recomendação primordial é a adoção de cuidados de maternidade respeitosos: cuidados organizados e prestados a todas as mulheres de maneira a manter sua dignidade, privacidade e confidencialidade, garantindo a ausência de danos e maus-tratos e permitindo escolhas informadas e apoio contínuo durante o trabalho de parto e o parto.

A definição de parto normal adotada foi a da OMS: aquele que ocorre entre 37 e 42 semanas de gestação, com início espontâneo do trabalho de parto, em pacientes com risco habitual que tenham fetos em apresentação cefálica fletida, e que resulte em mãe e recém-nascido em boas condições.<sup>(3)</sup>

Em todas as seções, a nova Diretriz apresenta breve e atualizada introdução sobre o tema, revisão da literatura por corpo docente altamente qualificado e sumário de recomendações. São abordados temas variados, como local de assistência ao parto, participação dos profissionais na assistência, cuidados gerais durante o trabalho de parto, manejo da dor, ruptura prematura de membranas e assistência ao primeiro, segundo e terceiro período do trabalho de parto, num estudo cuidadoso das melhores e mais atualizadas evidências científicas.<sup>(3,4)</sup>

Como alguns destaques, as recomendações incluem que o local do parto deve dispor de condições para atendimento imediato de intercorrências e complicações do parto, estando inserido em sistema de transferência eficaz, rápido e seguro para os casos de necessidade de intervenções cirúrgicas ou cuidados intensivos, para a mãe ou para o recém-nascido.<sup>(3)</sup> Os gestores de saúde devem proporcionar condições para a implementação de modelo de assistência que inclua a atuação integrada e conjunta de médicos, enfermeiros obstétricos e obstetras na assistência ao parto de risco habitual, por apresentar vantagens em relação à redução de

intervenções e maior satisfação das mulheres.<sup>(3)</sup> As necessidades emocionais da mulher devem ser apoiadas com empatia e compaixão, por meio de encorajamento, elogios, reafirmação e escuta ativa, e as necessidades, preferências e dúvidas da mulher devem ser respeitadas e respondidas com uma atitude positiva.<sup>(4)</sup> Quanto à dieta de parturientes de risco habitual, recomenda-se a ingestão oral de líquidos e alimentos durante o trabalho de parto.<sup>(3)</sup>

Em relação ao manejo da dor, a diretriz destaca que os profissionais de saúde devem comunicar às mulheres as opções disponíveis para alívio da dor em suas instalações de parto e discutir as vantagens e desvantagens dessas opções, de acordo com as convicções da mulher, salvaguardando a segurança materna e fetal.<sup>(3)</sup> A analgesia farmacológica, de qualquer tipo, deve ser restrita ao ambiente hospitalar.<sup>(3,4)</sup> Detalhes da assistência em cada período do parto são abordados no documento de maneira prática e fundamentada, com orientações valiosas para os profissionais envolvidos na assistência ao parto.<sup>(4)</sup>

A Febrasgo reconhece a importância e a valorosa oportunidade da participação isenta da nossa associação científica e sem vínculos políticos com o Ministério da Saúde ou qualquer governo na elaboração de diretrizes como essa, e seus membros dedicaram meses de estudo e empenho para o fiel cumprimento da tarefa.

A nova edição da diretriz representa um significativo avanço, baseado em evidências e um marco importante de aproximação entre as entidades médicas e técnicas do Ministério da Saúde, deveras salutar e produtivo. De maneira pragmática e com atualização, leva informações e aplicação prática aos médicos que fazem assistência ao parto no Brasil.

A Diretoria de Defesa e Valorização Profissional da Febrasgo aprova o documento publicado, manter-se-á atenta ao tema e às suas atualizações e recomenda a todos os seus associados a leitura do documento na íntegra, como forma de atualização com enfoque na prática, suporte à dinâmica da assistência obstétrica e como convite a colaborações a futuras e sempre necessárias revisões e atualizações.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Saúde atualiza diretriz nacional de assistência ao parto normal [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://aps.saude.gov.br/noticia/20276>
2. Ministério da Saúde. Diretriz nacional de assistência ao parto normal: versão preliminar [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/diretriz\\_assistencia\\_parto\\_normal.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/diretriz_assistencia_parto_normal.pdf)
3. World Health Organization. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: WHO; 2018.
4. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Assistência ao parto da gestante de risco obstétrico habitual. São Paulo: Febrasgo; 2021 (Comissão Nacional Especializada em Assistência ao Abortamento, Parto e Puerpério. Protocolo nº 94).



**FEITO  
PARA ELA**

A plataforma de saúde  
integral da mulher.



Siga o nosso Instagram:  
**@feitoparaelaoficial**

**febrasgo**  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetria

## CONHEÇA NOSSOS CANAIS E ÍNDIQUE PARA SUA PACIENTE!

Aqui **ELA** encontra informações seguras sobre saúde,  
bem estar e qualidade de vida.

Acompanhe nossos conteúdos:

 [feitoparaela.com.br](http://feitoparaela.com.br)

 [@feitoparaelaoficial](https://www.instagram.com/feitoparaelaoficial)

# CADERNO CIENTÍFICO

# Femina®

## CORPO EDITORIAL

**EDITORES:** Marcos Felipe Silva de Sá e 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, 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 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, 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 Osório 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 Dutra Leão, Paulo Roberto Nassar de Carvalho, Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, 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 Maerawi 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 ORIGINAL

- 34** Acesso a um serviço de saúde público especializado: experiência no centro de referência de doença trofoblástica gestacional do Hospital São Paulo

Ana Carolina Ferreira Simões de Freitas, Rafaela Tessaro de Assis, Aluísio Marçal de Barros Serodio, Antônio Rodrigues Braga Neto, Lucas Ribeiro Borges de Carvalho, Sue Yazaki Sun

### ARTIGOS DE REVISÃO

- 43** Perfusão arterial reversa gemelar: revisão da literatura

Mariana Viana Bezzi, Andrea Sayaka Suwa, Andréa Augsburg de Moura, Samira Sabbagh

- 49** Mortalidade fetal em gestantes com COVID-19 e outros desfechos materno-fetais: uma revisão integrativa da literatura

Talita Rossi Botim, Larissa Santos Jacovine, Andréia Patrícia Gomes

- 57** Perda gestacional de repetição e o papel dos progestagênicos: evidências atuais

Elaine Cristina Fontes de Oliveira, Bruna Costa Queiroz, Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro

# Acesso a um serviço de saúde público especializado: experiência no centro de referência de doença trofoblástica gestacional do Hospital São Paulo

*Accessing a specialized public health service: the São Paulo Hospital reference center for gestational trophoblastic diseases*

Ana Carolina Ferreira Simões de Freitas<sup>1</sup>, Rafaela Tessaro de Assis<sup>1</sup>, Aluísio Marçal de Barros Serodio<sup>1</sup>, Antônio Rodrigues Braga Neto<sup>2</sup>, Lucas Ribeiro Borges de Carvalho<sup>1</sup>, Sue Yazaki Sun<sup>1</sup>

## Descritores

Doença trofoblástica gestacional; Acesso aos serviços de saúde; Telemedicina; Tecnologia biomédica; Saúde da mulher

## Keywords

Gestational trophoblastic disease; Health services accessibility; Telemedicine; Biomedical technology; Women's health

## Submetido:

28/07/2022

## Aceito:

31/10/2022

1. Departamento de Obstetrícia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Departamento de Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## Conflitos de interesse:

Nada declarar.

## Autor correspondente:

Aluísio Marçal de Barros Serodio  
Rua Botucatu, 740, Vila Clementino,  
04023-062, São Paulo, SP, Brasil  
aserodio@unifesp.br

## Como citar:

Freitas AC, Assis RT, Serodio AM, Braga Neto AR, Carvalho LR, Sun SY. Acesso a um serviço de saúde público especializado: experiência no centro de referência de doença trofoblástica gestacional do Hospital São Paulo. *Femina*. 2023;51(1):34-42.

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a trajetória das mulheres com doença trofoblástica gestacional (DTG) até o Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital São Paulo (CRDTG-HSP), identificando as portas de entrada ao serviço e as dificuldades que elas enfrentaram desde o diagnóstico. **Métodos:** Estudo de caso transversal exploratório, descritivo-analítico, com abordagem quali-quantitativa, que incluiu pacientes atendidas no período de 2015 a 2018. A coleta dos dados se deu por meio de um questionário *on-line* e de uma entrevista com roteiro semiestruturado. **Resultados:** Entre 96 pacientes, 40,63% (n = 39) tiveram acesso ao CRDTG-HSP por encaminhamento entre médicos, 31,25% (n = 30), pela página do Facebook da Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional e 10,42% (n = 10), por meio da central de regulação de vagas do estado de São Paulo (CROSS), das quais 28,2%, 73% e 30%, respectivamente, possuíam assistência privada, na qual receberam tratamento inicial. As 12 entrevistadas relataram dificuldades, tais como a percepção da falta de preparo médico no manejo e comunicação da doença, o desconhecimento da sua situação de saúde mesmo após procedimentos cirúrgicos, a exposição a conversas inapropriadas entre médicos sobre o seu caso e o recebimento de encaminhamento sem explicação esclarecedora sobre seu quadro clínico. Por fim, as pacientes avaliaram positivamente a utilização de *e-mail* e WhatsApp como facilitadores no atendimento no CRDTG-HSP. **Conclusão:** O acesso ao CRDTG-HSP ocorreu minoritariamente pela CROSS e, mesmo tendo assistência privada, pacientes migraram para atendimento no centro especializado. Além disso, as pacientes tiveram percepção de falta de preparo médico no atendimento da DTG fora do CRDTG.

## ABSTRACT

**Objective:** To understand and elaborate the trajectories of women with gestational trophoblastic disease from the initial entry to the healthcare system to follow-up at a public tertiary reference center. **Methods:** This exploratory, descriptive-analytical, cross-sectional case study included patients from 2015 to 2018. The data collected through online questionnaires and semi-structured interviews were analyzed via quantitative and qualitative approaches. Statistical analysis was performed using Pearson's chi-square test at 5% significance using software R version 4.0.2. The test power for the sample was calculated using G\*power software version 3.1.9.6. **Results:** Overall, 96 patients completed the questionnaire. Only 10(10.42%) patients reached the reference center through the official channel, Sao Paulo State Vacancy Regulation Center, while 39(40.63%) patients through referral from physicians, and 30(31.25%) patients through the Brazilian Association of Gestational Trophoblastic Disease's Facebook fan page. Overall, 36 patients (37.5%) had private insurance and 73% of patients who reached the reference center via Facebook had private insurance. Twelve participants were interviewed and reported barriers, such as difficulties in understanding their health issues prior to arrival at the reference center, lack of professional knowledge about the disease, poor communication, and exposure to inappropriate conversations. They positively evaluated the reference center, the interaction was facilitated using email and WhatsApp. **Conclusion:** Although appropriate public care for these women exists, the flow from the diagnosis to specialized treatment remains unclear for both professionals and patients. The participants perceived that communication and physicians' expertise were inadequate.

## INTRODUÇÃO

O Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital São Paulo (CRDTG-HSP) faz parte do Complexo Hospitalar da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), serviço ambulatorial que presta assistência especializada e integral a pacientes com mola hidatiforme (MH), a pacientes em fase de seguimento pós-molar e a pacientes com neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Conta com equipe de profissionais da área de obstetrícia, medicina fetal, diagnóstico por imagem, oncologia ginecológica cirúrgica, oncologia clínica, enfermagem, genética, anatomia patológica, psicologia e serviço social.

O Hospital São Paulo (HSP) é um hospital de nível terciário e atende prioritariamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) tanto para internação quanto para atendimento ambulatorial, oferecendo serviços especializados de alta complexidade. O acesso ao HSP até setembro de 2021 ocorria pelo seu pronto-socorro e pela central de regulação de saúde do estado de São Paulo (CROSS), conforme a Política Nacional de Regulação de 2008.<sup>(1)</sup>

A CROSS foi criada a partir do Decreto nº 56.061, de 02/08/2010,<sup>(2)</sup> com o objetivo de regular a oferta assistencial aos usuários, tendo em vista a promoção da equidade do acesso aos serviços de saúde em sua

integralidade como uma aplicação da diretriz de regulação do Pacto pela Saúde. A diretriz de regulação do Pacto pela Saúde abriu portas para o desenvolvimento de políticas voltadas à regulação do SUS, com a instituição da Política Nacional de Regulação do SUS em 2008, para toda unidade federativa, com suas dimensões de Regulação de Sistemas de Saúde, Regulação da Atenção à Saúde e Regulação do Acesso à Assistência. No estado de São Paulo, foram instaurados os Departamentos Regionais de Saúde (DRS), em número de 17, e suas distribuições ajudam a CROSS no direcionamento do paciente. O CRDTG-HSP se encontra na DRS I, correspondente à Grande São Paulo.<sup>(2-5)</sup>

A MH é uma gravidez inviável cujo tecido placentário (trofoblasto), produtor do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG), tem significativo potencial de proliferação neoplásica maligna. Sendo assim, o seguimento das pacientes após esvaziamento uterino, com acompanhamento do marcador biológico-hormonal hCG, é de suma importância para surpreender precocemente os casos de evolução maligna.<sup>(6)</sup>

A literatura mostra que as taxas de morbidade e mortalidade na DTG são nove vezes mais baixas, além de haver menores taxas de metástases nos casos que evoluem para NTG, quando todo o tratamento da MH, incluindo o esvaziamento molar, o seguimento com medidas seriadas do hCG e, caso necessário, o tratamento da NTG, é realizado em centro de referência (CR).<sup>(7)</sup>

Outrossim, importante estudo brasileiro levantou a situação atual da NTG e os principais fatores de risco para o óbito por essa doença. A taxa de letalidade global da NTG no Brasil é de 4,08%, sendo de 1,26% na doença de baixo risco e de 23% na doença de alto risco. A redução da letalidade da NTG no Brasil nos últimos 50 anos foi dramática, tanto na doença de alto risco como na de baixo risco, declinando em mais de 90% no geral. Com a melhora do estadiamento da doença e do sistema de escore prognóstico da Organização Mundial da Saúde/Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (OMS/FIGO) e com o estabelecimento de CRs pelo país, a taxa de letalidade da NTG em pacientes de baixo risco se estabilizou no Brasil desde 2003 e atualmente se atinge praticamente 100% de cura. São fatores de risco para mortalidade a demora em iniciar quimioterapia (RR 5,60), a ocorrência de doença metastática devido ao aumento do intervalo de tempo entre o término da gravidez antecedente e o início da quimioterapia (RR 18,88), entre outros. No entanto, o tratamento iniciado fora de um CR é um dos mais importantes fatores de risco (RR 4,55) associados à letalidade, sendo ele um fator de risco verdadeiramente modificável.<sup>(8)</sup>

Dessa forma, a estratégia central para que as mulheres brasileiras acometidas por MH ou NTG recebam tratamento adequado e sejam curadas e para que obtenhamos redução de mortes é encaminhá-las para um dos CRs distribuídos por todo o território nacional, onde receberão tratamento imediato, adequado e especializado.<sup>(8)</sup>

Ainda não se encontram, no Brasil, parâmetros específicos e estudos voltados à acessibilidade à assistência em CR. No ano de 2013, a Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional criou página no Facebook, de acesso público, atualmente com 10.900 membros, entre eles, mulheres acometidas pela DTG, médicos e profissionais da saúde. Nessa página, as pacientes recebem orientações sobre a doença e informações sobre o CR mais próximo de sua residência. Atualmente, há 43 CRs em DTG, a maioria deles ligada a universidades públicas, e todos com atendimento pelo SUS, distribuídos por todas as regiões do país. Todavia, as pacientes com suspeita ou diagnóstico de DTG encontram dificuldades para acessar esses serviços por meio das centrais de regulação. Desde 2015, o acesso ao CRDTG-HSP é facilitado pelo contato direto da paciente no aplicativo WhatsApp em telefone celular específico destinado à assistência das pacientes do serviço, mediado pelos administradores da página do Facebook.

Esse estudo teve como objetivo avaliar as portas de entrada das pacientes ao CRDTG-HSP e as dificuldades por elas vivenciadas desde que receberam o diagnóstico de DTG.

## MÉTODOS

Realizou-se um estudo de caso transversal exploratório, descritivo-analítico, com abordagem qualitativa e quantitativa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp sob número CAAE 23733419.6.0000.5505. A amostra do estudo foi composta pelas pacientes atendidas no CRDTG-HSP nos anos de 2015 a 2018, registradas no banco de dados Luiz Camano, que concordaram com o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídas as pacientes que não apresentavam domínio da língua portuguesa.<sup>(9)</sup>

Utilizaram-se dois instrumentos para a coleta de dados. O primeiro deles foi um questionário, na plataforma Google Forms, contendo 25 questões fechadas, com o intuito de traçar o perfil sociodemográfico das pacientes. O convite para a participação foi enviado pelo WhatsApp e pelo *e-mail* do CR, ambas as ferramentas utilizadas rotineiramente desde 2015 na assistência remota às pacientes no CRDTG-HSP. Um segundo convite, para aquelas que não responderam ao primeiro, foi enviado após 24 horas. Os resultados obtidos por meio dos questionários foram apresentados de acordo com uma análise estatística descritiva, submetida ao teste de qui-quadrado de Pearson, com nível de significância de 5% ( $p = 0,05$ ), conduzida usando o *software* R versão 4.0.2. O poder de teste para a amostra foi calculado utilizando o *software* G\*Power versão 3.1.9.6.

O segundo instrumento foi uma entrevista com roteiro semiestruturado composta por questões abertas que possibilitaram o detalhamento da trajetória da paciente até a chegada ao CRDTG-HSP. As participantes das entrevistas foram selecionadas segundo critérios

de gravidade da doença (diagnóstico de MH ou NTG), do tipo de assistência recebida antes de chegarem ao CRDTG-HSP (uso ou não de assistência médica provida por saúde suplementar – convênio) e da distância geográfica entre o domicílio da paciente e o CRDTG-HSP (São Paulo ou outros estados). As entrevistas foram realizadas por meio de videochamada na plataforma Google Meet, com duração aproximada de 20 minutos. As entrevistas foram transcritas e, após a leitura exaustiva delas, categorizadas por temas e submetidas a uma Análise de Conteúdo.<sup>(9,10)</sup>

## RESULTADOS

O questionário foi enviado para todas as 186 pacientes atendidas no período entre 2015 e 2018, e 96 pacientes (51,61%) responderam ao questionário. O poder de teste para a amostra de 96 pacientes foi de 98,4%. Dessas, 16 foram convidadas para a entrevista e 12 aceitaram o convite. Com relação ao perfil socioeconômico das participantes, houve predominância na faixa etária de 30 a 39 anos (43,48%), brancas (51,4%), segundo grau completo (48,96%) e com parceiro (86,46%). Em torno de 65% realizavam trabalho remunerado e 62,5% tinham uma renda mensal familiar entre dois e quatro salários mínimos) (Tabela 1).

A maioria delas eram moradoras da DRS I – Grande São Paulo ( $n = 87/96$ ; 90,63%), e as restantes eram oriundas da DRS VII – Campinas ( $n = 2/96$ ; 2,08%), da DRS XVII – Taubaté ( $n = 2/96$ ; 2,08%), da DRS XI – Presidente Prudente ( $n = 1/96$ ; 1,04%), da DRS XVI – Sorocaba ( $n = 1/96$ ; 1,04%) e de outros estados ( $n = 3/96$ ; 3,13%) (Tabela 2).

Apenas 10,42% das pacientes acessaram o atendimento do CRDTG-HSP pela central de regulação de vagas ( $n = 10$ ). Entre as restantes, 40,63% ( $n = 39$ ) acessaram-no pelo encaminhamento entre médicos, 31,25% ( $n = 30$ ), pela página do Facebook da Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional e 17,71% ( $n = 17$ ), por encaminhamento após atendimento no pronto-socorro/unidade de pronto atendimento (PS/UPA) do HSP. Mesmo entre as pacientes do DRS I – Grande São Paulo, a porta de entrada que se destacou não foi a Central de Regulação de Vagas ( $n = 10$ ), e sim o encaminhamento entre médicos ( $n = 36$ ), seguido pelo Facebook ( $n = 25$ ) e pelo pronto-socorro ( $n = 16$ ). Trinta e seis pacientes (37,5%; 36/96) tinham acesso a convênio, e essas acessaram o CRDTG-HSP, principalmente, por meio do Facebook ( $n = 22$ ), seguido do encaminhamento entre médicos ( $n = 11$ ) e, por fim, da Central de Regulação de Vagas ( $n = 3$ ). Considerando essas portas de entrada, 73,3%, 28,2% e 30% das pacientes que acessaram o CRDTG-HSP, respectivamente, possuíam assistência médica particular provida por convênio médico, na qual receberam tratamento inicial. Nota-se, assim, uma prevalência de pacientes com assistência médica privada quando se diz respeito à porta de entrada Facebook ( $p < 0,001$ ). Ao analisar a renda mensal, é possível notar que as pacientes que têm renda mensal acima

**Tabela 1.** Perfil socioeconômico das pacientes do Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital São Paulo participantes da pesquisa

Perfil socioeconômico	n (%)
<b>Escolaridade</b>	
Primeiro grau incompleto (ensino fundamental)	3 (3,13)
Primeiro grau completo (ensino fundamental)	8 (8,34)
Segundo grau completo (ensino médio)	47 (48,96)
Terceiro grau completo (ensino superior)	21 (21,88)
Pós-graduação	17 (17,71)
<b>Faixa etária</b>	
15-19	3 (3,26)
20-29	33 (35,87)
30-39	40 (43,48)
>40	16 (17,39)
<b>Cor ou raça</b>	
Amarela	3 (3,13)
Branca	49 (51,04)
Indígena	1 (1,04)
Parda	35 (36,46)
Preta	8 (8,33)
<b>Companheiro ou cônjuge</b>	
Não	13 (13,55)
Sim	83 (86,46)
<b>Trabalho remunerado</b>	
Não	34 (35,42)
Sim	62 (64,58)
<b>Renda mensal familiar</b>	
Até 1 salário mínimo (R\$ 1.045,00)	13 (13,54)
De 2 a 4 salários mínimos	60 (62,50)
De 5 a 7 salários mínimos	12 (12,50)
Acima de 8 salários mínimos	9 (9,38)
Não tem	2 (2,08)
Total geral	96 (100)

de cinco salários mínimos têm o Facebook como porta de entrada predominante (n = 12; 57,1%; p = 0,036). No que se refere à escolaridade, houve predominância de ensino médio completo (76,47%) entre as pacientes que tiveram como porta de entrada o PS/UPA e de ensino superior completo (53,33%) entre aquelas que tiveram o Facebook como porta de entrada (p = 0,013). Foram realizadas 12 entrevistas, sendo elaboradas quatro categorias principais: percepção das pacientes sobre o preparo médico para lidar com a doença, busca de informações sobre a doença, trajetória até chegar ao CRDTG-HSP e percepção das pacientes sobre o acompanhamento no CRDTG-HSP (Tabela 2).

### Percepção das pacientes sobre o preparo médico para lidar com a doença

*“(…) os médicos eu sinto que eles não têm assim o conhecimento, mesmo lá na oncologia onde eu comecei (…). Eu sentia que a minha médica, que eu passava aqui, não tinha muita firmeza no que ela falava, porque às vezes ela meio que falava um protocolo e acabava adotando outro.” – Entrevistada 1*

As entrevistas possibilitaram a identificação das principais dificuldades encontradas pelas pacientes na tentativa de acessar um serviço de saúde e na trajetória até chegar ao CRDTG-HSP. Dentre as dificuldades, destacaram-se: falas médicas inapropriadas direcionadas a alguém que pensava ter uma gravidez viável; desconhecimento da sua própria situação de saúde mesmo após procedimentos cirúrgicos; exposição a conversas inapropriadas entre médicos sobre o seu caso, antes mesmo de ser informada sobre seu diagnóstico; e a realização de encaminhamento sem receber explicação esclarecedora sobre seu quadro clínico. As participantes julgaram como despreparados os profissionais que inicialmente as atenderam, a partir de suas posturas, condutas e comunicação médico-paciente, resultando em incompreensão com relação ao quadro clínico, tratamento e acompanhamento necessário.

### Busca de informações sobre a doença

*“Não me explicaram direito o que era a doença, e aí eu pesquisei no Facebook, encontrei a página do grupo da mola no Facebook.” – Entrevistada 5*

*“(…) e eu continuei no grupo do Facebook, que até hoje eu tenho, vejo alguns casos de meninas que passaram por algum procedimento, é prático, você recebe muita informação e até de questão de saúde.” – Entrevistada 2*

A incompreensão e a dificuldade de ter informações claras sobre a doença com a equipe de profissionais assistente causaram inquietação nas pacientes, o que as levou a fazer pesquisas na internet referentes à doença, aos locais de tratamento e a especialistas. Dessa forma, encontraram a página da Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional no Facebook, segunda mais importante via de acesso das pacientes ao CRDTG-HSP. Na página, receberam dos médicos administradores do grupo o esclarecimento de dúvidas sobre a doença e o direcionamento para o CRDTG mais próximo de sua residência.

### Trajétória até chegar ao CRDTG-HSP

*“(…) me orientou (médico[a]) a ir para ..., que no caso é o lugar mais próximo da minha cidade, daqui para ... é 600 km da cidade que eu moro. Aí, então, eu fui na Secretaria da Saúde (...) ela disse tem que correr que pode gerar um câncer, eu não estou dizendo que*

**Tabela 2.** Portas de entrada no Centro de Referência de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital São Paulo segundo tipo de assistência, faixa etária, renda mensal, local de moradia, tempo e gasto diário até o CRDTG-HSP e escolaridade

Porta de entrada no CRDTG	Central de regulação de vagas n (%)	Facebook n (%)	Encaminhamento entre médicos n (%)	PS/UPA do Hospital São Paulo n (%)	p-value*
<b>Tipo de assistência</b>					<0,001
Assistência de saúde pública	7 (70)	8 (26,67)	28 (71,79)	17 (100)	-
Assistência de saúde privada	3 (30)	22 (73,33)	11 (28,20)	0 (0)	-
<b>Faixa etária</b>					0,500
15-29	3 (30)	8 (26,67)	16 (41,02)	9 (52,94)	-
Mais de 30	7 (70)	20 (66,67)	22 (56,41)	7 (41,17)	-
Não responderam	0 (0)	2 (6,67)	1 (2,56)	1 (5,88)	-
<b>Renda mensal</b>					0,036
Até 1 salário mínimo (R\$ 998,00)	3 (30)	1 (3,33)	7 (17,94)	4 (23,52)	-
De 2 a 4 salários mínimos	6 (60)	17 (56,67)	25 (64,10)	12 (70,58)	-
Acima de 5 salários mínimos	1 (10)	12 (40)	7 (17,94)	1 (5,88)	-
<b>Local de moradia</b>					0,452
DRS I – Grande São Paulo	10 (100)	25 (83,3)	36 (92,32)	16 (94,12)	-
DRS VII – Campinas	0 (0)	1 (3,34)	1 (2,56)	0 (0)	-
DRS XI – Presidente Prudente	0 (0)	1 (3,34)	0 (0)	0 (0)	-
DRS XVI – Sorocaba	0 (0)	1 (3,34)	0 (0)	0 (0)	-
DRS XVII – Taubaté	0 (0)	1 (3,34)	1 (2,56)	0 (0)	-
Outro estado	0 (0)	1 (3,34)	1 (2,56)	1 (5,88)	-
<b>Tempo e gasto diário até o CRDTG-HSP</b>					0,821
Até 1 hora	1 (10)	7 (23,33)	7 (17,94)	5 (29,41)	-
De 1 hora até 2 horas	6 (60)	15 (50)	22 (56,41)	10 (58,82)	-
Mais de 2 horas	3 (30)	8 (26,67)	10 (25,64)	2 (11,76)	-
<b>Escolaridade</b>					0,013
Primeiro grau incompleto/completo (ensino fundamental)	2 (20)	1 (3,33)	5 (12,82)	3 (17,64)	-
Segundo grau completo (ensino médio)	5 (50)	13 (43,33)	16 (41,02)	13 (76,47)	-
Terceiro grau completo (ensino superior)	3 (30)	16 (53,33)	18 (46,15)	1 (5,88)	-
<b>Total geral</b>	10 (100)	30 (100)	39 (100)	17 (100)	-

\* Teste exato de Fisher. PS/UPA: pronto-socorro/unidade de pronto atendimento.

*“você está com um câncer, mas pode gerar um câncer (...) tem que esperar a regulação e aí eu tenho alguns irmãos em São Paulo, passei pra eles o meu caso, eles disseram assim vem pra cá a gente vê.” – Entrevistada 5*

Em alguns casos, ainda que o contato com a página do Facebook da Associação tivesse orientado a paciente a procurar o CR mais próximo de sua residência, a falta de suporte familiar no local ou a demora na viabilização do acesso ao serviço especializado fez com que a

paciente optasse por viajar para outro estado em busca de apoio de amigos e familiares ou buscasse vias alternativas para o alcance do serviço em questão. Nas entrevistas, foram apresentados relatos referentes ao serviço de atendimento do setor público e do setor privado. Nesses, identificou-se que o acesso a um convênio médico nem sempre corresponde à conduta adequada, e a especialidade médica na área da DTG transcende o âmbito do atendimento público e do privado.

## Convênio

*“Eu fiz a curetagem porque eu tenho convênio (...) a biópsia foi feita no convênio (...) falaram para eu procurar um oncologista pélvico (...) a médica falou que eu tava com uma doença, que era grave, mas não sabia que doença que era, o que me deixou apavorada.” – Entrevistada 4*

## SUS

*“Demorou um mês e meio para eu chegar (no CRDTG do HSP) (...) a Dra. que me explicou qual era o problema (...) pegou uma folha de papel, desenhou para mim o que tinha acontecido comigo, aí eu comecei a ficar tranquila.” – Entrevistada 4*

## Percepção das pacientes sobre o CRDTG-HSP

*“(...) é uma equipe muito competente, é uma equipe muito carinhosa, eles são bem sensibilizados com as situações das pessoas e você chega lá e eles estão sempre bem humorados, então me senti muito bem de ir lá, por mais que você esteja em uma situação ruim, que tem que ir e ficar esperando, né, mas eles fazem aquele peso ser um pouco mais leve para quem tá passando por isso.” – Entrevistada 2*

O serviço de atendimento no CRDTG-HSP, na grande maioria, foi bem avaliado, e muitas vezes, atrelado a profissional especialista em DTG, como forma de personificação (lembança física do[a] profissional) do próprio SUS, o que indica que o atendimento na saúde é relacional à instituição pertencente. Um componente dessa avaliação positiva do serviço foi o uso de tecnologias que facilitam a comunicação.

*“Sempre que eu tenho qualquer dúvida, eu já mando mensagem e ela responde rápido; isso é muito bom, porque é uma distância muito longa de você ter que ir aí.” – Entrevistada 2*

A troca de experiências com outras mulheres com o mesmo diagnóstico foi relevante, livrando-as da sensação de singularidade do diagnóstico e trazendo a sensação de “pertencimento”.

*“Você não conhece ninguém que teve a coisa, nunca ouviu falar na vida, e é importante você ver, conhecer pessoas que estão vivendo a mesma coisa que você, né. Isso acaba dando uma motivação, fortalecendo (...) dando mais vontade de continuar.” – Entrevistada 1*

*“Quando você chega, todo mundo fala a mesma língua, porque até então essa doença é tão desconhecida (...) você fala para um enfermeiro assim, às vezes até pro médico e ele não sabe o que que é, e eu me senti tão em casa, foi tão (...) me deu uma alegria tão grande, porque o pessoal foi tão acolhedor, sabe?” – Entrevistada 6*

Numa síntese das entrevistas, as participantes manifestaram gratidão com o serviço prestado pelo CRDTG-HSP, referindo comunicação acessível da equipe, sentimento de tranquilidade com relação ao acesso à informação sobre a doença, brevidade no atendimento, acolhimento da equipe multiprofissional, agradecimento, em comparação com a sua vivência anterior em outro serviço, bom atendimento, tornando-o referência no SUS, e percepção positiva quanto à utilização de e-mail e WhatsApp como facilitadores no atendimento. Houve também avaliações negativas em relação à demora no atendimento e na coleta de exames do serviço laboratorial, correlacionando essa morosidade com o “padrão” SUS e a reputação de ser um serviço público.

## DISCUSSÃO

A partir da pesquisa conduzida, constata-se que a CROSS não é a principal porta de entrada para o serviço do CRDTG-HSP, apesar de a maioria das pacientes nele atendidas serem moradoras da DRS I – Grande São Paulo; por fluxo de regulação, elas teriam sido encaminhadas ao CRDTG-HSP.

A partir dessa circunstância, duas hipóteses podem ser inferidas com relação ao funcionamento da CROSS. A primeira é que o tempo necessário para a regulação do atendimento por meio do fluxo vigente pode ser incompatível com o breve período que os profissionais da saúde consideram ideal para o diagnóstico e tratamento precoce da MH e o melhor prognóstico, caso se desenvolva um quadro de NTG. Idealmente, o seguimento pós-molar deve ser iniciado uma semana após o esvaziamento uterino, tendo em vista que 0,5% a 5% e 10% a 30% das MHs parciais e MHs completas, respectivamente, evoluem para NTG, e isso costuma ocorrer entre quatro e seis semanas após o esvaziamento uterino, justificando o encaminhamento por contato entre médicos. A segunda é que pode haver falta de conhecimento pelos profissionais da saúde sobre o fluxo das pacientes dentro do sistema de regulação, tanto por falta de treinamento quanto pela ausência de linha de cuidado específica para a DTG elaborada por especialistas e oficializada pelos gestores de saúde do SUS.<sup>(7,8,11,12)</sup>

Outro aspecto pode ser a falha no que diz respeito à articulação dos níveis de complexidade (atenção primária, secundária e terciária à saúde). Por exemplo, idealmente, após o esvaziamento uterino em ambiente hospitalar (atenção terciária), a paciente deveria receber alta com atendimento agendado para a semana seguinte em aparelho de APS, próximo à sua residência. O atendimento feito na APS poderia ser orientado por especialistas dos CRs em DTG, garantindo atendimento descentralizado, porém coordenado por especialistas. Como esse fluxo não estava oficialmente estabelecido, no momento da alta hospitalar, para evitar a perda do acompanhamento das pacientes, o médico fazia contato com o CRDTG-HSP.<sup>(13,14)</sup>

Estudo que analisou o impacto da implantação do sistema de agendamento eletrônico (CROSS) sobre o funcionamento de um ambulatório hospitalar de atenção médica especializada em cardiologia ressaltou uma melhora no serviço, devido à facilitação no acompanhamento dos atendimentos referenciados, tanto para consultas quanto para exames, favorecendo também o acompanhamento dos índices de absentismo e de encaminhamentos incorretos. Assim, um aperfeiçoamento no emprego da CROSS poderia ajudar na logística do CRDTG-HSP ao regularizar a entrada das pacientes.<sup>(15)</sup>

O encaminhamento entre médicos foi a principal porta de entrada ao serviço do CRDTG-HSP, mesmo analisando separadamente a DRS I – Grande São Paulo. Essa rede de contatos estabelecida entre os médicos de diferentes serviços é importante para contribuir com a construção da integralidade. A falta de integração entre os serviços pode ser considerada uma barreira de acesso à saúde. A integração pode ser estabelecida até mesmo por médicos com duplo vínculo (setor público e setor privado), que podem atuar como uma ponte entre os serviços, possibilitando que as pacientes tenham conhecimento dos serviços que podem lhes ser oferecidos no setor público. Onze pacientes do nosso estudo, encaminhadas por médicos, tinham planos de saúde privados, o que corresponde a 28,2% (11/39) das pacientes que adentraram o serviço dessa maneira. Essas pacientes transitaram do serviço privado para o público (SUS), demonstrando, assim, o reconhecimento pela população da qualidade do serviço especializado em DTG oferecido pelo SUS, particularmente vinculado a universidades, onde se localiza a maioria dos CRs em DTG do Brasil.<sup>(16,17)</sup>

A página do Facebook da Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional revelou-se também uma ferramenta extremamente útil para que as pacientes alcancem o CRDTG-HSP. Essa comunidade *on-line* permite o acolhimento do novo perfil de pacientes que é encontrado hoje em dia: aquelas que estão cada vez mais ávidas por informação e participação ativa no processo de saúde-doença. No entanto, chama a atenção que 73,3% das pacientes que adentraram o CRDTG-HSP por meio Facebook possuíam assistência privada. Além disso, publicação prévia mostrou que 42% e 52,9% das pacientes que frequentavam o Facebook possuíam ensino médio ou superior completo, respectivamente. Então, esse tipo de acesso parece não incluir as pacientes de menor renda e escolaridade, devendo ser fortalecido o fluxo de entrada das pacientes pela CROSS.<sup>(18)</sup>

Em suma, tem-se que as participantes que adentraram no CRDTG por meio do Facebook na maioria possuem assistência privada de saúde e terceiro grau completo. Além disso, o Facebook é a principal porta de entrada para as pacientes com renda mensal acima de cinco salários mínimos.

No que se refere às diferenças de acessibilidade de pacientes a serviços de saúde do SUS, Oliveira *et al.* (2019)<sup>(16)</sup> observaram que aquelas das regiões Sul e Sudeste do Brasil apresentaram maior acesso a esses serviços. O CRDTG-HSP, localizado na região Sudeste, recebeu uma paciente da região Nordeste e outras duas pacientes advindas de outros estados, além de São Paulo, da região Sudeste. Considerando que os atendimentos no CRDTG-HSP de 2015 a 2018 contemplam mais pacientes do que as participantes da pesquisa (48% não participaram), podem ter sido atendidas outras pacientes de outros estados, não incluídas na pesquisa.<sup>(16)</sup>

As entrevistas realizadas permitiram a análise qualitativa da trajetória das pacientes, o que possibilitou a identificação das principais dificuldades que as pacientes vivenciaram antes de chegarem ao CRDTG-HSP.

São descritas na literatura como barreiras de acesso à saúde a aceitabilidade, a acessibilidade geográfica e a disponibilidade.<sup>(16)</sup>

Com relação à aceitabilidade como barreira de acesso, as pacientes não tiveram, em sua maioria, um primeiro atendimento com profissionais que souberam acolher as suas necessidades/dúvidas e que foram precisos ao explicar a doença, o que resultou em uma relação médico-paciente insatisfatória e uma imagem médica negativa por parte da paciente, prejudicando a aceitabilidade do tratamento.

Estudo desenvolvido com pacientes com DTG caracterizou-as como *“rostos tristes, cabisbaixos e muitos ainda vislumbrados e desejosos de estarem gestando como as mulheres que se encontram à sua frente. Desejam a gravidez e não a morte de seu bebê”*. Essas mulheres, assim como diversos outros pacientes em diferentes situações clínicas, esperam acolhimento, mas o diferencial dessa situação encontra-se na falta de informação e especialização entre profissionais da saúde e na falta de divulgação e esclarecimento à sociedade sobre a DTG. Salientamos aqui a importância da educação continuada de profissionais de saúde em todos os níveis de atenção, para que sejam municiados com informações básicas, porém precisas, sobre a DTG, para que a comunicação com as pacientes seja melhorada. A construção de uma linha de cuidado com inclusão de folhetos informativos para profissionais de saúde e pacientes pode ser uma estratégia apropriada.<sup>(19,20)</sup>

Com relação à barreira da acessibilidade geográfica, foram identificadas situações em que, embora houvesse grande distância geográfica entre a residência da paciente e o CRDTG-HSP, a vinda para uma metrópole como São Paulo possibilitou o acolhimento da paciente em casa de familiares que anteriormente haviam migrado para cá à procura de melhores oportunidades de trabalho. Assim, a barreira geográfica foi atenuada pela disponibilidade de suporte familiar.

A disponibilidade da equipe multiprofissional do CRDTG-HSP no processo de monitoramento do hCG, de

compreensão dos resultados do tratamento e dos cuidados com a quimioterapia foi elogiada pelas participantes. O uso de mídias como o aplicativo WhatsApp para acompanhamento remoto das pacientes no CRDTG foi avaliado positivamente pelas pacientes, que interpretaram seu uso como mais um fator de disponibilidade do CRDTG-HSP.

Uma das limitações do nosso trabalho é que 48% das pacientes atendidas no período estudado não participaram da pesquisa. Isso pode ter ocorrido por diversos motivos, entre eles a mudança de número de celular, impossibilitando o alcance da paciente; e, embora a avaliação do CR pelas participantes tenha sido boa, entre as não participantes pode haver aquelas que não se sentiram satisfeitas com o atendimento. Por outro lado, este é o primeiro estudo brasileiro em DTG relatando a inclusão do atendimento remoto aliado ao presencial, utilizando mídia digital, recurso cujo uso tem sido potencializado com a pandemia por COVID-19 e que pode representar importante aliado na oferta de assistência adequada às pacientes com DTG.<sup>(21)</sup>

Nota-se, a partir do estudo, a importância da linha de cuidados para a DTG, lançada em outubro de 2021, pelo Ministério da Saúde,<sup>(22)</sup> em conjunto com a Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional, para todo o território nacional, que engloba os níveis de atenção à saúde, desde a APS até os centros especializados, vindo a modificar de maneira positiva esses encaminhamentos entre médicos e via Facebook, o qual apontamos em nosso trabalho, uma vez que foi incluído na rede de atenção à saúde, incluindo o SUS, a referência e contrarreferência em todos os níveis de saúde. Idealmente, o atendimento deverá ser articulado por esses centros junto com os serviços do SUS, os quais oferecerão suporte para o atendimento em cada nível de atenção de sua região, contemplando os preceitos do atendimento pelo SUS e diminuindo a morbidade e a mortalidade pela DTG.<sup>(22)</sup>

## CONCLUSÃO

A minoria das pacientes do CRDTG-HSP teve como porta de entrada a regulação de vagas pela CROSS (10,42%) e a maioria foi encaminhada por contato entre médicos (41%). A página do Facebook da Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional proporcionou o encaminhamento de 30% das pacientes, e 17,7% chegaram pelo pronto-socorro do HSP. A maioria das pacientes que adentraram o CRDTG-HSP pelo Facebook teve atendimento inicial em assistência privada (73,3%), enquanto essa porcentagem foi inversa entre as pacientes que chegaram pelo encaminhamento entre médicos e CROSS (em torno de 30% delas tinham assistência privada). As pacientes tiveram percepção de falta de preparo médico no atendimento da DTG fora do CRDTG-HSP e avaliaram positivamente o telemonitoramento por WhatsApp realizado no CRDTG-HSP.

## REFERÊNCIAS

1. Prefeitura do Município de São Paulo. Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação do Sistema Municipal de Regulação, Controle, Avaliação e Auditoria – CSMRCAA SMS-G [Internet]. 2021 [cited 2019 Jun 20]. Available from: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/cgpg/GEDEO/CSMRAA250512.pdf>
2. Decreto nº 56.061, de 2 de agosto de 2010. Cria, na Coordenadoria de Serviços de Saúde, da Secretaria da Saúde, a Central de Regulação de Oferta de Serviços de Saúde - CROSS e dá providências correlatas [Internet]. 2010 [cited 2019 Jun 21]. Available from: <https://www.al.sp.gov.br/repositorio/legislacao/decreto/2010/decreto-56061-02.08.2010.html>
3. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Fique atento [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 13]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/webpacto/materias/materia01.htm>
4. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.559, de 1º de agosto de 2008. Institui a Política Nacional de Regulação do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. 2008 [cited 2019 Jul 15]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1559\\_01\\_08\\_2008.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt1559_01_08_2008.html)
5. Governo do Estado de São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Regionais de Saúde [Internet]. 2012 [cited 2019 Jun 20]. Available from: [http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/cao\\_civel/aa\\_ppdeficiencia/aa\\_ppd\\_saude/DRS.pdf](http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/cao_civel/aa_ppdeficiencia/aa_ppd_saude/DRS.pdf)
6. Soper JT, Mutch DG, Schink JC; American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG Practice Bulletin No. 53. *Gynecol Oncol*. 2004;93(3):575-85. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.05.013
7. Braga A, Mora P, de Melo AC, Nogueira-Rodrigues A, Amim-Junior J, Rezende-Filho J, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic neoplasia worldwide. *World J Clin Oncol*. 2019;10(2):28-37. doi: 10.5306/wjco.v10.i2.28
8. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LG, Maesta I, Uberti E, et al. Gestational trophoblastic neoplasia lethality among Brazilian women: a retrospective national cohort study. *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):452-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.704
9. Bardin L. Análise de conteúdo. São Paulo: Martins Fontes; 1977. Definição e relação com as outras ciências; p. 27-46.
10. Minayo MC. Pesquisa social: teoria, método e criatividade. Petrópolis: Vozes; 2007.
11. Sun SY, Ishigai MM, Martinez RM, Alves MT, Malinverni AC. Molar pregnancy: genetic, histological, clinical features and the risk for gestational trophoblastic neoplasia. *J Gynecol Womens Health*. 2017;3(3):1-4. doi: 10.19080/JGWH.2017.03.555619
12. Maestá I, Rudge MC, Passos JR, Calderon IM, Carvalho NR, Consonni M. Características das curvas de regressão da gonadotrofina coriônica pós-mola hidatiforme completa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000;22(6):373-80. doi: 10.1590/S0100-7203200000600008
13. Eiriksson L, Dean E, Sebastianelli A, Salvador S, Comeau R, Jang JH, et al. Guideline No. 408: management of gestational trophoblastic diseases. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43(1):91-105.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2020.03.001
14. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:79-85. doi: 10.1002/ijgo.12615
15. Souza DC, Serinollí MI. Impacto do sistema de agendamento eletrônico (cross) sobre o funcionamento de um ambulatório hospitalar de atenção médica especializada em cardiologia. In: Anais do 4º Simpósio Internacional de Gestão de Projetos, Inovação e Sustentabilidade; 2015 Nov 8-10; São Paulo, Brasil. p. 1-11.
16. Oliveira RA, Duarte CM, Pavão AL, Viacava F. Barreiras de acesso aos serviços em cinco regiões de saúde do Brasil: percepção de gestores e profissionais do Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(11):e00120718. doi: 10.1590/0102-311X00120718

17. Ibanhes LC, Heimann LS, Junqueira V, Boaretto RC, Pessoto UC, Cortizo CT, et al. Governança e regulação na saúde: desafios para a gestão na região metropolitana de São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(3):575-84. doi: 10.1590/S0102-311X2007000300016
18. Diniz MV, Sun SY, Barsottini C, Viggiano M, Signorini Filho RC, Pimenta BS, et al. Experience with the use of an online community on Facebook for Brazilian patients with gestational trophoblastic disease: netnography study. *J Med Internet Res*. 2018;20(9):e10897. doi: 10.2196/10897
19. Velasco MH. Da expectativa de vida à descoberta da morte: a mulher diante da gestação molar [dissertação]. Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; 2013.
20. Kiffer D. NTG: neoplasia pouco conhecida é tema de congresso [Internet]. 2009 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://siteantigo.faperj.br/?id=1539.2.2>
21. Caetano R, Silva AB, Guedes AC, Paiva CC, Ribeiro GR, Santos DL, et al. Challenges and opportunities for telehealth during the COVID-19 pandemic: ideas on spaces and initiatives in the Brazilian context. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(5):e00088920. doi: 10.1590/0102-311X00088920
22. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Linha de cuidados para doença trofoblástica gestacional [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [cited 2021 Oct 22]. Available from: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/linha\\_cuidado\\_trofoblasticas.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/linha_cuidado_trofoblasticas.pdf)

# Perfusão arterial reversa gemelar: revisão da literatura

## *Twin reverse arterial perfusion: literature review*

Mariana Viana Bezzi<sup>1</sup>, Andrea Sayaka Suwa<sup>1</sup>, Andréa Augsburger de Moura<sup>1</sup>, Samira Sabbagh<sup>1</sup>

### Descritores

Gemelar; Monocoriônica; Transfusão placentária; Transfusão fetofetal; Perfusão arterial reversa; Sequência TRAP

### Keywords

Twins; Monochorionic; Placental transfusion; Feto-fetal transfusion; Reverse arterial perfusion; TRAP sequence

### Submetido:

17/12/2021

### Aceito:

03/11/2022

1. Fundação Hospitalar Santo Antônio, Blumenau, SC, Brasil.

### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Mariana Viana Bezzi  
Rua Itajaí, s/n, Vorstadt, 89015-200,  
Blumenau, SC, Brasil  
maribezi@hotmail.com

### Como citar:

Bezzi MV, Suwa AS, Moura AA, Sabbagh S. Perfusão arterial reversa gemelar: revisão da literatura. Femina. 2023;51(1):43-8

### RESUMO

A perfusão arterial reversa gemelar é uma anormalidade rara que pode ocorrer em gestações gemelares monocoriônicas. Consiste em uma alteração na circulação fetoplacentária, com desvio de sangue de um dos gêmeos para o outro, por meio de anastomoses arterioarteriais e venovenosas na superfície placentária e anastomoses arteriovenosas em áreas de circulação placentária compartilhada. O feto bombeador pode desenvolver insuficiência cardíaca devido ao aumento do débito cardíaco, e o feto receptor, perfundido por sangue pobre em oxigênio por meio do fluxo reverso, é severamente malformado, incompatível com a vida extrauterina. Este artigo apresenta o caso de uma gestação gemelar monocoriônica diamniótica, com manejo clínico conservador. O objetivo é relatar um caso de complicação rara de gestações monozigóticas e revisar condutas para diagnóstico e manejo adequado.

### ABSTRACT

*Twin reverse arterial perfusion is a rare abnormality that can occur in monochorionic twin pregnancies. It consists of an alteration in the fetal-placental circulation, with blood diversion from one of the twins to the other, through arterio-arterial and veno-venous anastomosis on the placental surface and arterio-venous anastomosis in areas of shared placental circulation. The pumping fetus may develop heart failure due to increased cardiac output, and the recipient fetus, perfused by oxygen-poor blood through reverse flow, is severely malformed, incompatible with extrauterine life. This article presents the case of a monochorionic diamniotic twin pregnancy, with conservative clinical management. The objective is to report a case of rare complication of monozygotic pregnancies and review procedures for diagnosis and adequate management.*

## INTRODUÇÃO

A sequência TRAP (*twins reverse arterial perfusion*) é uma alteração rara que pode ocorrer em cerca de 1% das gestações gemelares monocoriônicas.<sup>(1)</sup> Trata-se de uma anormalidade na circulação fetoplacentária, na qual um gêmeo, com desenvolvimento normal, perfunde o outro, com severas malformações, por meio de anastomoses arterioarteriais na superfície placentária, por fluxo reverso. O sangue que passa pelo feto anormal retorna ao gêmeo bombeador via anastomose venovenosa.<sup>(2)</sup> Ocorre também troca fetal por meio de anastomoses arteriovenosas em cotilédones placentários compartilhados, com fluxo unidirecional.<sup>(3)</sup>

As malformações do feto acárdico são relacionadas ao fluxo sanguíneo pobre em oxigênio e ao gradiente pressórico de perfusão muito baixo. As consequentes hipóxia e subperfusão prejudicam o desenvolvimento dos

órgãos do feto receptor, levando a alterações graves e diminuição da resistência ao fluxo, o que pode gerar sobrecarga cardiovascular ao feto bomba.<sup>(4)</sup> No feto acárdico, ocorrem malformações mais significativa das estruturas superiores – cabeça, tórax, coração e membros superiores –,<sup>(5)</sup> as quais não são compatíveis com a vida extraútero. A mortalidade do feto bomba pode chegar a 55%, atribuída principalmente a insuficiência cardíaca congestiva, polidrâmio e trabalho de parto prematuro.<sup>(6)</sup>

O diagnóstico precoce é importante para um adequado planejamento de tratamento focado no gêmeo normal. O diagnóstico é realizado por ultrassom (US) e confirmado por meio do fluxo reverso de artéria umbilical por US Doppler.<sup>(7)</sup>

Algumas intervenções antenatais são propostas em situações em que o feto bomba apresenta sinais de insuficiência cardíaca ou hidropsia, como o uso materno de digitálicos e tocólise, ligadura ou embolização seletiva de artéria umbilical do feto acárdico<sup>(8)</sup> e histerotomia com retirada de feto acárdico.<sup>(9)</sup>

O manejo ideal é controverso, variando desde a conduta conservadora, com observação e exames seriados, até tratamentos que fazem a interrupção da circulação fetal.<sup>(7,10)</sup>

O objetivo do tratamento é proteger o gêmeo normal antes que a insuficiência cardíaca se desenvolva. O manejo conservador é possível, com US seriado semanal, desde que o feto bomba não apresente sinais de insuficiência cardíaca.<sup>(11)</sup>

O objetivo deste artigo é demonstrar um caso de rara complicação de gestação monocoriônica e analisar o diagnóstico e diferentes propostas de manejo clínico.

## MÉTODOS

Para a realização do presente trabalho, foi utilizado o relato do caso clínico de uma paciente atendida na Fundação Hospitalar de Blumenau – Hospital Santo Antônio, no ano de 2019. A descrição do caso foi feita com base nos dados do prontuário da paciente. O motivo da escolha desse caso foi pela raridade da patologia e pelo impacto nas gestações em que ocorre. A revisão da literatura foi realizada em bases de dados da Europe PMC, PubMed, Public Library of Science e UpToDate. Foram incluídos metanálises, estudos de coorte, consensos de obstetria e casos clínicos. Para a realização do relato e o uso de imagens de exames e dos conceitos após o nascimento, foram aplicados o Termo de Autorização para Uso de Imagem e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## RESULTADOS

Paciente do sexo feminino, 25 anos, primigesta, idade gestacional (IG) de 16 semanas e cinco dias, tipo sanguíneo A positivo, com diagnóstico de hipotireoidismo e hipertensão prévios à gestação, compareceu à primeira

consulta no pré-natal de alto risco (PNAR) do Hospital Santo Antônio em setembro de 2019, encaminhada da Unidade Básica de Saúde devido à gestação gemelar com um dos fetos apresentando múltiplas malformações. A paciente já havia realizado quatro exames de imagem externos antes de chegar ao PNAR e já estava em uso de levotiroxina 62,5 mcg ao dia, metildopa 750 mg ao dia, ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg ao dia e Utrogestan 200 mg ao dia; primeira rotina de exames laboratoriais com resultados dentro da normalidade, toxoplasmose suscetível.

Os primeiros exames de imagem trouxeram dados discordantes: US transvaginal realizado com oito semanas descreveu somente um embrião. Já no segundo US, foi evidenciada gestação gemelar dicoriônica-diamniótica, com desproporção entre os fetos: feto A com comprimento cabeça-nádega (CCN) de 50 mm, compatível com IG de 11 semanas e cinco dias; e feto B, de menor tamanho, CCN de 28,38 mm, IG de nove semanas e três dias, o último com morfologia alterada e taquicardia fetal. No terceiro US, foram descritas ausência de calota craniana e arritmia no feto B; e no quarto US foi exposta com mais detalhes a severidade das malformações do feto B, com dimensões extremamente reduzidas, importante anasarca, sem caracterização de polo cefálico, dos membros superiores e dos segmentos distais dos membros inferiores, coração sem estrutura típica e órgãos abdominais de difícil visualização. O feto A apresentou desenvolvimento adequado em todos os primeiros exames (Quadro 1).

Inicialmente foi suspeitado o diagnóstico de perfusão arterial reversa, porém descartado devido à corionicidade descrita em US inicial. A paciente foi encaminhada ao serviço de medicina fetal de Florianópolis e seguiu acompanhamento concomitante nos dois serviços. Foi concluído que a gestação era gemelar monocoriônica-diamniótica, com reiteração de diagnóstico de sequência de perfusão arterial reversa gemelar, sendo discutida a possibilidade de tratamento: feticídio de feto acárdico.

Foram realizados USs seriados com IG de 20 semanas e cinco dias, seguido por 24 semanas, com o feto B descrito como massa acárdica e com regressão de tamanho. A partir desse momento, os USs seriados passaram a ser feitos no intervalo médio de 15 dias. A segunda rotina de exames laboratoriais não apresentou nenhuma alteração, e o controle pressórico se manteve estável.

Em US com IG de 26 semanas e cinco dias, o feto bomba (A) apresentou circulação normal ao Doppler, porém com discreta anemia, e não foi identificado fluxo sanguíneo interno de massa acárdica (B). Com IG de 28 semanas e dois dias e também com 30 semanas e dois dias, o feto A apresentou queda de percentil de peso fetal estimado (PFE), P9 e P1 (*hadlock*), respectivamente, em ambos com Doppler normal e com massa acárdica em constante regressão espontânea. Desistiu-se da possibilidade de feticídio do feto B.

Quadro 1. Características do feto A e do feto B

Ultrassom	IG feto A	IG feto B	Biometria		Achados
24/07/19	8s	-	CCN 16 mm	-	Gestação tópica, embrião único
15/08/19	11s 5d	9s 3d	CCN 50 mm	28,38 mm	Gestação gemelar dicoriônica-diamniótica. Desproporção entre os fetos. Feto A com morfologia normal. Feto B com taquicardia e morfologia alterada.
26/08/19	12s 4d	10s 1d	CCN 61,8 mm	32,5 mm	Gestação gemelar dicoriônica-diamniótica. Feto A: BCF presente, morfologia normal. Feto B: BCF presente, ausência de calota craniana e arritmia.
21/10/19	20s 5d	-	PFE 347 g	Volume 132 cm <sup>3</sup>	Gestação gemelar monocoriônica-diamniótica. Sequência TRAP. Feto A: desenvolvimento e morfologia adequados. Feto B: dimensões reduzidas, anasarca, sem caracterização de polo cefálico, membros superiores e segmento distal de membros inferiores, coração sem estrutura típica, órgãos abdominais de difícil visualização.

s: semana; d: dia; IG: idade gestacional; CCN: comprimento cabeça-nádega; PFE: peso fetal estimado; BCF: batimento cardíaco fetal; TRAP: *twins reverse arterial perfusion*.

Foi realizado ecocardiograma fetal do feto bomba (A) em dezembro de 2019, sem alterações e sem sinais de insuficiência cardíaca. Em US com IG de 32 semanas e seis dias, o feto A apresentou PFE adequado para a IG (P45) e Doppler normal.

A paciente apresentava bom controle pressórico e bom controle do hipotireoidismo com as doses iniciais de medicação, que foram mantidas durante todo o acompanhamento. Foi realizado rastreio para pré-eclâmpsia no final de janeiro, com resultado negativo. Em comum acordo com o Serviço de Medicina Fetal do Hospital Universitário de Florianópolis e com a paciente, foi optado por manter manejo expectante e plano de interrupção da gestação com IG a partir de 36 semanas. O uso de AAS foi suspenso com a IG de 34 semanas.

No dia 6 de fevereiro de 2020, a paciente foi admitida no centro obstétrico do Hospital Santo Antônio para cesariana agendada, com IG de 36 semanas e um dia. Negava queixas obstétricas, referia boa percepção de movimentação fetal e apresentava bom controle pressórico. A cesariana ocorreu sem intercorrências, RN 1 nascido vivo, vigoroso, do sexo feminino, Apgar 7 e 8, peso 2.400 g, tipo sanguíneo A positivo. RN 2 sem vida, de proporções pequenas, não identificado sexo nem estrutura cefálica.

A paciente evoluiu sem complicações no puerpério e recebeu alta após 48 horas, sendo mantidos metildopa 750 mg ao dia e tratamento do hipotireoidismo prévio. Com 28 dias de puerpério, a paciente retornou ao serviço para consulta, sem queixas, com bom controle pressórico, amamentação a pleno e ferida operatória em boas condições de cicatrização. Foi realizada a troca de metildopa por enalapril 10 mg a cada 12 horas, iniciado desogestrel 75 mcg e mantido seguimento na unidade básica de saúde.

## DISCUSSÃO

A sequência TRAP é uma alteração rara que pode ocorrer em 1% das gestações gemelares monocoriônicas e 1 em 35.000 nascimentos.<sup>(1)</sup> Um estudo de 2015, baseado em modelos matemáticos, sugere que esse número seja maior: cerca de 2,6% das gestações monocoriônicas e 1 em 9.500 a 11.000 gestações.<sup>(4)</sup>

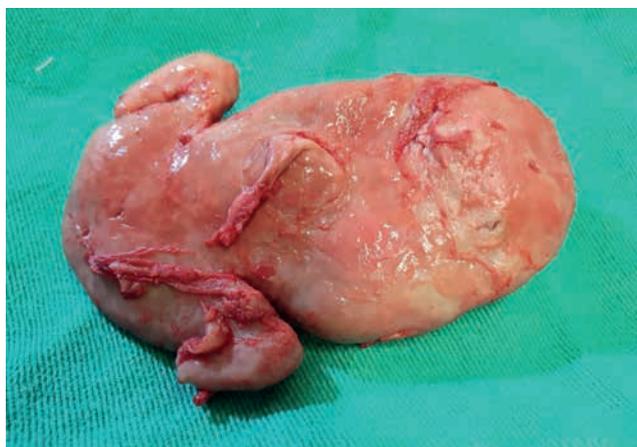
Trata-se de uma anormalidade na circulação fetoplacentária, na qual um gêmeo, com desenvolvimento normal, perfunde o outro, com severas malformações, via fluxo retrógrado por meio de anastomoses arterioarteriais diretas entre as artérias umbilicais dos gemelares. O sangue que chega ao feto anormal é pobre em oxigênio. O retorno venoso ocorre por anastomose venovenosa ao feto bomba.<sup>(2)</sup>

As anastomoses vasculares placentárias podem ser de três tipos: arterioarterial, arteriovenosa e venovenosa. As anastomoses arterioarteriais e venovenosas ocorrem na superfície placentária e formam comunicação entre as duas circulações fetais, são bidirecionais e dependem do gradiente de pressão vascular relativa interfetal. As anastomoses arteriovenosas ocorrem em cotilédones placentários compartilhados, com fluxo unidirecional.<sup>(3)</sup>

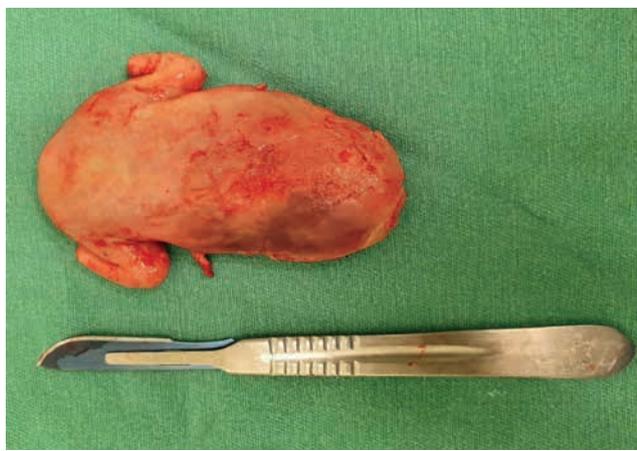
Na circulação fetal normal, o sangue oxigenado flui da placenta em direção ao feto pela veia umbilical. O ducto venoso desvia 80% do sangue rico em oxigênio para a veia cava inferior, onde se mistura ao retorno venoso dos membros inferiores antes de atingir o átrio direito. No coração, ambos os lados bombeiam o sangue oxigenado para a circulação sistêmica através de *shunts*. A aorta distal divide-se nas artérias ilíacas comuns direita e esquerda, que terminam nas artérias ilíacas internas e externas. O sangue pobre em oxigênio flui das

artérias ilíacas internas em direção à placenta através das artérias umbilicais.<sup>(12,13)</sup>

Na sequência TRAP, o feto bomba mantém o padrão circulatório normal, porém parte do seu débito cardíaco alcança anastomoses arterioarteriais que se continuam em uma ou ambas as artérias umbilicais do gêmeo acárdico, com fluxo reverso. Também ocorrem anastomoses venovenosas na superfície placentária, com impacto menos significativo. O sangue desviado para o feto acárdico é pobre em oxigênio, o que contribui para o desenvolvimento de anormalidades grosseiras.<sup>(5)</sup> A fisiopatologia associada ao padrão anastomótico que ocorre na sequência TRAP também inclui um gradiente pressórico de perfusão muito baixo no feto acárdico. As consequentes hipóxia e subperfusão prejudicam o desenvolvimento dos órgãos do feto receptor, levando a malformações graves e diminuição da resistência ao fluxo, o que pode gerar sobrecarga cardiovascular ao feto bomba.<sup>(4)</sup> Ocorrem malformações mais significativas das estruturas superiores – cabeça, tórax, coração e membros superiores –, o que levanta a possibilidade de um aporte sanguíneo preferencial para a parte inferior (Figuras 1 e 2). Em outras apresentações, não se formam



**Figura 1.** Feto acárdico do caso descrito, com malformação predominante de estruturas superiores



**Figura 2.** Feto acárdico do caso descrito, comparado ao tamanho de um bisturi

estruturas funcionais, e o gêmeo acárdico se apresenta como uma massa de tecido amorfo.<sup>(5)</sup>

As malformações do feto acárdico não são compatíveis com a vida extrauterina, e a mortalidade do feto bomba pode chegar a 55%. As principais alterações relacionadas a morbimortalidade do feto bomba são insuficiência cardíaca congestiva, polidrâmnio e trabalho de parto prematuro. A insuficiência cardíaca congestiva se desenvolve devido ao aumento da demanda cardiovascular.<sup>(6)</sup>

Uma revisão de 49 gestações de gemelares acárdicos comparou fatores prognósticos e relacionou o aumento da diferença de PFE entre os gemelares com o aumento na incidência de polidrâmnio, insuficiência cardíaca congestiva do feto bomba e prematuridade.<sup>(14)</sup>

O diagnóstico precoce é importante para um adequado planejamento de tratamento focado no gêmeo normal. O diagnóstico é realizado por US.<sup>(7)</sup> Frequentemente, pode ocorrer um erro de diagnóstico, quando o feto acárdico é considerado um feto morto com ou sem a presença de hidropsia, confundida com sinais de degeneração fetal.<sup>(15)</sup> No entanto, o diagnóstico fica mais claro ao perceber o crescimento do feto acárdico e é confirmado por meio do fluxo reverso de artéria umbilical por US Doppler.<sup>(7)</sup>

As principais causas de mortalidade do feto bomba são insuficiência cardíaca às custas de alto débito e prematuridade. Algumas intervenções antenatais são propostas em situações em que o feto bomba apresenta sinais de insuficiência cardíaca ou hidropsia, como o uso materno de digitálicos, ligadura seletiva de artéria umbilical do feto acárdico e histerotomia com retirada de feto acárdico.<sup>(9)</sup>

O manejo ideal é controverso, variando desde a conduta conservadora até tratamentos que fazem a interrupção da circulação fetal.<sup>(7,10)</sup>

O tratamento conservador consiste em observação, por meio de cardiocografias, US e ecocardiogramas fetais seriados e intervenção não cirúrgica (uso de indometacina, digitálicos ou tocolise), quando indicada. O tratamento invasivo inclui histerotomia com interrupção gestacional seletiva do gêmeo acárdico, ligadura do cordão umbilical do feto acárdico, embolização da artéria umbilical do feto acárdico guiada por US e ablação do gêmeo acárdico.<sup>(16)</sup>

O objetivo do tratamento é proteger o gêmeo normal antes que a insuficiência cardíaca se desenvolva. O manejo conservador é possível, com US seriado semanal, desde que o feto bomba não apresente sinais de insuficiência cardíaca.<sup>(11)</sup>

As principais medicações usadas com objetivo de prevenir o trabalho de parto prematuro, na tentativa de prolongar a IG e administrar corticoide, são tocolíticos, sulfato de magnésio, betamiméticos e indometacina. A indometacina também tem papel na prevenção de polidrâmnio, porém seus efeitos adversos como enterocolite necrosante, constrição do canal arterial fetal

e vasoconstrição das artérias renais limitam seu uso. Sugere-se que o risco desses efeitos é menor se usada antes das 34-35 semanas de gestação.<sup>(17)</sup>

Após o desenvolvimento de insuficiência cardíaca fetal, o uso de digitálicos pela mãe pode ser acrescentado ao tratamento, com o objetivo de atingir a circulação fetal.<sup>(15)</sup>

A associação de tratamentos não invasivos com tratamentos invasivos pode ser feita. A amniocentese seriada é realizada com o objetivo de diminuir o volume de líquido amniótico e diminuir a chance de trabalho de parto prematuro. A amniocentese está relacionada com possíveis complicações, como descolamento prematuro de placenta, corioamnionite e constrição de uma extremidade devido à redução de líquido amniótico.<sup>(18)</sup>

Gestações com diagnóstico de perfusão arterial reversa com IG antes de 20 semanas podem ser submetidas ao feticídio seletivo, por meio de cirurgia, injeção de cardiotoxícos no cordão do feto acárdico ou oclusão do cordão do feto acárdico. São complicações dessas técnicas: a dificuldade de acesso ao cordão do gêmeo acárdico, que geralmente é curto e próximo à placenta, a proximidade entre os cordões, possibilitando a realização do procedimento no gêmeo equivocado, a perda de ambos os fetos, corioamnionite, a ruptura prematura de membranas (RUPREME), o trabalho de parto prematuro e a coagulação intravascular disseminada (CIVD). A infusão de cardiotoxíco não demonstra segurança, por risco de a medicação atingir o feto saudável.<sup>(19)</sup>

A oclusão mecânica da artéria umbilical do feto acárdico pode ser feita com diferentes materiais, como álcool ou material de sutura embebido em álcool, cola de fibrina ou bobinas de metal.<sup>(20)</sup> A técnica de oclusão por infusão de substância no cordão do feto acárdico guiada por US parece ter menos risco de CIVD do feto saudável do que a técnica cirúrgica, no entanto, na literatura, são descritas complicações significativas, além da possibilidade de obliteração temporária do cordão.<sup>(19)</sup>

A ligadura do cordão umbilical do feto acárdico é uma opção cirúrgica, na qual é realizado o clampeamento completo do cordão umbilical do feto acárdico, guiado por US, através de incisão na parede uterina anterior ou incisão endoscópica guiada por US. Essa técnica interrompe completamente o fluxo sanguíneo entre as duas circulações fetais e parece ser mais segura do que as técnicas de injeção.<sup>(8)</sup>

No caso clínico descrito neste artigo, inicialmente a paciente foi encaminhada ao pré-natal de alto risco por gestação gemelar com um dos fetos apresentando múltiplas malformações. Dificuldades na confirmação do diagnóstico podem ocorrer, e não é incomum o diagnóstico inicial equivocado de morte de um dos gemelares<sup>(15)</sup> ou erro na corionicidade, como ocorreu no caso descrito, em que o segundo US determinava uma gestação gemelar dicoriônica e diamniótica, não corroborando a suspeita do diagnóstico de sequência de perfusão arterial reversa, que ocorreu desde a primeira consulta no

PNAR, porém confirmado somente após novo exame de imagem, com IG de 20 semanas e cinco dias, em que ficou clara a corionicidade: monocoriônica. O diagnóstico precoce é importante para determinar as possibilidades de tratamento.<sup>(7)</sup>

O manejo ideal é controverso,<sup>(7,10)</sup> sendo descritos na literatura diferentes tipos de tratamento, entre eles o conservador, o feticídio seletivo por diferentes técnicas de oclusão do cordão umbilical do feto acárdico, a cesariana seletiva e o uso de digitálicos pela mãe.<sup>(16,20)</sup>

No caso estudado, foi discutida a possibilidade de realização de feticídio seletivo, que poderia ser feito por meio de injeção de cardiotoxícos ou oclusão do cordão do feto acárdico por embolia ou clampeamento,<sup>(19)</sup> no entanto foi descartado o tratamento invasivo, visto que a massa acárdica iniciou regressão espontânea e o feto bomba manteve-se com *status* circulatório normal.

Com o objetivo de prevenir o trabalho de parto prematuro e as complicações da prematuridade, muitos serviços também propõem o uso de tocolíticos e corticoide, antes das 34 semanas,<sup>(17)</sup> ou ainda a amniocentese seriada, esta última apenas para os casos de polidrâmnio, em situações selecionadas, pois está relacionada com complicações importantes, como descolamento prematuro de placenta, corioamnionite e constrição de uma extremidade devido à redução de líquido amniótico.<sup>(18)</sup> Tais condutas também foram descartadas para a paciente em questão, devido ao bom seguimento com o manejo conservador e o plano de interrupção da gestação somente a partir de IG de 36 semanas.

O uso de digitálicos pela mãe só é indicado para os casos em que já foi estabelecido o diagnóstico de insuficiência cardíaca fetal,<sup>(15)</sup> o que não ocorreu no caso estudado.

Nossa paciente realizou acompanhamento com exames de USs seriados e ecocardiograma, sem evidências de insuficiência cardíaca fetal, o que permitiu manter o manejo conservador, com nascimento de feto bomba com desenvolvimento normal (Figura 3). As comorbidades que a paciente apresentava prévias à gestação (hipertensão arterial crônica e hipotireoidismo) não apresentaram agravamento ou interferência no quadro, sem necessidade de intervenções adicionais.

## CONCLUSÃO

A sequência de perfusão arterial reversa é uma anormalidade na circulação fetofetal que pode ocorrer em cerca de 1% das gestações gêmeares monocoriônicas. Por meio de anastomoses arterioarteriais, venovenosas e arteriovenosas, ocorre desvio de sangue desoxigenado de um gêmeo, com desenvolvimento normal, em direção ao outro gêmeo, severamente malformado. As alterações do feto acárdico não são compatíveis com a vida extrauterina e a mortalidade do feto bombeador pode chegar a 55%, relacionada principalmente a insuficiência cardíaca congestiva, polidrâmnio e trabalho de parto



**Figura 3.** Feto bomba com desenvolvimento normal e feto acárdico severamente malformado

premature. O diagnóstico precoce é importante para direcionar o acompanhamento adequado. Existem diversas propostas de tratamento, desde o conservador até o feticídio seletivo. As condutas devem ser individualizadas, visando à proteção do feto normal de acordo com as alterações fetais e os riscos e benefícios inerentes a cada tipo de intervenção. O acompanhamento deve ser feito por meio de exames de USs seriados e ecocardiograma fetal, que, se não apresentarem sinais de insuficiência cardíaca fetal do feto bomba, permitem manter o manejo conservador até o final da gestação.

## REFERÊNCIAS

1. Chanthasenanont A, Pongrojapaw D. Acardiac twin. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(11):1721-4.
2. Kinsel-Ziter ML, Cnota JF, Crombleholme TM, Michelfelder EC. Twin-reversed arterial perfusion sequence: pre- and postoperative cardiovascular findings in the "pump" twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(5):550-5. doi: 10.1002/uog.6431
3. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):417-26. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70233-x
4. van Gemert MJ, van den Wijngaard JP, Vandenbussche FP. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(7):641-3. doi: 10.1002/bdra.23405
5. Steffensen TS, Gilbert-Barness E, Spellacy W, Quintero RA. Placental pathology in trap sequence: clinical and pathogenetic implications. *Fetal Pediatr Pathol.* 2008;27(1):13-29. doi: 10.1080/15513810801893389
6. Aggarwal N, Suri V, Saxena S, Malhotra S, Vasishta K, Saxena AK. Acardiac acephalus twins: a case report and review of literature. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(10):983-4. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.811015.x
7. Sjøgaard K, Skibsted L, Brocks V. Acardiac twins: pathophysiology, diagnosis, outcome and treatment: six cases and review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 1999;14(1):53-9. doi: 10.1159/00020889
8. Foley MR, Clewell WH, Finberg HJ, Mills MD. Use of the Foley Cordostat grasping device for selective ligation of the umbilical cord of an acardiac twin: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):212-4. doi: 10.1016/0002-9378(95)90117-5
9. Zucchini S, Borghesani F, Soffritti G, Chirico C, Vultaggio E, Di Donato P. Transvaginal ultrasound diagnosis of twin reversed arterial perfusion syndrome at 9 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3(3):209-11. doi: 10.1046/j.1469-0705.1993.03030209.x
10. Nanthakomon T, Chanthasenanont A, Somprasit C, Manusook S, Pongrojapaw D, Suwannarurk K. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a case report and review of treatment. *J Med Assoc Thai.* 2015;98 Suppl 3:S132-40.
11. Sepúlveda WH, Quiroz VH, Giuliano A, Henríquez R. Prenatal ultrasonographic diagnosis of acardiac twin. *J Perinat Med.* 1993;21(3):241-6. doi: 10.1515/jpme.1993.21.3.241
12. Russell M. Diagnosis and management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-management-of-twin-reversed-arterial-perfusion-trap-sequence>
13. van Gemert MJ, Ross MG, Nikkels PG, Wijngaard JP. Acardiac twin pregnancies part III: model simulations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106(12):1008-15. doi: 10.1002/bdra.23559
14. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):907-12. doi: 10.1016/0002-9378(90)91094-s
15. Simpson PC, Trudinger BJ, Walker A, Baird PJ. The intrauterine treatment of fetal cardiac failure in a twin pregnancy with an acardiac, acephalic monster. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(7):842-4. doi: 10.1016/0002-9378(83)90056-x
16. Lee H, Wagner AJ, Sy E, Ball R, Feldstein VA, Goldstein RB, et al. Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(5):459.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2006.11.039
17. Ash K, Harman CR, Gritter H. TRAP sequence--successful outcome with indomethacin treatment. *Obstet Gynecol.* 1990;76(5 Pt 2):960-2.
18. von Eckardstein S, Reihls T, Crombach G. Constriction of an extremity after amnioreduction in a TRAP-like sequence. *Fetal Diagn Ther.* 1997;12(1):50-3. doi: 10.1159/000264427
19. Hamada H, Okane M, Koresawa M, Kubo T, Iwasaki H. [Fetal therapy in utero by blockage of the umbilical blood flow of acardiac monster in twin pregnancy]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1989;41(11):1803-9. Japanese.
20. Sepúlveda W, Bower S, Hassan J, Fisk NM. Ablation of acardiac twin by alcohol injection into the intra-abdominal umbilical artery. *Obstet Gynecol.* 1995;86(4 Pt 2):680-1. doi: 10.1016/0029-7844(95)00171-m

# Mortalidade fetal em gestantes com COVID-19 e outros desfechos materno-fetais: uma revisão integrativa da literatura

## *Fetal mortality in pregnant women with COVID-19 and other maternal-fetal outcomes: an integrative literature review*

Talita Rossi Botim<sup>1</sup>, Larissa Santos Jacovine<sup>1</sup>, Andréia Patrícia Gomes<sup>1</sup>

### Descritores

COVID-19; Gravidez; Mortalidade fetal

### Keywords

COVID-19; Pregnancy; Fetal mortality

### Submetido:

02/03/2022

### Aceito:

03/11/2022

1. Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil.

### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Andréia Patrícia Gomes  
Av. Peter Henry Rolfs, s/n, Campus  
Universitário, 36570-900, Viçosa, MG,  
Brasil  
talita.botim@ufv.br

### Como citar:

Botim TR, Jacovine LS, Gomes AP. Mortalidade fetal em gestantes com COVID-19 e outros desfechos materno-fetais: uma revisão integrativa da literatura. *Femina*. 2023;51(1):49-56.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar os resultados apresentados sobre a relação entre COVID-19 e gravidez, com foco no desfecho fetal. **Fontes dos dados:** Foi realizada a busca de artigos publicados entre 1 de janeiro de 2020 e 1 de junho de 2021 nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane, utilizando os seguintes descritores: “coronavirus infections”, “coronavirus disease 2019”, “COVID-19”, “fetal mortality” e “fetus mortality”. **Seleção dos estudos:** Foram encontrados 99 artigos, sendo selecionados 28 artigos para leitura completa por meio dos critérios de inclusão e exclusão. Ao final, 14 artigos foram escolhidos para serem incluídos na presente revisão. **Coleta de dados:** Para a extração dos dados dos artigos selecionados, utilizou-se o instrumento validado por Ursi (2005), modificado para se adequar à demanda do tema em questão. **Síntese dos dados:** Encontrou-se que a infecção por COVID-19 aumentou a morbimortalidade das gestantes, principalmente aquelas que já possuíam algum fator de risco para a doença grave. Além disso, a maioria dos estudos mostrou uma taxa aumentada de nascimentos prematuros entre os filhos de mães infectadas. Não foram demonstrados resultados consistentes de aumento nas taxas de aborto, mortalidade fetal ou transmissão vertical. **Conclusão:** Ações de saúde devem priorizar o cuidado materno-fetal com o objetivo de prevenir a doença nas gestantes e acompanhar de forma mais cuidadosa aquelas infectadas pelo vírus, de forma a prevenir a morbimortalidade materna e a prematuridade, que são importantes marcadores de saúde pública.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the results presented on the relationship between COVID-19 and pregnancy, focusing on fetal outcome. **Data sources:** We searched for articles published between January 1, 2020 and June 1, 2021 in PubMed, Embase and Cochrane databases, using the following descriptors: “coronavirus infections”, “coronavirus disease 2019”, “COVID-19”, “fetal mortality” and “fetus mortality”. **Selection of studies:** 99 articles were found, and 28 articles were selected for full reading through inclusion and exclusion criteria. In the end, 14 articles were chosen to be included in this review. **Data collection:** To extract data from selected articles, the instrument validated by

*Ursi (2005) was used, modified to suit the demand of the topic in question. **Data synthesis:** It was found that COVID-19 infection increased the morbidity and mortality of pregnant women, especially those who already had some risk factor for severe disease. In addition, most studies have shown an increased rate of preterm births among children of infected mothers. No consistent results of increased rates of miscarriage, fetal mortality or mother-to-child transmission have been demonstrated. **Conclusion:** Health actions should prioritize maternal-fetal care in order to prevent the disease in pregnant women and more carefully monitor those infected with the virus, in order to prevent maternal morbidity and mortality and prematurity, which are important public health markers.*

## INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave), foi relatada pela primeira vez no final de 2019 em Wuhan, China.<sup>(1)</sup> Desde então, espalhou-se extensiva e rapidamente por todo o mundo, com declaração de pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>(2)</sup> A doença impôs um cenário desconhecido e adverso à população e aos gestores de saúde mundiais. Grande preocupação foi levantada a respeito do comportamento clínico da doença, principalmente em relação às populações específicas que apresentaram maior gravidade e letalidade, como idosos, indivíduos com comorbidades, gestantes e puérperas. Nesse contexto, as gestantes constituem um público especial pelas peculiaridades fisiológicas e por constituir um binômio materno-fetal, o que aumenta ainda mais a complexidade dos cuidados necessários.

A gravidez é um estado fisiológico que predispõe as mulheres a complicações respiratórias, devido às mudanças fisiológicas nos sistemas imunológico e cardiopulmonar.<sup>(3,4)</sup> Isso se mostrou verdadeiro durante a epidemia do vírus influenza A (subtipo H1N1) em 2009, em que 5% das mortes ocorreram em gestantes, representando uma porcentagem considerável.<sup>(5)</sup> Além disso, o SARS-CoV e o MERS-CoV são vírus causadores de doença respiratória, ambos conhecidos por complicações graves durante a gravidez, sendo o SARS-CoV-2 pertencente ao mesmo subgrupo e com grande similaridade de genoma.<sup>(6)</sup>

Esse conjunto de dados fundamentou a preocupação atual em relação à COVID-19 e desencadeou vários estudos nessa temática. Até o momento, a maioria tem demonstrado maior taxa de morbidade e mortalidade das gestantes, com gravidade da doença em geral superior à da população não grávida.<sup>(7,8)</sup> Isso levou o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>(9)</sup> a declarar definitivamente que mulheres grávidas são uma população com risco aumentado de evolução da COVID-19 com gravidade.

Por outro lado, é fundamental a compreensão do curso da COVID-19 nos fetos, a fim de identificar a necessidade de promoção de medidas que garantam um desfecho

favorável. Isso porque a redução da mortalidade fetal deve ser objetivo de todos os serviços de saúde e da sociedade como um todo, uma vez que reflete as condições de vida da comunidade e também é um importante indicador de saúde, revelando informações sobre a qualidade da assistência prestada à mulher durante o período gestacional e no parto, incluindo diversos fatores patológicos, demográficos, sociais e assistenciais.<sup>(10)</sup>

Alguns estudos a respeito das implicações da COVID-19 na gestação foram publicados recentemente por diversos centros de pesquisas mundiais. Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa dessa literatura para esclarecer se há evidências de alterações da mortalidade fetal em gestantes diagnosticadas com COVID-19 e, ainda, identificar outros possíveis achados relevantes que impactem o binômio materno-fetal.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo bibliográfico, do tipo revisão integrativa da literatura, que foi realizado em seis etapas, como sugerido por Souza *et al.* (2010).<sup>(11)</sup> Esse processo consiste na elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa. Dessa forma, primeiramente, definiu-se o tema e elaborou-se uma questão para a pesquisa. Para isso, utilizou-se a estratégia PICO (População, Interesse e Contexto).<sup>(12)</sup> Na presente revisão, considerou-se o P como “fetos com mães diagnosticadas com COVID-19”, o I como “mortalidade fetal” e o Co como “gestantes com diagnóstico ou com suspeita de infecção por COVID-19”. A partir dessa estratégia, elaborou-se a seguinte questão: “Quais as evidências em relação a mortalidade fetal em gestantes diagnosticadas ou com suspeita de infecção pela COVID-19?”.

Após essa etapa inicial, estabeleceram-se os critérios de inclusão e exclusão e buscaram-se nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane os descritores “*coronavirus infections*”, “*coronavirus disease 2019*”, “*COVID-19*”, “*fetal mortality*” e “*fetus mortality*”, combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 1 de janeiro de 2020 e 1 de junho de 2021, em inglês, português ou espanhol, disponíveis livremente nas bases de dados. Os critérios de exclusão, por sua vez, foram: revisões integrativas, revisões sistemáticas e metanálise, artigos que não foram publicados e artigos que não respondessem à questão da pesquisa. Para fins de análise dos dados quantitativos, considerou-se a definição de feto de acordo com o proposto pelo Ministério da Saúde: idade gestacional igual ou superior a 22 semanas, peso ao nascer igual ou superior a 500 g ou comprimento corpóreo de 25 cm cabeça-calcanhar ou mais.<sup>(13)</sup> Mortes abaixo desses pontos de corte foram consideradas como aborto.

Inicialmente foram lidos os títulos e resumos dos artigos por uma dupla de revisores. Os estudos selecionados nessa fase inicial foram, então, lidos por completo pelos mesmos revisores, realizando-se a extração dos dados dos artigos selecionados. Para isso, foi utilizado o instrumento validado por Ursi (2005),<sup>(14)</sup> modificado para se adequar à demanda do tema em questão. Nessa etapa, artigos que não respondessem à questão da pesquisa também foram excluídos. Após se finalizar a seleção, os artigos foram analisados criticamente e classificados em graus de recomendação com base na Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.<sup>(15)</sup>

A análise dos estudos baseou-se na comparação crítica entre os dados quantitativos e qualitativos, a partir da interpretação e síntese dos resultados e comparação com o referencial teórico. Por fim, as discussões foram apresentadas com o intuito de reunir todo o conhecimento acessado nesta revisão. Para melhor visualização dos dados, os autores calcularam as percentagens de desfechos fetais, quando não relatadas, sobre o número de gestantes que deram à luz durante o período do estudo.

## RESULTADOS

Foram encontrados 99 artigos nas bases de dados. Por meio da leitura do resumo, foram selecionados 28 artigos para leitura completa e, ao final, 14 foram escolhidos para serem incluídos nesta revisão. O processo de busca e seleção dos estudos está representado na figura 1.

Os artigos selecionados estão apresentados no quadro 1, com seus respectivos autores, ano de publicação,

tipo de estudo, local de origem da pesquisa, número de gestantes participantes do estudo com infecção suspeita ou confirmada por COVID-19, número de óbitos fetais e outros desfechos perinatais e neonatais relevantes (aborto, nascimento prematuro, morte neonatal e transmissão vertical suspeita ou confirmada).

Em relação ao tipo de estudo, foram selecionados um estudo seccional, cinco séries de casos, sete coortes e uma análise secundária de coorte. Os artigos apresentavam, portanto, graus de recomendação B e C, segundo a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.<sup>(15)</sup>

Quanto ao diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2, a maioria dos estudos incluiu casos confirmados, definidos por resultado positivo no teste RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*). As exceções foram os seguintes estudos: 1) Fox e Melka (2020),<sup>(18)</sup> que incluíram 51 casos suspeitos definidos como pelo menos dois sintomas de COVID-19 (febre, tosse, falta de ar, mal-estar, anosmia), não testados por indisponibilidade do teste na comunidade, segundo os autores, além de outras oito mulheres que testaram negativo, mas apresentaram sintomas clássicos de COVID-19 e membros da família com resultados positivos no teste; 2) Mullins *et al.* (2021),<sup>(24)</sup> que incluíram 955 gestantes suspeitas, caracterizadas por sintomas típicos que os profissionais de saúde julgavam clinicamente serem devidos a SARS-CoV-2, porém, nesta revisão integrativa, selecionamos apenas as gestantes confirmadas com teste positivo, para fins de análise crítica.

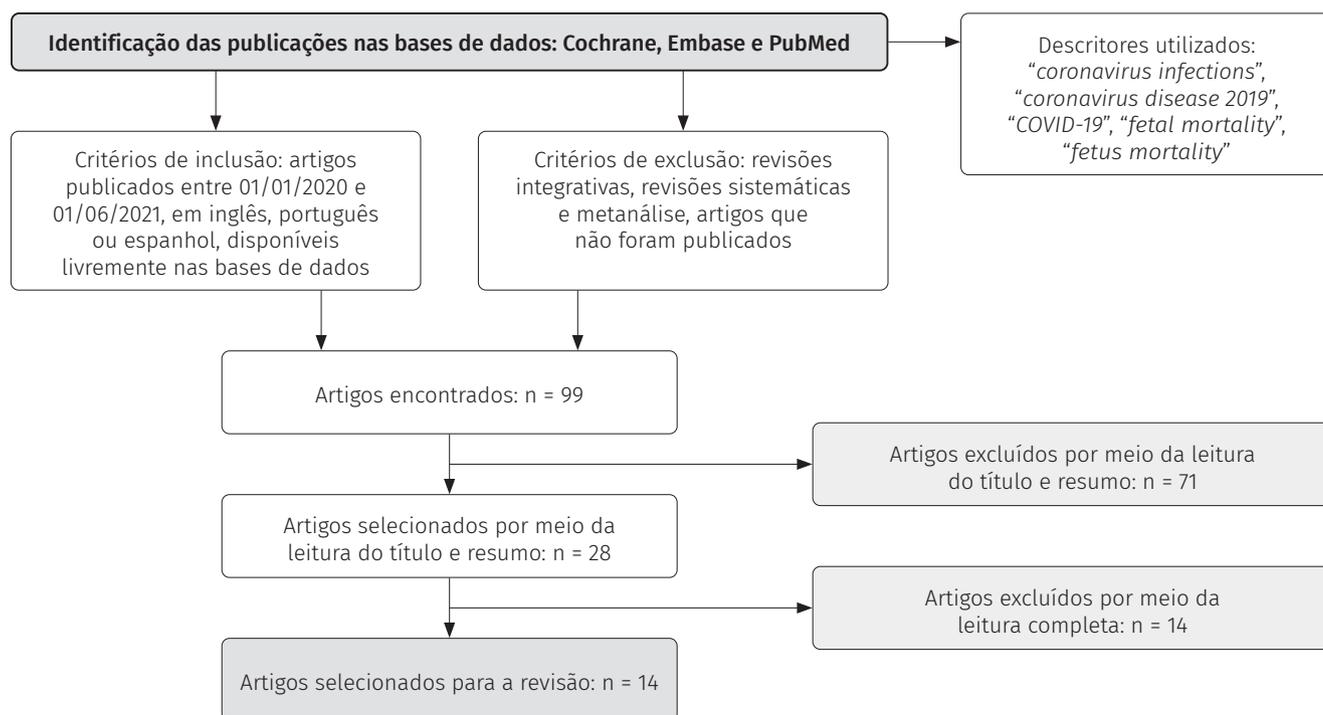


Figura 1. Processo de busca e seleção dos estudos

**Quadro 1.** Artigos selecionados, principais características e resultados

Autores/ano	Tipo de estudo	Origem	Gestantes com COVID-19 confirmada /suspeita (nº)	Mortes fetais nº (%)**	Outros achados nº (%)
Pierce-Williams <i>et al.</i> (2020) <sup>(4)</sup>	Coorte	EUA	64	0 (0,0%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 (29,69%) prematuros</li> <li>• 2 (3,13%) CIUR</li> </ul>
Artymuk <i>et al.</i> (2021) <sup>(16)</sup>	Análítico seccional	Sibéria e Oriente Russo	8.485	31 (1,31%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 (0,25%) mortes neonatais</li> <li>• 434 (18,30%) prematuros</li> <li>• 2.373 (27,97%) deram à luz durante o estudo</li> </ul>
Hantoushzadeh <i>et al.</i> (2020) <sup>(17)</sup>	Série de casos	Irã	9	3 (33,33%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas as gestantes eram casos graves</li> <li>• 7 (77,78%) mortes maternas</li> <li>• 6 ( 66,67%) prematuros</li> <li>• 1 ( 11,11%) morte neonatal</li> </ul>
Fox e Melka (2020) <sup>(18)</sup>	Série de casos	EUA	92	0 (0,0%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (4,76%) aborto com 14 semanas de IG</li> <li>• 33 (35,86%) gestantes com infecção confirmada</li> <li>• 21 (22,83%) deram à luz durante o estudo</li> </ul>
Sharma <i>et al.</i> (2021) <sup>(19)</sup>	Coorte	Índia	57	0 (0,0%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 (29,5%) com baixo peso e 7 (15,9%) prematuros</li> <li>• 6 (13,6%) internados em UTIN</li> <li>• 41 (71,93%) deram à luz durante o estudo</li> </ul>
Askary <i>et al.</i> (2021) <sup>(20)</sup>	Série de casos	Irã	16	1 (8,34%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 (37,50%) prematuros</li> <li>• 1 (6,25%) PIG e 1 (6,25%) CIUR</li> <li>• 12 (75,00%) gestantes com infecção confirmada</li> </ul>
Di Mascio e D'Antonio (2021) <sup>(21)</sup>	Coorte	Diversos*	257	6 (2,33%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxas de natimortos e internação na UTIN menores nos países europeus</li> </ul>
Di Mascio <i>et al.</i> (2020) <sup>(22)</sup>	Análise secundária de estudo de coorte	Diversos*	388	6 (2,25%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 (2,25%) abortos e 5 (1,87%) mortes neonatais</li> <li>• 70 (26,31%) prematuros</li> <li>• 10 (3,75%) CIUR</li> <li>• 266 (68,55%) deram à luz durante o estudo</li> </ul>
D'Antonio <i>et al.</i> (2021) <sup>(23)</sup>	Coorte	Diversos*	887	5 (0,56%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 22 (2,48%) abortos</li> <li>• 8 (0,91%) mortes neonatais</li> </ul>
Mullins <i>et al.</i> (2021) <sup>(24)</sup>	Coorte	Reino Unido e EUA	3.050	14 (0,46%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 (0,56%) abortos e 499 (16,36%) prematuros</li> <li>• 10 (0,33%) mortes neonatais</li> <li>• Foram contabilizadas apenas as gestantes com COVID-19 confirmada</li> </ul>
Metz <i>et al.</i> (2021) <sup>(25)</sup>	Coorte	EUA	1.219	10 (0,82%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 (1,07%) abortos e 204 (16,74%) prematuros</li> <li>• 5 (0,42%) mortes neonatais</li> <li>• Morte fetal a partir de 20 semanas de IG</li> </ul>
Curi <i>et al.</i> (2020) <sup>(26)</sup>	Série de casos	EUA	33	2 (6,06%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 (12,13%) prematuros</li> <li>• Comorbidades das mães com morte fetal: DM2, obesidade, morbidade, asma, hipertensão</li> </ul>
Lokken <i>et al.</i> (2021) <sup>(27)</sup>	Coorte	EUA	240	2 (0,83%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 (2,92%) PIG</li> <li>• 15 (6,25) prematuros</li> <li>• 1 (4,2%) morte fetal por causa genética</li> </ul>
Mattar <i>et al.</i> (2020) <sup>(28)</sup>	Série de casos	Singapura	16	1 (6,25%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 (6,25%) aborto com 11 semanas de IG</li> </ul>

\*Centros de diversos países: Argentina, Austrália, Bélgica, Brasil, Colômbia, República Tcheca, Finlândia, Alemanha, Grécia, Israel, Itália, Macedônia do Norte, Peru, Portugal, República do Kosovo, Romênia, Rússia, Sérvia, Eslovênia, Espanha, Turquia e Estados Unidos. \*\* Percentual calculado sobre o número de gestantes que deram à luz durante o período do estudo. CIUR: crescimento intrauterino restrito; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EUA: Estados Unidos da América; IG: idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

Dos estudos selecionados, o de Artymuk *et al.* (2021)<sup>(16)</sup> foi o que apresentou maior amostra, com 8.485 gestantes confirmadas com COVID-19. Foi também o que registrou o maior número absoluto de mortes fetais, no total de 31 (representado 1,31% da amostra). Proporcionalmente, Hantoushzadeh *et al.* (2020)<sup>(17)</sup> apresentaram a maior taxa de óbitos fetais, com mais de 33% (três óbitos fetais). Esse foi o estudo com o menor número de participantes, tendo na amostra apenas nove gestantes, todas com COVID-19 grave.

Três estudos não registraram nenhuma morte fetal.<sup>(4,18,19)</sup> Em dois deles, todas as gestantes incluídas na amostra tinham COVID-19 confirmada por meio do teste de RT-PCR, o que não ocorreu no estudo de Fox e Melka (2020).<sup>(18)</sup> Nesta série de casos, apenas 36% das gestantes tiveram COVID-19 confirmada por meio do teste de RT-PCR, o restante apresentava suspeita de infecção, como definido acima. O estudo de Pierce-Williams *et al.* (2020)<sup>(4)</sup> ocorreu de forma multicêntrica nos Estados Unidos e incluiu apenas gestantes com infecção grave ou crítica por COVID-19, mas não registrou nenhuma morte materna. O terceiro estudo sem mortes fetais foi o de Sharma *et al.* (2021),<sup>(19)</sup> que analisou 57 gestantes do segundo e terceiro trimestre que testaram positivo.

Além do estudo de Fox e Melka (2020),<sup>(18)</sup> o estudo de Askary *et al.* (2021)<sup>(20)</sup> também incluiu em sua população gestantes com suspeita de infecção por COVID-19 sem confirmação por teste. Participaram 16 gestantes e houve uma morte fetal em gestante com 24 semanas, que, além de COVID-19, apresentava placenta acreta.

Três estudos analisaram dados de mais de 20 países.<sup>(21-23)</sup> O estudo de Di Mascio e D'Antonio<sup>(21)</sup> tinha o objetivo de comparar a morbimortalidade perinatal por COVID-19 na Europa e fora dela. Tal estudo encontrou seis óbitos fetais, com mortalidade menor em países europeus, em comparação aos não europeus. Já o estudo de Di Mascio *et al.* (2020)<sup>(22)</sup> concluiu, com base na logística de análise de regressão, que peso ao nascer e suporte ventilatório materno foram fatores determinantes para efeitos adversos fetais, incluindo óbito fetal. Por último, o estudo multicêntrico de D'Antonio *et al.* (2021)<sup>(23)</sup> tinha o objetivo de comparar os desfechos perinatais e maternos em gestantes com gravidez de alto e baixo risco complicadas por quadros agudos graves de COVID-19.

Outros desfechos fetais e neonatais foram registrados em todos os estudos. Destaca-se que, no estudo de Mullins *et al.* (2021),<sup>(24)</sup> além de 14 óbitos fetais, se registrou o nascimento de 499 prematuros de uma amostra de 3.050 gestantes com infecção confirmada pela COVID-19. Tal pesquisa analisou dados do estudo PAN-COVID, realizado no Reino Unido, e da base de dados da *American Academy of Pediatrics* (AAP), *Section on Neonatal Perinatal Medicine* (SONPM), *National Perinatal COVID-19 Registry*. Da mesma forma, o estudo de Metz *et al.* (2021)<sup>(25)</sup> também registrou alta incidência de prematuros, com 204 casos em 1.219 gestantes estudadas.

Já Curi *et al.* (2020)<sup>(26)</sup> registraram o nascimento de quatro prematuros em uma amostra contendo 33 gestantes infectadas. Além disso, houve duas mortes fetais em gestantes com *diabetes mellitus* pré-gestacional que apresentaram quadro de cetoacidose diabética, provavelmente desencadeada por pneumonia por coronavírus. O estudo de Lokken *et al.* (2021)<sup>(27)</sup> registrou o nascimento de 15 prematuros e concluiu que parto prematuro foi maior entre mulheres com doença grave ou crítica pela COVID-19 do que para mulheres que se recuperaram da moléstia.

O aborto também foi outro desfecho registrado. No estudo de Mattar *et al.* (2020),<sup>(28)</sup> ocorreu um aborto em uma gestante com 11 semanas de idade gestacional que apresentou quadro leve de infecção por COVID-19. Esse mesmo estudo registrou um óbito fetal em uma gestante com miomatose uterina.

## DISCUSSÃO

A mortalidade perinatal, que inclui a fetal, tem sido recomendada como o indicador mais apropriado para a análise da assistência obstétrica e de utilização dos serviços de saúde. Por sua vez, a mortalidade fetal partilha com a neonatal precoce as mesmas circunstâncias e etiologias que influenciam o resultado para o feto no final da gestação e para a criança nas primeiras horas e dias de vida.<sup>(29)</sup> Nesse contexto, durante o início da pandemia de COVID-19, o entendimento de como a doença atuaria no desenvolvimento do feto foi uma grande preocupação, com vistas a descobrir os desfechos fetais em uma mãe infectada e atuar de forma preventiva para controlar possíveis danos.

A relação entre COVID-19 e mortalidade fetal apresentou dados díspares nos estudos encontrados. Uma alta taxa de mortalidade (33,3%) foi relatada na série de nove casos apresentada no estudo de Hantoushzadeh *et al.* (2020),<sup>(17)</sup> o que, porém, pode estar relacionado à pequena amostra estudada, com limitação identificada pelos próprios autores, não sendo possível realizar uma inferência estatística para a população geral. Por outro lado, três estudos não encontraram nenhuma morte fetal em sua amostra.<sup>(4,18,19)</sup> Todos esses estudos, entretanto, analisaram amostras reduzidas e apresentavam metodologias diferentes de execução. Tais fatores podem ter interferido nos resultados encontrados. Mullins *et al.*<sup>(24)</sup> também não encontraram aumento importante na mortalidade fetal, pois concluíram dizendo que “as mulheres grávidas devem ser alertadas de que a infecção por SARS-CoV-2 aumenta o risco de parto prematuro, mas não de natimorto, morte neonatal precoce ou um bebê pequeno”.

Adaptações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez foram alegadas como potencialmente responsáveis por problemas respiratórios mais graves, explicando as taxas mais altas de complicações maternas e fetais encontradas na maioria dos estudos.<sup>(21,22)</sup> O quadro

potencialmente mais grave ou crítico das gestantes faz questionar sobre a relação entre a gravidade da doença e uma maior mortalidade fetal, como ocorreu no já citado estudo de Hantoushzadeh *et al.* (2020).<sup>(17)</sup> Da mesma forma, o estudo de Metz *et al.* (2021)<sup>(25)</sup> concluiu que as gestantes com infecção grave ou crítica por COVID-19 apresentavam maior risco de complicações perinatais. Entretanto, o estudo de Pierce-Williams *et al.* (2020)<sup>(4)</sup> analisou gestante com infecção grave/crítica, mas não relatou mortalidade fetal. Pode-se questionar que tais divergências possivelmente estejam relacionadas às diferenças na qualidade de assistência recebida pelas gestantes.

Di Mascio e D'Antonio (2021)<sup>(21)</sup> também destacaram a relação entre o manejo assistencial de mãe e feto e resultados perinatais, ao comparar gestantes com COVID-19 em países europeus e não europeus. Os autores encontraram uma taxa menor de natimortos e de admissão na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) em países europeus, em comparação aos não europeus. Entretanto, não houve diferença em termos de restrição de crescimento intrauterino, parto prematuro, óbito neonatal, possível transmissão vertical e baixo peso ao nascer. Os autores afirmaram que, além da heterogeneidade da assistência materno-fetal, os diferentes níveis de renda dos países e sistemas de saúde e os divergentes critérios de admissão na UTIN podem ter afetado independentemente os resultados perinatais. Além disso, alguns dos centros incluídos pertencem a países que foram seriamente atingidos pela pandemia e cujos sistemas de saúde foram sobrecarregados, o que também pode ter influenciado os resultados. Portanto, a maior taxa de natimortos e internações na UTIN se relaciona com países subdesenvolvidos, onde houve menos investimentos na área da saúde, revelando que uma melhor gestão de seus serviços poderia evitar esses desfechos indesejáveis.

No mesmo sentido, Takemoto *et al.* (2020)<sup>(30)</sup> observaram que em países em desenvolvimento as altas taxas de natalidade e recursos limitados para prestação de cuidados de saúde poderiam aumentar o risco de morte materna devido à pandemia de COVID-19.

Villar *et al.* (2021)<sup>(31)</sup> também encontraram resultado semelhante ao realizarem uma coorte multinacional e prospectiva. Os autores concluíram que o desfecho "morte" em mulheres com diagnóstico de COVID-19, além de ser 22 vezes maior, concentrou-se em instituições de regiões menos desenvolvidas. Portanto, quando os serviços de UTI não estão totalmente disponíveis, a COVID-19 pode ser letal nesse público especial.

A presença de comorbidades maternas e problemas próprios da gestação anteriores à COVID-19 também são questões que devem ser analisadas para avaliar os óbitos fetais presentes em uma amostra. Observou-se, por exemplo, no estudo de Fox e Melka (2020)<sup>(18)</sup> que o único óbito fetal registrado ocorreu em uma gestante com placenta acreta. Tal condição pode evoluir para uma ruptura

uterina e, por conseguinte, óbito fetal, independentemente da presença de COVID-19.<sup>(32)</sup> Já o estudo de Lokken *et al.* (2021)<sup>(27)</sup> relatou que os óbitos fetais encontrados na amostra não estavam relacionados à COVID-19, sendo um deles atribuído a causas genéticas. Portanto, questiona-se se nos outros estudos encontrados os óbitos fetais decorreram da infecção materna pelo SARS-CoV-2 ou por condições próprias da gestação.

Além das mortes fetais e da morbimortalidade materna, os estudos avaliaram outros desfechos neonatais importantes. O aumento da taxa de prematuros foi quase unânime. Mulheres com COVID-19 crítica tiveram parto com idade gestacional média mais precoce do que aquelas com doença grave ( $32 \pm 4$  semanas de gestação versus  $37 \pm 2$  semanas de gestação;  $P < 0,0001$ ).<sup>(4)</sup> Nesse mesmo estudo, 64% dos neonatos necessitaram de internação na UTI, sendo 40% no grupo de doença grave e 83% no grupo de doença crítica. Porém, não ficou claro se essa admissão foi feita para isolar e observar os neonatos nascidos de mães com COVID-19 positiva ou por alguma indicação absoluta. Di Mascio e D'Antonio (2021)<sup>(21)</sup> especularam que o aumento nas taxas de mortes neonatais poderia ser decorrente da própria prematuridade.

Apesar desses outros diversos achados neonatais, Sharma *et al.* (2021)<sup>(19)</sup> afirmaram que a maioria dos neonatos, mesmo aqueles com infecção, permaneceram assintomáticos, com perfil bioquímico quase normal e sem complicações neonatais graves. Além disso, nenhum estudo encontrou evidência de teratogenicidade pela COVID-19 após infecção, independentemente do período da gestação, como observado por Mattar *et al.* (2020).<sup>(28)</sup> Além disso, nenhum estudo encontrou a presença do vírus no leite materno, apesar de que nem todos testaram.

A presente revisão apresenta limitações principalmente relacionadas à característica própria deste tipo de estudo, por se basear em literatura, algumas vezes, com baixo nível de evidência e estudos com seus próprios vieses. Encontrou-se também dificuldade em selecionar artigos com maior amostra, visto que muitos compunham séries de casos. Além disso, como ressaltado por Mullins *et al.* (2021),<sup>(24)</sup> o conhecimento atual sobre o efeito da infecção por SARS-CoV-2 na gravidez foi coletado majoritariamente em países de alta renda. Outro viés encontrado foi a inclusão de gestantes com outras enfermidades, como duas gestantes com cetoadicose diabética e uma com miomatose uterina, doenças com possível potencial de interferir na evolução da gestação, e no estudo todas evoluíram para morte fetal. Apesar de os autores relacionaram a cetoadicose como provavelmente desencadeada por pneumonia por coronavírus, comorbidades podem influenciar na interpretação dos resultados.

Para contornar esses pontos, foi realizado processo de revisão por pares, seleção em bases de dados robustas, utilização de ferramenta de coleta de dados validada e

análise criteriosa dos resultados. Porém, ainda se mostram necessárias mais pesquisas com o objetivo direcionado em estudar a mortalidade dos fetos em mães infectadas por SARS-CoV-2, para fortalecer os dados aqui expostos e apresentar esse panorama no Brasil e em outros países de baixa renda. Esses dados são fundamentais para a orientação tanto das gestantes, que se encontram em situação delicada por causa do medo e da ansiedade, como dos gestores de saúde, para que possam promover medidas mais direcionadas e embasadas em evidências.

## CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 trouxe um cenário complexo de incertezas, principalmente no que tange aos cuidados pré e neonatais. Nesse cenário, surgiu a dúvida de quais seriam as implicações do vírus em uma mulher gestante e seu conceito. Alguns estudos foram desenvolvidos para buscar essa resposta, porém com muitas limitações e disparidades nos resultados. Apesar disso, os resultados mostraram de forma consistente uma baixa taxa de mortes fetais, não se podendo afirmar a diferença evidente entre as mães infectadas e não infectadas. Além disso, encontrou-se uma taxa considerável de prematuridade em neonatos de mães infectadas, principalmente aquelas que desenvolveram a forma mais grave da doença e necessitaram de cuidados intensivos. Não se observou aumento em outros desfechos como aborto, transmissão vertical ou baixo peso ao nascer, senão naqueles relacionados à própria prematuridade. Foi encontrada maior taxa de morbimortalidade materna, em comparação com mulheres não grávidas, relatada por vários estudos e destacada pelo CDC, que classificou as gestantes como grupo de risco para evolução com doença grave. Com isso, observa-se que as gestantes constituem um público que necessita de maiores cuidados de prevenção e vacinação, com vistas a evitar que desenvolvam COVID-19, pelo risco de doença grave, morbimortalidade e prematuridade dos neonatos. Dados mais robustos são necessários, mas no momento pode-se sugerir que não há aumento de abortos, perdas fetais ou teratogenicidade pela COVID-19 materna.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal de Viçosa, pelo apoio e incentivo ao trabalho. Agradecemos também ao Departamento de Medicina e Enfermagem, pelo fomento à pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). Organização Mundial da Saúde. Histórico da pandemia de COVID-19 [Internet]. Brasília (DF): Opas; 2020 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>

3. Poon LC, Yang H, Lee JC, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):700-8. doi: 10.1002/uog.22013
4. Pierce-Williams RA, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100134. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134
5. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010;303(15):1517-25. doi: 10.1001/jama.2010.479
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
7. Ellington S, Strid P, Tong VT. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status – United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769-75. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1
8. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyibo T, Tong VT, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status – United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3
9. Centers for Disease Control and Prevention. Data on COVID-19 during pregnancy: severity of maternal illness [Internet]. Atlanta: CDC; 2020 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/99547>
10. De Lorenzi DR, Tanaka AC, Bozzetti MC, Ribas FE, Weissheimer L. A natimortalidade como indicador de saúde perinatal. *Cad Saúde Pública.* 2001;17(1):141-6. doi: 10.1590/S0102-311X2001000100014
11. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo).* 2010;8(1 Pt 1):102-6. doi: 10.1590/s1679-45082010rw1134
12. Cardoso V, Trevisan I, Cicolella DA, Waterkemper R. Revisão sistemática de métodos mistos: método de pesquisa para a incorporação de evidências na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2019;28:e20170279. doi: 10.1590/1980-265X-TCE-2017-0279
13. Ministério da Saúde. Portaria nº 72, de 11 de janeiro de 2010. Estabelece que a vigilância do óbito infantil e fetal é obrigatória nos serviços de saúde (públicos e privados) que integram o Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010 [cited 2021 Aug 5]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt0072\\_11\\_01\\_2010.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt0072_11_01_2010.html)
14. Ursi ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2005.
15. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. Oxford: CEBM; 2009 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
16. Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Frolova NI, Surina MN. Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 in Siberia and the Russian Far East. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Feb 2. doi: 10.1080/14767058.2021.1881954. [ahead of print].
17. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):109.e1-16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.030
18. Fox NS, Melka S. COVID-19 in pregnant women: case series from one large New York City obstetrical practice. *Am J Perinatol.* 2020;37(10):1002-4. doi: 10.1055/s-0040-1712529
19. Sharma R, Seth S, Sharma R, Yadav S, Mishra P, Mukhopadhyay S. Perinatal outcome and possible vertical transmission of coronavirus disease 2019: experience from North India. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(5):239-46. doi: 10.3345/cep.2020.01704

20. Askary E, Poordast T, Shiravani Z, Ali MA, Hashemi A, Naseri R, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) manifestations during pregnancy in all three trimesters: a case series. *Int J Reprod Biomed.* 2021;19(2):191-204. doi: 10.18502/ijrm.v19i2.8477
21. Di Mascio D, D'Antonio F. Perinatal mortality and morbidity of SARS-CoV-2 infection during pregnancy in European countries: findings from an international study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:505-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.009
22. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, Galindo A, Grünebaum A, Yoshimatsu J, et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *J Perinat Med.* 2020;48(9):950-8. doi: 10.1515/jpm-2020-0355
23. D'Antonio F, Sen C, Mascio DD, Galindo A, Villalain C, Herraiz I, et al. Maternal and perinatal outcomes in high compared to low risk pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (phase 2): the World Association of Perinatal Medicine working group on coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(4):100329. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100329
24. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):573-81. doi: 10.1002/uog.23619
25. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;137(4):571-80. doi: 10.1097/AOG.0000000000004339
26. Curi B, Sabre A, Benjamin I, Serventi L, Nuritdinova D. Coronavirus infection in a high-risk obstetrical population of the South Bronx, New York. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100203. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100203
27. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):77.e1-14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1221
28. Mattar CN, Kalimuddin S, Sadarangani SP, Tagore S, Thain S, Thoon KC, et al. Pregnancy outcomes in COVID-19: a prospective cohort study in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2020;49(11):857-69. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2020437
29. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal [Internet]. 2ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009 [cited 2021 Aug 5]. Available from: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_obito\\_infantil\\_fetal\\_2ed.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_obito_infantil_fetal_2ed.pdf)
30. Takemoto ML, Menezes MD, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MM, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(1):154-6. doi: 10.1002/ijgo.13300
31. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
32. Ministério da Saúde. Urgências e emergências maternas: guia para diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna. 2ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2000. Hemorragias; p. 49-70.

# Perda gestacional de repetição e o papel dos progestagênios: evidências atuais

## Recurrent pregnancy loss and the role of progestagens: current evidence

Elaine Cristina Fontes de Oliveira<sup>1</sup>, Bruna Costa Queiroz<sup>1</sup>,  
Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro<sup>1</sup>

### Descritores

Aborto habitual; Protocolos clínicos; Progesterona; Ensaios clínicos; Metanálise

### Keywords

Abortion habitual; Clinical protocols; Progesterone; Clinical trials; Meta-analysis

### Submetido:

20/04/2022

### Aceito:

03/11/2022

1. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Elaine Cristina Fontes de Oliveira  
Avenida Professor Alfredo Balena,  
110, Centro, 30130-100, Belo  
Horizonte, MG, Brasil  
emedmg@gmail.com

### Como citar:

Oliveira EC, Queiroz BC, Cruzeiro IK. Perda gestacional de repetição e o papel dos progestagênios: evidências atuais. Femina. 2023;51(1):57-64.

### RESUMO

**Objetivo:** Discutir o uso dos progestagênios em mulheres com perda gestacional de repetição (PGR) sem causa aparente, abordando tipos de progestagênios e resultados de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises. **Métodos:** Trata-se de uma revisão não sistemática de artigos publicados nas bases eletrônicas PubMed, Cochrane e SciELO nos últimos cinco anos, utilizando-se os seguintes descritores: “progesterone”, “dydrogesterone”, “recurrent pregnancy loss” e “recurrent abortion”. **Resultados:** Duas grandes metanálises encontraram uma redução da taxa de abortamento e aumento da taxa de nascidos vivos com o uso do progestágeno sintético em pacientes com PGR inexplicada, porém essa conclusão foi contestada em uma metanálise mais recente. Entretanto, a progesterona vaginal micronizada poderia aumentar a taxa de nascidos vivos em mulheres com ameaça de aborto e com história de um ou mais abortos anteriores (risco relativo [RR]: 1,08, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,02-1,15). O benefício foi maior no subgrupo de mulheres com três ou mais perdas anteriores. **Conclusão:** Ainda restam dúvidas sobre o uso de “progesterona” nas pacientes com PGR inexplicada. Sua administração deve ser discutida individualmente com cada mulher, levando-se em conta especialmente a idade materna, o número de abortos prévios e a história de sangramento na gestação em curso, evitando-se tratamentos que trazem custos e não são isentos de efeitos colaterais.

### ABSTRACT

**Objective:** To discuss the use of progestins in women with recurrent pregnancy loss (RPL) with no apparent cause, addressing types of progestins, and results of clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. **Methods:** This is a non-systematic review of articles published in the PubMed, Cochrane, SciELO electronic databases in the last five years, using the following descriptors: “progesterone”, “dydrogesterone”, “recurrent pregnancy loss”, and “recurrent abortion”. **Results:** Two large meta-analyses found a reduction in the rate of miscarriage, and an increase in the rate of live births with the use of synthetic progestin in patients with unexplained RPL, but this conclusion was challenged in a more recent meta-analysis. However, micronized vaginal progesterone could increase the rate of live births in women with a threatened miscarriage and a history of one or more previous miscarriages (RR: 1.08, 95% CI: 1.02-1.15). The benefit was greatest in the subgroup of women with three or more previous losses. **Conclusion:** There are still doubts about the use of “progesterone” in patients with unexplained RPL. Its administration should be discussed individually with each woman, taking into account especially the maternal age, number of previous abortions, and history of bleeding during pregnancy, avoiding treatments that bring costs and are not free from side effects.

## INTRODUÇÃO

A perda gestacional de repetição (PGR) é definida classicamente como perda de três gestações consecutivas antes de 20 semanas de gestação.<sup>(1)</sup> A definição atual varia de acordo com as diferentes sociedades.<sup>(2-4)</sup> Tanto a Sociedade Europeia de Medicina Reprodutiva (ESHRE) quanto a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) consideram apenas as gestações clínicas (aquelas diagnosticadas por ultrassom ou exame anatomopatológico) para seu diagnóstico, excluindo-se as gestações molares e as gravidezes ectópicas. Já o Colégio Real de Obstetras e Ginecologistas (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) inclui as gestações bioquímicas como critério de gravidez.<sup>(2-4)</sup> A prevalência de alterações encontradas na propedêutica para PGR não varia em casais com duas ou três perdas, sendo, portanto, recomendada atualmente a pesquisa de fatores causais a partir de dois abortamentos.<sup>(5)</sup>

As perdas gestacionais de repetição fazem parte das complicações gestacionais de primeiro e segundo trimestre. A maioria das perdas (40%) ocorre antes de elas serem reconhecidas clinicamente. Entre as gestações clínicas, cerca de 15% resultam em abortamento.<sup>(1,6,7)</sup>

O risco de novo abortamento está relacionado diretamente ao aumento da idade materna e ao número de perdas anteriores.<sup>(1)</sup> Apesar do aumento da expectativa de vida da mulher, o risco de abortamento relacionado ao aumento da idade materna permanece o mesmo em diferentes intervalos de tempo, avaliados em um grande estudo populacional.<sup>(8)</sup> Esse risco parece ser maior que 85% em pacientes acima dos 45 anos.<sup>(1,9)</sup> Isso se deve ao aumento de aneuploidias embrionárias que ocorrem com o envelhecimento do óvulo, em especial das trissomias, sendo as mais comuns as trissomias do 15, 16 e 22.<sup>(9,10)</sup> Apesar do risco de perdas por aneuploidias com o aumento da idade materna, observa-se um aumento da chance de perda de embriões euploides com o aumento do número de abortamentos, em especial a partir do quinto ou sexto aborto.<sup>(11)</sup> A proporção de abortos aneuploides diminui de 60,9% em mulheres com duas ou três perdas para 24,4% em mulheres acima de seis ou mais abortamentos.<sup>(9,11)</sup>

Entretanto, cerca de 50% dos casos de PGR permanecem sem fator etiológico definido pelos protocolos investigativos atuais. Entre as causas conhecidas de perda de repetição, estão as alterações genéticas ou cromossômicas nos pais ou no embrião, alterações imunes maternas, distúrbios endócrinos, trombofilias hereditárias ou adquiridas, fatores ambientais, fatores infecciosos (endometrites) e alterações anatômicas uterinas.<sup>(1,5-7,9,12)</sup>

A chance de sucesso gestacional é semelhante em mulheres com PGR que tenham fatores de riscos identificados ou não.<sup>(13-15)</sup> A maioria dos estudos demonstrou taxas de nascidos vivos em torno de 65% a 70%, independentemente do fator causal.<sup>(9,13-15)</sup> O uso de tratamentos empíricos para melhorar as taxas de gestação em

mulheres sem fatores de risco identificáveis não apresenta evidência clínica.<sup>(2,3)</sup>

Diante de tantas incertezas, o que podemos afirmar é que a progesterona é essencial para o estabelecimento e a manutenção da gravidez, uma vez que ela é responsável pelas alterações secretórias no endométrio, preparando-o para a implantação.<sup>(6,16)</sup> O papel central da progesterona na gestação inicial tem levado muitos clínicos e pesquisadores a hipotetizar que a sua deficiência seria uma possível causa de abortamentos.<sup>(6,15,17)</sup> A suplementação de progesterona na gestação inicial tem sido, portanto, investigada em dois contextos: para prevenção de novos abortamentos em mulheres assintomáticas com perdas gestacionais de repetição e como medida de resgate em mulheres com sangramento na gestação inicial.<sup>(15-17)</sup>

Cada progestágeno apresenta diferentes propriedades farmacológicas e efeitos biológicos dependendo da molécula da qual foi originada e da sua via de administração.<sup>(18)</sup> A progesterona natural suprime a contratilidade miometrial e inibe o amadurecimento cervical. Sua forma micronizada é administrada diariamente por via vaginal ou oral. A vantagem da administração vaginal da progesterona micronizada é a sua alta biodisponibilidade, sem a primeira passagem hepática.<sup>(16,18,19)</sup> Já a didroprogesterona é uma retroprogesterona altamente seletiva, ligando-se exclusivamente aos receptores de progesterona, administrada via oral. Por outro lado, a 17- $\alpha$ -hidroxiprogesteroína tem efeito progestagênico fraco e ação glicocorticoide, sendo sua administração idealmente por via intramuscular.<sup>(16)</sup>

A administração crônica da progesterona pode estar relacionada a numerosos efeitos colaterais, tais como: cefaleia, dor mamária, constipação, náuseas, tonteira, edema, hipotensão, entre outros. A progesterona sintética não é quimicamente idêntica à progesterona natural e pode exercer alguns efeitos antiandrogênicos no sistema nervoso central, além de causar alterações no nível de lipídeos e no metabolismo de glicose, tonteira e sedação. Os efeitos colaterais da progesterona vaginal incluem sonolência, redução da libido, dispareunia, prurido vaginal, sangramento associado a cólicas, dor mamária, fadiga, irritabilidade e calor local. Além disso, a progesterona natural micronizada pode causar alterações do humor, sedação e redução da atividade mental.<sup>(20)</sup>

No organismo feminino, a progesterona é produzida pelo corpo lúteo de forma pulsátil, em resposta aos pulsos do hormônio luteinizante (LH).<sup>(6,21)</sup> Ela atua no compartimento uterino propiciando alterações estruturais do estroma e das glândulas endometriais, com aumento da secreção de glicoproteínas e polipeptídeos na cavidade endometrial, permitindo o processo de decidualização e tornando o endométrio receptivo à implantação do embrião.<sup>(16)</sup> A progesterona tem, portanto, papel essencial no processo de nidação. Além disso, durante a implantação e a gestação, ela parece reduzir a resposta imune materna, ajudando a prevenir a rejeição

do embrião, aumentar a quiescência uterina e reduzir a contratilidade uterina.<sup>(16)</sup>

O reconhecimento imunológico da gravidez inicia uma série de alterações, que resultam em imunotolerância em relação ao feto. Vários componentes do sistema imunológico, como células T reguladoras (Treg), células *natural killer* (NK) e citocinas, contribuem para criar um ambiente favorável ao feto, e muitas dessas alterações funcionais são orquestradas e controladas pela progesterona, seja diretamente ou por meio de mediadores. O mediador induzido pela progesterona – fator de bloqueio induzido pela progesterona (PIBF) – atua a favor da imunidade do tipo Th2, aumentando a produção de citocinas do tipo Th2. A gravidez é caracterizada por um padrão de citocinas Th2 dominante. Mulheres com PGR têm demonstrado um perfil de citocinas Th1 dominante. A progesterona e a didrogesterona oral regulam positivamente a produção de citocinas do tipo Th2 e suprimem a produção de citocinas Th1 e Th17 *in vitro*. Tanto as citocinas do tipo Th1 TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  quanto a citocina Th17/IL-17 possuem atividades embriotóxicas e antitrofoblásticas. A IL-17 e a IL-22 produzidas pelas células T auxiliares estão envolvidas na rejeição do aloenxerto e, portanto, podem ser responsáveis pela rejeição do HLA-C paterno expresso no trofoblasto. As células Th17 (produtoras de IL-17 e IL-22) e Th22 (produtoras de IL-22) apresentam plasticidade e podem produzir IL-22 e IL-17 em associação com citocinas do tipo Th2 ou com citocinas do tipo Th1. A IL-17 e a IL-22 produzidas pelas células T não são prejudiciais ao conceito, se elas também produzirem a IL-4. Outro importante mecanismo de proteção está relacionado com a expansão e a ação das células T reguladoras, que desempenham um papel importante na indução da tolerância em gestantes. As células Treg estão aumentadas na interface materno-fetal. No aborto, ocorre uma redução do número de células Treg efetoras totais.<sup>(22)</sup>

O “defeito de fase lútea” (DFL) é considerado uma das causas de aborto euploide.<sup>(17)</sup> Ele é descrito como uma condição em que a progesterona endógena não é suficiente em manter a função secretória do endométrio, o que dificultaria a implantação e o crescimento normais do embrião.<sup>(23)</sup>

Todos os testes propostos para diagnosticar DFL não são reproduzíveis, fisiopatologicamente relevantes e clinicamente práticos, não devendo ser recomendados.<sup>(23,24)</sup> Soma-se à dificuldade em definir e diagnosticar o DFL, o fato de não se saber se a baixa de progesterona é a causa ou o efeito do abortamento.

O objetivo deste artigo é fazer uma breve revisão sobre o uso dos progestagênicos em mulheres com PGR sem causa aparente, abordando tipos de progestagênicos e resultados de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises.

## MÉTODOS

Uma busca abrangente e não sistemática sobre o uso da “progesterona” na PGR foi realizada em bases de dados

*on-line* (PubMed, Cochrane, SciELO), utilizando os termos “progesterone”, “dydrogesterone”, “recurrent pregnancy loss” e “recurrent abortion”, como palavras-chave. Cerca de 60 artigos tiveram seus títulos e resumos lidos pelos autores. Os critérios de inclusão foram: referências bibliográficas em inglês, estudos com rigor metodológico adequado, estudos cujo assunto envolvessem o uso de quaisquer progestagênicos em pacientes com PGR e artigos publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídos artigos que não se encaixassem no critério de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. Após a leitura completa dos artigos selecionados, foram utilizados também artigos de interesse citados nas referências deles.

## RESULTADOS

O estudo controlado, prospectivo e randomizado de El-Zibdeh<sup>(25)</sup> (Amman; janeiro de 1994 a dezembro de 2000) avaliou o uso da didrogesterona oral (Duphaston®; 10 mg duas vezes ao dia) comparada à injeção intramuscular de gonadotropina coriônica humana (hCG; 5.000 UI a cada quatro dias) ou a nenhum tratamento. Cento e oitenta mulheres com menos de 35 anos de idade e pelo menos três perdas consecutivas sem causa aparente foram incluídas. O tratamento foi iniciado após a confirmação da gravidez e mantido até 12 semanas de gestação. A taxa de aborto foi significativamente ( $p < 0,05$ ) mais comum no grupo controle (29%; 14/48 mulheres) do que no grupo didrogesterona (13,4%; 11/82 mulheres). Não houve diferença entre o grupo hCG (18%; 9/50 mulheres) e o grupo controle. Complicações obstétricas e parto foram semelhantes nos três grupos. Houve um caso de defeito de fechamento de tubo neural e um caso de hidropsia não imunitária no grupo de didrogesterona.<sup>(25)</sup>

Já o estudo publicado por Kumar *et al.*<sup>(26)</sup> (Nova Deli; maio de 2010 a abril de 2013) foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou o uso de didrogesterona (Duphaston®) ou placebo em mulheres com PGR idiopática ou nenhuma história de abortamento. Trezentos e sessenta mulheres entre 18 e 35 anos com história de mais de três abortamentos de primeiro trimestre foram randomizadas para receber dois comprimidos de 10 mg de didrogesterona ao dia ou placebo, do tempo da randomização até 20 semanas de gestação. Mulheres grávidas (180) saudáveis, sem história de perda e pelo menos um parto vivo foram recrutadas como controle. A ocorrência de novo abortamento foi maior nas pacientes de PGR usando placebo (16,8%), em comparação com as mulheres saudáveis (3%) ( $p < 0,05$ ). O risco de novo aborto nas pacientes com PGR foi 2,4 vezes maior no grupo placebo (16,8%) *versus* grupo tratamento (6,9%) (risco relativo [RR]: 2,4, intervalo de confiança [IC]: 1,3-5,9,  $p < 0,001$ ).<sup>(26)</sup>

O estudo PROMISE (PROgesterone in recurrent MIScarriage) foi um ensaio clínico (junho de 2010 a outubro de 2013) randomizado, duplo-cego,

placebo-controlado e multicêntrico que investigou se o uso da progesterona micronizada vaginal (Utrogestan®) poderia aumentar as taxas de nascidos vivos após 24 semanas em pacientes com PGR idiopática. Um total de 1.568 mulheres, entre 18 e 39 anos, foi recrutado em 45 hospitais no Reino Unido e Países Baixos. As pacientes (836 mulheres) que engravidaram naturalmente dentro de um ano foram randomizadas para receber 400 mg de progesterona vaginal micronizada duas vezes ao dia ou placebo, iniciada logo após o teste positivo para gravidez e mantida até 12 semanas de gestação. Uma diferença percentual mínima de 10 pontos em relação à taxa de nascidos vivos após 24 semanas deveria ser observada entre o grupo progesterona e o placebo. A taxa total de nascidos vivos após 24 semanas foi de 65,8% (262 de 398 mulheres) no grupo progesterona e de 63,3% (271 de 428 mulheres) no grupo placebo (risco relativo [RR]: 1,04, intervalo de confiança [IC] de 95%: -4,0-9,0). Não houve também diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas taxas de gravidez clínica, aborto, gestação ectópica, neomorto, resultados neonatais, idade média do aborto e parto prematuro.

Os autores concluíram que a terapia com progesterona micronizada não resultou em aumento significativo das taxas de nascidos vivos em mulheres com PGR inexplicada. Os resultados não devem ser generalizados para outras doses e preparações de progestagênios.<sup>(27)</sup>

Embora os dados sejam conflitantes, revisão recente de Hass *et al.*,<sup>(28)</sup> que avaliou o uso dos progestagênios em pacientes com PGR sem causa aparente, concluiu que pode existir algum benefício na administração rotineira de progestagênios nesse grupo de mulheres, com redução das taxas de aborto de 27,5% para 20,1% (RR: 0,73, IC de 95%: 0,54-1,00) e aumento da taxa de nascidos vivos (RR: 1,07, IC de 95%: 1,00-1,13). A metanálise incluiu 12 ensaios clínicos, com um total de 1.856 mulheres. O progestágeno foi comparado com placebo ou nenhum tratamento. Porém, nessa metanálise, os tipos (natural ou sintético), as doses e as rotas de administração (oral, vaginal ou intramuscular) dos progestagênios variaram, bem como a época de início e duração da intervenção, conforme descrito no quadro 1. Portanto, os achados são baseados em evidências de moderada qualidade.<sup>(28)</sup>

**Quadro 1.** Estudos incluídos em metanálise

Estudos	Tipos de intervenção	Eventos (abortos)/ progestógenos	Eventos (abortos)/ Controle (placebo)	Risco relativo
El-Zibdeh (2005) <sup>(25)</sup>	10 mg de hidrogesterona oral, 2 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação	11/82	14/48	0,46 (0,23-0,93)
Kumar <i>et al.</i> (2014) <sup>(26)</sup>	10 mg de hidrogesterona oral, 2 vezes ao dia, até 20 semanas de gestação	12/175	29/173	0,41 (0,22-0,78)
Coomarasamy <i>et al.</i> (2015) <sup>(27)</sup>	400 mg de progesterona vaginal micronizada, 2 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação, iniciadas após teste positivo de gravidez	128/398	143/428	0,96 (0,79-1,17)
Swyer e Daley (1953) <sup>(29)</sup>	6 x 25 mg de <i>pellets</i> de progesterona inseridos na musculatura glútea	11/60	13/53	0,75 (0,37-1,52)
Shearman e Garrett (1963) <sup>(30)</sup>	Diferentes dosagens de hidroxiprogesterona IM, dose semanal variável de acordo com a idade gestacional	5/27	5/23	0,85 (0,28-2,58)
Levine (1964) <sup>(31)</sup>	500 mg de caproato de hidroxiprogesterona IM, dose semanal, até 36 semanas de gestação	4/15	8/15	0,50 (0,19-1,31)
Goldzieher (1964) <sup>(32)</sup>	10 mg de medroxiprogesterona oral, 1 vez ao dia	5/23	5/31	1,35 (0,44-4,11)
McDonald <i>et al.</i> (1972) <sup>(33)</sup>	10 mg de hidrogesterona oral, 3 vezes ao dia, até 20 semanas de gestação	3/20	3/20	1,00 (0,23-4,37)
Reijnders <i>et al.</i> (1988) <sup>(34)</sup>	500 mg IM de caproato de hidroxiprogesterona, dose semanal, de 7 até 12 semanas de gestação	2/32	1/32	2,00 (0,19-20,97)
Klopper e MacNaughton (1965) <sup>(35)</sup>	50 mg de cyclopentyl enol oral, 2 vezes ao dia	8/18	5/15	1,33 (0,55-3,22)
Ghosh <i>et al.</i> (2014) <sup>(36)</sup>	100 mg de progesterona vaginal micronizada, 3 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação	Controle: grupo de mulheres sem abortamentos; estudo não incluído nos gráficos avaliados		
Agarwal (2016) <sup>(37)</sup>	200 mg de progesterona oral micronizada, 2 vezes ao dia, até 16 semanas de gestação	1/30	5/30	0,2 (0,02-1,61)

IM: intramuscular; mg: miligrama.

Fonte: Adaptado de Hass DM, *et al.* 2019.<sup>(28)</sup>

Outra metanálise de Saccone *et al.*,<sup>(38)</sup> que envolveu 10 ensaios clínicos randomizados, totalizando 1.586 mulheres com PGR idiopática, avaliou os efeitos do progestágeno, sintético ou natural, administrado no primeiro trimestre e iniciado após a confirmação da gravidez. Uma redução da taxa de abortamento (RR: 0,72, IC de 95%: 0,53-0,97) e um aumento da taxa de nascidos vivos (RR: 1,07, IC de 95%: 1,02-1,15) foram observados usando o progestágeno sintético. Nenhuma outra diferença estatisticamente significativa foi encontrada nos outros resultados secundários, incluindo parto pré-termo (RR: 1,09, IC de 95%: 0,71-1,66), mortalidade neonatal (RR: 1,80, IC de 95%: 0,44-7,34) e anormalidades genitais fetais (RR: 1,68, IC de 95%: 0,22-12,62). Os autores ponderaram que os estudos eram antigos, com múltiplas formulações, doses e rotas de administração dos progestagênios, sendo difícil a recomendação de qualquer regime particular. Além disso, em todos os estudos, o progestágeno foi iniciado após o teste positivo de gravidez, não se podendo inferir se o uso da progestágeno seria mais efetivo se iniciado após a fase lútea.<sup>(38)</sup> Os estudos avaliados na metanálise de Saccone *et al.*<sup>(38)</sup> estão descritos no quadro 2.

O ensaio clínico PRISM (*PRogesterone In Spontaneous Miscarriage*) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que avaliou o uso da progesterona vaginal micronizada (Utrogestran®) em

pacientes com sangramento vaginal nas primeiras 12 semanas de gestação. Esse estudo recrutou 4.153 mulheres em 48 hospitais do Reino Unido e ocorreu de maio de 2015 a julho de 2017. As mulheres recrutadas tinham entre 16 e 39 anos de idade. Mulheres acima de 39 anos não foram elegíveis pela maior probabilidade de aneuploidias. As pacientes foram randomizadas para receber supositório vaginal de progesterona 400 mg ou placebo duas vezes ao dia, desde o início do sangramento até 16 semanas de gestação. A taxa de nascidos vivos foi de 75% no grupo progesterona e de 72% no grupo placebo (RR: 1,09, IC de 95%: 1,0-1,07;  $p = 0,08$ ). Quando os grupos foram subdivididos em relação ao número de abortos prévios, o grupo que apresentava três ou mais abortamentos anteriores beneficiou-se com o uso da progesterona (72% no grupo progesterona vs. 57% no grupo placebo; RR: 1,28, IC de 95%: 1,08-1,51;  $p = 0,004$ ). Os autores sugeriram um possível efeito benéfico da progesterona em mulheres com três ou mais abortamentos, uma vez que o número de abortos euploides aumenta com o número de abortos prévios. Os resultados observados não podem ser generalizados para os outros tipos, doses e rotas de progestagênios.<sup>(39)</sup>

Uma reavaliação crítica dos dois grandes ensaios clínicos multicêntricos realizados no Reino Unido (PROMISE e PRISM) concluiu que a eficácia da progesterona micronizada na prevenção de novos abortamentos

**Quadro 2.** Estudos incluídos e doses de progestagênios utilizadas em metanálise

Estudos	Tipos de intervenção	Eventos (abortos)/ progestógenos	Eventos (abortos)/ controle	Risco relativo
El-Zibdeh (2005) <sup>(25)</sup>	10 mg de didrogesterona oral, 2 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação	11/82	14/48	0,46 (0,23-0,93)
Kumar <i>et al.</i> (2014) <sup>(26)</sup>	10 mg de didrogesterona oral, 2 vezes ao dia, até 20 semanas de gestação	12/175	29/173	0,41 (0,22-0,78)
Coomarasamy <i>et al.</i> (2015) <sup>(27)</sup>	400 mg de progesterona vaginal micronizada, 2 vezes ao dia, até 12 semanas de gestação, iniciadas após teste positivo de gravidez	128/398	143/428	0,96 (0,79-1,17)
Swyer e Daley (1953) <sup>(29)</sup>	6 x 25 mg de <i>pellets</i> de progesterona inseridos na musculatura glútea	7/27	9/20	0,58 (0,26-1,28)
Shearman e Garrett (1963) <sup>(30)</sup>	Diferentes dosagens de hidroxiprogesterona IM, dose semanal variável de acordo com a idade gestacional	5/27	5/23	0,85 (0,28-2,58)
Levine (1964) <sup>(31)</sup>	500 mg de caproato de hidroxiprogesterona IM, dose semanal, até 36 semanas de gestação	4/15	8/15	0,50 (0,19-1,31)
Goldzieher (1964) <sup>(32)</sup>	10 mg de medroxiprogesterona oral, 1 vez ao dia	2/8	4/10	0,63 (0,15-2,59)
MacDonald <i>et al.</i> (1972) <sup>(33)</sup>	10 mg de didrogesterona oral, 3 vezes ao dia, até 20 semanas de gestação	3/20	3/20	1,00 (0,23-4,37)
Reijnders <i>et al.</i> (1988) <sup>(34)</sup>	500 mg IM de caproato de hidroxiprogesterona, dose semanal, de 7 até 12 semanas de gestação	2/32	1/32	2,00 (0,19-20,97)
Klopper e MacNaughton (1965) <sup>(35)</sup>	50 mg de cyclopentyl enol oral, 2 vezes ao dia	8/18	5/15	1,33 (0,55-3,22)

IM: intramuscular; mg: miligrama.

Fonte: Adaptado de Saccone G, *et al.* 2017.<sup>(38)</sup>

em mulheres com PGR idiopática aumenta com o número de abortos prévios. Para o subgrupo de mulheres com história de um ou mais abortos prévios e sangramento na gestação, a taxa de nascidos vivos foi de 75% com progesterona *versus* 70% com placebo (diferença de 5%; RR: 1,09, IC de 95%: 1,03-1,15;  $p = 0,003$ ). O benefício foi maior no subgrupo de mulheres com três ou mais perdas anteriores e sangramento atual; a taxa de parto foi de 72% no grupo da progesterona *versus* 57% no grupo placebo (diferença de 15%; RR: 1,28, IC de 95%: 1,08-1,51;  $p = 0,004$ ). Os autores discutem a necessidade de identificar as populações-alvo para o uso da progesterona. Uma vez que o número de abortos euploides aumenta com o aumento do número de abortos prévios, o chamado “defeito de fase lútea” poderia ser considerado nessas pacientes. Os resultados desses estudos não devem ser generalizados para os outros progestagênios, tais como a didrogesteron ou a 17-alfa-hidroxiprogesterona. O estudo não sugere quaisquer benefícios da progesterona em mulheres com sangramento e nenhuma história de perda anterior.<sup>(40)</sup>

O quadro 3 resume os principais efeitos da progesterona micronizada na gestação inicial de acordo com os estudos PROMISE e PRISM.

O uso da progesterona é recomendado no primeiro trimestre, período no qual ocorre a organogênese, existindo, portanto, a possibilidade de ocorrência de anomalias congênitas, bem como de efeitos a longo prazo.<sup>(17)</sup> O estudo PROMISE não encontrou diferença entre os grupos tratamento e placebo para os resultados de “qualquer anomalia congênita” e “anomalia congênita genital”. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo PRISM, não sendo encontradas diferenças entre mulheres tratadas com progesterona vaginal

micronizada e aquelas que receberam placebo para o resultado de “distúrbios congênitos, familiares e genéticos”.<sup>(17,27,39)</sup> A didrogesteron não é licenciada no Reino Unido e nos Estados Unidos, existindo alguns estudos sugerindo danos potenciais desse medicamento, particularmente doenças cardíacas congênitas.<sup>(17)</sup>

Outra metanálise, publicada por Devall *et al.*,<sup>(41)</sup> avaliou a eficácia e o perfil de segurança dos diferentes progestagênios utilizados no tratamento de ameaça de aborto ou aborto recorrente. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (sete), totalizando 5.682 mulheres, sendo os seguintes tratamentos avaliados: progesterona vaginal micronizada, didrogesteron, progesterona micronizada oral e 17-alfa-hidroxiprogesterona. Embora a medroxiprogesterona e a ciclopentil progesterona tenham sido usadas no passado, elas não foram avaliadas no estudo, uma vez que não são usadas há mais de 50 anos. Nas pacientes com PGR, o resultado de um único ensaio (826 mulheres) avaliando o uso da progesterona vaginal *versus* placebo não demonstrou nenhum efeito nas taxas de nascidos vivos (RR: 1,04, IC de 95%: 0,95-1,15). A evidência da didrogesteron, comparada ao placebo, para mulheres com PGR é muito baixa e seus benefícios permanecem desconhecidos. Não houve dados disponíveis para avaliar a eficácia da progesterona micronizada oral ou da 17-alfa-hidroxiprogesterona. Os autores concluem que existe pouca ou nenhuma diferença do uso dos progestagênios na taxa de nascidos vivos para mulheres com ameaça de aborto ou PGR. Entretanto, a progesterona vaginal micronizada poderia aumentar a taxa de nascidos vivos em mulheres com ameaça de aborto e com história de um ou mais abortos anteriores (RR: 1,08, IC 95%: 1,02-1,15). Nenhum outro tipo de progestágeno foi eficaz em tratar mulheres com ameaça de aborto ou abortos recorrentes.<sup>(41)</sup>

Um ensaio clínico randomizado recente de Kale *et al.*<sup>(42)</sup> (Aurangabad, Índia; 2022) comparou o efeito da progesterona vaginal 600 mg/dia com a didrogesteron oral 30 mg/dia, em mulheres com pelo menos duas perdas gestacionais de repetição e sangramento vaginal. Foram incluídas no estudo mulheres com mais de 12 semanas de gestação e excluídas pacientes com doenças sistêmicas, feto com ausência de polo cefálico ou de atividade cardíaca fetal ao ultrassom, portadoras de doenças autoimunes (tais como síndrome de anticorpo antifosfolípide e lúpus) e portadoras de malformações mullerianas. Um total de 200 pacientes, entre 28-35 anos, com feto com batimentos cardíacos fetais (BCFs) confirmados ao ultrassom e orifício externo fechado, foram randomizadas para receber progesterona intravaginal ( $n = 100$ ) ou didrogesteron oral ( $n = 100$ ). O tempo necessário para a completa parada do sangramento, após a primeira dose das medicações, foi estatisticamente menor em mulheres que receberam didrogesteron, em comparação àquelas que receberam progesterona intravaginal ( $53,90 \pm 9,09$  vs.  $94,60 \pm 7,29$  h,  $p < 0,0001$ ). A manutenção da gestação além de 24 semanas foi observada em 70 pacientes do grupo

**Quadro 3.** Efeito da progesterona micronizada na gestação inicial

Quadro clínico	Efeito da suplementação da progesterona vaginal na taxa de nascidos vivo
Sangramento na gestação inicial sem a história de abortamentos	Nenhum benefício (RR: 0,99; IC de 95%: 0,95-1,04)
Sangramento na gestação inicial e história de um ou mais abortamentos	Benefício (RR: 1,09; IC de 95%: 1,03-1,15)
Sangramento na gestação inicial e história de mais de 3 abortamentos	Benefício (RR: 1,28; IC de 95%: 1,08-1,51)
Gravidez inicial sem sangramento com 3 perdas anteriores	Nenhum benefício (RR: 1,01; IC de 95%: 0,89-1,14)
Gravidez inicial sem sangramento com 4 ou mais perdas anteriores	Possível benefício (RR: 1,09, IC de 95%: 0,92-1,28)

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

Fonte: Adaptado de Coomarasamy A, *et al.* 2020.<sup>(40)</sup>

progesterona intravaginal versus 75 pacientes do grupo de didrogesterona. Entretanto, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,5267$ ). A manutenção da gestação até o termo, isto é, 37 semanas de gestação (viabilidade fetal confirmada ao ultrassom), foi notada em 63 pacientes do grupo progesterona vaginal versus 72 pacientes do grupo didrogesterona oral. Essa diferença também não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,5267$ ).<sup>(42)</sup>

## CONCLUSÃO

O tratamento da PGR depende da modificação dos fatores de risco associados. Em pacientes em que nenhum fator de risco é encontrado, a indicação da progesterona vaginal micronizada está condicionada à presença de sangramento na gestação em curso. Para pacientes com sangramento de primeiro trimestre e história de pelo menos um aborto anterior, a progesterona vaginal micronizada poderia ser indicada. A dose recomendada, por alguns especialistas e entidades, é de 400 mg duas vezes ao dia, iniciando-se no momento do início do sangramento vaginal, sendo mantida até 16 semanas completas de gestação. Em pacientes com perdas de repetição sem sangramento na gestação atual, apenas o rastreio para fatores de risco e o tratamento deles devem ser realizados, juntamente com aconselhamento e suporte. A eficácia do uso de outros progestagênicos em PGR e ameaça de aborto ainda é incerta. Uma vez que o efeito terapêutico dos progestagênicos pode estar relacionado a imunomodulação, é possível que a progesterona iniciada na gestação inicial, como na fase lútea, melhore os resultados. O desenvolvimento de novas pesquisas, portanto, torna-se necessário para avaliação do uso dos progestagênicos durante a fase lútea em mulheres com PGR. Enquanto restam dúvidas sobre o “tratamento ideal” de pacientes com PGR inexplicada, a administração de “progesterona” deve ser discutida individualmente com cada mulher. As pacientes devem ter consciência do possível efeito benéfico de algumas formulações de progestagênicos e de que, no entanto, o uso deles não é garantia de sucesso. Individualizar o tratamento levando em conta especialmente a idade materna, o número de abortos prévios e o sangramento na gestação em curso pode evitar tratamentos que trazem custos e não são isentos de efeitos colaterais. Deve-se ter em mente que o apoio psicológico é fundamental para esse grupo de mulheres, uma vez que as terapias empíricas para melhorar as taxas de gestação e parto ainda carecem de conclusões finais.

## REFERÊNCIAS

1. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006;368(9535):601-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69204-0
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent miscarriage, investigation and treatment of couples. London: RCGO; 2011. (Greentop Guideline; no. 17).

3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1103-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
4. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004
5. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1234-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.166
6. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(1):85-101. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2004.11.005
7. Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(10):913-21. doi: 10.3949/ccjm.73.10.913
8. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt I, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-12. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708
9. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z
10. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1473-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.041
11. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*. 2000;73(2):300-4. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00495-1
12. Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019;59(1):36-44. doi: 10.1111/ajo.12920
13. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*. 1997;12(2):387-9. doi: 10.1093/humrep/12.2.387
14. Musters AM, Taminiau-Bloem EF, van den Boogaard E, van der Veen F, Goddijn M. Supportive care for women with unexplained recurrent miscarriage: patients' perspectives. *Hum Reprod*. 2011;26(4):873-7. doi: 10.1093/humrep/der021
15. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM, et al. Recurrent miscarriage: evidence to accelerate action. *Lancet*. 2021;397(10285):1675-82. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00681-4
16. Ozlu T, Gungor AC, Donmez ME, Duran B. Use of progestogens in pregnant and infertile patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):495-503. doi: 10.1007/s00404-012-2340-4
17. Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:30-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002
18. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46 Suppl 1:S7-S16. doi: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014
19. Sitruk-Ware R. Routes of delivery for progesterone and progestins. *Maturitas*. 2007;57(1):77-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.02.015
20. Goleitani NV, Keith DR, Gorsky SJ. Progesterone: review of safety for clinical studies. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007;15(5):427-44. doi: 10.1037/1064-1297.15.5.427
21. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1416-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.010
22. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, hormones and cellular regulatory mechanisms favoring successful reproduction. *Front Immunol*. 2021;12:717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808

23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):e27-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.128
24. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):103-12. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.003
25. El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):431-4. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.007
26. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1357-63.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
27. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141-8. doi: 10.1056/NEJMoa1504927
28. Hass DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(11):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub5
29. Swyer GI, Daley D. Progesterone implantation in habitual abortion. *Br Med J*. 1953;1(4819):1073-7. doi: 10.1136/bmj.1.4819.1073
30. Shearman RP, Garrett WJ. Double-blind study of effect of 17-hydroxyprogesterone caproate on abortion rate. *Br Med J*. 1963;1(5326):292-5. doi: 10.1136/bmj.1.5326.292
31. Levine L. Habitual abortion. A controlled clinical study of progestational therapy. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1964;72:30-6.
32. Goldzieher JW. Double-blind trial of a progestin in habitual abortion. *JAMA*. 1964;188:651-4. doi: 10.1001/jama.1964.03060330031008
33. MacDonald RR, Goulden R, Oakey RE. Cervical mucus, vaginal cytology and steroid excretion in recurrent abortion. *Obstet Gynecol*. 1972;40(3):394-402.
34. Reijnders FJ, Thomas CM, Doesburg WH, Rolland R, Eskes TK. Endocrine effects of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate during early pregnancy: a double-blind clinical trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(5):462-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb12797.x
35. Klopper A, MacNaughton M. Hormones in recurrent abortion. *BJOG*. 1965;72(6):1022-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1965.tb01533.x
36. Ghosh S, Chattopadhyay R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B, Ganesh A. Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(7):1871-6. doi: 10.1111/jog.12456
37. Agarwal N. Role of inflammatory markers in recurrent pregnancy loss and effect of oral micronized therapy on these cases. *Clinical Trials* registration number: CTRI/2016/09/007278 [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 12]. Available from: [http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf\\_generate.php?trialid=14740&EncHid=&modid=&compid=%27%2714740det%27](http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=14740&EncHid=&modid=&compid=%27%2714740det%27)
38. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430-8.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
39. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815-24. doi: 10.1056/NEJMoa1813730
40. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-76. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006
41. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;(4):CD013792. doi: 10.1002/14651858.CD013792.pub2
42. Kale AR, Kale AA, Yelikar K. A comparative, randomized control trial in patients of per vaginal bleeding comparing efficacy of oral dydrogesterone versus vaginal progesterone in successful pregnancy outcome for patients with recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(6):591-5. doi: 10.1007/s13224-021-01473-2

Nova área do portal da Febrasgo

# FLUXOGRAMA INTERATIVO

## 1 O QUE É ?

O FLUXOGRAMA INTERATIVO é uma peça chave para determinar a sequência de atendimento, através de uma representação gráfica CLICÁVEL que demonstra a direção do fluxo das atividades relacionadas ao atendimento de uma paciente.

## 2 IMPORTÂNCIA

O FLUXOGRAMA INTERATIVO é útil para estabelecer um diagnóstico ou conduta de forma ágil, a partir dos sintomas relatados pela paciente.

## 3 PROBLEMAS QUE AJUDA A RESOLVER

- Falta de padrão no atendimento
- Falta de conhecimento a respeito dos papéis dos envolvidos na atividade
- Atrasos nos diagnósticos e retrabalhos

## 4 COMO VAI FUNCIONAR?

A partir do estado físico em que se encontra a paciente e a cada clique você será orientado a uma continuidade de ações. Você deverá clicar nos "botões" que irão te direcionar às informações sequenciais e a conduta ideal. Clique nos botões "Sim" ou "Não", e serão sugeridas ou não próximas etapas da atividade. Além disso, serão demonstrados através de imagens (📷) ou vídeos (📺) exemplos relacionados a prática clínica ou cirúrgica do assunto em questão. Clique também para visualizar na tela do seu celular ou computador.



Confira as publicações em nosso portal!

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

# 61° CBGO

CONGRESSO BRASILEIRO DE  
**GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

14 a 17 de novembro de 2023  
RioCentro • Rio de Janeiro, RJ



**INSCRIÇÕES ABERTAS**



[www.cbgo2023.com.br](http://www.cbgo2023.com.br)

Realização

**febrasgo**  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetrícia