

Feminina®

Publicação oficial da Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Volume 50, Número 10, 2022

Aspectos clínicos do câncer durante o período gestacional

Desafios diagnósticos e terapêuticos

OUTUBRO ROSA

ESTILO DE VIDA SAUDÁVEL
AJUDA A PREVENIR O CÂNCER
DE MAMA

COMBATE À OSTEOPOROSE

ESTIMULE A SAÚDE ÓSSEA DA
SUA PACIENTE

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

DIRETORIA

PRESIDENTE

Aginaldo 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

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 Pícolo 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 Cordioli
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
Jorge Fonte de Rezende Filho
José Eleutério Junior
José Geraldo Lopes Ramos
José Mauro Madi
Jose Mendes Aldrighi
Julio Cesar Rosa e Silva
Julio Cesar Teixeira
Lucia Alves da Silva Lara
Luciano Marcondes
Machado Nardozza
Luiz Gustavo Oliveira Brito
Luiz Henrique Gebrim
Marcelo Zugaib
Marco Aurélio Albernaz
Marco Aurelio Pinho de Oliveira
Marcos Felipe Silva de Sá
Maria Celeste 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 Kakhale
Vera Lúcia Mota da Fonseca
Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Zuleide Aparecida Felix Cabral



EDITORIAL

A gestação é momento sublime para a mulher, sendo também um cenário envolvente para o Obstetra. Depois de algum tempo sem tratar desse assunto, *Femina*, neste mês, descreve um lado sombrio do que deveria ser apenas alegria: o diagnóstico de câncer na gestante. Não é tarefa fácil ter que passar o diagnóstico para a paciente grávida, mas isso é dever do médico assistente. Como artigo de capa do mês, cinco professores de Minas Gerais ressaltam os aspectos clínicos e os desafios no diagnóstico e a terapia dos diferentes tipos de câncer. Mesmo tendo baixa prevalência, os autores chamam a atenção para a necessidade de o médico obstetra estar vigilante com as mamas, tireoide e possíveis alterações hematológicas. A revisão tem estrutura e redação impecáveis e referências importantes. A presidente da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose da Febrasgo, Profa. Adriana, comemora o Dia Mundial da Osteoporose com texto enxuto e agradável ao leitor. Apesar do trabalho incansável dos vários especialistas, osteoporose e fraturas continuam acometendo um número grande de mulheres brasileiras. O texto é também um estímulo à nossa dedicação a uma população sempre crescente!

Como tema inesgotável, os cuidados com a formação do residente em Ginecologia e Obstetrícia são detalhados por três de nossos educadores, professores de São Paulo. O foco é o ensino das habilidades emocionais e o profissionalismo que deve ser materializado e solidificado no residente. O artigo mostra quadro útil aos residentes de primeiro, segundo e terceiro anos. Está atualizado e explora três dimensões e três domínios. Interessante o uso da taxonomia de Bloom para o domínio afetivo! Esse texto, além de ser utilíssimo, é formoso no conteúdo. A Comissão Nacional de Defesa e Valorização Profissional da nossa Febrasgo faz uma síntese da nova resolução do Conselho Federal de Medicina, disciplinando a atividade das unidades de reprodução assistida no país. Tópicos controversos em relação a criopreservação, gestação de substituição, doação e descarte de embriões estão atualizados. A idade de 50 anos não é barreira intransponível. Abre-se uma janela para o descarte de embriões sem necessidade de autorização judicial. Essa resolução pacifica alguns conflitos vivenciados pelas clínicas especializadas. Testes para identificar alterações cromossômicas ou numéricas fetais são atualizados por especialistas do Fleury. O texto explora indicações e técnicas atuais, encerrando com referências atualizadíssimas.

Posição científica da Febrasgo abre o caderno científico deste volume de *Femina*. O texto detalha o rastreio, o diagnóstico e a conduta do hipotireoidismo na gravidez. Escrito por membros da Comissão Especializada em Gestação de Alto Risco da Febrasgo, o artigo faz a síntese de dez pontos-chave para avaliação da gestante e recomenda dez ações a serem seguidas. Aspectos teóricos da função tireoidiana e a demanda impulsionada pela gravidez fazem o texto mais agradável. Tanto o texto como a avaliação laboratorial estão completos. Em texto de dois professores de São Paulo, a episiotomia com suas controvérsias é novamente revista neste volume. A revisão está bem estruturada e foca aspectos clínicos e sexuais. Ainda, professores do Rio de Janeiro, em revisão narrativa bem ilustrada, miram no papel da ultrassonografia como instrumento diagnóstico das diferentes formas da doença trofoblástica gestacional. Outra revisão, examinando conversa cruzada entre o SARS-CoV-19, e a síndrome dos ovários policísticos, anteriormente publicada em inglês no início do ano por esse editor, é replicada aqui. O impacto do vírus nos diferentes fenótipos e subfenótipos da síndrome dos ovários policísticos é esmiuçado. As referências são extensas e atualizadas.

No conjunto, este volume de *Femina* espelha a excepcionalidade de nossos autores. Somos todos, leitores e editores, muito agradecidos!

Boa leitura.

Sebastião Freitas de Medeiros

EDITOR

SUMÁRIO

582 Capa

**Aspectos
clínicos do
câncer durante
o período
gestacional:
desafios
diagnósticos e
terapêuticos**

590 News

Outubro Rosa Combate à Osteoporose

592 Federada

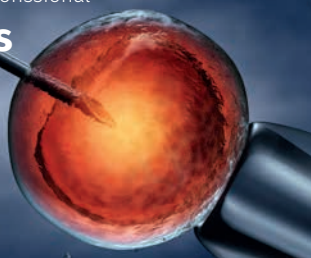
Sogomat-Sul Precisamos dos jovens nas sociedades médicas

594 Residência Médica

O ensino de habilidades socioemocionais (*soft skills*) e do profissionalismo na residência médica de ginecologia e obstetrícia

601 Defesa e Valorização Profissional

Novas regras para a reprodução assistida no Brasil



603 Especial Fleury

Testes genéticos em Medicina Fetal

606 Caderno Científico

FEBRASGO POSITION STATEMENT

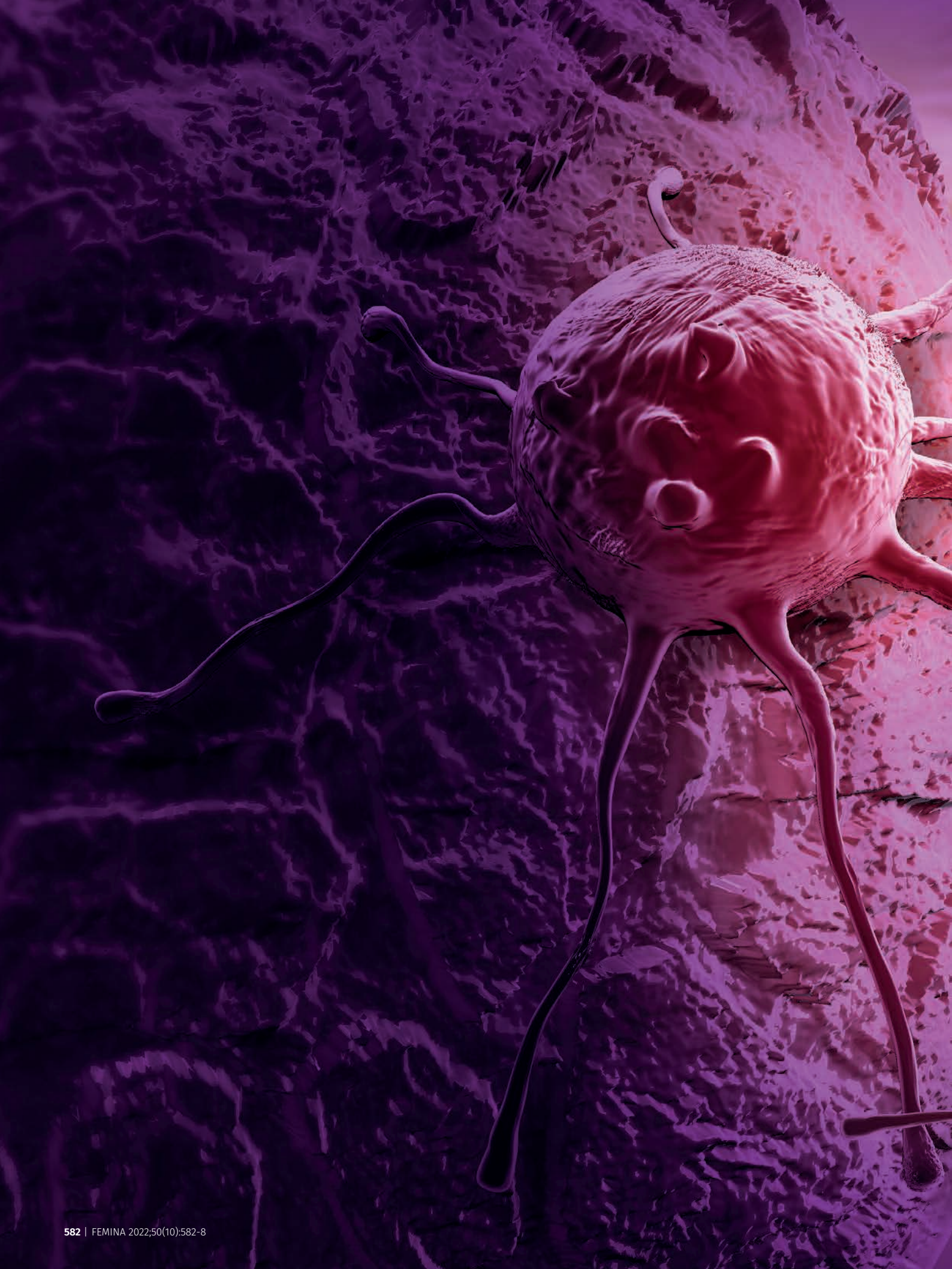
Rastreio, diagnóstico e manejo do hipotireoidismo na gestação

ARTIGOS DE REVISÃO

Implicações físicas e psicológicas da episiotomia no puerpério

O papel da ultrassonografia na doença trofoblástica gestacional

Riscos de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos



Aspectos clínicos do câncer durante o período gestacional: desafios diagnósticos e terapêuticos

Clinical aspects of cancer during the gestational period: diagnostic and therapeutic challenges

Camila Martins de Carvalho¹, Eduardo Batista Cândido², Rafaela de Souza Furtado², Juliana Vieira Queiroz Almeida³, Agnaldo Lopes da Silva Filho²

Descritores

Câncer; Gravidez; Neoplasia; Complicações neoplásicas; Gravidez de alto risco

Keywords

Cancer; Pregnancy; Neoplasia; Neoplastic complications; Pregnancy high risk

Submetido:

02/07/2021

Aceito:

13/07/2022

1. Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Faculdade de Minas, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Camila Martins de Carvalho
Alameda Ezequiel Dias, 275, 30130-110, Belo Horizonte, MG, Brasil
mcarvalho.camila@gmail.com

Como citar:

Carvalho CM, Cândido EB, Furtado RS, Almeida JV, Silva Filho AL. Aspectos clínicos do câncer durante o período gestacional: desafios diagnósticos e terapêuticos. *Femina*. 2022;50(10):582-8.

RESUMO

O câncer é uma das maiores causas de morte em mulheres na idade reprodutiva e ocorre em aproximadamente 0,05% a 0,1% das gestações. Os cânceres ginecológicos, de mama, tireoide e hematológicos são os mais comuns na gravidez. O obstetra é o principal médico para investigar sintomas que podem estar relacionados à malignidade. O diagnóstico pode ser dificultado devido à sobreposição de sintomas da gravidez, como náusea, vômitos, aumento do útero e das mamas, dor abdominal, além da limitação para uso de exames de imagem e alterações comuns em exames laboratoriais. O risco e o benefício do diagnóstico e o tratamento para o bem-estar materno e fetal devem ser avaliados com cuidado pelos profissionais envolvidos. Este artigo tem como objetivo realizar uma revisão sobre quando suspeitar e como investigar os principais cânceres na gestação.

ABSTRACT

Cancer is the major cause of death in women on reproductive age and occurs in approximately 0.05% to 0.1% of pregnancies. Gynecological, breast, thyroid and hematological cancers are the most common in pregnancy. The obstetrician is the primary physician to investigate symptoms that may be related to malignancy. The diagnosis can be difficult due to the overlap of pregnancy symptoms, such as nausea, vomiting, enlargement of the uterus and breasts, abdominal pain, in addition to the limitation for the use of imaging tests and common changes in laboratory tests. The risk and benefit of diagnosis and treatment for maternal and fetal well-being should be carefully assessed by the professionals involved. This article aims to conduct a review on when to suspect and how to investigate the main cancers in pregnancy.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das maiores causas de morte em mulheres na idade reprodutiva e ocorre em aproximadamente 0,05% a 0,1% das gestações. A incidência da doença na gravidez tem aumentado, devido a gestações cada vez mais em idade materna avançada.^(1,2) Cânceres ginecológicos, de mama, tireoide e hematológicos são os mais comuns na gravidez (Quadro 1).^(3,4)

O obstetra é o médico de referência para avaliar e investigar possíveis sinais e sintomas que podem estar relacionados à malignidade. O diagnóstico

pode ser dificultado devido à sobreposição de sintomas da gravidez, como náusea, vômitos, aumento do volume uterino e das mamas, dor abdominal, além da limitação para uso de exames de imagem e alterações comuns em exames laboratoriais. O risco e o benefício do diagnóstico e o tratamento para o bem-estar materno e fetal devem ser avaliados com cuidado pelos profissionais envolvidos.⁽⁵⁾ É de suma importância realizar o diagnóstico de câncer precocemente na gestação para garantir que sejam consideradas todas as opções possíveis que permitirão o tratamento adequado da mãe, levando em consideração quaisquer riscos para a gravidez.⁽⁶⁾

O presente estudo pretende discutir aspectos relacionados à suspeição clínica e à adequação de propedêutica no estabelecimento do diagnóstico precoce dos principais cânceres na gestação.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa dos principais artigos sobre câncer na gestação. Para isso, as referências bibliográficas foram selecionadas na base de dados do PubMed (*National Library of Medicine*), na plataforma do Instituto Nacional do Câncer (Inca) e em livros sobre o tema. A última pesquisa foi realizada em 21/03/2021.

Investigação dos cânceres durante o período gestacional

Na primeira consulta de pré-natal, o ginecologista deve realizar anamnese e exame físico completos, além de submeter a paciente à coleta da citologia oncótica, se

indicada, segundo o Protocolo do Ministério da Saúde. A apresentação clínica da doença varia de acordo com o tipo de câncer. O quadro 1 sumariza a incidência dos cânceres de ocorrência mais frequente durante o período gestacional, com os principais sinais e sintomas pelos quais eles se manifestam, bem como a propedêutica inicial indicada para o diagnóstico.

Quando houver suspeita de malignidade, exames laboratoriais e de imagem, punção e biópsia podem ser realizados, com o mínimo de risco para a gravidez (Quadro 2). Os exames de imagem de menor risco são a ultrassonografia e a ressonância magnética, enquanto a radiografia e a tomografia computadorizada têm potencial teratogênico. Apesar disso, a dose de radiação à qual o feto é exposto costuma ser menor que 5 rads, o que configura baixo risco adverso, principalmente se já se completou o período de organogênese.^(1,2,5) Quando não houver alternativas, a proteção da pelve materna deve ser realizada com coletes apropriados.^(1,7)

PRINCIPAIS CÂNCERES NA GESTAÇÃO

Câncer de mama

O câncer de mama (CM) ocorre em 1 a cada 5.000 gestações e sua incidência vem aumentando, uma vez que as mulheres têm optado por postergar a maternidade cada vez mais.⁽⁴⁾ Entre as mulheres diagnosticadas com cm na gestação, 50% têm história familiar da doença e 30% apresentam mutação *BRCA1/2*.⁽¹⁾ Assim como em mulheres não grávidas, os sintomas mais comuns são nódulos palpáveis, alterações na pele e secreção mamilar

Quadro 1. Tipos, incidência, sintomas e propedêutica dos cânceres mais comuns na gestação

Tipo de câncer	Incidência por gestações	Sinais/Sintomas	Propedêutica inicial
Câncer de mama	1:3.000-10.000	Massa palpável, indolor, secreção mamilar sanguinolenta, alterações na pele	Ultrassonografia Core-biopsy
Câncer de colo uterino	1-2:2.000-10.000	Citologia cervical anormal, lesão exofítica e friável; sinusorragia; secreção piossanguínea	Colposcopia e biópsia Conização
Melanoma	1-2:1.000	Nova ou crescente lesão pigmentada	Excisão tumoral/biópsia
Câncer de ovário	1:10.000	Massa encontrada acidentalmente à palpação Alteração do apetite, empachamento; dor e distensão abdominal; inapetência; astenia; alteração do hábito intestinal	Ultrassonografia Cirurgia
Linfoma	1:1.000-6.000	Linfadenomegalia indolor, sintomas sistêmicos como febre e calafrio	Radiografia de tórax Biópsia de medula óssea Ultrassom abdominal
Câncer de tireoide	0,2-1,4:10.000	Nódulo palpável na tireoide	Punção por agulha fina
Câncer colorretal	1:13.000	Sangue nas fezes, dor abdominal e alteração do hábito intestinal persistente	Toque retal Pesquisa de sangue oculto nas fezes Colonoscopia

Fonte: Korenaga TR, Tewari KS. Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):799-809.⁽³⁾ Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams obstetrics*. 25th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2018.⁽⁴⁾

sanguinolenta, apesar de esses sintomas poderem ser confundidos com alterações fisiológicas da gravidez.⁽⁵⁾ A avaliação da gestante com nódulo mamário é semelhante à da mulher não grávida, podendo ser realizado ultrassom mamário, mamografia e/ou biópsia. A mamografia feita com proteção abdominal apresenta baixo risco fetal (Quadro 2) e tem 35% a 40% de taxa de falso-negativo devido à densidade do tecido mamário. A ultrassonografia é útil para determinar se a massa é sólida ou cística, além de ressaltar suas características e avaliar os linfonodos axilares. Pela contraindicação ao uso de gadolínio, a ressonância magnética sem contraste não é útil na investigação de lesões mamárias. A *core-biopsy* é o método de escolha para obter material histopatológico, além de poder determinar a imuno-histoquímica do tumor.^(5,8) O tratamento depende do estadiamento da doença e da idade gestacional. A cirurgia é a primeira escolha de tratamento e pode ser realizada em qualquer idade gestacional, apesar de muitos cirurgões esperarem o fim do primeiro trimestre, devido ao risco de aborto espontâneo. Se o cm for diagnosticado no início da gestação, a cirurgia de preferência é a mastectomia, uma vez que cirurgias conservadoras requerem radioterapia no pós-operatório, a qual é contraindicada na gestação.⁽⁶⁾ A quimioterapia (QT) pode ser realizada após o primeiro trimestre e pode ser adjuvante ou neoadjuvante. Para pacientes com tumores volumosos, que não desejam a mastectomia, pode-se iniciar a QT neoadjuvante para redução do volume tumoral e posterior cirurgia conservadora.⁽⁹⁾ Como dito anteriormente, a radioterapia deve ser evitada na gestação, devido ao risco de exposição do feto à radiação. Em caso de necessidade do procedimento, a gestante deve ser avisada sobre a possibilidade de exposição fetal a doses maiores que 5 rads.⁽⁸⁾ O prognóstico do cm na gestação é relacionado com o estadiamento da doença e o início do tratamento, o que pode ocorrer mais tarde em mulheres grávidas, devido à dificuldade diagnóstica e ao atraso no início do tratamento, para evitar risco fetal.^(4,8) A interrupção da gravidez não muda o prognóstico e, pela atual legislação brasileira, o aborto induzido nessa situação não é permitido. A doença não interfere na escolha da via de

parto, e a interrupção da gestação deve ser programada após a maturidade pulmonar fetal.⁽⁹⁾ A gestante com cm deve ser acompanhada por uma equipe multidisciplinar. Os cuidados pré-natais devem ser realizados de acordo com os protocolos, e um exame morfológico fetal com 20 semanas é recomendado para descartar malformações preexistentes ao tratamento. Após iniciada a QT, é recomendada a realização de ultrassonografia mensal, após 24 semanas, para monitorar o crescimento fetal, além do estudo com Doppler. A QT deve ser evitada até antes de três semanas do parto, para evitar a imunossupressão materna e fetal. A amamentação é contraindicada durante a QT e a radioterapia. Ela pode ser realizada na mama contralateral em casos de radioterapia na mama acometida.⁽⁸⁾

Câncer de colo de útero

O câncer de colo de útero é o mais comum diagnosticado na gestação e sua incidência é de 1,5 a 12 casos a cada 100.000 gestações.⁽⁶⁾ Metade dos casos é diagnosticada no pré-natal e a outra metade, até 12 meses pós-parto. A maioria das gestantes é diagnosticada com a doença em estádios iniciais.⁽⁵⁾ A apresentação clínica da doença depende do estadiamento e do tamanho da lesão. Pacientes sintomáticas podem apresentar sangramento vaginal, dor pélvica, lombalgia, anemia crônica e dispnéia.⁽⁹⁾ Assim como em mulheres não grávidas, suspeita-se de câncer de colo de útero quando a citologia está alterada. É fundamental realizar exame especular em toda gestante, para avaliação do colo do útero. O diagnóstico é realizado por meio de colposcopia e biópsia. Segundo o Ministério da Saúde, o rastreamento de câncer cervical em gestantes deve seguir as recomendações de periodicidade e faixa etária, como nas demais mulheres.⁽¹⁰⁾ O estadiamento da doença é realizado de acordo com a classificação da FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*).⁽¹¹⁾ O tratamento deve ser individualizado, baseado no estadiamento, idade gestacional e desejo materno (Figura 1). A interrupção da gestação no primeiro trimestre é altamente recomendada em situações de tumores avançados, enquanto no estágio inicial o tratamento oncológico pode ser adiado para o pós-parto. A progressão de displasia de alto grau para câncer invasivo é baixa (0-0,4%).⁽¹⁾ Nesses casos, a colposcopia e a citologia oncológica podem ser repetidas de seis a oito semanas pós-parto.⁽⁹⁾ Não há diferença significativa no prognóstico do câncer de colo de útero na mulher grávida, em comparação com a não grávida. As complicações mais comuns na gestação são prematuridade espontânea ou iatrogênica e crescimento intrauterino restrito.⁽¹⁾ Pacientes diagnosticadas no estágio IA1 devem realizar exame clínico e colposcopia a cada trimestre. Aqueles que decidiram adiar a terapia definitiva para depois do parto ou aquelas que estão em terapia neoadjuvante devem ter exame pélvico realizado a cada quatro semanas. Para as pacientes que decidiram adiar o tratamento neoadjuvante, a ressonância magnética

Quadro 2. Dose de radiação fetal com exames radiológicos

Tipo de exame	Dose fetal (rads)
Radiografia de tórax	<0,01
Radiografia de abdome (2 incidências)	0,02
Radiografia de extremidades	0,001
Mamografia	0,02
Tomografia computadorizada da cabeça	<0,05
Tomografia computadorizada do tórax	<0,10
Tomografia computadorizada do abdome e pelve	2,60

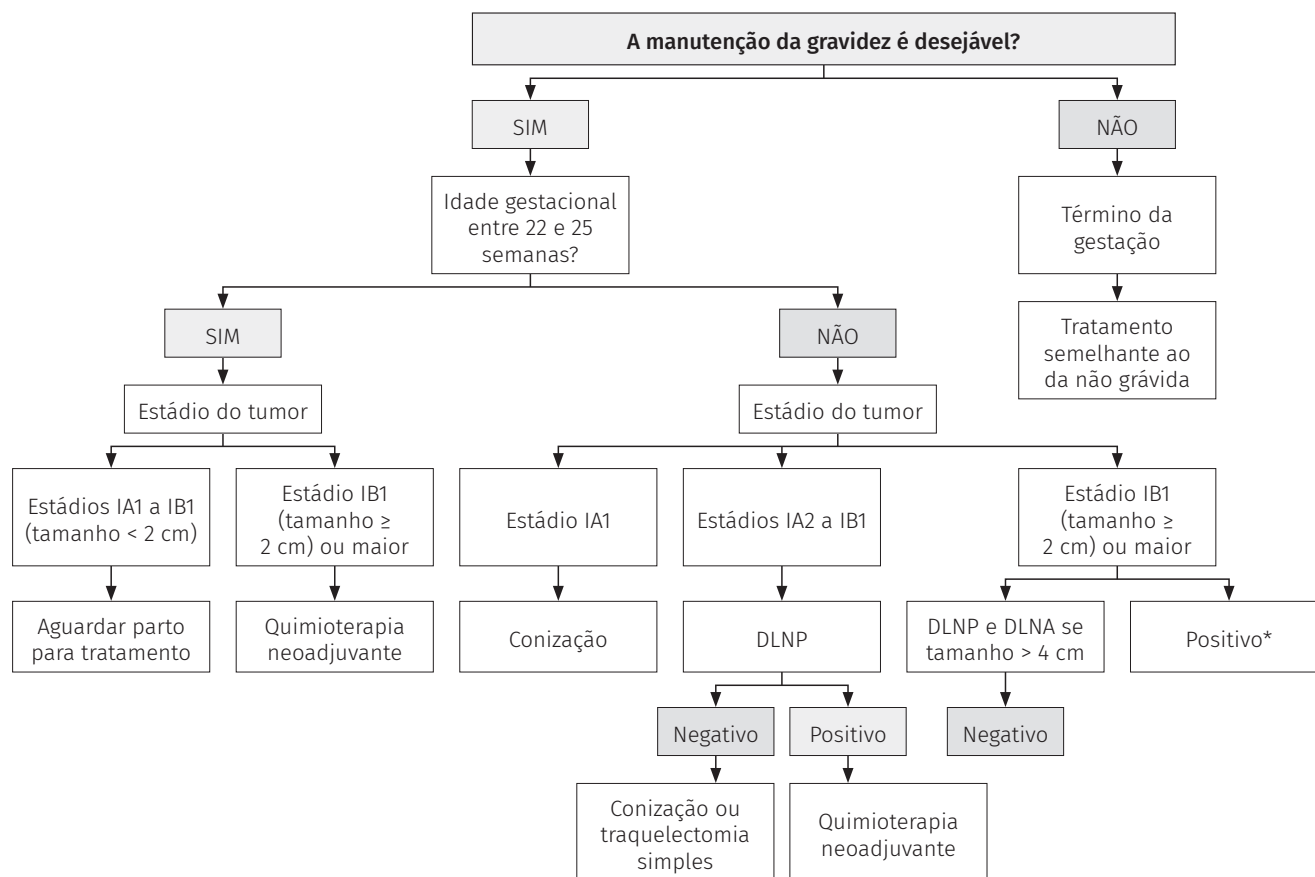


Figura 1. Abordagem para câncer cervical invasivo diagnosticado na gravidez

deve ser realizada para descartar a progressão da doença, além do exame pélvico mensal.⁽¹²⁾ O momento do parto deve ser individualizado e ocorrer, preferencialmente, entre 37 e 39 semanas. Mulheres com estágio IA1 e IA2 podem ter parto vaginal, evitando-se a episiotomia. Para mulheres com estágio IB1 ou maior, os dados são limitados, mas há risco maior de hemorragia, obstrução do canal cervical, além de recorrência da doença em pacientes submetidas a parto vaginal.⁽³⁾ Estádios mais avançados geralmente demandam quimioirradiação e, portanto, necessitam de resolução prévia da gravidez. Recomenda-se a interrupção da gestação, quando da sua detecção nas semanas iniciais, ou a ocorrência do parto, tão logo se estabeleçam critérios de segurança para a extração fetal.

Câncer de ovário (CO)

Massas anexiais ocorrem em 1 a cada 10.000 gravidezes, das quais 3% a 6% são malignas. Apesar de o CO epitelial ser o tipo mais comum e agressivo em mulheres não grávidas, durante a gravidez o tumor de células germinativas e do cordão sexual são mais comuns.^(4,6) A maioria das massas anexiais na gestação é assintomática e só é descoberta durante a cesariana ou após o parto. Quando a paciente apresenta sintomas, geralmente são inespecíficos, como: dor abdominal, constipação, sintomas

urinários, ascite ou massas palpáveis.⁽⁵⁾ Durante a gravidez, as massas anexiais normalmente são identificadas acidentalmente em ultrassonografia realizada no primeiro trimestre.⁽⁶⁾ Os marcadores tumorais associados à malignidade podem estar alterados na gravidez, como CA-125, alfafetoproteína e gonadotrofina coriônica (β -HCG), enquanto os valores de CA19-9, antígeno carcinoembrionário (CEA) e desidrogenase láctica (LDH) não são afetados. O marcador tumoral de ovário HE-4 tem sido utilizado na detecção e manejo do CO, porém apresenta valores mais baixos no período gestacional.⁽⁵⁾ Após o diagnóstico de malignidade, o tratamento deve ser avaliado por uma equipe multidisciplinar, para avaliar os resultados esperados e a expectativa da paciente. Para isso, analisam-se as variáveis: idade gestacional, estadiamento, desejo da paciente e opções terapêuticas. A cirurgia pode ser diagnóstica ou terapêutica e deve ser evitada, se possível, no primeiro trimestre, pelo alto risco de aborto. A QT pode ser realizada, mas deve ser evitada no primeiro trimestre. Para pacientes com CO epitelial, a opção é a terapia à base de platina e, para aquelas com tumores de células germinativas, a escolha é a QT adjuvante combinada com terapia à base de platina.^(4,5,12) Não há evidência de que a gravidez piore o prognóstico do CO, em comparação com mulheres não grávidas, quando se avalia o mesmo tipo de tumor e

estadiamento. Aproximadamente 75% das pacientes são diagnosticadas com a doença em estádios iniciais, e a taxa de sobrevivência em cinco anos é de 72% a 90%. A presença de ascite está relacionada a pior prognóstico.⁽¹³⁾ A monitorização do crescimento e do bem-estar fetal deve ser avaliada rotineiramente por meio de ultrassonografia. Os riscos mais comuns são crescimento intrauterino restrito e prematuridade espontânea ou iatrogênica. A placenta deve ser encaminhada para biópsia para identificar metástase, e a amamentação é contraindicada para as pacientes que iniciarão QT após o parto. É recomendado intervalo de dois anos sem a doença para o planejamento de uma nova gravidez.⁽⁵⁾

LINFOMAS

Linfoma de Hodgkin (LH)

O LH é o tipo de linfoma mais comum na gestação e possui incidência de 1 caso a cada 6.000 gravidezes. Em mais de 70% dos casos, os linfonodos aumentados de tamanho são indolores e estão em cadeias cervical, axilar e submandibular. O diagnóstico é realizado por meio de biópsia do linfonodo e o estadiamento é feito por meio da classificação de Ann Arbor. A avaliação inicial requer exames de sangue, radiografia do tórax e ressonância magnética do abdome. A QT deve ser iniciada após o primeiro trimestre, para diminuir o risco de malformação fetal.⁽¹⁴⁾ Não há evidência de que a gravidez piore o curso da doença. O momento do parto deve ser uma decisão conjunta do obstetra e do oncologista. A doença não interfere na via de parto.⁽¹⁴⁾

Linfoma não Hodgkin (LNH)

O LNH ocorre em 1 a cada 6.000-10.000 gravidezes e é mais agressivo na gestação do que em mulheres não grávidas. O LNH está associado a infecções virais, como HIV, Epstein-Barr, hepatite C e herpes-vírus tipo 8. O estadiamento é realizado por meio da classificação de Ann Arbor (Quadro 2), e o tratamento realizado com QT e a imunoterapia devem ser iniciados, preferencialmente, após o primeiro trimestre. O linfoma de Burkitt é um tumor agressivo de células B associado ao vírus Epstein-Barr, com prognóstico reservado e QT com multiagentes.⁽¹⁴⁾

Melanoma

O melanoma é uma das malignidades mais diagnosticadas nos anos reprodutivos. Deve-se suspeitar de melanomas em lesões pigmentadas que mudam de cor, tamanho ou simetria, além de sangramento ou ulcerações. A lesão deve ser biopsiada; se confirmada a malignidade, deve-se prosseguir com a biópsia de linfonodo sentinela. A abordagem geral para o tratamento do melanoma associado à gravidez é baseada nos mesmos fatores de prognóstico das mulheres não grávidas. Não há dados suficientes sobre a segurança do uso de QT e imunoterapia na gravidez para o tratamento de

melanomas. Após o tratamento cirúrgico, o parto pode ocorrer no termo, em doenças com estágio inicial. Em doenças avançadas, o parto realizado prematuramente pode ser benéfico para o tratamento materno. A placenta deve ser encaminhada para biópsia, para descartar metástase. Há relatos de metástase para o feto.^(1,15) Aproximadamente 60% das recorrências ocorrem em dois anos e 90%, em cinco anos. Assim, recomenda-se aguardar de três a cinco anos para uma nova gestação.⁽⁴⁾

Câncer de tireoide (CT)

Durante a gravidez, há aumento da prevalência de nódulos tireoidianos e o CT é relativamente comum. A avaliação de um nódulo na tireoide é semelhante à de mulheres não grávidas, com realização de ultrassonografia e exames de medida dos níveis do hormônio tireoestimulante (TSH) e das tiroxinas livres. A punção aspirativa com agulha fina deve ser realizada na suspeita de malignidade. Na confirmação do CT, a cirurgia deve ser realizada a partir do segundo trimestre, apesar de não haver evidência de prognóstico pior com o adiamento da cirurgia para depois do parto.^(15,16)

Câncer colorretal (CCR)

O CCR ocorre em 1 a cada 13.000 gravidezes. Nesses casos, o CCR costuma ser diagnosticado em estádios mais avançados, pelo fato de os sintomas da doença, como dor abdominal, náusea, distensão, constipação e anemia ferropriva, serem atribuídos à gestação. Doença metastática é identificada em 48% das pacientes diagnosticadas. Na persistência de sintomas intestinais, solicita-se sangue oculto nas fezes, retossigmoidoscopia ou colonoscopia. A ressonância magnética do abdome pode ser realizada, com baixo risco para o feto. A cirurgia é o tratamento de escolha, na ausência de doença metastática; quando o CCR for diagnosticado no terceiro trimestre, o tratamento poderá ser adiado até a maturação pulmonar fetal. A QT com 5-fluorouracil pode ser realizada, após o primeiro trimestre, em doenças avançadas, porém há risco de crescimento intrauterino restrito. O momento do parto dependerá do estágio e da localização do câncer e, para casos tratados cirurgicamente, o parto pode ser realizado após 37 semanas. O parto vaginal é possível, porém a cesariana pode ser preferível devido ao risco de lesão obstruindo o canal vaginal, além da possibilidade de ressecção tumoral concomitante com a cesariana.^(14,15)

Leucemias

A leucemia aguda corresponde a 90% de todas as leucemias diagnosticadas na gestação. Os sintomas mais comuns são pancitopenia e as complicações associadas a ela, como fraqueza, fadiga, infecções e sintomas hemorrágicos. O diagnóstico é realizado por meio de biópsia da medula óssea. A evolução da doença não é afetada

pela gestação, porém a leucemia pode agravar as alterações fisiológicas da gestação, levando a risco aumentado de trombose, sangramento e coagulação intravascular disseminada. A remissão é comum com tratamento quimioterápico com multiagentes. As leucemias agudas devem ser tratadas imediatamente, independentemente da idade gestacional, devido à agressividade da doença, enquanto em leucemias crônicas pode ser possível adiar o tratamento para depois do parto.^(4,15)

Considerações finais

Os tumores malignos na gestação aumentam à medida que mulheres têm adiado a gravidez. Os sinais e sintomas do câncer podem ser mascarados pelas alterações fisiológicas e sintomas comuns da gravidez, dificultando o diagnóstico. Por isso, é essencial que o obstetra realize uma anamnese completa, além de exame físico minucioso, desde a primeira consulta de pré-natal. A abordagem da doença deve ser multidisciplinar, para assegurar o bem-estar materno e fetal. O manejo do câncer depende do diagnóstico e da idade gestacional. O modo e o momento do parto devem ser individualizados, de acordo com os aspectos relacionados ao câncer e à condição materno-fetal.

REFERÊNCIAS

1. Eastwood-Wilshire N, Turner J, Oliveira N, Morton A. Cancer in pregnancy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15(6):296-308. doi: 10.1111/ajco.13235
2. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol*. 2019;30:1601-12. doi: 10.1093/annonc/mdz228
3. Korenaga TR, Tewari KS. Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):799-809. doi: 10.1016/j.jgyno.2020.03.015
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams obstetrics*. 25th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2018.
5. Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):7-14. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.002
6. Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic malignancies in pregnancy: balancing fetal risks with oncologic safety. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(3):184-93. doi: 10.1097/OGX.0000000000000407
7. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):328-33. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70169-8
8. Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(3):559-71. doi: 10.1016/j.ogc.2013.05.006
9. Silva AS, Jesus CR, Lima JT, Moraes Filho OB. Câncer de mama e de colo de útero durante a gravidez [Internet]. São Paulo: Febrasgo; 2018 [cited 2021 Mar 17]. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 51/ Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica). Available from: <https://www.febrasgo.org.br/images/pec/Protocolos-assistenciais/Protocolos-assistenciais-ginecologia.pdf/nA51---O---Cancer-de-mama-e-de-colo-de-utero-durante-a-gravidez.pdf>
10. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. 2ª ed. Rio de Janeiro: Inca; 2016 [cited 2021 Mar 17]. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaoraostreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf
11. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:22-36. doi: 10.1002/ijgo.12611
12. Karam A. Cervical cancer in pregnancy [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-in-pregnancy?search=cervical cancer in pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-in-pregnancy?search=cervical%20cancer%20in%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1)
13. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, Lang JH. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(1):8-15. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00422.x
14. Yahalom J, LaCasce AS. Management of classic Hodgkin lymphoma during pregnancy [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-classic-hodgkin-lymphoma-during-pregnancy>
15. Albright cm, Wenstrom KD. Malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33:2-18. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.10.004
16. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(9):2862-6. doi: 10.1210/jcem.82.9.4247

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

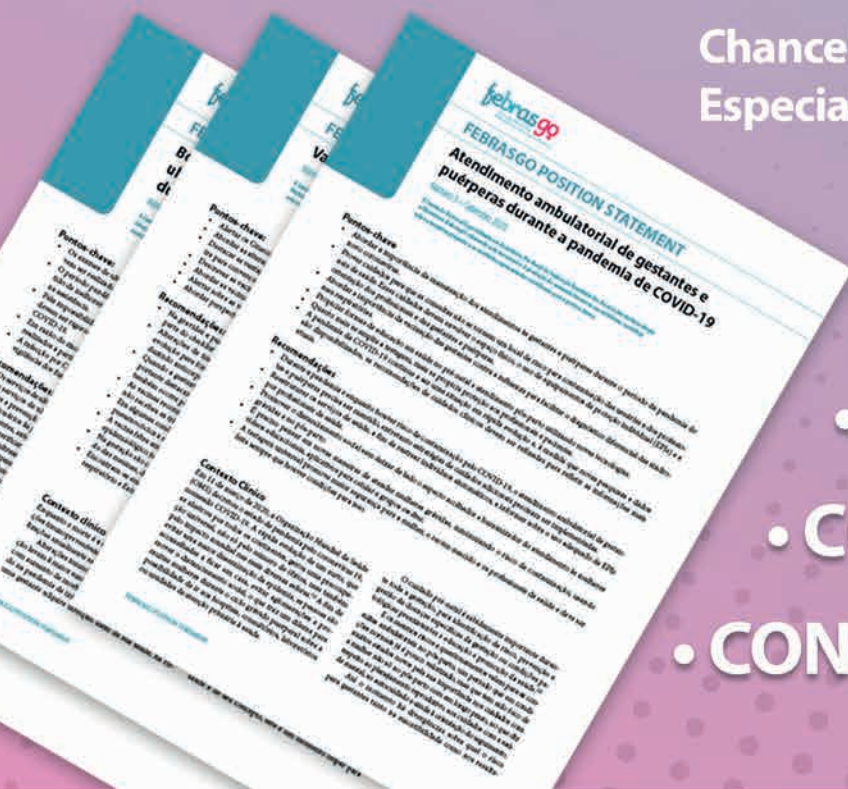


Prática
Assistencial



Educação

Chancelado pelas Comissões Nacionais Especializadas da Febrasgo



- PONTOS CHAVES
- RECOMENDAÇÕES
- CONTEXTO CLÍNICO
- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Outubro Rosa

Chegamos a mais um Outubro Rosa. Usualmente, neste período, ratificamos em todas as mídias a importância da prevenção secundária com a realização da mamografia de rastreamento. Porém, desta vez, gostaria de lembrar a todos de um assunto ainda mais relevante: a prevenção primária. É imperativo que orientemos nossas pacientes a cultivar hábitos de vida saudáveis. Manutenção do peso, atividade física regular, alimentação balanceada, cessação do tabagismo e diminuição de ingestão alcoólica deveriam fazer parte de um *checklist* realizado em todas as consultas. O impacto dessas medidas na saúde populacional seria imenso. Continuemos relembando da necessidade de exames periódicos, mas sem nos esquecer da promoção de um estilo de vida saudável.

Felipe Zerwes

Presidente da Comissão Nacional Especializada em Mastologia da Febrasgo



Combate à osteoporose

O Dia Mundial de Combate à Osteoporose, celebrado no dia 20 de outubro, foi idealizado como uma campanha anual dedicada à conscientização global para prevenção, diagnóstico e tratamento da osteoporose.

A campanha é de relevância por se tratar de um grande problema de saúde pública que afeta centenas de milhares de pessoas em todo o mundo, predominantemente a mulher na pós-menopausa. Além da alta prevalência, as fraturas por fragilidade óssea decorrentes da osteoporose têm consequências físicas, psicossociais e financeiras que afetam tanto o indivíduo quanto a sua família, a comunidade e os sistemas de saúde. Estima-se que atualmente, no Brasil, o custo anual com a osteoporose seja em torno de US\$ 310 milhões, gastos com a perda de produtividade do paciente acometido e despesas hospitalares, cirúrgicas e com o tratamento farmacológico. Entretanto, a osteoporose ainda é uma doença pouco diagnosticada e tratada.

Em todo o mundo, milhares de pessoas com alto risco de fraturas permanecem sem o mínimo conhecimento sobre essa epidemia silenciosa. O enorme custo pessoal e socioeconômico e o impacto severo das fraturas são totalmente subestimados. Dessa forma, a campanha anual é uma oportunidade única para que profissionais de saúde e organizações em todo o mundo se envolvam para colocar os holofotes sobre a doença e suas consequências. Juntos, sociedades médicas e de pacientes, profissionais de saúde, autoridades médicas e os próprios pacientes podem contribuir para melhorar o conhecimento, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento.

Neste ano a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e todas as sociedades afiliadas à Fundação Internacional de Osteoporose (IOF – *International Osteoporosis Foundation*) adotaram como tema central da campanha “Estimule a sua saúde óssea”.

A campanha destacará a importância de um estilo de vida saudável como a base para a manutenção de ossos fortes e um futuro com mobilidade, livre de dependências e sem fraturas por fragilidade.

A Febrasgo, por meio da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose, tem participado de todas as campanhas mundiais do Dia Mundial de Combate à Osteoporose (*World Osteoporosis Day*). Os associados têm à sua dispo-

sição materiais científicos sobre a abordagem da osteoporose e todos os recursos da campanha 2022, que incluem 18 manuais de orientações, cartilhas e recomendações para pacientes, cinco pôsteres, três infográficos, três posts para redes sociais (marcar: #WorldOsteoporosisDay) e os dois logos da campanha.

A Febrasgo convida e estimula todos os associados a se envolverem ativamente na campanha e a fazerem uso dos recursos disponibilizados para disseminar os materiais em suas ações educativas e assistenciais e em suas redes sociais. Será uma grande oportunidade para trabalharmos juntos e fazermos o máximo esforço em torno da conscientização sobre a osteoporose. Todos os recursos para a campanha estão disponíveis no site da Febrasgo, na aba DIA MUNDIAL DE COMBATE À OSTEOPOROSE – 2022: <https://www.febrasgo.org.br/pt/revistas/itemlist/tag/comissao-de-osteoporose>.

O *Manual Brasileiro de Osteoporose – Orientações práticas para os profissionais de saúde* é um guia colaborativo e educativo de atualizações sobre as melhores práticas clínicas e de evidências científicas sobre a osteoporose, em um contexto nacional, para consulta rápida, que objetiva à abordagem multidisciplinar da doença para generalistas e especialistas. Em formato digital, o manual – única publicação do tipo no país – possui 22 capítulos e contou com o apoio das principais organizações em saúde que atuam com osteoporose no Brasil. O manual está disponível para download no site da Febrasgo e das sociedades apoiadoras e poderá ser acessado pelo QR Code abaixo e pelo link: <https://www.febrasgo.org.br/pt/revistas/item/1298-manual-brasileiro-de-osteoporose>.

O ginecologista e obstetra tem um importante papel em promover a saúde óssea em todas as fases da vida da mulher, consequentemente assumindo uma posição decisiva no diagnóstico, prevenção e tratamento da osteoporose. A grandeza desta sociedade poderá exercer um papel fundamental na ampla conscientização sobre a saúde óssea e, dessa forma, ajudar a promover a longevidade com qualidade de vida e independência.

Adriana Orcesi Pedro

Presidente da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose da Febrasgo
Fonte/recursos: www.worldosteoporosisday.org



Dia Mundial
e Nacional
de combate à
Osteoporose



Materiais
científicos sobre
a abordagem da
osteoporose



Manual Brasileiro
de Osteoporose



Precisamos dos jovens nas sociedades médicas

Mas por que eles devem participar dos movimentos associativos?

A Dra. Vanessa Chaves, presidente da Sogomat-Sul, aponta bons argumentos

Por Letícia Martins

De um lado, a experiência adquirida em décadas de atuação, estudos e pesquisas; de outro, as novas ideias e anseios de quem está iniciando a vida profissional em uma realidade de mercado extremamente dinâmica e exigente. Juntos, ginecologistas e obstetras experientes e jovens recém-formados podem fortalecer ainda mais a especialidade, melhorar as condições de trabalho e impulsionar o saber científico.

Foi com essa motivação que a médica ginecologista e obstetra **Dra. Vanessa Chaves Miranda** começou a participar ativamente da Associação de Ginecologia e Obstetrícia do Mato Grosso do Sul (Sogomat-Sul) há cerca de oito anos. “O mundo científico sempre me fascinou! Comecei motivada pela possibilidade de conhecer outros profissionais da minha área e de me relacionar com formadores de opinião e pessoas que fazem a diferença. Fui me envolvendo cada vez mais a convite de colegas que já participavam desse movimento e

que eram presidentes de associações ou diretores científicos”, conta.

Formada pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) em 1998, a Dra. Vanessa fez a residência médica em ginecologia e obstetrícia na Santa Casa de São Paulo e se tornou especialista em videoendoscopia ginecológica. No início de 2020, foi eleita presidente da Sogomat-Sul e reeleita em 2022. Entre as bandeiras da sua gestão, está o desafio de trazer médicos jovens para participar ativamente da associação, contribuindo para o debate e a formulação de novos projetos conectados às realidades locais. Confira na entrevista.

Femina: Como está sendo a experiência de liderar a Sogomat-Sul?

Dra. Vanessa Chaves Miranda: De muito aprendizado. O Mato Grosso do Sul tem cerca de 400 ginecologistas e obstetras cadastrados e hoje nossa sociedade conta com, no máximo, 280 associados. Somos como uma família, na qual todos se



Dra. Vanessa Chaves Miranda

“Quando você faz parte da sociedade, suas sugestões de melhorias podem se transformar em realidade e mudar o dia a dia do seu plantão e do seu consultório.”

conhecem. Ouvir as demandas dos profissionais do meu Estado me faz perceber as necessidades distintas, principalmente em relação àqueles que atuam no interior. A distância entre muitas cidades do interior e a capital é enorme. Algumas ficam a 600 km de distância de Campo Grande, por exemplo, e fazem fronteira com outros países, como Bolívia e Paraguai. Naturalmente, os médicos que atuam nessas cidades enfrentam realidades e dificuldades muito diferentes daquelas encontradas por quem trabalha nos grandes centros. É minha responsabilidade, como presidente, pensar: o que podemos levar de formação, de educação e de informação para ajudar esse ginecologista e obstetra?

Femina: O que agrega para a prática profissional do ginecologista e obstetra participar de movimentos associativos?

Dra. Vanessa Chaves Miranda: Existem duas formas de participar das sociedades médicas de ginecologia e obstetrícia. A primeira delas é como filiado. Neste caso, o médico pode participar dos congressos realizados pela federação, recebe as atualizações científicas e decide se opina ou não em alguma discussão. É uma participação passiva. Já a segunda forma é mais ativa, pois o profissional passa a fazer parte da sociedade dentro de uma chapa de diretoria, sendo membro da administração, ajudando a organizar os eventos educativos e científicos, por exemplo. Quando você faz parte da sociedade, suas sugestões de melhorias podem se transformar em realidade e mudar o dia a dia do seu plantão e do seu consultório. Portanto, existe uma diferença enorme entre apenas ser cadastrado numa sociedade e fazer parte de fato.

Femina: Existe equilíbrio na participação de médicos jovens e aqueles com mais experiência na associação?

Dra. Vanessa Chaves Miranda: Esse é o grande desafio da nossa gestão e imagino que seja de várias sociedades também. Quando entrei na Sogomat-Sul há oito anos, encontrei uma realidade diferente daquela em que eu estava inserida. Naquela época, a diretoria defendia que os médicos atendessem menos por convênio, mas os médicos da minha geração estavam lutando justamente para aumentar os atendimentos na saúde suplementar. Ou seja, existia um distanciamento entre as necessidades dos consultórios e dos plantões e o que estava sendo discutido na sociedade. Percebi que havia um envelhecimento dentro daquela diretoria.

Femina: Engajar os jovens médicos na sociedade se tornou uma das bandeiras da sua gestão?

Dra. Vanessa Chaves Miranda: Sim. Ao assumir a presidência pela primeira vez, em 2020, entendemos que era

necessário trazer mais jovens médicos para o conselho da Sogomat. Mas há uma dificuldade pontual: para participar da diretoria, o médico precisa ter o Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (TEGO), que é uma certificação profissional emitida pela Febrasgo. O TEGO é bastante importante, porém, tendo em vista que ele não é obrigatório, há médicos que preferem não fazer a prova para a obtenção do título por considerá-la muito exigente ou por outros motivos.

Femina: E quais estratégias a Sogomat adotou para lidar com esse desafio?

Dra. Vanessa Chaves Miranda: Criamos um departamento dentro da sociedade que aceita médicos que ainda não possuem o TEGO, mas querem participar ativamente das discussões. Assim, eles podem fazer parte de uma chapa e contribuir com suas ideias e opiniões, só não têm direito a voto. Além disso, criamos um conselho de médicos-residentes dentro da associação e, a cada turma formada, os convidamos para fazer parte da diretoria. Realizamos eventos dentro dos programas de residência médica, que são quatro em Campo Grande e um em Dourados, e também convidamos os preceptores para participar das ações da Sogomat, tendo em vista que nossa sociedade possui um caráter de formação e de atualização. Dessa forma, buscamos entender quais são as demandas de cada realidade e o que podemos fazer para mudar ou pelo menos ajudar.

Femina: Quais pautas a senhora percebe que são mais interessantes para as novas gerações?

Dra. Vanessa Chaves Miranda: Hoje, o assunto remuneração médica desperta bastante interesse dos jovens médicos, o que é compreensível, pois nossa especialidade tem um alto índice de síndrome de *burnout*, isto é, de esgotamento físico devido ao trabalho. Atendimento em emergência também é outro assunto muito demandado, pois sabemos que o evento adverso em obstetrícia sempre é extremamente grave. Além disso, chama muito a atenção dos mais jovens temas sobre administração de consultórios, gestão financeira e técnicas mais recentes da especialidade, como estética e hormonioterapia em ginecologia. Em relação a esses dois últimos assuntos, recomendo que todos fiquem atentos, pois há cursos sendo vendidos por aí sem o menor respaldo científico. Entendo que as sociedades médicas e a

própria Febrasgo precisam atuar no sentido de oferecer esse escopo científico para todas as áreas. Esse tema deixa ainda mais evidente a importância de termos os jovens médicos participando ativamente dos movimentos associativos, pois, assim, conseguiremos avançar em pautas mais modernas sem perder a segurança e o caráter científicos, tão importantes na nossa especialidade. 

“Comecei motivada pela possibilidade de me relacionar com formadores de opinião e pessoas que fazem a diferença na minha área.”



O ensino de habilidades socioemocionais (*soft skills*) e do profissionalismo na residência médica de ginecologia e obstetrícia

Karen Cristine Abrão¹
Raquel da Silva Barros¹
Gustavo Salata Romão²



RESUMO

Diante dos desafios impostos aos sistemas de saúde na atualidade, surge a necessidade de aprimorar as habilidades socioemocionais de médicos e demais profissionais de saúde. Esse desenvolvimento demanda que os currículos e programas, da graduação à residência, sejam repensados para incluir estratégias de ensino-aprendizagem específicas que possam dar suporte a esse tipo de aprendizado. O presente artigo analisa os conceitos de profissionalismo e habilidades socioemocionais e como eles se articulam no contexto da educação baseada em competências, bem como apresenta algumas das estratégias educacionais que podem ser incorporadas aos currículos para apoiar o desenvolvimento desse tipo de habilidades nos estudantes, desde a graduação, residência médica até a educação continuada.

1. Centro Universitário Facens, Sorocaba, SP, Brasil.

2. Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Descritores

Ensino médico; *Soft skills*; Habilidades socioemocionais; Profissionalismo médico; Residência médica

Autor correspondente:

Gustavo Salata Romão. Av. Costábile Romano, 2.201, Ribeirânia, 14096-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. gsalataromao@gmail.com

Como citar:

Abrão KC, Barros RC, Romão GS. O ensino de habilidades socioemocionais (*soft skills*) e do profissionalismo na residência médica de ginecologia e obstetrícia. *Femina*. 2022;50(10):594-600.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a atenção à saúde ao redor do mundo vem passando por mudanças constantes, profundas, locais e globais. Essas mudanças apresentam novos desafios aos sistemas de saúde e exigem que eles se adaptem a uma nova e dinâmica realidade.

Mudanças sistêmicas incluem a revolução digital; a necessidade de trabalhar num contexto de inovações tecnológicas; reformas e mudanças frequentes em regras e normativas; aumento da expectativa de vida e outras mudanças demográficas; e a necessidade de abordar todas essas mudanças com recursos limitados. Na prática diária, os desafios incluem mudanças nas demandas dos pacientes e no seu acesso à informação, bem como mudanças nas relações de poder entre pacientes e profissionais de saúde e a entrada das gerações mais jovens (gerações Y e Z) no mercado de trabalho.⁽¹⁾

Para enfrentar esses desafios e efetivamente realizar mudanças sistêmicas no processo educacional, preparando estudantes e profissionais de saúde para adaptar-se a essa nova realidade, os profissionais precisam adquirir uma ampla gama de habilidades, e os sistemas de saúde precisam encontrar maneiras eficazes de disseminar essas habilidades entre as atuais e futuras gerações profissionais.

Essas novas habilidades têm sido denominadas “habilidades socioemocionais”, “habilidades brandas” ou “*soft skills*”, termos que descrevem habilidades que não são estritamente cognitivas ou técnicas e que incluem competências intrapessoais e interpessoais.

O termo “habilidades socioemocionais” é geralmente usado como um termo guarda-chuva, referindo-se a uma gama de capacidades que permitem aos indivíduos expressar, regular e compreender seus pensamentos, emoções, comportamentos em situações cotidianas e interações com os outros, e se ajustar a condições em mudança. Além disso, algumas das denominações das competências socioemocionais, tais como habilidades “não cognitivas”, “não técnicas”, contrastam-nas com as competências cognitivas mais diretamente avaliáveis.⁽²⁾ Os termos “habilidade” e “competência” às vezes são usados de forma intercambiável, embora haja potencialmente uma diferença de escopo, sendo “competência” o termo mais amplo que incorpora um conjunto de habilidades, além de conhecimento e atitudes.⁽³⁾

Embora não exista ainda um consenso nacional ou internacional sobre quais dessas habilidades são as mais importantes para a profissão médica, vários modelos têm sido propostos com conjuntos de habilidades emocionais e sociais que são relacionadas a comportamentos emocionalmente inteligentes em vários campos de atuação, as quais podem ser ativamente desenvolvidas. Essas habilidades geralmente incluem autoconsciência, consciência dos outros (empatia), gerenciamento emocional (autorregulação) e comunicação interpessoal.⁽¹⁾

A expressão de diferentes comportamentos que resulta naquilo que é considerado um bom desempenho na profissão remete ao conceito de profissionalismo. O profissionalismo médico encontra diferentes definições na literatura. Em 2005, o *Royal College of Physicians* de Londres o definiu como “um conjunto de valores, comportamentos e relacionamentos que sustentam a confiança que a sociedade tem nos médicos”.⁽⁴⁾

De um lado, o profissionalismo define uma série de compromissos dos médicos para com seus pacientes e a sociedade. A carta do profissionalismo médico, divulgada em 2002, explicita que os médicos devem ter compromisso com a honestidade, a confidencialidade, a manutenção de relações apropriadas com os pacientes, a melhoria da qualidade da assistência à saúde e do acesso à saúde, a justiça na distribuição de recursos finitos, além de compromisso com o conhecimento científico e responsabilidade pela manutenção da competência profissional e pelo gerenciamento de conflitos de interesse, com o intuito de manter a confiança da sociedade na profissão. Tais compromissos estão fundamentados em preceitos essenciais da bioética como a beneficência, a não maleficência, a garantia de autonomia ao paciente, a justiça e o sigilo, podendo também ser considerados valores que são expressos por meio de comportamentos observáveis no cotidiano da prática profissional.⁽⁵⁾

De outro lado, as habilidades socioemocionais representam atributos individuais que permitem que os médicos, como indivíduos, consigam se desenvolver plenamente e atuar de maneira profissional em sua prática, bem como influenciam outros domínios da vida pessoal, que ultrapassam o bom exercício da profissão. A Orga-

nização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) define as habilidades socioemocionais como “capacidades individuais, manifestadas em padrões consistentes de pensamentos, sentimentos e comportamentos, as quais podem ser desenvolvidas através de experiências formais e informais de aprendizagem, e influenciam importantes resultados sociais e econômicos ao longo da vida do indivíduo”.⁽³⁾ Dessa maneira, o desenvolvimento de habilidades socioemocionais constitui um componente do ensino de profissionalismo, ao mesmo tempo em que fornece benefícios que vão além da carreira e se estendem por todos os domínios da vida. Como exemplo, para que um médico tenha um comportamento considerado profissional, a boa comunicação interpessoal é um requisito. Porém, ao desenvolver essa habilidade, ele poderá aplicá-la em todos os demais âmbitos de sua vida, nos seus relacionamentos pessoais e familiares, o que afetará positivamente toda a vida desse indivíduo.

As habilidades socioemocionais do médico têm sido associadas com melhor desempenho em situações de pressão, maior comprometimento com o trabalho, comunicação interpessoal positiva e melhor trabalho em equipe, melhor relação médico-paciente, menos ações judiciais, tratamento empático, maior confiança dos pacientes na equipe de saúde, adesão ao tratamento e maior satisfação com o cuidado.⁽⁶⁾ A literatura tem documentado a associação entre o comportamento médico não profissional e os resultados adversos do paciente, motivo pelo qual é vital para um programa de residência garantir que seus egressos demonstrem profissionalismo, não apenas para atender aos requisitos de formação, mas também para garantir a qualidade da assistência ao paciente.⁽⁷⁾

Além dos resultados diretos na atenção ao paciente, nos últimos anos, um amplo conjunto de pesquisas tem demonstrado a contribuição das habilidades socioemocionais para áreas como saúde física e psicológica dos próprios profissionais, e nas relações interpessoais, na satisfação com suas carreiras, na eficácia e sucesso em estudos acadêmicos e no mercado de trabalho, de maneira que se enfatiza a importância de seu desenvolvimento para lidar com os desafios do século XXI.⁽³⁾

HABILIDADES SOCIOEMOCIONAIS E A EDUCAÇÃO BASEADA EM COMPETÊNCIAS (EBC)

No contexto da EBC, a formação das competências profissionais deve estar explícita nos currículos ou programas, com claros objetivos de aprendizagem e descritores de desempenho, bem como estratégias definidas para oportunizar a sua aprendizagem e mecanismos específicos para que se possa avaliá-las no nível individual. O Conselho de Acreditação para Educação Médica de Pós-graduação (ACGME) inclui o profissionalismo entre seus seis domínios de competência (as outras cinco são atendimento ao paciente; conhecimento médico; aprendizado e aprimoramento baseados na prática;

habilidades interpessoais e de comunicação; e prática baseada no sistema de saúde), nos quais os residentes devem ser avaliados regularmente.⁽⁸⁾

No Brasil, a Matriz de Competências em Ginecologia e Obstetrícia da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo),⁽⁹⁾ publicada em 2019, apontou o profissionalismo como um dos eixos de competências, descrevendo atitudes e valores éticos que representam componentes essenciais para a for-

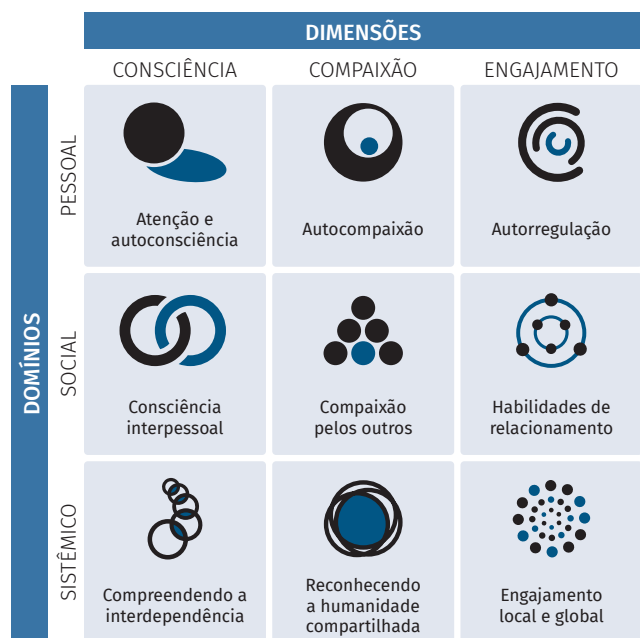
mação da competência profissional dentro da especialidade. O documento da Febrasgo define atitudes como comportamentos observáveis, tais como senso de responsabilidade, dedicação, postura diante de situações difíceis, disposição para trabalho em equipe, capacidade de receber críticas e percepção dos próprios limites. Esses comportamentos estão descritos no Eixo 16: Profissionalismo em Ginecologia e Obstetrícia, conforme reproduzido na figura 1.⁽⁹⁾

EIXO 16: PROFISSIONALISMO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA		
Objetivo geral: aquisição de competências relacionadas ao profissionalismo em ginecologia e obstetrícia		
Nível	Competências	Componentes
R1	Demonstra respeito e interesse na paciente como ser humano, independentemente de sua opção sexual, gênero, religião, raça/cor e classe social;	A
	Comunica-se adequadamente com pacientes, familiares, acompanhantes e membros da equipe de trabalho e não utiliza linguagem depreciativa ou agressiva;	H/A
	Promove escuta qualificada sem preconceitos e discute o plano de cuidados com a paciente e com a equipe de trabalho;	H/A
	Atende às necessidades da paciente, aceitando as suas inconveniências;	A
	Mantém limites apropriados na relação com pacientes, familiares e colegas;	A
	Demonstra pontualidade e gerenciamento apropriado do tempo;	A
	Demonstra consciência sobre suas limitações e necessidades de aperfeiçoamento;	A
	Solicita e aceita <i>feedback</i> do supervisor e preceptores;	A
	Aceita <i>feedback</i> de seus pares e pacientes, e respeita as diferenças de opinião;	A
	Mantém a compostura mesmo em situações difíceis;	A
	Mantém apresentação pessoal adequada e em acordo com as normas institucionais e resoluções nacionais;	A
	Garante o sigilo médico e confidencialidade em todas as situações nas quais as pacientes estão envolvidas, não veiculando suas informações, fotos ou exames de imagem, inclusive em mídias sociais, conforme legislação vigente;	A
	Conhece e respeita a legislação vigente em relação a uso de imagem em publicações científicas;	C/A
	Respeita regras e regulamentos do sistema de saúde no qual está inserido;	C/A
	Tem compromisso de hierarquia com os outros residentes e preceptores;	A
	Demonstra compreensão e interpreta corretamente o Código de Ética Médica, as Resoluções e Normas dos Conselhos de Medicina, bem como a Legislação e Normas Brasileiras;	A
	É cooperativo com a equipe de trabalho.	A
R2	Atua de forma eficaz em equipes de saúde interprofissionais e interdisciplinares;	A
	Considera as evidências científicas na tomada de decisão;	C/A
	Colabora, auxilia e apoia os residentes menos experientes em seu processo de aprendizado e desenvolvimento técnico;	A
	Dispõe-se a aceitar as responsabilidades pelas condutas de seus subordinados.	A
R3	Incorpora a gestão de riscos no processo de comunicação e atua como modelo de comunicação eficaz para colegas menos experientes;	A
	Comunica-se de forma apropriada com pacientes e familiares em situações de maior complexidade (más notícias);	C/H/A
	Demonstra capacidade de liderança e mediação de conflitos;	H/A
	Dispõe-se a aceitar as responsabilidades pelas condutas de seus subordinados.	A

Fonte: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Matriz de Competências em Ginecologia e Obstetrícia [Internet]. 2ª ed. São Paulo: Febrasgo; 2019 [cited 2019 Mar 10]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/images/Matriz-de-competencias---2a-edicao---web.pdf>.⁽⁹⁾

Figura 1. Eixo de Profissionalismo em Ginecologia e Obstetrícia da Matriz de Competências da Febrasgo

Embora exista recente interesse mundial em torno desse tema na educação médica, a literatura é ainda escassa e heterogênea, não havendo consenso sobre quais habilidades socioemocionais são fundamentais para a prática do médico. Diferentes abordagens são relatadas, muitas delas construídas a partir de modelos elaborados pela Psicologia, os quais frequentemente adotam referenciais de estudos relacionados à inteligência socioemocional, como o modelo Bar-On, que inclui oito habilidades: autoconsciência e expressão emocional; autorregulação; empatia e relações interpessoais; responsabilidade social; flexibilidade; tolerância ao estresse; otimismo e autoestima.⁽¹⁰⁾ De acordo com esse modelo, as habilidades podem ser agrupadas em alguns domínios: Intrapessoal (que inclui a autoconsciência e autoexpressão); Interpessoal (empatia e relações interpessoais); Regulação e Gerenciamento de Emoções (também referido como gerenciamento de estresse e controle de impulsos); Adaptabilidade e Gestão de Mudança; e Automotivação e Otimismo.⁽¹⁰⁾ Outra abordagem que vem sendo utilizada é o modelo *SEE Learning* (*Social, Emotional and Ethical Learning*), desenvolvido inicialmente para crianças e adolescentes, mas agora também aplicado na educação de adultos. Ele está baseado em uma matriz com três dimensões (Consciência, Compaixão e Engajamento) e três domínios (Pessoal, Social e Sistêmico) que se cruzam formando nove competências a serem desenvolvidas. Essa abordagem está fundamentada em um triplo foco: foco em si mesmo, foco nos outros e foco na interdependência e nos sistemas. As nove competências a serem desenvolvidas estão apresentadas na figura 2.⁽¹¹⁾



Fonte: Centro de Ciência Contemplativa e Ética Baseada na Compaixão. Aprendizagem SEE: Livro de Apoio. Atlanta: Emory University; 2019 (p. 22).⁽¹¹⁾

Figura 2. Habilidades socioemocionais de acordo com o modelo *SEE Learning*

CRIAÇÃO DE PROGRAMAS DE DESENVOLVIMENTO SOCIOEMOCIONAL

Definição de competências, habilidades e comportamentos

A primeira etapa para incluir as habilidades socioemocionais e o profissionalismo na formação médica é a definição do que significa profissionalismo e quais as habilidades socioemocionais a serem trabalhadas. Nessa etapa é fundamental descrever claramente comportamentos observáveis que denotam o profissionalismo. É importante que essa definição seja comunicada em todos os espaços de atuação profissional, e não apenas aos estudantes em formação, pois o profissionalismo representa um compromisso do médico (e dos demais membros da equipe de saúde) com a sociedade, portanto deve estar imbricado na cultura dos serviços de saúde, e não apenas no que está relacionado à formação dos estudantes ou residentes.⁽⁷⁾

Estabelecimento de estratégias formativas e de avaliação

Diferentemente das habilidades técnicas, o desenvolvimento de habilidades socioemocionais e do profissionalismo representa um processo contínuo e autorreflexivo que envolve hábitos de pensar, sentir e agir. Tradicionalmente, na educação médica, assumiu-se que esse desenvolvimento ocorreria par e passo com o desenvolvimento das habilidades técnicas durante a formação, pela experiência prática e exposição aos modelos profissionais com os quais os estudantes tivessem contato. Hoje se considera que essa abordagem não é suficiente para formar o perfil profissional esperado. Os educadores médicos não podem presumir que os alunos desenvolvem habilidades socioemocionais no mesmo ritmo em que avançam nas habilidades técnicas, ou que esse desenvolvimento profissional acontece naturalmente, como um simples processo de amadurecimento. É necessário promover o envolvimento dos estudantes, sejam eles de graduação ou de residência, com seu próprio processo de desenvolvimento de tais habilidades, trazendo a consciência desse processo e dos caminhos possíveis para que se desenvolvam.⁽¹²⁾ Os processos de desenvolvimento de habilidades socioemocionais geralmente seguem uma sequência de estágios que incluem:⁽¹⁾

- Preparação (ganhar o compromisso dos alunos, identificar necessidades e projetar em conjunto um programa de desenvolvimento);
- Ação (implementação das atividades e desenvolvimento);
- Avaliação.

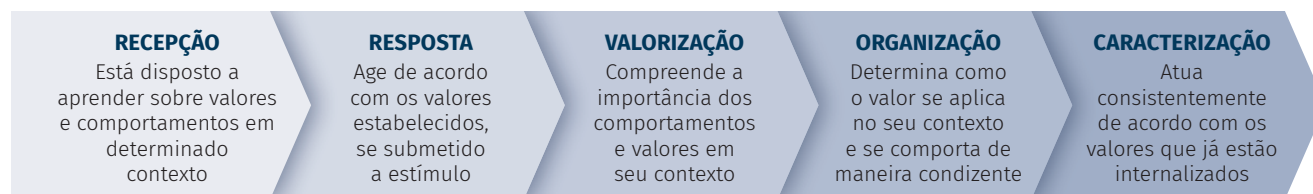
No campo da ação, diferentes estratégias e atividades têm sido sugeridas na literatura para apoiar esse desenvolvimento. Elas possuem dois fundamentos comuns: a reflexão e a sua indissociabilidade da avaliação. O desenvolvimento de habilidades socioemocionais presu-

me a movimentação em torno de valores e atitudes, de maneira que a reflexão sobre o processo de aprendizagem delas é um elemento fundamental para garantir a internalização dos valores aprendidos e a sua expressão em forma de comportamentos e atitudes condizentes com esses valores. A avaliação não pode ser dissociada das atividades formativas, pois é ela quem alimenta o processo de desenvolvimento, promovendo a consciência do que precisa ser desenvolvido e daquilo que já foi aprimorado. Isso está bem representado na **Taxonomia de Bloom para o Domínio Afetivo**.⁽¹³⁾ O nível mais alto da taxonomia para esse domínio é a **Caracterização**, definida pela manifestação de comportamentos totalmente consistentes com os valores incorporados (Figura 3).

Ainda de acordo com essa taxonomia, o desenvolvimento de uma habilidade do domínio afetivo se inicia com a **recepção**. Isso significa que o início da formação pode incluir atividades como leituras, palestras e discussões sobre temas relacionados às habilidades socioemocionais e ao profissionalismo, que permitem que os estudantes se familiarizem com o significado e a importância dessa temática na formação, reconhecer tópicos, termos e o que se espera profissionalmente do médico no âmbito dessa habilidade. Nessa etapa, além das atividades informativas, é importante incluir instrumentos de autoavaliação para que os estudantes compreendam seu ponto de partida para determinadas habilidades e, à medida que compreendem o que representa o profissionalismo na carreira, possam estabelecer planos de desenvolvimento que ultrapassem as atividades curriculares ou programáticas, responsabilizando-se pelo seu próprio crescimento pessoal. Seguindo a recepção, o próximo nível de desenvolvimento é a **resposta**, no qual os estudantes respondem de acordo com suas expectativas quando submetidos a um dado estímulo. Nessa etapa, as simulações são um excelente recurso, com amplo suporte em recomendações da literatura. Podem ser utilizados cenários com pacientes estandarizados representando situações reais nas quais se espera que os estudantes demonstrem determinados comportamentos relacionados às habilidades socioemocionais, tais como a boa comunicação, a liderança ou o trabalho em equipe. É interessante que tais cenários se articulem com o restante do programa, mostrando aos estudantes a relevância e a aplicabilidade dessas habilidades para a boa prática profissional.^(1,7,12)

No terceiro nível, **valorização**, há incorporação do significado e importância de determinados valores. É o

reconhecimento da relevância da formação dessas habilidades para a futura atuação profissional. Para tanto, é necessário incluir atividades que permitam a reflexão em torno da prática profissional e seus dilemas, tais como debates, discussões de caso, uso de filmes, entre outros.^(13,14) Para a valorização, além das atividades que podem ser oferecidas aos estudantes, é importante considerar a influência do ambiente de aprendizagem. O contato com bons modelos profissionais dentro do ambiente de prática se torna fundamental na formação de valores e modelagem de comportamentos ideais. O currículo implícito pode ter peso maior que o currículo explícito, por isso é extremamente importante que os valores que se pretende transmitir sejam compartilhados pelos diferentes membros da equipe que atua em contato com os alunos em formação. Para apoiar a formação de habilidades socioemocionais, é necessário que os docentes, preceptores e outros participantes desse processo de formação também desenvolvam essas habilidades, de forma que o tema deveria fazer parte dos processos de desenvolvimento docente e de toda a equipe de saúde envolvida.⁽⁷⁾ Os próximos níveis de desenvolvimento na taxonomia – **organização e caracterização** – representam a evolução dos valores e comportamentos diante das situações cotidianas da prática, a compreensão dos diferentes contextos em que eles se aplicam, a consistência na manifestação desses comportamentos, até que, no final desse processo, tais valores e comportamentos estejam tão internalizados que se manifestam de maneira espontânea e automática, pois fazem parte do sistema de crenças e valores do próprio indivíduo.^(13,15) Para atingir esse nível de desenvolvimento, é necessário experimentar a realidade e exercitar as habilidades em questão em diferentes contextos, o que, no caso dos programas de residência médica, se dá na prática profissional cotidiana. Aqui, três aspectos são fundamentais: a sistematização, a supervisão/observação e a avaliação. A sistematização presume a organização do processo. Manter claro para os estudantes e também para os docentes/preceptores quais habilidades estão em desenvolvimento, quais comportamentos traduzem tais habilidades, onde elas serão aplicadas, como e quando serão avaliadas e quais ferramentas estão disponíveis para apoiar o processo. A supervisão é elemento fundamental de toda a formação médica e no contexto da formação das habilidades socioemocionais se reveste de importância ainda maior, pela sua nature-



Fonte: Adaptada de Krathwohl DR, Bloom BS, Masia BB. Taxonomy of educational objectives: the classification of educational goals: handbook II: affective domain. New York: David McKay; 1964 (p. 60-1).⁽¹³⁾

Figura 3. Taxonomia de Bloom para o Domínio Afetivo

za subjetiva, que torna mais difícil ao estudante avançar de maneira autônoma. No âmbito socioemocional, essa supervisão pode assumir o formato de mentoria, havendo suporte na literatura para a adoção desse tipo de modelo, com espaços protegidos para discussões e *feedback* individual e também para a formação dos preceptores e docentes nessas estratégias.^(5,12)

A construção do sistema de avaliação das habilidades socioemocionais é o componente mais importante desse processo de formação. Ela começa na clara definição dos comportamentos, preferencialmente de maneira coletiva e amplamente divulgada aos profissionais em formação e à equipe que os avalia. Deve ser contínua, durante todo o período de formação, e de caráter formativo. Mas mais do que verificar se o estudante atingiu ou não o comportamento desejado, a avaliação formativa tem o objetivo de permitir que se detectem fortalezas, fragilidades e oportunidades. Assim, é possível ter dados suficientes para criar um plano de ação que responda às características e necessidades individuais de cada estudante.^(5,7,12) Essa avaliação pode ser subsidiada por diferentes instrumentos, incluindo portfólios que compilam vivências dos residentes, instrumentos de observação direta de comportamentos, questionários estruturados, entre outros. Não existe consenso na literatura quanto à superioridade de um ou outro instrumento, no entanto enfatiza-se a

importância de que sejam descritos em termos de comportamentos observáveis, que possam ser modificáveis e que estejam de acordo com as definições de profissionalismo estabelecidas para aquele dado programa. É fundamental ainda incorporar as múltiplas perspectivas nas modalidades de avaliação que se referem às habilidades socioemocionais, permitindo que o residente/aprendiz se autoavale e seja avaliado por diferentes membros da equipe que faz parte do serviço, além dos próprios supervisores e preceptores, incluindo, sempre que possível, a dimensão do paciente nessa avaliação.⁽¹⁶⁾ Essa amplitude de perspectivas do processo avaliativo em relação às habilidades socioculturais constitui uma base fundamental para a confiabilização do residente ou estudante nas atividades profissionais confiabilizadoras (EPAs – *entrustable professional activities*).⁽¹⁷⁾ As EPAs correspondem às tarefas ou atividades que podem ser confiadas a um aprendiz quando ele demonstra as competências necessárias para executá-las de maneira segura e proficiente.⁽¹⁷⁾ Com base nessa estrutura e no trabalho proposto por Deptula e Chun (2013)⁽⁷⁾ para residências de cirurgia, a seguir, apresenta-se um quadro com um resumo de possibilidades de componentes curriculares e sugestões para a implementação de um currículo de desenvolvimento socioemocional e profissionalismo na residência médica (Quadro 1).

Quadro 1. Sugestão de componentes curriculares para o desenvolvimento de profissionalismo e habilidades socioemocionais nos programas de residência médica

COMPONENTES CURRICULARES	COMO IMPLEMENTAR
Definição do profissionalismo e das habilidades socioemocionais em termos de comportamentos tangíveis	As definições comportamentais servem como um meio para avaliar o profissionalismo do residente. Pode ser utilizada a Matriz de Competências da Febrasgo – Eixo 16 – Profissionalismo em Ginecologia e Obstetrícia.
Sessões didáticas para informar sobre os aspectos do profissionalismo médico	Aulas, discussões e leituras ao longo da residência sobre temas relacionados ao profissionalismo e seus impactos na prática profissional.
Simulações de cenários	Treinamentos simulados com desafios comuns de profissionalismo. Garante a segurança do paciente, permitindo que os residentes iniciem o exercício do profissionalismo e habilidades socioemocionais, tais como comunicação, trabalho em equipe e liderança.
OSCEs (Exames Clínicos Estruturados e Objetivos)	Avaliações simuladas e estruturadas de situações práticas que requerem comportamentos profissionais específicos.
Garantir bons modelos de profissionalismo ao redor dos residentes	Estabelecer códigos de conduta dentro do serviço e comunicá-los de maneira ampla. Dar <i>feedback</i> formativo aos preceptores e equipe sobre seu comportamento profissional. Oferecer desenvolvimento profissional para a equipe.
Atividades reflexivas sobre a importância do profissionalismo	Debates, filmes e uso de portfólios.
Supervisão e mentoria	Utilizar as atividades cotidianas para observar comportamentos, dar <i>feedback</i> , demonstrar comportamentos adequados e corrigir comportamentos inadequados. Podem ser usados portfólios ou outros instrumentos. Criar espaço protegido para que o <i>feedback</i> seja individual e adequado, baseado em comportamentos observáveis e modificáveis, feito por membros da equipe que sejam treinados para isso.
Avaliação	Contínua e formativa; consistente com os comportamentos definidos no programa; múltiplos instrumentos (observação direta, portfólios, questionários); múltiplas fontes (autoavaliação, avaliação pelos supervisores, outros membros da equipe, pares e pacientes).

Fonte: Adaptado de Deptula P, Chun MB. A literature review of professionalism in surgical education: suggested components for development of a curriculum. J Surg Educ. 2013;70(3):408-22.⁽⁷⁾

CONCLUSÃO

A adoção da educação baseada em competências na formação médica traz a preocupação de incluir o profissionalismo e o desenvolvimento de habilidades socioemocionais nos programas de formação, desde a graduação, passando pela residência médica até a educação continuada. Embora ainda não existam métodos padronizados para desenvolver essas habilidades, a literatura já aponta diferentes estratégias que permitem a organização dos currículos, contemplando também essa área de formação. Da mesma forma que os avanços no conhecimento médico e na terapêutica contribuem para melhorar o resultado do paciente, espera-se que o aprimoramento das habilidades socioemocionais e do profissionalismo nas diferentes etapas da formação médica tenha efeitos positivos na atenção ao paciente.

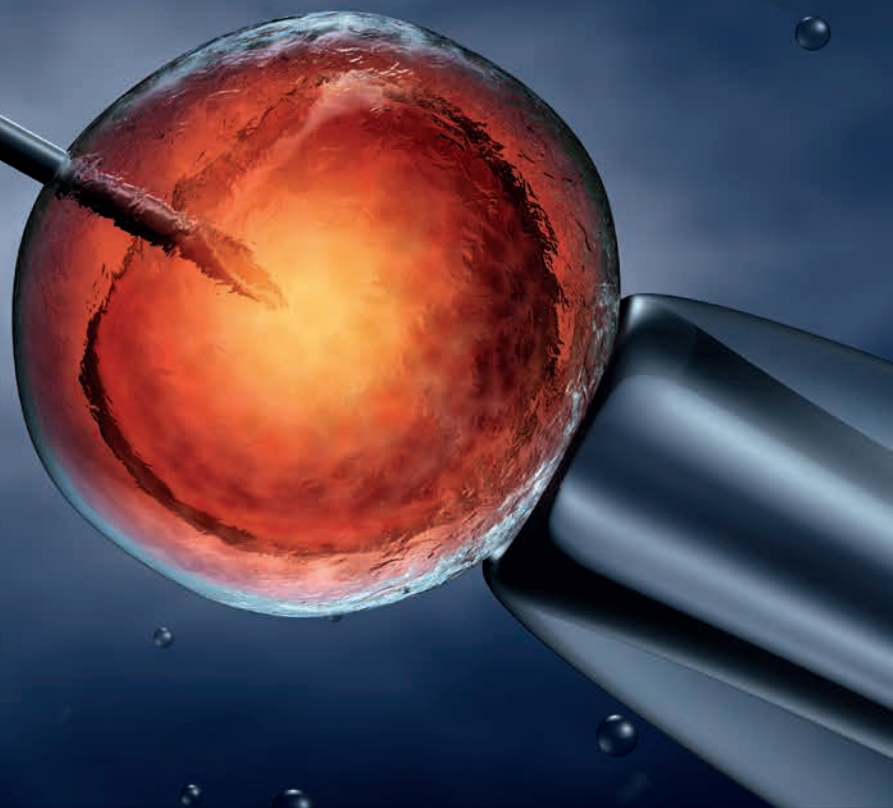
REFERÊNCIAS

1. Dolev N, Naamati-Schneider L, Meirovich A. Making soft skills a part of the curriculum of healthcare studies. In: Firstenberg MS, Stawicki SP, editors. Medical education for the 21st century. London: IntechOpen; 2021. p. 1-14.
2. Duckworth AL, Yeager DS. Measurement matters: assessing personal qualities other than cognitive ability for educational purposes. *Educ Res*. 2015;44(4):237-51. doi: 10.3102/0013189X15584327
3. Organisation for Economic Cooperation and Development. Skills for social progress: the power of social and emotional skills [Internet]. Paris: OECD; 2015 [cited 2022 Sep 23]. Available from: http://www.oecd-ilibrary.org/education/skills-for-social-progress_9789264226159-en
4. Royal College of Physicians (RCP). Doctors in society: medical professionalism in a changing world. Technical supplement to a report of a Working Party. London: RCP; 2005.
5. Brennan TA. Charter on medical professionalism: putting the charter into practice. *Ann Intern Med*. 2003;138(10):851. doi: 10.7326/0003-4819-138-10-200305200-00018
6. Weng HC, Chen HC, Chen HJ, Lu K, Hung SY. Doctors' emotional intelligence and the patient-doctor relationship. *Med Educ*. 2008;42(7):703-11. doi: 10.1111/j.1365-2923.2008.03039.x
7. Deptula P, Chun MB. A literature review of professionalism in surgical education: suggested components for development of a curriculum. *J Surg Educ*. 2013;70(3):408-22. doi: 10.1016/j.jsurg.2012.11.007
8. Wagner R, Koh N, Bagian JP, Weiss KB; for the CLER Program. CLER 2016 National Report of Findings. Issue Brief #8: Professionalism. Chicago: Accreditation Council for Graduate Medical Education; 2017.
9. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Matriz de Competências em Ginecologia e Obstetrícia [Internet]. 2ª ed. São Paulo: Febrasgo; 2019 [cited 2019 Mar 10]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/images/Matriz-de-competencias---2a-edicao---web.pdf>
10. Boyatzis RE. Developing emotional intelligence through coaching for leadership, professional and occupational excellence. In: Bar-On R, Maree JG, Elias MJ, editors. Educating people to be emotionally intelligent. Westport: Praeger; 2007. p. 155-68.
11. Centro de Ciência Contemplativa e Ética Baseada na Compaixão. Aprendizagem SEE: Livro de Apoio. Atlanta: Emory University; 2019.
12. Kasman DL, Fryer-Edwards K, Braddock CH 3rd. Educating for professionalism: trainees' emotional experiences on IM and pediatrics inpatient ward. *Acad Med*. 2003;78(7):730-41. doi: 10.1097/00001888-200307000-00017
13. Krathwohl DR, Bloom BS, Masia BB. Taxonomy of educational objectives: the classification of educational goals: handbook II: affective domain. New York: David McKay; 1964.
14. Lumlertgul N, Kijpaisalratana N, Pitayaratstian N, Wangsaturaka D. Cinemeducation: a pilot student project using movies to help students learn medical professionalism. *Med Teach*. 2009;31(7):e327-32. doi: 10.1080/01421590802637941
15. Schoon I. Towards an integrative taxonomy of social-emotional competences. *Front Psychol*. 2021;12:515313. doi: 10.3389/fpsyg.2021.515313
16. Regis T, Steiner MJ, Ford CA, Byerley JS. Professionalism expectations seen through the eyes of resident physicians and patient families. *Pediatrics*. 2011;127(2):317-24. doi: 10.1542/peds.2010-2472
17. ten Cate O. An updated primer on entrustable professional activities (EPAs). *Rev Bras Educ Med*. 2019;43(1 Suppl 1):712-20. doi: 10.1590/1981-5271v43suplemento1-20190238.ING



Novas regras para a reprodução assistida no Brasil

Maria Celeste Osório Wender¹,
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio²



A reprodução assistida é uma área da Medicina que apresenta grandes e rápidos avanços. Até o presente momento, não existe legislação específica sobre o tema, e a norma que a regula efetivamente é a Resolução vigente do Conselho Federal de Medicina (CFM). Nesse sentido, já foram publicadas oito resoluções com as normas éticas para a utilização da reprodução assistida, a saber: Resolução CFM nº 1.358/1992; Resolução CFM nº 1.957/2010; Resolução CFM nº 2.013/2013; Resolução CFM nº 2.121/2015; Resolução CFM nº 2.168/2017; Resolução CFM nº 2.283/2020; Resolução CFM nº 2.294/2021; e, publicada recentemente em setembro de 2022, a Resolução CFM nº 2.320/2022, vigente e revogadora da Resolução CFM nº 2.294/2021.⁽¹⁻³⁾

A nova resolução adota normas éticas para a utilização de técnicas de reprodução assistida, sempre, de acordo com o CFM, em defesa do aperfeiçoamento das práticas e da observância aos princípios éticos e bioéticos que ajudam a trazer maior segurança e eficácia a tratamentos e procedimentos médicos, tornando-se o dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos brasileiros.⁽²⁾

A resolução anterior apresentava vários pontos que geraram intensa discussão nas entidades médicas, e a maioria deles foi readequada na nova norma. Dentre os principais aspectos, pode-se destacar a questão da criopreservação, gestação de substituição, doação de gametas, idade das mulheres e descarte de embriões.^(1,2)

De acordo com a resolução, as técnicas de reprodução assistida podem ser utilizadas desde que exista possibilidade de sucesso e baixa probabilidade de risco grave para a paciente ou seu possível descendente, permanecendo a idade máxima de 50 anos para as candidatas. As exceções devem se basear em critérios técnicos e científicos fundamentados pelo médico responsável, respeitando-se a autonomia da paciente e do médico.⁽³⁾

A obrigatoriedade do termo de consentimento livre e esclarecido para todos os pacientes envolvidos nas técnicas de reprodução assistida foi devidamente mantida, com a orientação de que os aspectos médicos envolvendo a totalidade das circunstâncias da aplicação de uma técnica de reprodução assistida devem ser detalhadamente expostos, bem como os resultados obtidos naquela unidade de tratamento com a técnica proposta.^(2,3) As informações devem atingir também dados de caráter biológico, jurídico e ético.⁽³⁾ O documento de consentimento livre e esclarecido deve ser elaborado em formulário específico e estará completo com a concordância, por escrito, obtida a partir de discussão entre as partes envolvidas nas técnicas de reprodução assistida.^(2,3)

1. Diretora de Defesa e Valorização Profissional da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

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

A primeira grande alteração em relação à antiga Resolução de 2021 é em relação ao descarte dos embriões que não serão usados para a inseminação, que não precisam mais de autorização judicial para serem descartados.⁽¹⁻³⁾ Esse foi um ponto bastante discutido e criticado pelos especialistas da área. O CFM considerou a lei de biossegurança de 2005 (Lei nº 11.105),⁽⁴⁾ que diz que os embriões usados para pesquisa de células-tronco, e que devem ser ignorados, não precisam de autorização, logo, todos os demais também não deveriam precisar de licença.⁽³⁻⁵⁾

Em relação à criopreservação, o número total de embriões gerados em laboratório não é mais limitado, devendo os pacientes decidir sobre quantos serão transferidos a fresco, e os excedentes viáveis devem ser criopreservados.^(1,2) A resolução anterior limitava à mulher um total de oito óvulos, ou seja, se ela tivesse um total de dez, ao menos dois precisariam ser congelados. A partir de hoje, o casal pode decidir quantos gametas serão transferidos a fresco, mas os excedentes ainda devem ser criopreservados.⁽¹⁻³⁾ Antes da geração dos embriões, os pacientes devem informar por escrito o destino a ser dado aos criopreservados em caso de divórcio, dissolução de união estável ou falecimento de uma das partes ou de ambas, sendo a doação uma possibilidade.⁽²⁾

Na exposição de motivos, é colocado que os avanços tecnológicos e a melhoria das taxas de gravidez possibilitaram a redução no número de embriões transferidos, com mitigação do risco de gestação múltipla, e o número de embriões a ser transferidos por idade foi mantido: até dois embriões em mulheres até 37 anos; até três embriões em mulheres com mais de 37 anos, como regra geral, e em caso de embriões euploides no diagnóstico genético, até dois embriões, independentemente da idade; e nas situações de doação de oócitos, considera-se a idade da doadora no momento de sua coleta.⁽²⁾

Sobre a gestação de substituição, o novo texto traz, de forma mais clara e sem conotação restritiva, o que já era realizado na prática: na impossibilidade de atender ao requisito de a cedente temporária do útero ser parente até quarto grau da família de um dos parceiros, deverá ser solicitada autorização do Conselho Regional de Medicina (CRM). A exigência de que a cedente tenha pelo menos um filho vivo foi mantida, bem como os destaques de que a cessão temporária do útero não pode ter caráter lucrativo ou comercial, nem intermediação da clínica de reprodução.^(2,3) Os contratantes dos serviços de reprodução assistida, tanto no serviço público quanto no privado, continuam tendo a responsabilidade de garantir, até o puerpério, tratamento e acompanhamento médico e/ou multidisciplinar à mulher cedente do útero. E, para que a gestação de substituição ocorra, é necessário que relatório médico atestando a adequação da saúde física e mental de todos os envolvidos componha o prontuário da paciente no serviço de reprodução assistida.⁽¹⁾

Em relação à doação de gametas, considerando o número significativo de decisões judiciais favoráveis à doação de gametas entre irmãs, o CFM mantém a determinação de anonimato entre doador e receptor, mas abre exceção à doação de gametas ou embriões por parente de um dos parceiros de até quarto grau, desde que não incorra em consanguinidade.⁽¹⁾ Na utilização de bancos, a seleção de gametas ou embriões é de responsabilidade do usuário, em respeito à autonomia para formação da sua família, e a idade-limite para a doação (que requer maioria civil) é de 37 anos para a mulher e de 45 anos para o homem.^(1,2)

Esses são os principais destaques da nova resolução do CFM sobre a reprodução assistida, e a Diretoria de Defesa e Valorização Profissional da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) aprova os destaques apresentados, que retiraram alguns entraves desnecessários às técnicas presentes na resolução anterior e demonstram a necessidade e validade das atualizações frequentes e amplamente discutidas das normas referentes à reprodução assistida no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Conselho Federal de Medicina. CFM publica atualização das regras para reprodução assistida no Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 10]. Available from: <https://portal.cfm.org.br/noticias/cfm-publica-atualizacao-das-regras-para-reproducao-assistida-no-brasil/>
2. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.320, de 1º de setembro de 2022. Adota normas éticas para a utilização de técnicas de reprodução assistida – sempre em defesa do aperfeiçoamento das práticas e da observância aos princípios éticos e bioéticos que ajudam a trazer maior segurança e eficácia a tratamentos e procedimentos médicos, tornando-se o dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos brasileiros e revogando a Resolução CFM nº 2.294, publicada no Diário Oficial da União de 15 de junho de 2021, Seção 1, p. 60. Diário Oficial da União [Internet]. 20 set 2022 [cited 2022 Oct 12];Seç. 1:107. Available from: <https://in.gov.br/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.320-de-1-de-setembro-de-2022-430447118>
3. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 2.294, 27 de maio de 2021. Adota as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida – sempre em defesa do aperfeiçoamento das práticas e da observância aos princípios éticos e bioéticos que ajudam a trazer maior segurança e eficácia a tratamentos e procedimentos médicos, tornando-se o dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos brasileiros e revogando a Resolução CFM nº 2.168, publicada no DOU de 10 de novembro de 2017, Seção 1, pág. 73. Diário Oficial da União [Internet]. 15 jun 2021 [cited 2022 Sep 27];Seç. 1:60. Available from: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-cfm-n-2.294-de-27-de-maio-de-2021-325671317>
4. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados – OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança – CNBS, reestrutura a Comissão Técnica Nacional de Biossegurança – CTNBio, dispõe sobre a Política Nacional de Biossegurança – PNB, revoga a Lei nº 8.974, de 5 de janeiro de 1995, e a Medida Provisória nº 2.191-9, de 23 de agosto de 2001, e os arts. 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, 10 e 16 da Lei nº 10.814, de 15 de dezembro de 2003, e dá outras providências [Internet]. 2005 [cited 2022 Oct 10]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/l11105.htm
5. Conselho Federal de Medicina muda regras para a reprodução assistida; entenda. O Globo [Internet]. 20 set 2022 [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://oglobo.globo.com/saude/medicina/noticia/2022/09/conselho-federal-de-medicina-muda-regras-para-a-reproducao-assistida-entenda.ghtml>

Testes genéticos em Medicina Fetal

Mário H. Burlacchini de Carvalho¹

Enoch Quinderé de Sá Barreto¹

Javier Miguelez¹

Wagner Antonio da Rosa Baratela²

Maria de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille³

Aline dos Santos Borgo Perazzio³

1. Consultor médico em Medicina Fetal, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil.

2. Consultor médico em Genética, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil.

3. Consultora médica em Citogenética e Hematologia, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil.

Alterações estruturais fetais estão presentes em cerca de 2% a 4% das gestações, e a obtenção de um diagnóstico genético auxilia na determinação do prognóstico fetal, bem como orienta o cuidado durante o pré-natal, incluindo as decisões sobre a gestação, tratamento intraútero, planejamento do parto e conduta no período neonatal, medidas que reduzem potencialmente a morbimortalidade. Além disso, o aconselhamento genético ajuda a estimar o risco de recidiva de anomalias em futuras gestações.⁽¹⁾

Existem diferentes exames genéticos que podem ser utilizados durante o pré-natal, incluindo os testes de triagem, como o NIPT, bem como testes diagnósticos, entre eles o cariótipo, *microarray*, PCR e exoma, que dependem de procedimentos invasivos para a obtenção do material. A escolha de qual teste diagnóstico utilizar deve ser individualizada e guiada pelos achados de imagem e a história familiar.⁽¹⁾

A obtenção de material para o estudo genético (cariótipo, *microarray*, PCR ou exoma) durante a gestação é feita por meio de procedimento invasivo, seja pela biópsia de vilo coriônico, seja pela amniocentese para obter o líquido amniótico. A escolha entre essas duas amostras depende da idade gestacional, de forma que a biópsia de vilo coriônico é feita entre 11 semanas e 13 semanas e seis dias de gestação, enquanto a amniocen-

tese é realizada a partir de 15 semanas (preferencialmente a partir de 16 semanas).

Dependendo da gravidade e do número de anomalias, os fetos com alterações estruturais vistas à ultrassonografia têm probabilidade de até 30% de apresentar alteração no cariótipo.⁽¹⁾ Nos casos em que o cariótipo é normal, o *microarray* está indicado, pois vai detectar áreas de ganho ou perda de material, denominadas variações no número de cópias (CNVs) patogênicas, em 5% a 10% desses casos. Ou seja, entre as gestações com anomalias congênitas, até 40% podem apresentar alterações no cariótipo ou no *microarray*. Em outros casos, a causa subjacente de uma anomalia é uma doença monogênica, que poderá ser detectada pelo sequenciamento do DNA.⁽²⁾

NIPT e NIPT ampliado

O NIPT, sigla em inglês de *noninvasive prenatal testing*, é um teste não invasivo que analisa fragmentos de DNA fetal livre circulantes no sangue periférico materno, com a finalidade de determinar se o feto tem risco alto para aneuploidias – trissomias do 21, do 18 e do 13 –, além de aneuploidias nos cromossomos sexuais. Uma versão ampliada do teste analisa, além das alterações numéricas nos cromossomos já mencionados, o risco de aneuploidias em todos os outros cromossomos e de algumas

síndromes genéticas mais raras, analisando microdeleções específicas (Quadro 1).^(3,4)

Quadro 1. Síndromes detectadas em cada exame

	NIPT	NIPT ampliado
Síndrome de Down (trissomia do 21)	X	X
Síndrome de Edwards (trissomia do 18)	X	X
Síndrome de Patau (trissomia do 13)	X	X
Síndrome de Turner (monossomia do X)	X	X
Síndrome de Klinefelter (XXY)	X	X
Síndrome do triplo X (XXX)	X	X
Síndrome de Jacobs (XYY)	X	X
Deleção 1p36		X
Síndrome de Wolf-Hirschhorn (microdeleção 4p16.3)		X
Síndrome de Cri-Du-Chat (microdeleção 5p15.2)		X
Síndrome de Angelman (microdeleção 15q11.2)		X
Síndrome de DiGeorge (microdeleção 22q11.2)		X

O NIPT apresenta taxas de detecção para as trissomias do 21, 13 e 18 em torno de 98%, com índice de falso-positivo de 0,04%.⁽³⁾ Para gestação gemelar, as taxas de detecção são de 98,2%, com índice de falso-positivo de 0,05%.⁽⁵⁾ Com relação às síndromes avaliadas somente no NIPT ampliado, a taxa de detecção é menor e também o valor preditivo do teste para essas condições mais raras é baixo, em torno de 5%, o que significa que um resultado positivo para microdeleções tem maior chance de não ser confirmado.

Ambos os testes podem ser realizados a partir de 10 semanas de gravidez. O NIPT é um teste de rastreamento que pode ser oferecido para todas as gestações, independentemente da idade materna ou da presença de fatores de risco para malformações.⁽⁶⁾ Está indicado nas seguintes situações:

- Exame ultrassonográfico com translucência nuchal aumentada;
- Idade materna superior a 35 anos;
- Resultado anormal (risco intermediário – 1:11-1:1.000) no rastreamento combinado do primeiro trimestre;
- Mulheres que tiveram gestação anterior com alteração cromossômica que pode ser detectada pelo NIPT;
- Pais com determinados tipos de alterações cromossômicas.

Na presença de um resultado positivo de NIPT, prossegue-se à investigação com o procedimento invasivo. Há também situações em que os procedimentos invasivos clássicos são preferenciais em relação ao teste, devido ao risco elevado de condições genéticas não detectáveis pelo NIPT: translucência nuchal maior que 3,5 mm; sus-

peita ultrassonográfica de triploidia fetal; malformações fetais maiores diagnosticadas na ultrassonografia, como holoprosencefalia, onfalocele e megabexiga; bioquímica materna muito baixa (PAPP-A e beta-hCG livre inferiores a 0,3 MoM); infecções congênitas.

Cariótipo

O cariótipo por banda G destina-se à identificação dos cromossomos e de suas diferentes regiões, tendo por base sua morfologia e tamanho e a presença de bandas, que são características de cada par, permitindo a detecção de aberrações numéricas e/ou estruturais, equilibradas ou não equilibradas, totais e parciais. O teste depende do cultivo das células, demandando tempo, geralmente duas semanas, para a obtenção do resultado. Esse exame está indicado nas seguintes situações:

- Idade materna avançada;
- Filho anterior com anomalia cromossômica ou malformações;
- Translocação equilibrada em um dos pais;
- Marcadores ultrassonográficos típicos de determinada aneuploidia;
- Risco elevado no rastreamento combinado (bioquímica de primeiro trimestre e translucência nuchal);
- NIPT com resultado positivo (alto risco).

Pode ser apropriado para detecção de aneuploidias, rearranjos cromossômicos e poliploidias de alto grau. Entretanto, as microdeleções e duplicações, mutações de gene único e dissomia uniparental, ou outras alterações epigenéticas, não podem ser detectadas.⁽⁴⁾

Microarray

CNVs e doenças monogênicas requerem técnicas especiais de citogenética e sequenciamento moleculares e não podem ser detectadas pelo cariótipo convencional. Nesse sentido, o *microarray*, uma tecnologia citogenômica molecular, entra como opção para a análise genética. O CGH-*array* pré-natal consiste de uma plataforma genômica de alta resolução com arranjos de sondas para detecção de CNVs de regiões cromossômicas, útil na identificação de aberrações numéricas e estruturais desequilibradas, totais e parciais, do feto. CNVs são referidas como microdeleções (perdas submicroscópicas) ou microduplicações (ganhos submicroscópicos). Por outro lado, o *microarray* não detecta baixas taxas de mosaicismos cromossômico, heterodissomia uniparental e alterações equilibradas, como inversões e translocações balanceadas.^(4,7)

O *microarray* pré-natal está indicado em:

- Idade materna avançada;
- Filho anterior com anomalia cromossômica ou malformações;
- Mais de uma malformação fetal diagnosticada na ultrassonografia;

- Risco elevado no rastreamento combinado (bioquímica de primeiro trimestre e translucência nuchal);
- Atraso no crescimento intrauterino, entre outras situações.

Não são todas as microdeleções e duplicações que estão associadas com fenótipos clínicos adversos e, na maioria das vezes, sua presença é benigna. A detecção de duplicação ou deleção submicroscópica clinicamente significativa em amostras com cariótipo normal é de aproximadamente 1% das gestações estruturalmente normais e de 6% naquelas com anomalia estrutural.⁽⁷⁾ Outros estudos mostram que o ganho em diagnóstico de achados patogênicos, quando o cariótipo é normal, varia de 1,7% a 9%, com a inclusão do *microarray* pré-natal.⁽⁴⁾

PCR para trissomias fetais

Esse teste utiliza a metodologia de reação em cadeia da polimerase fluorescente quantitativa (QF-PCR) multiplex para a detecção de aneuploidias fetais. A QF-PCR amplifica sequências curtas repetidas de DNA, as chamadas *short tandem repeats* (STR), por meio de *primers* fluorescentes. Em seguida, os produtos são analisados de modo quantitativo para determinar o número de cópias dos cromossomos específicos.

Em comparação ao cariótipo, cuja análise demanda geralmente duas semanas, a QF-PCR tem o diferencial de dispensar o cultivo das células antes da análise, reduzindo, assim, o tempo para a liberação do resultado e de falha de cultura na citogenética.

A QF-PCR vem sendo proposta como método eficaz e confiável para a detecção de aneuploidias fetais. O teste destina-se à detecção das aneuploidias fetais mais comuns, como as síndromes de Down, de Patau, de Edwards, de Turner e de Klinefelter. Contudo, existem algumas situações nas quais se deve proceder à análise citogenética, como rearranjos e alguns mosaicos simples, visto que essas alterações não podem ser detectadas pela QF-PCR.⁽⁸⁾ Suas indicações incluem:

- Idade materna avançada;
- Filho anterior com anomalia cromossômica ou malformações;
- Translocação equilibrada em um dos pais;
- Marcadores ultrassonográficos típicos de determinada aneuploidia;
- Risco elevado no rastreamento combinado (bioquímica de primeiro trimestre e translucência nuchal);
- NIPT com resultado positivo (alto risco);
- Necessidade de resultado rápido.

Exoma

Conjunto de todos os éxons do genoma humano, o exoma é a parte do genoma que contém as regiões codificadoras dos mais de 20.000 genes do corpo humano, na qual se encon-

tra a maioria das alterações responsáveis pelas doenças genéticas.⁽¹⁾ O exoma limita-se a avaliar 85% das variantes que causam doenças monogênicas conhecidas, que representa 1% a 2% do genoma. O ganho de diagnóstico sobre os testes genéticos padrão com a realização do exoma pré-natal é de 8,5% a 10,3% na presença de anomalias congênitas em fetos não selecionados, podendo chegar a 15% a 19% nos fetos com anomalias multissistêmicas.⁽²⁾

Durante o pré-natal, o exoma pode ser considerado quando não foi possível obter um diagnóstico definitivo com os métodos de investigação padrão, incluindo análise de cariótipo e *microarray*, em um feto que apresenta uma ou mais anomalias significativas. Destaca-se que, se houver suspeita de algum diagnóstico específico, sugere-se a realização de pesquisa molecular com a utilização de teste de gene único ou painel genético como exame inicial. Ainda não há dados que suportem o uso clínico do exoma para identificação de marcadores ultrassonográficos específicos de aneuploidias ou história de abortamento recorrente sem explicação.⁽¹⁾

Realizado por sequenciamento de nova geração, o exame inclui a análise de variantes do tipo SNV, pequenas indels e também CNV, usando a técnica de Sanger, quando aplicável. Os resultados contam com um laudo interpretativo produzido individualmente, de acordo com a história médica do paciente. Vale ressaltar que as variantes de significado indeterminado (VUS) encontradas e, posteriormente, reclassificadas são notificadas ao médico solicitante, e um novo laudo é emitido.

Referências

1. Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Gen Med*. 2020;22(4):675-80. doi: 10.1038/s41436-019-0731-7
2. Mone F, McMullan DJ, Williams D, Chitty LS, Maher ER, Kilby MD, et al. Evidence to support the clinical utility of prenatal exome sequencing in evaluation of the fetus with congenital anomalies. *Scientific Impact Paper No. 64* [February] 2021. *BJOG*. 2021;128(9):e39-50. doi: 10.1111/1471-0528.16616
3. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(3):302-14. doi: 10.1002/uog.17484
4. Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Fliedner R. Chances and challenges of new genetic screening technologies (NIPT) in prenatal medicine from a clinical perspective: a narrative review. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):501. doi: 10.3390/genes12040501
5. Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):734-42. doi: 10.1002/uog.20284
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG Practice Bulletin, number 226. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):e48-69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084
7. Levy B, Wapner R. Prenatal diagnosis by chromosomal microarray analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):201-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.005
8. Moraes RW, Carvalho MH, Amorim-Filho AG, Francisco RP, Romão RM, Levi JE, et al. Validation of QF-PCR for prenatal diagnoses in a Brazilian population. *Clinics (São Paulo)*. 2017;72(7):400-4. doi: 10.6061/clinics/2017(07)02

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 Zaoneta, 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, Jorge Fonte de Rezende Filho, José Eleutério Junior, José Geraldo Lopes Ramos, José Mauro Madi, Jose Mendes Aldrighi, Julio Cesar Rosa e Silva, Julio Cesar Teixeira, Lucia Alves da Silva Lara, Luciano Marcondes Machado Nardozza, Luiz Gustavo Oliveira Brito, Luiz Henrique 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 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

SUMÁRIO

FEBRASGO POSITION STATEMENT

733 Rastreio, diagnóstico e manejo do hipotireoidismo na gestação

Sara Toassa Gomes Solha, Rosiane Mattar, Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira, Maria Izabel Chiamolera, Carlos Alberto Maganha, Alberto Carlos Moreno Zaoneta, Renato Teixeira Souza

ARTIGOS DE REVISÃO

744 Implicações físicas e psicológicas da episiotomia no puerpério

Beatriz Ruiz de Moraes, Tania Di Giacomo do Lago

752 O papel da ultrassonografia na doença trofoblástica gestacional

Letícia Martins Brito, Andrey Fillip Thomaz Ribeiro, Ana Luisa Torres Guimarães Costa, Juliana Poli, Antonio Braga

762 Riscos de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

Sebastião Freitas de Medeiros, Matheus Antônio Souto de Medeiros, Anna Bethany da Silva Carvalho, Ana Karine Lin Winck Yamamoto, Márcia Marly Winck Yamamoto

Rastreio, diagnóstico e manejo do hipotireoidismo na gestação

Número 10 – Outubro 2022

A Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e o Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) referendam 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 gestação acarreta sobrecarga metabólica à tireoide materna, sobretudo no primeiro trimestre, principalmente por causa da demanda imposta pelo conceito. A tireoide fetal torna-se funcionalmente madura somente em torno da 20ª semana de gestação. Assim, até então, o feto depende da transferência de hormônios tireoidianos (HTs) maternos.
- Os HTs são fundamentais para o adequado desenvolvimento neurofuncional e cognitivo do conceito.
- O hipotireoidismo acarreta maiores riscos de complicações obstétricas e fetais, a saber, aborto espontâneo de primeiro trimestre, pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, descolamento prematuro de placenta, prematuridade, baixo peso ao nascer e aumento da morbidade e mortalidade perinatal.
- O hipotireoidismo primário (acometimento da glândula com dificuldade de produção e/ou liberação de HT) é a forma mais comum de apresentação da doença, tendo como principal etiologia a tireoidite de Hashimoto, de origem autoimune.
- Em cerca de 85%-90% dos casos de tireoidite de Hashimoto, anticorpos antitireoidianos estão presentes, sendo o mais frequente deles o anticorpo antitireoperoxidase (ATPO).
- A positividade para o ATPO, determinada quando os valores circulantes excedem o limite superior da referência laboratorial, implica maiores riscos de desfechos materno-fetais adversos. Tal correlação ocorre mesmo em faixas de eutireoidismo materno.
- Durante a gestação, o ponto crítico para o diagnóstico de hipotireoidismo é a elevação do hormônio estimulador da tireoide (TSH). A dosagem de tiroxina livre (T4L) diferencia o hipotireoidismo subclínico (HSC) do clínico (HC). Na apresentação subclínica, o T4L está dentro da faixa de normalidade, ao passo que, na manifestação clínica, os valores de T4L estão abaixo do limite inferior da referência laboratorial.
- O tratamento do hipotireoidismo é realizado com a reposição de levotiroxina (LT4), objetivando atingir níveis de TSH adequados à gestação.
- Algumas mulheres têm diagnóstico de hipotireoidismo prévio, podendo estar compensadas ou não quando do início da gestação. Mesmo nos casos compensados, há necessidade de incremento da dose de LT4 o mais breve possível.
- No puerpério, o ajuste da dose de LT4 depende da condição de doença prévia, da positividade para o ATPO e, ainda, do valor de LT4 em uso ao final da gestação.

RECOMENDAÇÕES

- Em locais com condições técnicas e financeiras plenas, a dosagem de TSH deve ser realizada para todas as gestantes (rastreamento universal) o mais precocemente possível, idealmente no início do primeiro trimestre ou até mesmo no planejamento pré-gravídico. Em locais com menor acesso a exames laboratoriais, o rastreamento fica reservado para os casos com fatores de maior risco para a descompensação, a saber: tireoidectomia ou radioiodoterapia prévias, *diabetes mellitus* tipo 1 ou outras doenças autoimunes, presença de bócio, histórico prévio de hipo ou hipertireoidismo ou positividade prévia para o ATPO. A dosagem de TSH deve ser repetida ao longo da gestação somente nesses casos.

- O valor de TSH, a partir do qual se faz o diagnóstico de hipotireoidismo, é $> 4,0$ mUI/L.
- Devem ser encaminhadas ao pré-natal de risco, preferentemente em seguimento conjunto com o endocrinologista, gestantes com hipotireoidismo prévio, HC diagnosticado na gestação ou portadoras dos fatores de maior risco para descompensação acima mencionados.
- Na gestação, o HC é identificado quando $TSH > 10$ mUI/L, e o tratamento com LT4 é prontamente recomendado na dose inicial de 2 mcg/kg/dia.
- Valores de $TSH > 4,0$ mUI/L e $\leq 10,0$ mUI/L demandam a solicitação de T4L, havendo duas possibilidades diagnósticas: HC, quando os níveis de T4L estiverem abaixo do limite inferior da referência do laboratório, ou HSC, quando os níveis de T4L estiverem normais. O tratamento para o HSC é LT4 na dose inicial de 1 mcg/kg/dia, devendo-se dobrar a dose quando do diagnóstico de HC.
- Nos casos com $TSH > 2,5$ e $\leq 4,0$ mUI/L, uma vez havendo condições plenas, deve-se dosar o ATPO. Se positivo (acima do limite superior da normalidade), o tratamento com LT4 50 mcg/dia é indicado. Se as condições não forem plenas, a repetição da dosagem de TSH deverá ser feita apenas para os casos de maior risco. Para esses casos, o tratamento com LT4 será estabelecido quando $TSH > 4,0$ mUI/L, na dose de 1 mcg/kg/dia, ajustada, se necessário, após avaliação do valor de T4L.
- Mulheres com hipotireoidismo prévio devem ter ajuste de dose de LT4 de modo a atingirem $TSH < 2,5$ mUI/L na concepção. Tão logo engravidem, necessitam de incremento de 30% de LT4 o mais precocemente possível. Na prática, devem dobrar a dose usual em dois dias da semana.
- A LT4 deve ser administrada de 30 a 60 minutos antes do café da manhã ou três horas ou mais após a última refeição. Deve-se evitar a ingesta concomitante com sulfato ferroso, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio e sucralfato.
- O alvo da terapêutica com LT4 durante a gestação é a obtenção de valor de $TSH < 2,5$ mUI/L. Iniciada a terapia, o controle deve ser mensal até se atingir a meta referida.
- No puerpério, as mulheres com doença prévia devem retomar a dose pré-concepcional. Os casos de diagnóstico na gestação em uso de $LT4 \leq 50$ mcg/dia podem ter a medicação suspensa. Os demais devem reduzir em 25% a 50% a dose vigente e repetir o TSH em seis semanas. Casos com positividade para ATPO têm risco aumentado de desenvolvimento de tireoidite pós-parto e devem ter o desescalamento da dose de LT4 conforme exposto.

CONTEXTO CLÍNICO

Na gestação existe aumento do estímulo ao eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, por diferentes mecanismos:⁽¹⁾

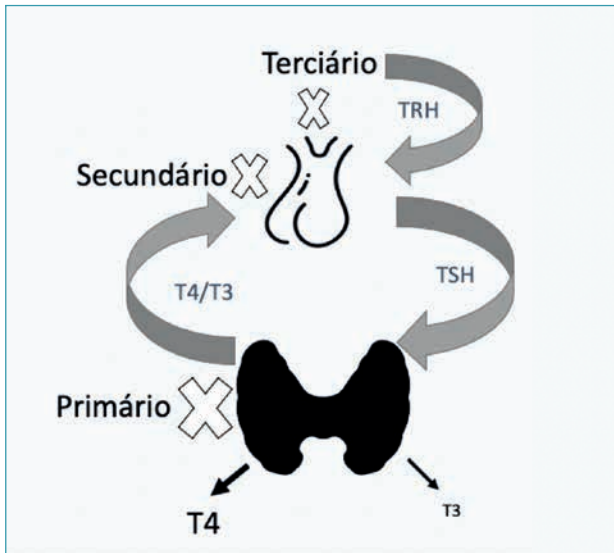
- Aumento na concentração sérica de estrógenos, que se acompanha de aumento da globulina ligadora de hormônios tireoidianos (TBG) e consequente redução das frações livres dos HTs;
- Maior depuração de iodo;
- Maior degradação dos HTs pelas desidases placentárias;
- Aumento na concentração sérica de gonadotrofina coriônica humana (hCG), que estimula o tecido tireoidiano, por reação cruzada com o receptor de TSH, podendo gerar o bócio e o hipertireoidismo transitório da gestação.

Esse estímulo ao eixo explica por que as gestantes apresentam, especialmente no primeiro trimestre, concentrações de TSH menores do que as não grávidas.

⁽¹⁾ No primeiro trimestre da gestação existem maiores demandas metabólicas e, em razão das alterações no estímulo da glândula, trata-se de um período crítico para a ocorrência das disfunções tireoidianas. Todas as mudanças descritas na fisiologia do eixo hipotálamo-

mo-hipófise-tireoide asseguram a oferta de HTs para o feto, especialmente no período em que a tireoide fetal ainda não é funcionalmente madura. O desenvolvimento da glândula inicia-se na oitava semana, porém somente entre a 18ª e a 20ª semana de gestação é que ela funciona plenamente, portanto, até esse momento, o feto depende totalmente da transferência placentária de HTs maternos. Vale ressaltar que esse é um período crítico para a formação do sistema nervoso do feto.⁽¹⁾ Existe um mecanismo compensatório, via *feedback*, entre tireoide, hipófise e hipotálamo que regula o funcionamento glandular. Conhecer esse mecanismo auxilia na sinalização de onde pode estar a causa de uma possível disfunção (Figura 1).

O hipotireoidismo primário é a forma mais comum de apresentação da doença e ocorre por falência na produção e/ou liberação dos hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) pela glândula tireoide.⁽²⁻⁴⁾ Quando o hipotireoidismo é central, secundário a uma falência na produção ou liberação de TSH pela hipófise, comumente existem manifestações de outros setores hipofisários. É comum o comprometimento gonadotrófico ou corticotrófico e, portanto, os pacientes habitualmente precisam repor outros hormônios antes de necessi-



TRH: hormônio liberador de tireotrofina; TSH: hormônio estimulador da tireoide; T4: tiroxina; T3: triiodotironina

Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Figura 1. Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipofise-tireoide apontando os tipos de hipotireoidismo

tarem da reposição do HT.⁽⁵⁾ Mais raramente, o hipotireoidismo central tem origem terciária, por distúrbios hipotalâmicos prejudicando a produção ou liberação do hormônio liberador de tireotrofina (TRH). Neste documento abordaremos o hipotireoidismo primário na gestação, que, assim como em não grávidas, tem como principal causa a tireoidite de Hashimoto, que é a mais prevalente entre as doenças autoimunes órgão-específicas, acometendo cerca de 12% a 13% da população.^(6,7) A tireoidite de Hashimoto apresenta-se com anticorpos antitireoidianos circulantes em cerca de 85% a 90% dos casos, sendo o mais comum o anticorpo antitireoperoxidase (ATPO).^(2,6) O hipotireoidismo primário causado pela tireoidite de Hashimoto pode se apresentar com progressiva falência tireoidiana, em que, inicialmente, pequenas elevações dos níveis séricos de TSH podem compensar leves reduções na produção de T4 e T3 pela tireoide.^(3,4) Outras causas de hipotireoidismo incluem a tireoidectomia e/ou radioiodoterapia prévias para o tratamento definitivo do hipertireoidismo. Menos comumente, o hipotireoidismo primário é causado por doenças infiltrativas glandulares (amiloidose, hemocromatose, sarcoidose), uso de drogas e deficiência grave ou excesso de iodo.⁽²⁻⁴⁾ Um ponto crítico na investigação do hipotireoidismo em gestantes refere-se ao que deve ser considerado elevação do TSH, definidor da presença do hipotireoidismo primário. Quando valores de referência locais, específicos para gestantes, não estiverem disponíveis, podem-se adotar valores de referência de outros centros que tenham sido determinados em uma

população com características semelhantes e utilizando-se a mesma metodologia de mensuração de TSH.⁽⁸⁾ De acordo com a última diretriz norte-americana, os limites superiores de normalidade para o TSH no primeiro trimestre gestacional podem ser calculados ao se reduzir 0,5 mUI/L do limite superior dos valores de referência de TSH para mulheres não gestantes,⁽⁸⁾ estratégia que foi confirmada em estudo realizado em população de gestantes na cidade do Rio de Janeiro.⁽⁹⁾ Para a maior parte dos centros, o limite superior do TSH para gestantes estará, portanto, em torno de 4,0 mUI/L, uma vez que a maioria dos kits apresenta o valor de 4,5 mUI/L como o limite superior de normalidade para não grávidas. O tratamento do hipotireoidismo primário, quando indicado, requer a reposição de LT4 com o objetivo de diminuir os níveis de TSH para valores adequados para a faixa etária e condição de saúde do paciente.⁽²⁻⁴⁾ Esses valores são diferentes para gestantes em relação a não gestantes de mesma faixa etária.^(2-4,10)

CENÁRIOS COMUNS NA PRÁTICA CLÍNICA

Ao abordar o hipotireoidismo na gravidez, temos como principais cenários o de pacientes que já apresentavam previamente o diagnóstico de hipotireoidismo e daquelas que receberam esse diagnóstico na gravidez. Para aquelas com diagnóstico prévio, as seguintes condições são possíveis:

- Em tratamento (adequado ou não) com LT4;
- Sem tratamento e descompensadas;
- Sem tratamento, porém compensadas, especialmente nos casos de HSC.

Em geral, pacientes com hipotireoidismo que engravidam, ainda que compensadas, necessitam de aumento da dose de LT4 para manter as concentrações adequadas de TSH. Com relação ao diagnóstico na gestação, podemos ter:

- HC;
- HSC;
- Eutireoidismo com ATPO positivo.

O achado laboratorial que combina níveis de TSH acima dos valores de referência considerados normais para uma determinada população com níveis circulantes normais dos HTs é denominado HSC, leve ou inicial.⁽¹⁰⁾ Considera-se HC, também denominado franco ou manifesto, quando os níveis de TSH na gestação se situam acima de 10,0 mUI/L^(11,12) ou quando os níveis de TSH se encontram > 4 mUI/L e ≤ 10,0 mUI/L e a paciente apresenta níveis de HTs abaixo dos limites inferiores dos respectivos valores de referência.⁽⁸⁾ Sabendo-se que a maior parte do hormônio produzido pela tireoide é a T4, que ela circula preferencialmente ligada à TBG e que essa última sofre interferências diretas de diferentes fatores, é adequado mensurar a T4L como forma de estimar a produção hormonal tireoidiana. A dosagem das concen-

trações de T4L é realizada para diferenciar a disfunção tireoidiana subclínica da clínica. Os obstetras e endocrinologistas devem estar familiarizados com a função e disfunções tireoidianas, pois o diagnóstico e o tratamento corretos das tireoidopatias seguramente conduzem a melhores desfechos maternos e fetais.

QUAIS SÃO AS POSSÍVEIS REPERCUSSÕES MATERNO-FETAIS DO HIPOTIREOIDISMO?

O HC tem se mostrado consistentemente associado a risco aumentado de complicações na gravidez, bem como a comprometimento do desenvolvimento neurológico do conceito.^(8,12,13) Níveis normais do HT são essenciais para a migração neuronal, a mielinização e a adequada formação do cérebro fetal.^(8,14,15) As complicações que apresentam maior associação com HC são:^(8,11,13,16)

- Aborto espontâneo de primeiro trimestre;
- Pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional;
- Descolamento prematuro de placenta;
- Alteração da vitalidade fetal;
- Prematuridade;
- Baixo peso ao nascer;
- Parto cesariano;
- Hemorragia pós-parto;
- Morbidade e mortalidade perinatal;
- Comprometimento neuropsicológico e cognitivo na criança.

Com relação ao HSC, há controvérsias quanto à sua relação causal com todas as situações acima mencionadas, porém muitos estudos apontam que mulheres com HSC também apresentam risco aumentado de:

- Pré-eclâmpsia;
- Parto prematuro;
- Descolamento prematuro de placenta;
- Síndrome do desconforto respiratório neonatal e/ou perda gestacional.^(8,11,13)

No que se refere ao desenvolvimento neurocognitivo do conceito, enfatiza-se que o HC deve ser considerado fator de risco para sua alteração, e a lógica sugere que o HSC, da mesma forma, pode causar comprometimento intelectual em espectro variável.⁽⁸⁾ No entanto, alguns estudos argumentam não haver benefício neurocognitivo associado ao tratamento do HSC na gravidez.⁽¹⁷⁾ Algumas limitações dos estudos, tais como dose fixa ou excessiva de LT4, bem como o início tardio do tratamento, devem ser consideradas. Novas pesquisas são necessárias para determinar se o início precoce do tratamento (antes de 13 semanas) traz benefícios.^(11,17)

Ressalte-se que mulheres com ATPO circulantes, mesmo com TSH dentro dos limites da normalidade,

apresentam maior risco de complicações na gravidez em relação às mulheres com anticorpos negativos.^(8,12,13)

Com relação ao momento do parto, não há evidências que suportem a resolução da gestação antes de 40 semanas para mulheres com hipotireoidismo.

EM LOCAIS COM CONDIÇÕES TÉCNICAS E FINANCEIRAS PLENAS, PARA QUAIS GESTANTES E QUANDO SOLICITAR A AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA?

Considerando as possíveis complicações do hipotireoidismo na gestação, todas as mulheres com planos de gestar, que sabidamente possuam doença tireoidiana, devem ter os níveis de TSH avaliados, preferencialmente antes da concepção. Por outro lado, no caso de mulheres sem doença tireoidiana conhecida, não há consenso sobre a melhor forma de rastreio. Apesar da escassez de evidências robustas que suportem o rastreio universal, que propõe a avaliação de função tireoidiana para todas as gestantes no primeiro trimestre, diversos autores recomendam essa estratégia, justificando que diferentes estudos mostraram a ineficácia do rastreio seletivo em diagnosticar casos de hipotireoidismo na gestação.^(18,19) Uma revisão sistemática, com metanálise, que comparou as duas estratégias mostrou que quase metade dos casos de disfunção tireoidiana deixou de ser diagnosticada quando apenas as mulheres de alto risco foram investigadas.⁽²⁰⁾ Em estudo recente realizado na cidade do Rio de Janeiro, observou-se que 41,2% das gestantes ficariam sem diagnóstico por não preencherem nenhum critério para o rastreio seletivo.⁽²¹⁾ Assim, a disfunção tireoidiana durante a gestação apresenta elevada prevalência e geralmente é assintomática ou oligossintomática. Por outro lado, a dosagem sérica do TSH, considerado o teste de escolha para o diagnóstico de disfunção tireoidiana, é teste sensível, simples, robusto, de baixo custo e amplamente disponível, além de não oferecer riscos à paciente, quando aplicado. Além disso, o tratamento do hipotireoidismo, a LT4, é medicamento eficaz, barato, disponível e seguro.^(8,22) Não existem dúvidas quanto aos benefícios do tratamento do HC na gestação. O único ponto que ainda carece de evidências para a inclusão completa do TSH nos critérios estabelecedores de um teste de rastreio, pelas recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), refere-se à ausência de benefícios reportados do tratamento do HSC na gestação.⁽²²⁾ Considerando essas premissas, o presente grupo ponderou que, se houver condições financeiras e técnicas plenas, deve-se realizar a avaliação de função tireoidiana de forma universal na gestação, o mais precocemente possível, no início do pré-natal.

Quadro 1. Critérios de risco para disfunção tireoidiana durante a gestação, de acordo com a Associação Americana de Tireoide

- *História de irradiação de cabeça/pescoço
- *Cirurgia tireoidiana ou radioiodoterapia prévias
- *Diabetes mellitus tipo 1 ou outra doença autoimune
- *Autoimunidade tireoidiana previamente conhecida ou presença de bócio
- *História de hipo/hipertireoidismo
- Sinais/sintomas de disfunção tireoidiana
- Obesidade mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg m}^2$)
- História de perda fetal, parto prematuro ou infertilidade
- Uso de amiodarona ou lítio, ou administração recente de contraste iodado
- História familiar de doença tireoidiana autoimune ou disfunção tireoidiana
- Residente em área com insuficiência moderada a severa de iodo
- Idade > 30 anos
- ≥ 2 gestações

IMC: índice de massa corpórea.

Fonte: Adaptado de Alexander et al.⁽⁸⁾

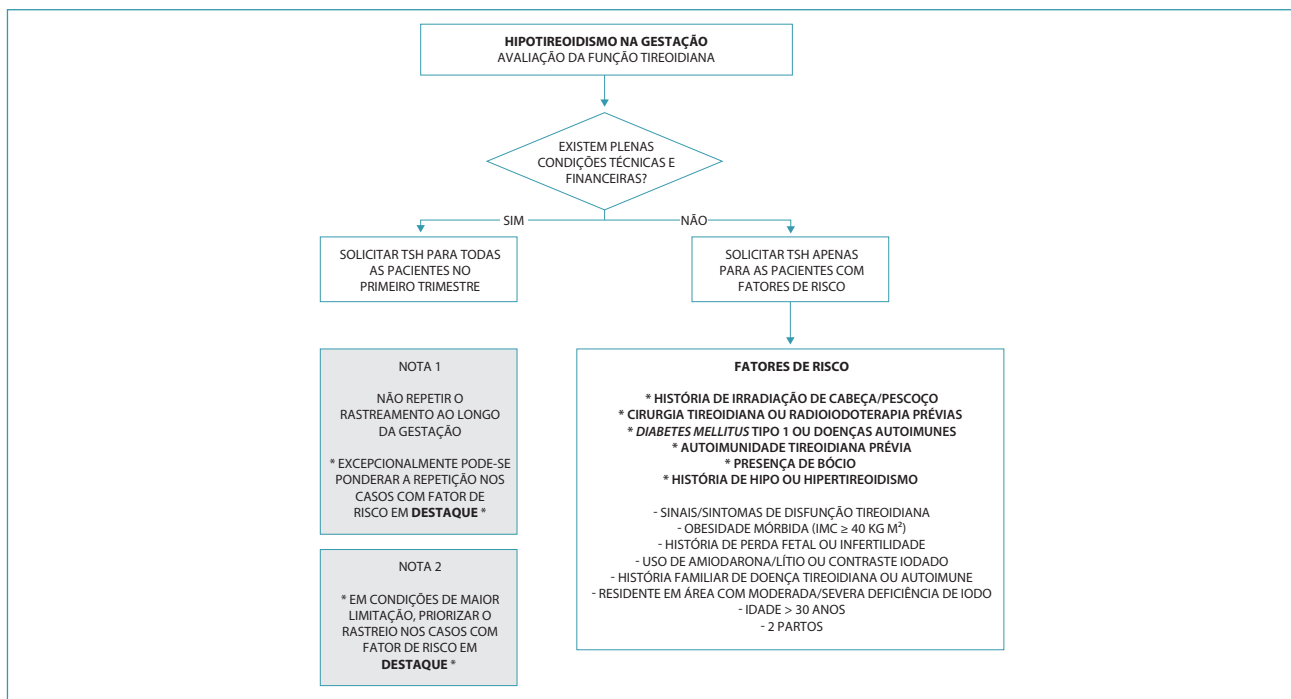
EM LOCAIS ONDE NÃO HÁ CONDIÇÕES FINANCEIRAS E TÉCNICAS PLENAS, PARA QUAIS GESTANTES E QUANDO SOLICITAR A AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA?

Quando existem limitações técnicas e/ou financeiras, devem-se utilizar critérios para selecionar aquelas que

apresentam maior risco para o desenvolvimento do hipotireoidismo na gestação. A avaliação da função tireoidiana deve ser realizada o mais precocemente possível, de preferência no início do primeiro trimestre gestacional. De acordo com a última recomendação da Associação Americana de Tireoide (ATA), o médico deve identificar as pacientes sob maior risco de desenvolver disfunção da tireoide conforme os critérios apresentados no quadro 1. Nesses casos selecionados, estará recomendada a dosagem do TSH antes da concepção ou na primeira visita ao pré-natal.⁽⁸⁾ Considerando-se que alguns fatores, sobretudo a idade > 30 anos e ≥ 2 gestações, aumentam significativamente o número de gestantes eleitas para o rastreamento, em situações de condições econômicas e técnicas ainda mais limitadas, esse grupo sugere que a avaliação da função tireoidiana seja priorizada para mulheres com os seguintes fatores de risco:

- História de irradiação de cabeça/pescoço;
- Cirurgia tireoidiana ou radioiodoterapia prévias;
- Diabetes mellitus tipo 1 ou outra doença autoimune;
- Autoimunidade tireoidiana previamente conhecida ou presença de bócio;
- História de hipo ou hipertireoidismo prévios.

É importante ressaltar que, diante de sintomas como fadiga, constipação, anemia e ganho de peso, além do previsto na gestação, se deve considerar a possibilidade de avaliação da função tireoidiana (Figura 2).



TSH: hormônio estimulador da tireoide; IMC: índice de massa corpórea.

Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Figura 2. Hipotireoidismo: avaliação da função tireoidiana

COMO AVALIAR LABORATORIALMENTE O HIPOTIREOIDISMO?

A dosagem do TSH é considerada o teste de escolha para rastreio de disfunção tireoidiana (Quadro 2). Sabe-se que na gestação ocorre redução fisiológica dos níveis de TSH, portanto elevações desses níveis são altamente sensíveis e sugestivas de disfunção. Deve-se, preferencialmente, levar em consideração os valores de referência trimestre-específico fornecidos pelo laboratório, para a população gestante local. Esse grupo sugere, entretanto, que, na ausência de referências validadas em populações locais, se considere como valor normal o nível de TSH $\leq 4,0$ mUI/L. Quando os níveis de TSH estiverem em concentrações acima de 10,0 mUI/L, o diagnóstico de HC estará firmado e a paciente deverá ser imediatamente tratada com LT4, independentemente dos níveis de T4L. Assim, não há necessidade da dosagem de T4L nem de ATPO para nortear a conduta. Caso os valores de TSH estejam $> 4,0$ mUI/L e $\leq 10,0$ mUI/L, deve-se solicitar T4L, havendo duas possibilidades:

- HSC: quando os níveis de T4L estiverem normais;
- HC: quando os níveis de T4L estiverem abaixo do limite inferior da referência do laboratório.

Portanto, o ideal é ter acesso imediato aos níveis de T4L para a determinação da conduta, pois seu valor é definidor da condição subclínica ou clínica do hipotireoidismo.^(8,12,13) Mas, se não houver essa acessibilidade, este grupo sugere o início imediato do tratamento com LT4.

- Com valores de TSH $> 4,0$ mUI/L e $\leq 10,0$ mUI/L, com T4L normal, este grupo entende que não há necessidade de solicitar ATPO. As evidências quanto aos benefícios obtidos com o tratamento do HSC quando não há ATPO circulante são fracas, mas esses estudos apresentam limitações metodológicas e a reposição adequada de LT4 apresenta baixo custo e poucos riscos. Desse modo, este grupo considera que nessas pacientes o tratamento pode ser indicado.
- Caso os valores de TSH estejam $> 2,5$ mUI/L e ≤ 4 mUI/L, deve-se dosar o ATPO. Isso porque, quando combinado com ATPO positivo (valores acima do limite superior de normalidade da referência), este grupo indica o início do tratamento o mais precoce possível, de preferência no início do primeiro trimestre. Essas pacientes apresentam maior risco de elevação do TSH. Estudos apontam o papel relevante da autoimunidade na ocorrência de desfechos adversos materno-fetais.

No entanto, em condições em que não haja disponibilidade para a dosagem do ATPO, a recomendação, para o intervalo de TSH $> 2,5$ mUI/L e ≤ 4 mUI/L, é a seguinte:

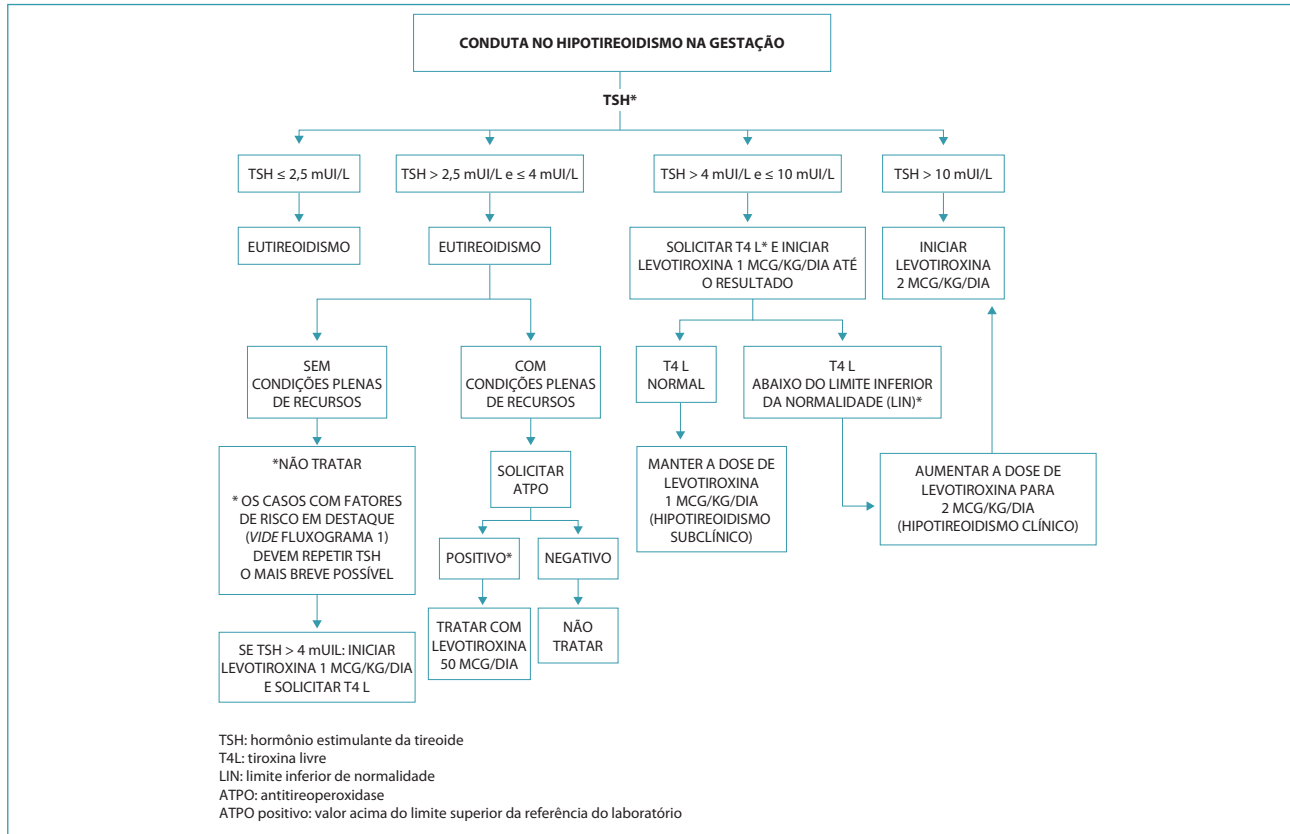
- Não se deve tratar;
- Pacientes que apresentarem os fatores de risco de maior relevância devem ter a repetição da dosagem de TSH o mais breve possível;

Quadro 2. Avaliação laboratorial na investigação do hipotireoidismo na gestação

	TSH	T4L	Diagnóstico	ATPO
HIPOTIREOIDISMO DIAGNOSTICADO PREVIAMENTE À GESTAÇÃO	$\leq 2,5$ mUI/L	Não solicitar (Resultado não modificará a conduta)	Hipotireoidismo adequadamente tratado na gestação	Não solicitar (Resultado não modificará a conduta)
	$> 2,5$ mUI/L		Hipotireoidismo não adequadamente tratado na gestação	
DIAGNÓSTICO NA GESTAÇÃO	$> 10,0$ mUI/L	Não solicitar (Resultado não modificará a conduta)	Hipotireoidismo clínico	Não solicitar (Resultado não modificará a conduta)
	$> 4,0$ e $\leq 10,0$ mUI/L	Dentro dos valores de referência informados pelo laboratório	Hipotireoidismo subclínico	Não solicitar (Conduta proposta no HSC independe do ATPO)
	$> 4,0$ e $\leq 10,0$ mUI/L	Abaixo do limite inferior da referência informado pelo laboratório	Hipotireoidismo clínico	Não solicitar (Resultado não modificará a conduta)
	$> 2,5$ até $\leq 4,0$ mUI/L	Dentro dos valores de referência informados pelo laboratório	Eutireoidismo	Caso ATPO+ (acima do limite superior da referência informado pelo laboratório), considerar tratamento
	$\leq 2,5$	Não solicitar (Resultado não modificará a conduta)	Eutireoidismo	Não solicitar (Resultado não modificará a conduta proposta para o 1º trimestre na maioria das pacientes)

TSH: hormônio estimulador da tireoide; T4L: tiroxina livre; ATPO: anticorpo antitireoperoxidase; HSC: hipotireoidismo subclínico.

Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).



Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Figura 3. Hipotireoidismo: conduta na gestação

- Se identificado valor de TSH > 4 mUI/L, deve-se iniciar o tratamento com LT4 1 mcg/kg/dia e ajuste, se necessário, após a avaliação do T4L.

SE, NO RASTREIO, O TSH ESTIVER NORMAL, DEVE-SE REPETIR O EXAME NO EVOLUIR DA GESTAÇÃO?

Não há necessidade de repetir a avaliação da função tireoidiana ao longo da gestação. Ela deve ser realizada no início do pré-natal, preferencialmente no primeiro trimestre. Se as concentrações de TSH estiverem ≤ 2,5 mUI/L ou > 2,5 e ≤ 4 mUI/L com ATPO negativo, consideramos que a paciente se apresenta em eutireoidismo. Somente será repetida a dosagem diante de qualquer suspeita clínica de disfunção tireoidiana ou, excepcionalmente, na presença de fatores de risco de maior relevância.

COMO CALCULAR A DOSE DE LT4 PARA INICIAR O TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO?

Estudos recentes mostraram que o momento da introdução do HT pode desempenhar papel importante na eficácia da intervenção, e o tratamento no primeiro trimestre mostrou eficácia na redução geral na taxa de

complicações na gravidez e na taxa de partos prematuros.⁽²³⁻²⁵⁾ Mulheres grávidas com hipotireoidismo devem ser tratadas com LT4, começando com doses de 1 a 2 mcg/kg por dia. Como o objetivo é atingir o eutireoidismo o mais rapidamente possível, o ideal é não utilizar a estratégia de escalonar a dose do hormônio, e sim entrar com dose plena de imediato. De maneira prática, recomendamos o seguinte esquema (Figura 3):⁽¹³⁾

- TSH > 10 mUI/L: 2 mcg/kg/dia;
- TSH > 4 mUI/L e ≤ 10 mUI/L, com T4L abaixo do limite inferior da referência do laboratório: 2 mcg/kg/dia;
- TSH > 4 mUI/L e ≤ 10 mUI/L, com T4L dentro do limite de normalidade: 1 mcg/kg/dia;
- TSH > 2,5 e ≤ 4 mUI/L, com ATPO positivo: 50 mcg/dia.

(8,13)

EM QUAL TIPO DE PRÉ-NATAL A GESTANTE COM HIPOTIREOIDISMO DEVE SER ACOMPANHADA?

As pacientes com hipotireoidismo prévio à gestação e as que apresentam diagnóstico de HC na triagem gestacional devem ser acompanhadas em pré-natal de alto risco (preferentemente em conjunto com endocri-

nologista). Para essas pacientes, a recomendação é de alta vigilância.⁽⁸⁾ Ademais, para pacientes portadoras de fatores de risco de maior relevância para descompensação do metabolismo tireoidiano durante a gestação, sugere-se que se proceda da mesma forma. Tais fatores são os seguintes:

- Irradiação prévia de cabeça e pescoço;
- Antecedente de cirurgia tireoidiana e/ou radioiodoterapia;
- *Diabetes mellitus* tipo 1 e outras doenças autoimunes;
- Autoimunidade (ATPO positivo) identificada previamente à gestação ou presença de bôcio;
- História prévia de hipo ou hipertireoidismo.

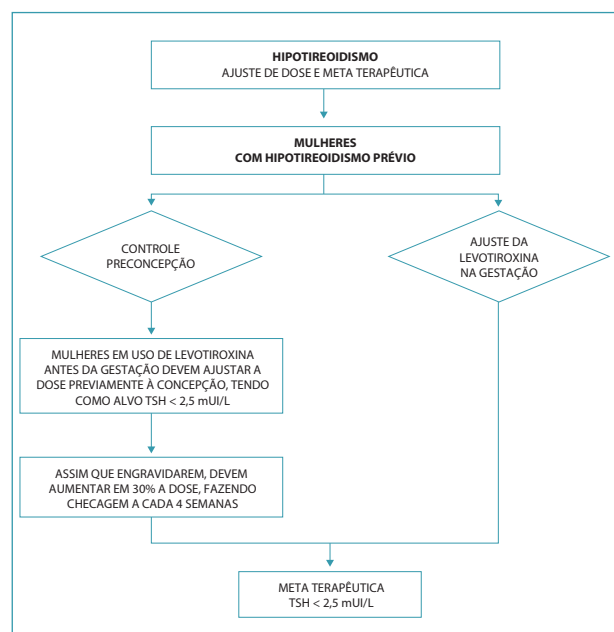
Nesse acompanhamento diferenciado, é recomendada interação contínua entre obstetra e endocrinologista, com dosagens laboratoriais seriadas, para a obtenção de controle metabólico adequado e precoce.

Os casos de HSC sem fatores de risco maiores devem ser acompanhados na Atenção Primária, em pré-natal de risco habitual.

COMO REALIZAR O AJUSTE DE DOSE PARA MULHERES COM HIPOTIREOIDISMO QUE PLANEJAM ENGRAVIDAR OU QUE ESTÃO NA FASE INICIAL DA GESTAÇÃO?

Diferentes pontos de corte para TSH têm sido defendidos como alvo para a concepção, variando de < 1,2 mUI/L a < 2,5 mUI/L. Já foi verificado que apenas 17% das mulheres com TSH < 1,2 mUI/L tiveram que aumentar a dose de LT4 durante a gravidez. Mas, do ponto de vista prático, até o momento, tem sido recomendado que as mulheres com hipotireoidismo em tratamento otimizem a dose na concepção, tendo como meta obter TSH < 2,5 mUI/L (Figura 4).^(8,26) A gravidez está associada a uma necessidade crescente de HT em aproximadamente um terço das mulheres que já estão em tratamento.^(26,27) Acredita-se que essa demanda aumentada esteja relacionada à maior produção de estrogênio.⁽²⁸⁾ Estudos clínicos confirmaram que o aumento da necessidade de LT4 exógena ocorre já na 4^a-6^a semana de gravidez.^(26,27) Essa necessidade vai aumentando gradualmente ao longo da 16^a-20^a semana de gravidez e se estabiliza a partir de então até o momento do parto. Por essa razão, a maioria das gestantes precisa receber maior dose de LT4 exógena durante a gestação.⁽²⁹⁾ Ressalte-se a importância de corrigir as doses logo no início da gravidez. O acréscimo na dose de LT4 varia conforme alguns fatores:

- Etiologia subjacente do hipotireoidismo: pacientes sem tecido tireoidiano funcional (após radioablação ou tireoidectomia total) apresentam maior necessidade de incremento de dose,



TSH: hormônio estimulador da tireoide.

Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Figura 4. Hipotireoidismo: ajuste de dose e meta terapêutica

em comparação com pacientes com doença autoimune da tireoide;⁽²⁷⁾

- O nível pré-concepcional de TSH: valores preconcepção mais baixos de TSH podem levar a elevações menores de TSH durante o primeiro trimestre;^(26,30)
- A variação nos níveis de estrogênio materno durante a gravidez se correlaciona com variações nas necessidades gestacionais de LT4;⁽²⁷⁾
- Após a confirmação da gestação, o ajuste de LT4 deve ser feito o mais rápido possível, sem necessidade de aumento gradual. A recomendação é de incremento de cerca de 30% da dose. Na prática, isso é obtido dobrando-se a dose habitual em dois dias da semana. A dose rotineira é mantida nos demais dias. Isso pode efetivamente imitar a fisiologia gestacional e, portanto, prevenir o hipotireoidismo materno durante o primeiro trimestre.

APÓS INICIADO O TRATAMENTO, QUAL A META A SER ALCANÇADA? COM QUE FREQUÊNCIA SOLICITAR EXAMES?

O alvo do tratamento é atingir TSH na metade inferior do intervalo de referência específico do trimestre gestacional. Quando esse valor de referência não estiver disponível, é razoável ter como alvo as concentrações maternas de TSH abaixo de 2,5 mUI/L (Figura 4). O nível

de TSH deve ser avaliado a cada quatro semanas durante o ajuste de dose.^(8,13,31)

QUAIS DEVEM SER AS ORIENTAÇÕES NA PRESCRIÇÃO DA LT4?

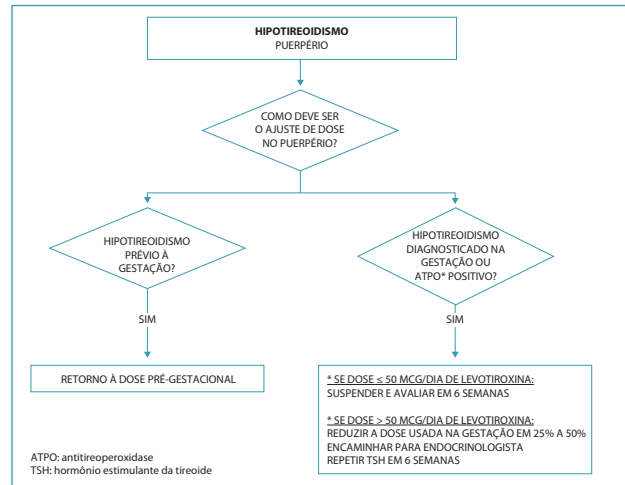
As preparações contendo T3 devem ser evitadas na gravidez, pois elevam os níveis de T3, em comparação com os de T4, gerando níveis suprafisiológicos de T3 materno e baixos níveis de T4; o T4 materno é fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso central do feto.⁽⁸⁾ A administração concomitante de LT4 e alimentos pode prejudicar a absorção do hormônio, por isso é recomendado que a LT4 seja administrada de 30 a 60 minutos antes do café da manhã ou na hora de dormir (três ou mais horas após a refeição da noite) para absorção ideal e consistente. Além disso, é recomendado que a ingestão de LT4 seja separada da de outros medicamentos e suplementos potencialmente interferentes (por exemplo: sulfato ferroso, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio e sucralfato).⁽³²⁾ As trocas entre marcas comerciais de LT4 podem resultar em variações na dose administrada e devem ser evitadas.^(32,33)

COMO DEVE SER O AJUSTE DE DOSE NO PÓS-PARTO?

Após o parto, a dose materna de LT4 deve ser ajustada para a dose utilizada antes da gestação, e o TSH sérico deve ser avaliado após seis semanas (Figura 5). Algumas pacientes com tireoidite de Hashimoto que precisaram de aumento na dose do HT durante a gestação podem continuar com a necessidade de dose adicional no puerpério, caso ocorra exacerbação da disfunção tireoidiana autoimune pós-parto. Por outro lado, em algumas mulheres com doença autoimune da tireoide, nas quais a LT4 foi iniciada durante a gravidez, pode não existir a necessidade de LT4 após o parto, especialmente quando a dose é ≤ 50 mcg/d. Caso a LT4 seja descontinuada, o TSH sérico deve ser reavaliado em aproximadamente seis semanas.⁽³⁴⁾ Quando a dose usada for superior a 50 mcg/d, a redução em 25% a 50%, com posterior avaliação laboratorial, é recomendada.⁽³⁵⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O rastreo, diagnóstico e manejo adequados do hipotireoidismo na gestação são de fundamental importância, sobretudo pelos riscos ao desenvolvimento neurocognitivo do conceito e pelas complicações obstétricas que a condução inadequada acarreta. Um dos grandes desafios é a identificação precoce, idealmente no início do primeiro trimestre, permitindo a instauração da terapêutica na fase em que as estruturas neuronais do conceito estão em desenvolvimento. Dessa forma, a janela de oportunidade para reais benefícios neurocognitivos para a prole é atingida. Os HTs são fundamentais para a adequada mielinização e migração neuronal. Apenas



Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Figura 5. Hipotireoidismo: puerpério

após a 20ª semana de gestação a tireoide fetal está funcionalmente madura; até então, o conceito depende da transferência dos HTs maternos. Ademais, complicações obstétricas, sobretudo ligadas a abortamento de primeiro trimestre, pré-eclâmpsia, descolamento de placenta e prematuridade, têm maior risco de ocorrência, principalmente quando o HC não é tratado. O exame laboratorial que norteia o diagnóstico do hipotireoidismo é o TSH. As limitações metodológicas para o assertivo estabelecimento de valores de referência de TSH, representativos da população local, são muitas. Portanto, as recomendações atuais deliberam que, diante desse cenário, o valor de normalidade adotado na gestação para o TSH seja $\leq 4,0$ mUI/L. O rastreo universal é preconizado, desde que presentes condições técnicas e financeiras plenas, devendo ser realizado o mais precocemente possível. Em condições adversas, o rastreo fica reservado para os casos com critérios de maior risco para a descompensação da função tireoidiana na gestação. Um importante grupo de risco diz respeito a mulheres previamente tireoidectomizadas ou submetidas à radioiodoterapia para tratamento de hipertireoidismo e que já estão em terapia com LT4. Outros fatores de maior criticidade são: o *diabetes mellitus* tipo 1 ou outras doenças autoimunes, a presença de bócio, o histórico de hipo ou hipertireoidismo prévio ou, ainda, a presença de autoimunidade. A dosagem de T4L auxilia na elucidação do contexto clínico ou subclínico do hipotireoidismo. O papel da autoimunidade – positividade principalmente para o ATPO – é muito estudado atualmente. Mulheres nessa condição, mesmo em eutireoidismo, apresentam risco aumentado para desfechos materno-fetais adversos. Ainda há controvérsias na literatura sobre os reais benefícios do tratamento do HSC na gestação. Porém, as evidências direcionam para um relevante papel da

autoimunidade na ocorrência de potenciais complicações na gestação e comprometimento neurocognitivo da prole. Ademais, o risco de ocorrência da tireoidite pós-parto é maior quando presente essa condição autoimune. Com relação ao momento pré-concepcional, mulheres sabidamente hipotireóideas, sobretudo as com ATPO positivo, devem ser orientadas para ajuste prévio da terapia com LT4, a fim de adentrarem o ciclo gravídico-puerperal em condições compensadas. O desescalamento de LT4 no puerpério deve ser criterioso e adequadamente monitorizado. É droga de uso liberado na amamentação. Os desafios para o enfrentamento a essa patologia passam, sobretudo, pelo excessivo diagnóstico, pautado em valores laboratoriais equivocados, que direcionam tratamentos errôneos e rotulam risco gestacional inexistente. Em outro extremo, condições importantes de disfunção tireoidiana merecem adequada atenção e direcionamento a serviço de pré-natal de alto risco, recebendo tratativas precoces e assertivas que evitam graves complicações materno-fetais.

REFERÊNCIAS

- Korevaar TI, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):610-22. doi: 10.1038/nrendo.2017.93
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-35. doi: 10.1089/thy.2012.0205
- Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):203-21. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.005
- McDermott MT. Hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):ITC1-16. doi: 10.7326/AITC202007070
- Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3888-921. doi: 10.1210/jc.2016-2118
- Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.007
- Sichieri R, Baima J, Marante T, Vasconcellos MT, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):803-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02816.x
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017; 27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457
- Morais NS, Assis AS, Corcino CM, Saraiva DA, Barbara T, Ventura CD, et al. Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):386-91. doi: 10.20945/2359-3997000000064
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597
- Thyroid disease in pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e261-74. doi: 10.1097/AOG.0000000000003893
- Ross DS. Hypothyroidism during pregnancy: clinical manifestations, diagnosis, and treatment [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hypothyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>
- Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(9):CD011263. doi: 10.1002/14651858.CD011263.pub2
- Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, Berbel P. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*. 2004;145(9):4037-47. doi: 10.1210/en.2004-0274
- Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-8. doi: 10.1089/105072502753451986
- Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012;366(6):493-501. doi: 10.1056/NEJMoa1106104
- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):203-7. doi: 10.1210/jc.2006-1748
- Chang DL, Pearce EN. Screening for maternal thyroid dysfunction in pregnancy: a review of the clinical evidence and current guidelines. *J Thyroid Res*. 2013;2013:851326. doi: 10.1155/2013/851326
- Jouyandeh Z, Hasani-Ranjbar S, Qorbani M, Larijani B. Universal screening versus selective case-based screening for thyroid disorders in pregnancy. *Endocrine*. 2015;48(1):116-23. doi: 10.1007/s12020-014-0385-9
- Barbara TM, Morais NS, Saraiva DA, Corcino CM, Schtscherbyna A, Moreira KL, et al. Selective case finding versus universal screening for detecting hypothyroidism in the first trimester of pregnancy: a comparative evaluation of a group of pregnant women from Rio de Janeiro. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(2):159-64. doi: 10.20945/2359-3997000000209
- Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281-393. Spanish.
- Dong AC, Stephenson MD, Stagnaro-Green AS. The need for dynamic clinical guidelines: a systematic review of new research published after release of the 2017 ATA Guidelines on thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:193. doi: 10.3389/fendo.2020.00193
- Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooee S, Rahmati M, et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(3):926-35. doi: 10.1210/jc.2017-01850
- Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med*. 2017;376(9):815-25. doi: 10.1056/NEJMoa1606205
- Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinshtein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid*. 2010;20(10):1175-8. doi: 10.1089/thy.2009.0457

27. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004;351(3):241-9. doi: 10.1056/NEJMoa040079
28. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1743-9. doi: 10.1056/NEJM200106073442302
29. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1990;323(2):91-6. doi: 10.1056/NEJM199007123230204
30. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid.* 2009;19(3):269-75. doi: 10.1089/thy.2008.0413
31. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3234-41. doi: 10.1210/jc.2010-0013
32. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by The American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028
33. Mayor GH, Orlando T, Kurtz NM. Limitations of levothyroxine bioequivalence evaluation: analysis of an attempted study. *Am J Ther.* 1995;2(6):417-32.
34. Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2010;20(8):901-8. doi: 10.1089/thy.2009.0391
35. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. Williams textbook of endocrinology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

Como citar:

Solha ST, Mattar R, Teixeira PF, Chiamolera MI, Maganha CA, Zaconeta AC, et al. Rastreo, diagnóstico e manejo do hipotireoidismo na gestação. *Femina.* 2022;50(10):607-17.

*Este artigo é a versão em língua portuguesa do trabalho "Screening, diagnosis and management of hypothyroidism in pregnancy", publicado na *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(10):1011-21.

Sara Toassa Gomes Solha

Policlínica Municipal, Sorocaba, SP, Brasil.

Rosiane Mattar

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

Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

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

Maria Izabel Chiamolera

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

Carlos Alberto Maganha

Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos, São José dos Campos, SP, Brasil.

Alberto Carlos Moreno Zaconeta

Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Renato Teixeira Souza

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Presidente:

Rosiane Mattar

Vice-presidente:

Alberto Carlos Moreno Zaconeta

Secretária:

Mylene Martins Lavado

Membros:

Arlley Cleverson Belo da Silva
Carlos Alberto Maganha
Elton Carlos Ferreira
Felipe Favorette Campanharo
Fernanda Santos Grossi
Inessa Beraldo de Andrade Bonomi
Janete Vettorazzi
Maria Rita de Figueiredo Lemos Bortolotto
Renato Teixeira Souza
Sara Toassa Gomes Solha
Vera Therezinha Medeiros Borges

Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Presidente:

Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira (RJ)

Vice-presidente:

Danilo Glauco Pereira Villagelin Neto (SP)

Diretores:

Rafael Selbach Scheffel (RS)
Cléo Otaviano Mesa Júnior (PR)
Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto (SP)
Maria Izabel Chiamolera (SP)
Helton Estrela Ramos (BA)

Implicações físicas e psicológicas da episiotomia no puerpério

Physical and psychological implications of episiotomy in the puerperium

Beatriz Ruiz de Moraes¹, Tania Di Giacomo do Lago¹

Descritores

Episiotomia; Puerpério; Tomada de decisão; Dor; Sexualidade

Keywords

Episiotomy; Puerperium; Decision-making; Pain; Sexuality

Submetido:

22/07/2021

Aceito:

22/09/2022

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Tania Di Giacomo do Lago
Rua Jaguaribe, 155, Vila Buarque,
01224-001, São Paulo, SP, Brasil
tania_di@uol.com.br

Como citar:

Moraes BR, Lago TG. Implicações físicas e psicológicas da episiotomia no puerpério. Femina. 2022;50(10):618-23.

RESUMO

A episiotomia é um procedimento cuja aplicação rotineira ou seletiva vem sendo discutida desde a publicação do *Manual de Boas Práticas de Atenção ao Parto e Nascimento* pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1996. Esta revisão de bibliografia procurou, então, investigar as informações disponíveis até o momento sobre as implicações físicas e emocionais da episiotomia no puerpério, levando em consideração o nível de conhecimento das puérperas sobre o procedimento, a dor, as limitações físicas percebidas e as repercussões na sexualidade da mulher nesse período. A análise dos dados apontou para a exclusão da mulher na tomada de decisões de seu trabalho de parto e para o impacto negativo na autoestima e na sexualidade, trazendo, também, limitações físicas ausentes nos casos de laceração. A comparação do nível de dor entre mulheres com episiotomias e lacerações foi inconclusivo, sugerindo a necessidade de maiores estudos.

ABSTRACT

Episiotomy is a procedure which's routine or selective application has been discussed since the publication of the Good Practices for Attention to Childbirth and Birth Manual by World Health Organization (WHO) in 1996. This bibliography review aims to investigate the available information regarding the physical and emotional aspects of episiotomy's healing in the puerperium. Women's level of knowledge about the subject, pain, perceived physical limitations and the impact on sexuality during this period were the main points taken into consideration. Results pointed to the exclusion of women in the decision-making process of their labors and to a negative impact on self-esteem and sexuality, also inflicting physical limitations that were absent in cases of laceration. The comparison of pain level between women with episiotomies and lacerations was inconclusive, suggesting the need for further studies.

INTRODUÇÃO

Inicialmente proposta por Ould em 1742, o uso rotineiro da episiotomia foi defendido por Stahl em 1895, pois conduziria a melhor restauração do que lacerações perineais espontâneas.^(1,2) A manutenção do uso rotineiro da incisão tem sido justificada por reduzir lacerações e preservar a musculatura perineal e a função sexual feminina, além da redução de incontinências após o parto.⁽³⁾ No Brasil, a taxa de partos vaginais com episiotomia foi de 53,5% em 2012, embora essa possa alcançar 75% em estudos regionais.⁽⁴⁻⁶⁾

Desde 1996, no entanto, com a publicação do *Manual de Boas Práticas de Atenção ao Parto e Nascimento* pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os benefícios da indicação rotineira desse procedimento vêm sendo questionados e os argumentos que defendem sua aplicação estritamente seletiva parecem sobrepujá-los.⁽⁷⁾ Atualmente, a OMS estima que no máximo

15% dos partos vaginais necessitem de episiotomia.⁽⁸⁾ Nesse sentido, as Diretrizes Nacionais de Assistência ao Parto Normal contraindicam a prática rotineira da episiotomia.⁽⁹⁾

Na problematização da episiotomia, destaca-se o fato de que, embora seja um dos procedimentos cirúrgicos mais comuns praticados no corpo de uma mulher saudável, é o único executado sem consentimento prévio, sem a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e sem explicação à gestante de suas indicações, riscos e benefícios, ainda que a necessidade de tal informação esteja estabelecida pelas Diretrizes Nacionais de Assistência ao Parto Normal.⁽⁸⁻¹²⁾ Ao excluir a gestante dos processos de decisão antes e no momento do parto, reforça-se a desapropriação do corpo feminino, transferindo ao médico o poder de definir o que sucederá com a paciente.

Há também controvérsias sobre suas implicações para a sexualidade da mulher após o parto e para a amamentação, já que a dor ao sentar decorrente do procedimento pode dificultar o aleitamento.⁽⁶⁾

Considerando a importância do tema, é objetivo deste artigo identificar aquilo que se sabe até o momento sobre as implicações físicas e emocionais da episiotomia no puerpério para as mulheres.

MÉTODOS

Uma revisão da literatura, a partir das plataformas PubMed, Lilacs e SciELO, foi realizada. Na primeira plataforma, foram utilizadas as palavras-chave *episiotomy*, *women recovery* e *puerperium* em uma primeira busca, resultando em 12 artigos, dos quais apenas 1 foi selecionado; em um segundo momento, apenas as palavras-chave *episiotomy* e *women recovery* foram utilizadas, resultando em 29 artigos e selecionando-se apenas 2. Na base de dados Lilacs, tanto a busca por *episiotomy*, *women recovery* e *puerperium* quanto por *episiotomy* e *womens recovery* não surtiram resultados, no entanto, direcionando a busca para as palavras-chave *episiotomy* e *puerperium*, foram encontrados 16 artigos, dos quais 2 se enquadravam no tema da pesquisa. Na última plataforma explorada, foram utilizadas na busca as palavras-chave *episiotomy* e *puerperium* em uma primeira pesquisa, da qual resultaram apenas 6 artigos, e, em uma segunda pesquisa apenas com a palavra-chave *episiotomy*, foram obtidos 143 artigos. Dessas últimas, foram selecionados, respectivamente, 2 e 15 artigos (Tabela 1). Em nenhuma das buscas foram aplicados quaisquer filtros, nem mesmo o período de publicação.

Ao final desse processo, 22 artigos foram selecionados, mas, ao excluir artigos duplicados, restaram 17. A esses, somaram-se 5 cujas referências foram encontradas nos primeiros. Todos os estudos são observacionais, sendo 6 descritivos longitudinais, 7 descritivos transversais, 1 analítico longitudinal, 1 analítico transversal e 6 qualitativos (Tabela 2).

Tabela 1. Método de pesquisa

Plataforma	Palavras-chave	Artigos resultantes	Artigos selecionados
PubMed	episiotomy, womens recovery, puerperium	12	1
	episiotomy, womens recovery	29	2
Lilacs	episiotomy, puerperium	16	2
SciELO	episiotomy, puerperium	6	2
	episiotomy	143	15
Total		195	22

Tabela 2. Desenhos dos estudos selecionados

Desenho do estudo	Total
Observacional descritivo longitudinal	6
Observacional descritivo transversal	7
Observacional analítico longitudinal	1
Observacional analítico transversal	1
Qualitativos	6

SÍNTESE DOS RESULTADOS

As principais informações encontradas podem ser classificadas em: Conhecimento sobre a episiotomia, Dor e limitações físicas e Repercussão sexual.

CONHECIMENTO SOBRE A EPISIOTOMIA

Nem todas as mulheres no Brasil possuem acesso a um pré-natal completo, e, mesmo aquelas que o fazem, muitas vezes não são informadas sobre a possibilidade, os riscos e os benefícios da episiotomia, podendo ser comunicadas sobre o procedimento apenas no momento de sua realização ou após a episiorrafia.

Figueiredo *et al.*,⁽⁵⁾ entrevistando 11 puérperas adolescentes internadas em um hospital municipal na região metropolitana de São Paulo, notaram que a maioria já havia escutado pelo menos uma vez sobre a possibilidade da realização do procedimento durante o parto, mas isso não significou conhecimento. Nenhuma das puérperas soube dizer qual era sua finalidade e em nenhum dos casos a informação partiu de um profissional de saúde. O consentimento não foi requisitado a nenhuma. Algumas puérperas foram informadas no momento da realização, outras o foram apenas na episiorrafia, e algumas sequer foram informadas.⁽⁵⁾ As percepções dessas adolescentes variaram desde aquelas que consideraram

a aplicação do procedimento como adequada (acreditando ser um meio de abreviação do parto e alívio da dor), passando por mulheres que se mostraram descontentes com o corte e o tratamento recebido, por aquelas que julgaram acreditar na capacidade decisória médica sobre a necessidade da episiotomia e por uma, inclusive, que referiu não possuir qualquer opinião sobre sua percepção quanto à questão.⁽⁵⁾

Santos e Shimo⁽¹¹⁾ também verificaram a falta de informação entre 16 puérperas entrevistadas em um hospital-escola em Minas Gerais. As pesquisadoras identificaram que 5 das 16 mulheres tinham total desconhecimento sobre a intervenção, incluindo uma secundigesta com episiotomia prévia. A maioria das mulheres (13 em 16) referiu não ter sido informada ou consultada sobre o procedimento durante o trabalho de parto, tendo sido avisada que a episiotomia estava prestes a ocorrer ou que já havia sido realizada.⁽¹¹⁾

Em 2016, Villela *et al.*⁽³⁾ coordenaram um estudo em uma unidade obstétrica no Rio de Janeiro em que entrevistas semiestruturadas foram conduzidas com 12, constatando que 11 não conheciam o procedimento. Essas mesmas mulheres, ao serem questionadas, mostraram-se indignadas por não terem sido esclarecidas, encontrando-se impregnadas de dúvidas e medo, principalmente relacionados ao cuidado com os pontos, à higienização e à relação sexual no puerpério.⁽³⁾ Esse problema, infelizmente, não está restrito ao Brasil. Thompson e Miller⁽¹³⁾ encontraram no estado australiano de Queensland que, das 424 puérperas submetidas à episiotomia, 34% relataram não terem sido consultadas na tomada de decisão, e 26% referiram não terem sequer sido informadas sobre o procedimento.

Por outro lado, Progiante *et al.*⁽¹⁴⁾ relataram a experiência positiva de 10 puérperas que realizaram parto vaginal sem episiotomia. Elas foram acompanhadas desde o pré-natal por enfermeiras obstétricas que informavam as gestantes sobre as indicações, riscos e benefícios da episiotomia, deixando claro que o procedimento não era necessário em todos os partos e recomendando exercícios para a região perineal, que facilitaram o trabalho de parto e reduziram o risco da necessidade da intervenção. Essa postura possibilitou a inclusão das parturientes no processo decisório sobre seus corpos, devolvendo a elas a propriedade sobre esses e incluindo-as como agentes ativas de seus partos. As pesquisadoras ressaltaram a influência benéfica da comunicação para a não realização da episiotomia, algo que as puérperas descreveram como algo novo e muito positivo, aliado à recuperação melhor e mais rápida, quando comparada a de partos anteriores com episiotomia.⁽¹⁴⁾

A episiotomia é uma das intervenções mais realizados na obstetrícia no Brasil, com indicações, riscos e benefícios que ética e legalmente devem ser apresentados para a mulher e registrados em Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, a ser assinado antes do trabalho de parto.^(10,15) Todavia, a realidade nacional encontra-se

fortemente atrelada à cultura da desinformação, tornando a puérpera claramente esclarecida e participante ativa das decisões sobre seu parto a exceção, e não a regra. Apesar disso, há um atardado movimento de adequação desse comportamento por parte de profissionais e instituições de saúde, como podemos ver na atualização de termos disponibilizados por alguns hospitais e maternidades, a exemplo da rede de hospitais estaduais de São Paulo e de dois hospitais particulares que agora incluem em seu termo de consentimento informado para partos a possibilidade da realização da episiotomia.^(16,17) Entre esses, o mais completo delimita a realização do procedimento apenas nos casos de “sofrimento fetal, fetos prematuros, fetos avaliados como macrossômicos (acima de 4.000 g) ou na ameaça de laceração de terceiro grau”.⁽¹⁷⁾ Atestar tal mudança comportamental requer estudos que avaliem como o profissional esclarece as pacientes sobre o procedimento durante o pré-natal e o pré-parto.

Vale ressaltar que tais estudos, por serem qualitativos, envolveram um número pequeno de mulheres, o que é característica do método qualitativo, propondo abordagem em profundidade, que tem relevância na saúde da mulher, e que também aponta para a necessidade de outras pesquisas com metodologia distinta. A desinformação leva à exclusão da gestante sobre o seu próprio processo de parturição, deslocando-a para a posição de expectadora.

DOR E LIMITAÇÕES FÍSICAS

Uma importante consequência física da episiotomia, que também implica impactos psicológicos, é a dor na região perineal. Esse foi um dos efeitos mais abordados pelos artigos estudados nesta revisão.

Dos 13 estudos que analisaram a dor, 10 observaram apenas puérperas com episiotomia, e apenas 3 compararam o desfecho em mulheres submetidas à episiotomia e entre aquelas que sofreram lacerações. Desses, apenas 2 utilizaram médias estatísticas para analisar as diferenças.

Francisco *et al.*⁽⁶⁾ entrevistaram 303 puérperas com partos vaginais em hospital universitário em São Paulo e não identificaram diferenças estatisticamente significantes na incidência da dor perineal referida entre mulheres com episiotomia ou com lacerações espontâneas. Silva *et al.*⁽¹⁸⁾ encontraram resultados semelhantes analisando os descritores da dor na Escala de McGill, considerando as dimensões e categorias selecionadas pelas mulheres em ambos os grupos, ainda que os autores não tenham utilizado métodos de análise estatística. Por outro lado, o estudo de Avilés Sáez *et al.*⁽¹⁹⁾ aponta que a dor no puerpério imediato e clínico foi maior entre aquelas com episiotomia, quando comparadas ao grupo da laceração espontânea.^(6,18,19)

Entre os estudos que observaram apenas mulheres com episiotomia, a incidência de dor perineal ao

repouso variou entre 82,7% e 52% nas primeiras 24 horas após o procedimento.^(20,21)

No cenário internacional, Sule e Shittu⁽²²⁾ encontraram incidência de dor perineal de 100% nas 88 mulheres submetidas ao procedimento em um hospital universitário em Zaria, em comparação com apenas 11,13% de dor em puérperas que não apresentaram o corte (27 com lacerações e 132 com períneo íntegro). Andrews *et al.*⁽²³⁾ também demonstraram que puérperas submetidas à episiotomia apresentavam níveis superiores de dor para se sentar, repousar e se movimentar nas primeiras 24 horas após o parto do que aquelas com períneo íntegro ou com lacerações de primeiro ou segundo grau em Londres.⁽²²⁾

De volta ao Brasil, Beleza *et al.*⁽²¹⁾ encontraram resultados similares ao constatarem que, das 50 puérperas estudadas submetidas à episiotomia, 52% referiram dor ao repouso e 100% referiram dor à movimentação, sendo relatado que a dor perineal causou limitações nas atividades cotidianas: sentar-se (98%), deitar-se (90%), deambular (82%), realizar a higiene íntima (44%) e a micção (40%), dormir (36%) e evacuar (4%).⁽²¹⁾ As dificuldades relatadas durante a recuperação da episiotomia podem se estender à amamentação do recém-nascido, que pode se complicar devido à alta prevalência de dor ao se sentar.⁽⁶⁾

Avilés Sáez *et al.*⁽¹⁹⁾ também abordaram outras limitações físicas por meio do estabelecimento de padrões: percepção e manejo da saúde (1), nutricional – metabólico (2), evacuação/diurese (3), atividade e exercício (4), sono e descanso (5) e cognitivo-perceptual (6).⁽¹⁹⁾ Nas primeiras horas após o parto, foram verificadas alterações em todos os padrões, à exceção do segundo, no grupo da episiotomia, enquanto no grupo das lacerações nenhuma alteração ocorreu. Em síntese, esse achado indica que nas primeiras 24 horas após o parto as puérperas submetidas à episiotomia apresentaram dificuldades para realizar tarefas cotidianas, tiveram que recorrer ao uso de laxantes para evacuar, apresentaram dificuldades ao urinar, necessitaram da ajuda de terceiros para realizar atividades como o cuidado com o recém-nascido, a higiene íntima, movimentação e para se vestirem, tiveram o sono e o descanso prejudicados e sentiram mais dores, classificadas entre 6-7 pontos na escala visual analógica da dor, quando comparadas com puérperas que sofreram lacerações.⁽¹⁹⁾

O estudo de Alperin *et al.*⁽²⁴⁾ sugere que a episiotomia pode também tornar o períneo mais vulnerável em um parto futuro. Ao estudarem uma coorte de 6.052 mulheres com histórico de dois partos, sendo o primeiro com episiotomia e o segundo sem, no Magee-Womens Hospital em Pittsburgh, identificaram que mulheres com episiotomia prévia apresentavam mais risco do que as demais para lacerações de segundo grau (*odds ratio* [OR]: 4,47; intervalo de confiança [IC] de 95%: 3,78-5,30) e para roturas de terceiro e quarto grau (OR: 5,25; IC de 95%: 2,96-9,32).^(23,24)

Em suma, os dados encontrados nesta revisão apontam para uma experiência dolorosa de intensidade mediana/moderada que interfere em atividades cotidianas, a exemplo da mobilidade, do caminhar e sentar-se, no sono, no repouso, na evacuação, na micção, na higiene íntima e no apetite (Quadro 1), sendo as quatro primeiras as categorias de maior destaque.^(5,6,10,15,18,19,21,25,26) Cabe pontuar a necessidade de outros estudos que comparem a experiência dolorosa vivenciada por puérperas submetidas à episiotomia ou que sofreram lacerações, já que, embora a maioria dos estudos citados aponte haver diferença, não é possível desprezar a existência de artigos que indicam a inexistência dela entre esses dois grupos.

Por fim, a experiência dolorosa, principalmente ao sentar-se, deitar-se e caminhar, limita a capacidade da puérpera de atender às necessidades do recém-nascido, como a dificuldade na amamentação.^(6,19) Esse representa outro tópico merecedor de posteriores investigações, uma vez que foi pouco abordado nos artigos estudados, sendo usado como parâmetro apenas no estudo de Avilés Sáez *et al.*⁽¹⁹⁾

REPERCUSSÃO SEXUAL

Em relação à repercussão sexual do procedimento, Zielinski *et al.*⁽²⁷⁾ encontraram, ao avaliar a autoimagem e a autoestima corporal e sexual de 69 mulheres após o parto com episiotomia por meio da escala VSBE (*Vaginal Changes Sexual and Body Esteem*), que mulheres submetidas à episiotomia apresentavam autoestima corporal e sexual significativamente menor do que aquelas sem o corte (mediana da pontuação VSBE de 35,0 para mulheres com episiotomia vs. 42,5 para as que não realizaram o corte; $p = 0,01$). A pontuação na escala VSBE para mulheres com lacerações de grau III foi ainda menor (VSBE ≈ 31) do que para as primeiras, mas tal diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,23$).⁽²⁷⁾

Proganti *et al.*⁽²⁾ entrevistaram 10 mulheres que haviam sido submetidas à episiotomia, constatando repercussões negativas do corte para elas, como a insegurança e o constrangimento em dividir momentos íntimos com seus parceiros, acreditando que esses se incomodariam com a injúria ou que teriam receio de se envolver sexualmente com as parceiras, levando algumas mulheres a evitar a nudez e a relação sexual.⁽²⁾ Todas expressaram preocupação estética com o períneo e com a ocorrência de deformidades na genitália, especialmente no que diz respeito à ideia de “ficar larga”.⁽²⁾ Esse medo também foi identificado por Zielinski *et al.*,⁽²⁷⁾ em uma população maior e mais diversificada. Tal percepção negativa pode se relacionar aos padrões de beleza inalcançáveis idealizados para a mulher por essa sociedade.⁽²⁷⁾

Para além dessas feridas psicológicas, Proganti *et al.*⁽²⁾ também apontam a incapacidade de manter relações sexuais devido à dispareunia causada pela episiotomia, com algumas mulheres ressaltando que apenas

Quadro 1. Descritores da dor

Autores	Atividades limitadas pela dor	Caracterização da dor	Referência
Reading AE, Sledmere CM, Cox DN, Campbell S	Sentar, andar, micção, evacuação	Que incomoda	25
Silva AM, Santos LM, Cerqueira EA, Carvalho ES, Xavier AS	*	Desconfortável, dolorida	18
Avilés Sáez Z, López Martínez EM, Driéguez Castaño C, Conesa Ferrer MB	Evacuação, sentar, andar, sono	6-7**	19
Figueiredo G, Barbieri M, Gabrielloni MG, Araújo ES, Henrique AJ	Mobilidade, sentar, micção	Que queima, dolorido	5
Beleza AC, Ferreira CH, Sousa L, Nakano AM	Mobilidade, repouso, sentar, deitar, higiene íntima, sono, evacuação	Latejante, que repuxa, que esquenta, ardida, dolorida, chata, incômoda, que prende, que deixa tensa	21
Francisco AA, Oliveira SM, Santos JO, Silva FM	Sono, repouso, mobilidade, micção, evacuação, apetite	Moderada**	6
Pitangui AC, Sousa L, Ferreira CH, Gomes FA, Nakano MA	*	Dolorida, que repuxa, incômoda, chata, ardida, latejante, em pressão, que pica como agulha; moderada**	26

*Não informado pelos autores. **Escala visual-analógica da dor.

Quadro 2. Achados de Reading *et al.* (1982)⁽²⁵⁾ sobre as mudanças na função sexual após o parto

	Houve mudança	Não houve mudança	Atribuição à episiotomia	Muito reduzido	Reduzido	Igual	Aumentado
Desejo	24	33	11	5	14	5	-
Prazer	20	37	12	4	13	3	-
Qualidade	15	41	8	1	2	11	1

Fonte: Adaptada de: Reading AE, Sledmere CM, Cox DN, Campbell S. How women view postepisiotomy pain. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;284(6311):243-6.⁽²⁵⁾

conseguiram retornar à atividade sexual após dois meses do parto ou então que experimentaram a dor por um ano após o procedimento, relacionando o desconforto diretamente à episiotomia. A queixa de disfunção sexual secundária à episiotomia, ainda que apenas citada em alguns, mostrou-se recorrente nos estudos.^(2,10,19,25-27) Já em 1982, Reading *et al.*⁽²⁵⁾ estudaram 101 mulheres que realizaram parto vaginal com e sem episiotomia no King's College Hospital de Londres, acessando a dificuldade do retorno às atividades sexuais após o parto. Após três meses do parto, 60 das 101 mulheres ainda apresentavam dispareunia e, dessas, 88% atribuíram a dor diretamente à episiotomia (Quadro 2). Os autores indicam que a maior parte das mulheres entrevistadas atribuiu a redução da atividade sexual experimentada após o parto à episiotomia.⁽²⁵⁾ Isso posto, pode-se dizer que a discussão sobre a interferência da episiotomia na sexualidade das puérperas, por muito tempo, foi preterida, seja pelos tabus que envolvem a temática, por preconceitos individuais de pesquisadores, pela falta de treinamento dos profissionais que assistem as puérperas ou mesmo pela carência de enxergar, pensar e tratar a mulher durante o ciclo gravídico-puerperal como ente

global, compreendendo sua vivência para muito além da maternidade e da assistência ao recém-nascido.

Como contraponto, Proganti *et al.*⁽¹⁴⁾ relataram que mulheres preparadas ao longo da gestação para evitar a episiotomia referiram uma retomada muito mais precoce da atividade sexual do que em seus partos anteriores, nos quais haviam realizado a episiotomia, inclusive relatando a surpresa ao perceberem a ausência da dispareunia, uma vez que esperavam uma experiência similar à de seus partos prévios.

Assim, conclui-se este tópico destacando a necessidade de estudos de maior porte que abordem essa relação, especialmente na população brasileira. Isso é importante para aprimorar a abordagem à mulher em todo o ciclo gravídico-puerperal e, especialmente, no puerpério.

A episiotomia é uma intervenção em um corpo saudável realizada de modo rotineiro, na ausência de esclarecimento, de consentimento da parturiente e da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após a clara elucidação das indicações, riscos e benefícios do procedimento.⁽⁸⁾ Esse ato consiste, então, em violação dos direitos sexuais e reprodutivos

da mulher e, em última análise, dos direitos humanos.^(2,10-12) O uso rotineiro desse procedimento não é mais sustentado pela literatura, sendo indicado em uma pequena proporção dos partos, segundo a OMS.⁽⁸⁾ No entanto, a episiotomia ainda é utilizada na maioria dos partos no Brasil, tornando o puerpério uma experiência desagradável e traumática para as mulheres, que experimentam limitações físicas secundárias à dor local e têm sua sexualidade e autoestima profundamente implicadas pelo corte.⁽⁴⁻⁶⁾

CONCLUSÃO

É necessário avaliar mais profundamente o impacto negativo da episiotomia sobre a amamentação. Isso requer um estudo de coorte que mensure e compare a prevalência e o tempo de amamentação entre mulheres submetidas ao procedimento e as que sofreram lacerações espontâneas. Recomenda-se que as implicações físicas e psicológicas da aplicação rotineira da episiotomia sejam mais amplamente estudadas entre mulheres brasileiras, a fim de evidenciar as situações nas quais o procedimento é benéfico para a mulher, propiciando a mudança da prática obstétrica. Assim, será possível construir um atendimento mais humanizado à parturiente, de forma a compreendê-la e assisti-la como uma mulher que, embora gestante, existe em todas as esferas de sua vida e cujas necessidades surpassam aquelas exclusivas da maternidade.

REFERÊNCIAS

- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Recomendações Febrasgo parte II – Episiotomia [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/715-recomendacoes-febrasgo-parte-ii-episiotomia>
- Progianti JM, Araújo LM, Mouta RJ. Repercussões da episiotomia sobre a sexualidade. *Esc Anna Nery*. 2008;12(1):45-9. doi: 10.1590/S1414-81452008000100007
- Villela JP, Silva IS, Martins ER, Ramos RC, Costa CM, Spindola T. Episiotomia: sentimentos vivenciados pelas puérperas. *Rev Enferm UERJ*. 2016;24(5):e21882. doi: 10.12957/reuerj.2016.21882
- Leal MC, Pereira AP, Domingues RM, Theme Filha MM, Dias MA, Pereira MN, et al. Intervenções obstétricas durante o trabalho de parto e parto em mulheres brasileiras de risco habitual. *Cad Saúde Pública*. 2014;30 Suppl 1:S17-S47. doi: 10.1590/0102-311X00151513
- Figueiredo G, Barbieri M, Gabrielloni MG, Araújo ES, Henrique AJ. Episiotomy: perceptions from adolescent puerperae. *Invest Educ Enferm*. 2015;33(2):365-73. doi: 10.17533/udea.iee.v33n2a19
- Francisco AA, Oliveira SM, Santos JO, Silva FM. Avaliação e tratamento da dor perineal no pós-parto vaginal. *Acta Paul Enferm*. 2011;24(1):94-100. doi: 10.1590/S0103-21002011000100014
- Organização Mundial da Saúde. Boas práticas de atenção ao parto e ao nascimento [Internet]. 1996. [cited 2021 Mar 4]. Available from: <http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2016/07/Boas-Praticas-ao-Parto-e-Nascimento-1.pdf>
- Kämpf C, Dias RB. [Episiotomy from the perspective of humanized obstetrics: reflections based on social studies of science and technology]. *Hist Ciênc Saúde Manguinhos*. 2018;25(4):1155-60. doi: 10.1590/S0104-59702018000500013. Portuguese.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes nacionais de assistência ao parto normal: versão resumida. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017.
- Müller E, Rodrigues L, Pimentel C. [The taboo of childbirth: dilemmas and interdictions of a field under construction]. *Civitas Rev Ciênc Soc*. 2015;15(2):272-93. doi: 10.15448/1984-7289.2015.2.17928. Portuguese.
- Santos JO, Shimo AK. Prática rotineira da episiotomia refletindo a desigualdade de poder entre profissionais de saúde e mulheres. *Esc Anna Nery*. 2009;12(4):645-50. doi: 10.1590/S1414-81452008000400006
- Prevatti JF, Souza KV. Episiotomia: em foco a visão das mulheres. *Rev Bras Enferm*. 2008;60(2):197-201. doi: 10.1590/S0034-71672007000200013
- Thompson R, Miller YD. Birth control: to what extent do women report being informed and involved in decisions about pregnancy and birth procedures? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:62. doi: 10.1186/1471-2393-14-62
- Progianti JM, Vargens OM, Porfírio AB, Lorenzoni DP. A preservação perineal como prática de enfermeiras obstétricas. *Esc Anna Nery*. 2006;10(2):266-72.
- Diniz SG, Chacham AS. "The cut above" and "the cut below": the abuse of caesareans and episiotomy in São Paulo, Brazil. *Reprod Health Matters*. 2004;12(23):100-10. doi: 10.1016/s0968-8080(04)23112-3
- Hospital e Maternidade Pro Matre. Termo de esclarecimento e consentimento livre e informado para parto [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://www.promatre.com.br/wp-content/uploads/2021/06/termo-consentimento-parto-promatre.pdf>
- Hospital Israelita Albert Einstein. Termo de ciência e consentimento para partos [Internet]. 1996 [cited 2021 Sep 28]. Available from: https://medicallsuite.einstein.br/servicos/BibliotecaDeDocumentos/Termo_de_Consentimento_Partos.pdf
- Silva AM, Santos LM, Cerqueira EA, Carvalho ES, Xavier AS. Characterization of pain resulting from perineal trauma in women with vaginal delivery. *Br J Pain*. 2018;1(2):158-62. doi: 10.5935/2595-0118.20180030
- Avilés Sáez Z, López Martínez EM, Driéguez Castaño C, Conesa Ferrer MB. Estudio comparativo de la recuperación postparto en base a los Patrones de Marjory Gordon. *Enferm Glob*. 2019;18(53):183-214. doi: 10.6018/eglobal.18.1.303051
- Francisco AA, Oliveira SM, Silva FM, Santos JO, Leister N, Riesco ML. Efecto del dolor perineal en las actividades de mujeres sometidas a episiotomia. *Index Enferm*. 2012;21(3):150-4. doi: 10.4321/S1132-12962012000200009
- Beleza AC, Ferreira CH, Sousa L, Nakano AM. Mensuração e caracterização da dor após episiotomia e sua relação com a limitação de atividades. *Rev Bras Enferm*. 2012;65(2):264-8. doi: 10.1590/S0034-71672012000200010
- Sule ST, Shittu SO. Puerperal complications of episiotomy at Ahmadu Bello University Teaching Hospital, Zaria, Nigeria. *East Afr Med J*. 2003;80(7):351-6. doi: 10.4314/eamj.v80i7.8717
- Andrews V, Thakar R, Sultan AH, Jones PW. Evaluation of postpartum perineal pain and dyspareunia: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137(2):152-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.005
- Alperin M, Krohn MA, Parviainen K. Episiotomy and increase in the risk of obstetric laceration in a subsequent vaginal delivery. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1274-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e31816de899
- Reading AE, Sledmere CM, Cox DN, Campbell S. How women view postepisiotomy pain. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6311):243-6. doi: 10.1136/bmj.284.6311.243
- Pitangui AC, Sousa L, Ferreira CH, Gomes FA, Nakano MA. Mensuração e características da dor perineal em primíparas submetidas à episiotomia. *Acta Paul Enferm*. 2009;22(1):77-82. doi: 10.1590/S0103-21002009000100013
- Zielinski R, Low LK, Smith AR, Miller JM. Body after baby: a pilot survey of genital body image and sexual esteem following vaginal birth. *Int J Womens Health*. 2017;9:189-98. doi: 10.2147/IJWH.S123051

O papel da ultrassonografia na doença trofoblástica gestacional

The role of ultrasonography in gestational trophoblastic disease

Letícia Martins Brito¹, Andrey Fillip Thomaz Ribeiro¹, Ana Luisa Torres Guimarães Costa¹, Juliana Poli², Antonio Braga²

Descritores

Doença trofoblástica gestacional;
Gravidez molar; Neoplasia trofoblástica gestacional;
Ultrassonografia

Keywords

Gestational trophoblastic disease; Molar pregnancy; Gestational trophoblastic neoplasia; Ultrasonography

Submetido:

27/07/2022

Aceito:

22/09/2022

1. Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

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

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Antonio Braga
Rua Marquês do Paraná, 303, Centro,
24033-900, Niterói, RJ, Brasil
bragamed@yahoo.com.br

Como citar:

Brito LM, Ribeiro AF, Costa AL, Poli J, Braga A. O papel da ultrassonografia na doença trofoblástica gestacional. Femina. 2022;50(10):624-30.

RESUMO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) agrupa um conjunto de anomalias do desenvolvimento trofoblástico, que incluem formas clínicas benignas como a mola hidatiforme completa e parcial, o nódulo do sítio placentário atípico e o sítio trofoblástico exagerado, e malignas, caracterizando a neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). De modo geral, seu diagnóstico precoce antecipa complicações clínicas que podem estar associadas a *near miss* obstétrico. Diante da suspeição clínica, é a ultrassonografia (US) precoce o exame de escolha para o diagnóstico, associado à dosagem sérica de gonadotrofina coriônica humana, capaz de minimizar a ocorrência de complicações clínicas associadas à gravidez molar. Nos casos de NTG, é a US também de grande valia para estadiamento, avaliação de prognóstico e acompanhamento da mulher tratada para DTG. Este estudo faz uma revisão sobre o papel da US na DTG, sendo importante para familiarizar os tocoginecologistas com essa doença e salientar o papel da US consoante as melhores práticas clínicas.

ABSTRACT

Gestational trophoblastic disease (GTD) includes a set of trophoblastic developmental anomalies, which include benign forms such as complete and partial hydatidiform mole, atypical placental site nodule and exaggerated trophoblastic site, and malignant forms, characterizing gestational trophoblastic neoplasia (GTN). In general, its early diagnosis anticipates clinical complications that could be associated with obstetric *near miss*. In view of clinical suspicion, early ultrasonography (US) and serum levels of human chorionic gonadotropin are the best diagnostic screening techniques, able to minimizing the occurrence of medical complications associated with molar pregnancy. In cases of GTN, US is also of great value for staging, assessment of prognosis and follow-up of women treated for GTN. This study reviews the role of US in GTD, being important to familiarize tocogynecologists with this disease and highlight the role of US according to best clinical practices to minimize the morbidity of these patients and maximize the remission rates of this disease.

INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) é o termo aplicado a tumores do tecido trofoblástico placentário, distintos entre si do ponto de vista clínico-patológico-citogenético, agrupados em formas clínicas benignas [mola hidatiforme completa (MHC), mola hidatiforme parcial (MHP), nódulo do sítio placentário atípico e sítio trofoblástico exagerado] e malignas [mola invasora,

coriocarcinoma, tumor trofoblástico de sítio placentário (TTSP) e tumor trofoblástico epitelióide (TTE)], exibindo diferentes graus de remissão-invasão-metastatização.⁽¹⁻³⁾ Essa anomalia surge por erro de fertilização e cursa com marcador biológico-tumoral representado pela gonadotrofina coriônica humana (hCG).⁽⁴⁾

É capital o papel da ultrassonografia (US) associada à dosagem sérica de hCG não apenas para despistar a mola hidatiforme (MH) e auxiliar no tratamento dessa condição, monitorando o esvaziamento uterino, sendo também de valor no prognóstico da gravidez molar e identificação de achados preditivos de neoplasia trofoblástica gestacional (NTG).^(3,5) Para além, a US fornece subsídios fundamentais para o estadiamento da NTG, vislumbra sua quimiorresistência a agente único, bem como identifica sequelas vasculares na matriz miometrial após a DTG compatíveis com malformações arteriovenosas uterinas (MAVU), configurando-se como ferramenta amplamente utilizada no contexto dessa contrafação reprodutiva.⁽⁶⁾

Em sendo a US uma ferramenta amplamente utilizada pelo tocoginecologista, cujo emprego modificou a própria história natural da DTG, é fundamental que o especialista se familiarize com as potencialidades desse método. Para tal, esta publicação terá como objetivo apresentar o papel da US em diferentes cenários da DTG, de modo a atualizar os médicos envolvidos na assistência dessas pacientes, a fim de garantir que o pronto diagnóstico e o tratamento diligente ampliem as já excepcionais taxas de cura desses trofoblastomas.^(7,8)

MÉTODOS

Para realizar esta revisão narrativa, foi realizada busca na base de dados PubMed® entre os anos de 2000-2022, utilizando os termos “*gestational trophoblastic disease*” e “*ultrasonography*”. Inicialmente, foram identificadas 561 publicações, das quais 120 tiveram seus resumos selecionados e, por fim, 35 artigos focados no papel da US na DTG foram efetivamente avaliados e incluídos nesta revisão. Embora a prioridade tenha sido selecionar metanálises e estudos metodologicamente bem delineados, recomendações validadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia e pela Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional também foram incluídas para contextualizar a perspectiva nacional sobre o assunto.

DIAGNÓSTICO

Ainda que a anamnese e o exame físico sejam importantes para o despistamento da DTG, a dosagem de hCG associada a US é essencial para seu diagnóstico precoce. Para além, pode a US ainda diferenciar classicamente a MHC da MHP, permitindo-se planejar mais adequadamente o tratamento dessa doença por meio do esvaziamento uterino. A US é o primeiro exame de imagem empregado em casos suspeitos de DTG. Nos casos em que

os níveis de hCG estão elevados para a idade gestacional, a US é mandatória. O exame pode ser feito pela via vaginal e/ou abdominal, sendo, a primeira preferencial por apresentar maior proximidade anatômica e melhor resolução espacial e, portanto, por oferecer estudo mais detalhado das lesões uterinas, incluindo morfologia corial e grau de invasão miometrial.^(9,10)

MOLA HIDATIFORME COMPLETA

Nos casos de MHC, observa-se à US massa intrauterina com múltiplas áreas anecogênicas, avasculares à dopplervelocimetria e difusamente distribuídas na cavidade endometrial (Figura 1). Essas estruturas refletem um edema hidrópico das vilosidades coriônicas, classicamente descrita como “tempestade de neve”, apresentando dimensões que variam entre 1-30 mm.⁽⁹⁾

Não se identifica a presença de embrião/feto ou anexos, exceto em raros casos, de gravidez molar gemelar. No segundo trimestre, essas vesículas hidatiformes tornam-se cada vez maiores em número e tamanho (Figura 2). Há que registrar a reduzida predição da US

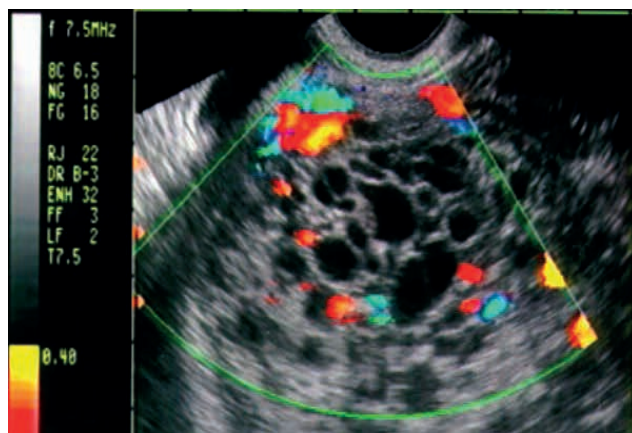


Figura 1. Mola hidatiforme completa – massa intrauterina com múltiplas áreas anecogênicas em aspecto de “tempestade de neve”, avasculares à dopplervelocimetria

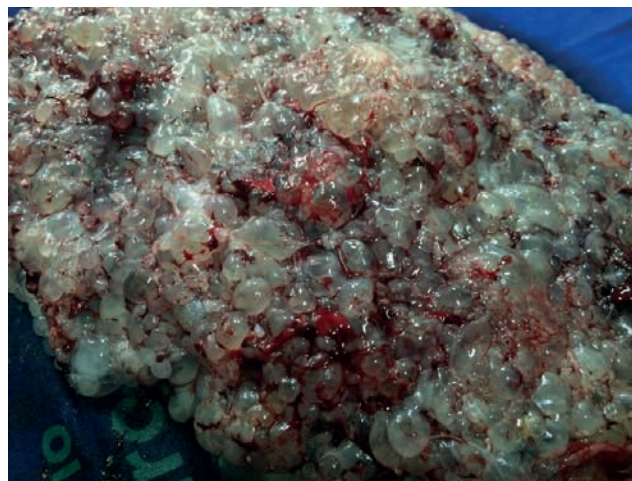


Figura 2. Ausência de embrião e anexos embrionais na mola hidatiforme completa

em diferenciar a MHC da MHP, em exames confinados ao primeiro trimestre. Para além dele, há notório aumento da especificidade desse método.⁽¹¹⁾

MOLA HIDATIFORME PARCIAL

A MHP apresenta-se à US com placenta espessada, saco gestacional alongado e presença de tecido intrauterino com múltiplas estruturas císticas focais hipoeoicas, que lembram “queijo suíço”.⁽⁹⁾ É possível identificar anexos embriofetais (tais como cordão umbilical, membrana amniótica e vesícula vitelina) (Figura 3).

Por possuir circulação umbilical funcional, anota-se presença de vasculares entremeando as vesículas hidatiformes. Em cerca de 20%-40% dos casos, cistos tealutênicos com mais de 6 cm, geralmente bilaterais e multiloculados, são visualizados nos ovários (Figura 4). É comum ocorrer malformação fetal associada, com hidrocefalia, sindactilia, lábio leporino e restrição de crescimento intrauterino.^(7,12)

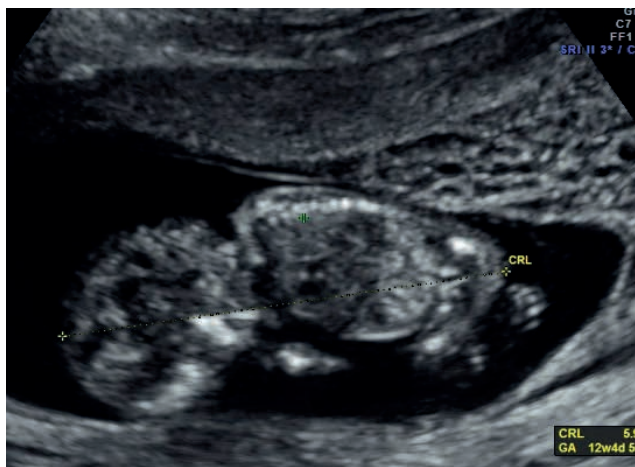


Figura 3. Presença de múltiplas estruturas císticas focais hipoeoicas junto a anexos embriofetais na mola hidatiforme parcial



Figura 4. Malformação fetal grave associada a mola hidatiforme parcial. Notar a presença de vesículas hidatiformes na face materna da placenta, na presença de anexo fetal (cordão umbilical)

MOLA HIDATIFORME ECTÓPICA

Em casos raros, a MH pode implantar-se fora da cavidade uterina, caracterizando a MH ectópica. Estima-se que sua incidência seja de 1:20.000-100.000 gestações. Chama atenção que, diferentemente da gravidez ectópica não molar, que se aninha na tuba uterina em 98% das vezes, a MH ectópica tem ampla predileção pela pelve, implantando-se na tuba em cerca de 61% dos casos, mas afetando o ovário em 16%, corno uterino em 10%, peritônio em 6%, colo uterino em 3% e outros sítios em 3% das vezes.⁽¹³⁾

Ainda que o prognóstico oncológico dessas pacientes seja semelhante aos casos de MH intrauterina, a ocorrência de rotura tubária e hemoperitônio nos casos de MH ectópica parece ser o dobro (67%) daquele encontrado nas pacientes com gravidez tubária não molar (25%-30%).

Dessa forma, é imprescindível o diagnóstico precoce da MH ectópica a fim de evitar o acidente agudo hemorrágico. Para tal, a US deverá avaliar, entre os sinais clássicos de gravidez ectópica, a presença de massa tubária exibindo múltiplas vesículas, típicas de MH.⁽¹³⁾

MOLA EM CICATRIZ DE CESÁREA

Ainda que raros, aventa-se que os casos de MH na cicatriz de cesariana possam aumentar. A US característica demonstra massa na região ístmica-anterior com presença de área anecoica em seu interior, estando a cavidade uterina vazia. A imagem miometrial é geralmente heterogênea. Nesse cenário, a paciente deve ser submetida a tratamento adequado para a resolução do quadro agudo e posterior seguimento. Após a abordagem, exame histopatológico é fundamental diante de relatos de coriocarcinoma em cicatriz uterina pós-cesárea, que necessitou de histerectomia e seguimento com quimioterapia por detecção de metástases.⁽¹⁴⁾

GRAVIDEZ MOLAR GEMELAR

A gravidez molar gemelar pode ocorrer quando um feto viável dizigótico coexiste com MH. Esse evento é extremamente raro (1:10.000 a 1:100.000 gestações) e tem como diagnóstico diferencial a gestação única de MHP associada a um feto triploide, que deve ser findada prontamente pela não viabilidade da gestação e pelos riscos à paciente, bem como a displasia mesenquimal da placenta (DMP). A US tem papel importante em distinguir esses cenários. Isso ocorre, pois, no primeiro caso, há um feto viável na gestação em curso, e a decisão de manter ou não essa gestação deve ser ponderada com a gestante, apresentando-lhe os riscos e benefícios, sendo a pré-eclâmpsia e a hemorragia as complicações associadas mais graves.⁽¹⁵⁾ A US no caso de gravidez molar gemelar apresenta-se, classicamente, como uma massa heterogênea com aspecto em “cachos de uva” ou “tempestade de neve”, sem que haja estruturas embrionárias

ou fetais em seu interior, diferentemente da mola parcial, na qual será possível visualizar partes fetais entremeadas nas vesículas, como achados útero gravídico aumentado de tamanho com presença de embrião com batimentos cardíacos concomitante à presença de achados sugestivos de MH. Apesar desses achados característicos de cada situação, por vezes o diagnóstico ultrassonográfico não é possível, sendo necessário obter o diagnóstico por meio de genotipagem ou imuno-histoquímica.^(11,16)

MOLA INVASORA

Mola invasora, coriocarcinoma e TTSP têm aparência similar na US: massa focal invadindo o miométrio, que pode apresentar ecogenicidade uniforme ou complexos multicísticos hipoeoicos (Figura 5).

Espaços anecoicos podem ser visualizados e estão relacionados a complicações como hemorragia ou necrose tecidual. Pacientes com doença mais avançada podem apresentar-se com útero edemaciado, amolecido, lobulado e de contorno heterogêneo. Nesse contexto de NTG, o diagnóstico diferencial deve seguir uma sequência específica, sendo a hipótese inicial a mola invasora, mas é preciso lançar mão de outros recursos de imagem para estabelecer o diagnóstico definitivo.^(6,7)

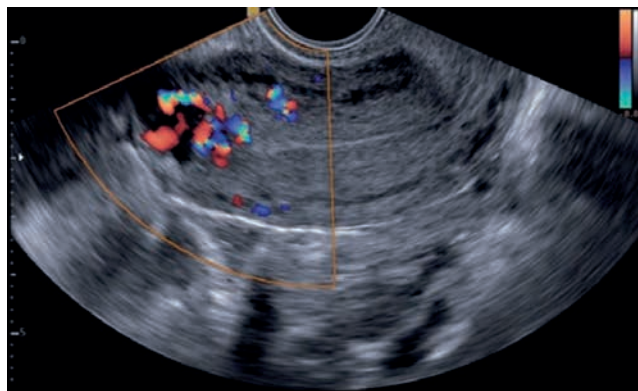


Figura 5. Mola invasora – massa com invasão focal do miométrio, formada por complexos multicísticos hipoeoicos, hipervascularizados à dopplervelocimetria

CORIOCARCINOMA

Quando há achados de mola invasora, mas há detecção de metástase em outro estudo de imagem, como a dopplervelocimetria, radiografia de tórax ou, eventualmente, tomografia ou ressonância, o diagnóstico de suspeição passa a ser coriocarcinoma. Outras condições benignas como leiomiomas e adenomiose podem ter aparência semelhante na US, sendo, portanto, diagnósticos diferenciais importantes.^(6,7)

TUMOR TROFOBLÁSTICO DE SÍTIO PLACENTÁRIO

Suspeita-se fortemente de TTSP quando há as alterações descritas como mola invasora associadas a baixos

níveis de hCG. Sob o ponto de vista clínico, outra diferença entre a mola invasora e o coriocarcinoma em relação ao TTSP é que esse último apresenta maior resistência à quimioterapia e maior necessidade potencial de evoluir para tratamento cirúrgico. A US pode identificar três padrões de imagens mais comuns: o TTSP tipo 1 apresenta massa sólida hiperecoica na cavidade endometrial com vascularização mínima a moderada à dopplervelocimetria; o tipo 2 consiste em uma massa sólida heterogênea no miométrio com vascularização variando de mínima a intensa; o tipo 3 apresenta-se como lesão lacunar com áreas císticas no miométrio com intensa vascularização à dopplerfluxometria. É de fundamental importância o pronto diagnóstico do TTSP, uma vez que ele tende a ser mais resistente à quimioterapia e pode ser necessário realizar histerectomia nos casos de doença confinada ao útero.^(12,17,18)

TUMOR TROFOBLÁSTICO EPITELIOIDE

O TTE é o espectro mais raro da DTG, tendo como características ultrassonográficas uma borda bem circunscrita com halo hipoeogênico, sinais que refletem um padrão de crescimento expansivo e infiltrativo, gerando uma interface entre o tumor e as fibras musculares circundantes, enquanto o halo hipoeogênico correlaciona-se a vasos sanguíneos e linfáticos dilatados na borda tumoral. Outra individualidade do TTE é a presença de neovascularização à dopplervelocimetria na periferia do tumor, mais evidente do que na área tumoral central, em contraste com os outros tipos de NTG, em que a neovascularização é predominantemente central.^(7,17,18)

TRATAMENTO DA DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL UTILIZANDO A ULTRASSONOGRRAFIA

Após o diagnóstico de MH, a paciente deve ser encaminhada para um centro de referência em DTG. A técnica de escolha para a realização do esvaziamento molar é a aspiração uterina, elétrica ou manual, sendo proscritos métodos de esvaziamento mediados por prostaglandinas ou ocitocina.^(1,2) Sempre que possível, é desejável que a intervenção seja executada com o uso concomitante de US pélvica, não apenas para monitorar o completo esvaziamento, mas também para evitar complicações, principalmente a perfuração uterina. Dessa forma, após a remoção de todo o conteúdo molar, o material deve ser armazenado adequadamente para posterior análise.^(1,2,19,20)

PAPEL DA ULTRASSONOGRRAFIA NO TRATAMENTO DA NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Há 50 anos, previamente ao advento da quimioterapia, a taxa de mortalidade associada a DTG era, em média, de 15%. No que se refere à NTG metastática, a taxa de

mortalidade já alcançou a marca de 100%. Atualmente, as taxas de cura são superiores a 90%, mesmo em caso de doença metastática disseminada.⁽⁵⁾ Nesse contexto, a avaliação prognóstica da gravidez molar é fundamental para antever a transformação maligna e antecipar o tratamento imediato de pacientes com NTG, o que diminuiria a necessidade de terapia quimioterápica com múltiplos agentes, mais agressivos, decorrente de casos mais avançados e/ou tardios.^(1,2) Aproximadamente de 15% a 20% das pacientes com DTG desenvolvem NTG pós-molar, identificada pela curva anormal de regressão de níveis séricos de hCG, seja pelos valores estacionários (curva em platô) ou em elevação (curva ascendente).^(1,2) Há alguns fatores preditores de progressão de gravidez molar para NTG, os quais incluem idade materna avançada, presença de cistos tecaluteínicos dos ovários, útero aumentado para a idade gestacional e níveis elevados de hCG.^(1,2,4) Apesar de o seguimento hormonal com hCG após a resolução da DTG ser de extrema importância, estudos de imagem, sobretudo a US com dopplervelocimetria, podem desempenhar um papel confirmatório em casos precoces e/ou atípicos. O papel mais importante da US nesse contexto de alteração das curvas de hCG é o de excluir nova gestação normal. Além disso, a US com dopplervelocimetria constitui uma técnica não invasiva para avaliar vascularização uterina, incluindo presença de neoangiogênese, componente-chave da tumorigênese, e resistência circulatória. Dessa forma, tal método de imagem como seguimento tem vantagem em relação a apenas a dosagem sérica de hCG, por antever anomalias vasculares típicas de NTG precocemente, antes mesmo que ocorra alteração do que é esperado para os níveis do hormônio supracitado.⁽²¹⁾

Sabe-se que o índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina é inversamente proporcional à vascularização do tumor, ou seja, deve-se atentar para a redução do IP no estudo dopplervelocimétrico da artéria uterina, o que pode indicar derivação arteriovenosa e diminuição do índice de resistência (IR), característica intrínseca à invasão trofoblástica e sua transformação maligna.⁽²²⁾ Estudo brasileiro demonstrou que, comparando-se medidas de IP e relação sístole/diástole (S/D) pré e pós-esvaziamento uterino, esses parâmetros aumentaram substancialmente em pacientes que evoluíram para cura. O contrário ocorreu em pacientes que evoluíram para NTG. Apesar dos esforços, o tema ainda é controverso, uma vez que outros estudos não obtiveram os mesmos resultados.⁽²¹⁾ Outros parâmetros ultrassonográficos que podem indicar a ocorrência de NTG pós-molar são: ocorrência de lesão miometrial superior a um terço da parede, hipervascularização e presença de lagos venosos na placenta e miométrio, com dimensões da massa superiores a 3,45 cm e espessura endometrial de 12 mm no máximo. A invasão miometrial é mais bem observada na US transvaginal.^(1,2)

ULTRASSONOGRAFIA NO DIAGNÓSTICO DE MALFORMAÇÕES ARTERIOVENOSAS UTERINAS APÓS O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA TROFBLÁSTICA GESTACIONAL

A malformação arteriovenosa uterina (MAVU) trata-se de uma condição rara, que consiste na dilatação anormal do espaço intervuloso da intimidade miometrial que permite comunicação direta do fluxo arterial com o venoso, excluindo o sistema capilar desse circuito. A MAVU pode ser classificada como congênita ou adquirida, sendo a NTG a causa mais comum entre as adquiridas, sobretudo as fístulas arteriovenosas, o que pode ser explicado pela proliferação trofoblástica desorganizada, por angiogênese acentuada e por possível curetagem uterina no curso do tratamento no contexto de DTG, sobretudo no caso de doença invasiva. A MAVU apresenta-se, mais comumente, com sangramento transvaginal crônico ou hemorragia aguda vultosa com risco à vida. Dessa forma, a suspeita dessa intercorrência deve ser sempre considerada em se tratando de pacientes com sangramento genital inexplicável após DTG. Nesse ínterim, a US pélvica com dopplervelocimetria tem papel de grande valia, por ser não invasiva, ser amplamente disponível e, além disso, ser um recurso semiótico de grande valia nesse contexto.⁽²³⁾

Nos casos de MAVU por NTG, as anomalias vasculares podem persistir em até 15% das vezes mesmo após remissão completa da doença com quimioterapia como resultado de cicatrizes residuais; felizmente, estima-se que apenas 2% dessas são sintomáticas. Achados de exames de imagem não são alarmantes se os níveis séricos de hCG são normais em pacientes assintomáticas. Nesses casos, deve-se apenas realizar o seguimento com imagem ultrassonográfica e acompanhamento clínico-laboratorial com hCG.^(23,24)

O espaço hipocóico no miométrio é o achado ultrassonográfico mais relevante, com um padrão de mosaico na Dopplervelocimetria colorida preenchendo esses espaços com alta velocidade e baixa resistência. O sangue arterial passa bruscamente para a rede venosa de baixa pressão pelo emaranhado de múltiplas conexões vasculares de baixa resistência, levando à rápida aceleração do fluxo sanguíneo, ao aumento da velocidade sistólica máxima (VSM) e à discreta desaceleração durante a diástole, com diminuição da pulsatilidade do sangue arterial, acarretando rápida variação na direção do fluxo na diástole, o que não ocorre em vasos normais. Portanto, os parâmetros diagnósticos ultrassonográficos clássicos de MAVU são: diminuição do IR, diminuição do IP, aumento da VSM com pequena variação nas velocidades sistodiastólicas e tortuosidade vascular.^(24,25)

ULTRASSONOGRAFIA NO MONITORAMENTO DA GESTAÇÃO SUBSEQUENTE

Como o risco de mola de repetição na gestação subsequente à DTG é de 1%-2%, cerca de 10-20 vezes maior do que na população em geral, a gestação inicial deve ser

cuidadosamente monitorada por US a fim de excluir-se nova gravidez molar. Esse cuidado deve ser estendido ao estudo da placenta após o término da gestação, complementado pela dosagem de hCG 42 dias após o fim da gestação.⁽²⁶⁻²⁸⁾

PERSPECTIVAS FUTURAS NO USO DA ULTRASSONOGRAFIA EM DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Várias abordagens têm sido sugeridas para identificar com mais precisão as pacientes destinadas a apresentar falha no tratamento quimioterápico com agente único, para que elas possam simplesmente receber o tratamento com múltiplos agentes desde o início. A esse respeito, o IP < 1 é um preditor independente de resistência ao tratamento com agente único. No entanto, ainda não está claro como integrar essas informações ao escore de risco da Organização Mundial de Saúde (OMS)/Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) para identificar corretamente as mulheres que precisam de mais do que um agente quimioterápico para alcançar a remissão. Consequentemente, há necessidade de desenvolver metodologias aprimoradas para identificar pacientes com NTG que apresentarão quimiorresistência, potencialmente integrando com fatores preditivos clínicos existentes, incluindo OMS/FIGO, IP e hCG.⁽²⁹⁻³¹⁾

A radiômica é um campo relativamente novo da radiologia que envolve a extração de grande número de características de imagens radiográficas usando algoritmos de caracterização de dados em escala que não é apreciada a olho nu e com grande utilidade prognóstica ou preditiva.^(32,33) As características extraídas representam traços morfofuncionais estatísticos de histograma, forma, textura, filtros *wavelet*, matriz de coerência de níveis de cinza, matriz de comprimento de execução, matriz de zona de tamanho, matriz da diferença dos tons de cinza da vizinhança e matriz de dependência de níveis de cinza da vizinhança.⁽³⁴⁾

Para alcançar um modelo preditivo utilizando os préstimos da radiômica em NTG, seria necessário primeiro estabelecer um nomograma espectral desse tumor.⁽³⁵⁾ Em sendo exitoso, o emprego da radiômica no prognóstico de pacientes com NTG de baixo risco seria um avanço importante que provavelmente aumentaria o emprego de abordagens radiológicas associadas à inteligência artificial para selecionar pacientes para o tratamento antineoplásico mais apropriado para sua condição clínica.

CONCLUSÃO

Observamos ao longo desta revisão que o diagnóstico precoce da DTG minimiza a ocorrência de complicações clínicas. Uma vez estabelecido o diagnóstico, o centro de referência será capaz de estabelecer toda estrutura clínica e terapêutica para o tratamento desse trofoblastoma.

Na progressão maligna, a US é essencial para o estadiamento, bem como recurso de valia para sugerir o desfecho da doença. Sequelas tardias dessa doença podem se manifestar no útero, e a US será o método essencial para seu melhor estudo. Uma vez que a paciente esteja curada e liberada para uma próxima gestação, a US será importante para afastar mola de repetição, bem como recorrência, trazendo à mulher e sua família a tranquilidade para uma futura exitosa gestação.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi apoiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (Antonio Braga, Bolsa de Produtividade em Pesquisa: 311862/2020-9) e pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – Faperj (Antonio Braga, Cientista do Nosso Estado: E-26/201.166/ 2022).

REFERÊNCIAS

1. Braga A, Sun SY, Maestá I, Uberti E. Doença trofoblástica gestacional. *Femina* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 15];47(1):6-17. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/FeminaZ01Z-ZJanZ2019.pdf>
2. Ministério da Saúde; Associação Brasileira de Doença Trofoblástica Gestacional. Linha de cuidados para doença trofoblástica gestacional [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022 [cited 2022 Jun 15]. Available from: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/linha_cuidado_trofoblasticas.pdf
3. Braga A, Mora P, 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
4. Braga A, Moraes V, Maestá I, Amim Júnior J, Rezende-Filho J, Elias K, et al. Changing trends in the clinical presentation and management of complete hydatidiform mole among Brazilian women. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5):984-90. doi: 10.1097/IGC.0000000000000682
5. Freitas F, Braga A, Viggiano M, Velarde LG, Maestá 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.jygyno.2020.04.704
6. Lin LH, Polizio R, Fushida K, Francisco RP. Imaging in gestational trophoblastic disease. *Semin Ultrasound CT MR*. 2019;40(4):332-49. doi: 10.1053/j.sult.2019.03.002
7. Lima LL, Parente RC, Maestá I, Amim Junior J, Rezende Filho JF, Montenegro CA, et al. Clinical and radiological correlations in patients with gestational trophoblastic disease. *Radiol Bras*. 2016;49(4):241-50. doi: 10.1590/0100-3984.2015.0073
8. Malek M, Moradi B, Mousavi AS, Ahmadienejad N, Kazemi MA, Gity M. Complementary role of ultrasound in management of gestational trophoblastic disease. *Iran J Radiol*. 2015;12(2):e13955. doi: 10.5812/iranjradiol.13955
9. Savage JL, Maturen KE, Mowers EL, Pasque KB, Wasnik AP, Dalton VK, et al. Sonographic diagnosis of partial versus complete molar pregnancy: a reappraisal. *J Clin Ultrasound*. 2017;45(2):72-8. doi: 10.1002/jcu.22410
10. Cavoretto P, Cioffi R, Mangili G, Petrone M, Bergamini A, Rabaiotti E, et al. A pictorial ultrasound essay of gestational trophoblastic disease. *J Ultrasound Med*. 2020;39(3):597-613. doi: 10.1002/jum.15119
11. Kirk E, Papageorgiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(1):70-5. doi: 10.1002/uog.3875

12. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):56-60. doi: 10.1002/uog.2592
13. López CL, Lopes VG, Resende FR, Steim JL, Padrón L, Sun SY, et al. Gestational trophoblastic neoplasia after ectopic molar pregnancy: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(5):294-9. doi: 10.1055/s-0038-1653976
14. Jiang HR, Shi WW, Liang X, Zhang H, Tan Y. Hydatidiform mole in a scar on the uterus: a case report. *World J Clin Cases.* 2020;8(8):1547-53. doi: 10.12998/wjcc.v8.i8.1547
15. Lin LH, Maestá I, Braga A, Sun SY, Fushida K, Francisco RP, et al. Multiple pregnancies with a complete mole and coexisting normal fetus in North and South America: a retrospective multicenter cohort and literature review. *Gynecol Oncol.* 2017;145(1):88-95. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.01.021
16. Braga A, Obeica B, Werner H, Sun SY, Amim Júnior J, Rezende Filho J, et al. A twin pregnancy with a hydatidiform mole and a coexisting live fetus: prenatal diagnosis, treatment, and follow-up. *J Ultrason.* 2017;17(1):299-305. doi: 10.15557/JoU.2017.0044
17. Zhou Q, Lei XY, Xie Q, Cardoza JD. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *J Ultrasound Med.* 2005;24(1):15-24. doi: 10.7863/jum.2005.24.115
18. Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, Aletti GD. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy. *Gynecol Oncol.* 2019;153(3):684-93. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.011
19. Padrón L, Rezende Filho J, Amim Junior J, Sun SY, Charry RC, Maestá I, et al. Manual compared with electric vacuum aspiration for treatment of molar pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(4):652-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000002522
20. Braga A, Padrón L, Rezende-Filho J, Elias K, Horowitz N, Berkowitz R. Treatment of hydatidiform mole using manual vacuum aspiration: technical and tactical aspects. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(9):1299-300. doi: 10.1136/ijgc-2021-002631
21. Asmar FT, Braga-Neto AR, Rezende-Filho J, Villas-Boas JM, Charry RC, Maestá I. Uterine artery Doppler flow velocimetry parameters for predicting gestational trophoblastic neoplasia after complete hydatidiform mole, a prospective cohort study. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(5):284-8. doi: 10.6061/clinics/2017(05)05
22. Agarwal R, Harding V, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. Uterine artery pulsatility index: a predictor of methotrexate resistance in gestational trophoblastic neoplasia. *Br J Cancer.* 2012;106(6):1089-94. doi: 10.1038/bjc.2012.65
23. Belfort P, Braga A, Serra-Freire N. [Uterine arteriovenous malformation after gestational trophoblastic disease]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(2):112-21. doi: 10.1590/S0100-72032006000200007. Portuguese.
24. Touhami O, Gregoire J, Noel P, Trinh XB, Plante M. Uterine arteriovenous malformations following gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:54-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.023
25. Braga A, Lima L, Parente RC, Celeste RK, Rezende Filho J, Amim Junior J, et al. Management of symptomatic uterine arteriovenous malformations after gestational trophoblastic disease – The Brazilian experience and possible role for depot medroxyprogesterone acetate and tranexamic acid treatment. *J Reprod Med.* 2018;63(9):228-39.
26. Belfort P, Braga A. [Recurrent gestational trophoblastic disease]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(1):61-6. doi: 10.1590/S0100-72032003000100009. Portuguese.
27. Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):568-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.10.027
28. Madi JM, Paganella MP, Litvin IE, Viggiano M, Wendland EM, Elias KM, et al. Perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(5):633-45.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.004
29. McGrath S, Short D, Harvey R, Schmid P, Savage PM, Seckl MJ. The management and outcome of women with post-hydatidiform mole 'low-risk' gestational trophoblastic neoplasia, but hCG levels in excess of 100 000 IU l(-1). *Br J Cancer.* 2010;102(5):810-4. doi: 10.1038/sj.bjc.6605529
30. Dekeister K, Bolze PA, Tod M, Tod R, Massardier J, Lotz JP, et al. Validation of an online tool for early prediction of the failure-risk in gestational trophoblastic neoplasia patients treated with methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020;86(1):15-24. doi: 10.1007/s00280-020-04086-0
31. Braga A, Paiva G, Ghorani E, Freitas F, Velarde LG, Kaur B, et al. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1188-98. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00262-X
32. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014;5:4006. doi: 10.1038/ncomms5006
33. Lu H, Arshad M, Thornton A, Avesani G, Cunnea P, Curry E, et al. A mathematical-descriptor of tumor-mesoscopic-structure from computed-tomography images annotates prognostic- and molecular-phenotypes of epithelial ovarian cancer. *Nat Commun.* 2019;10(1):764. doi: 10.1038/s41467-019-08718-9
34. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJ, Andrearczyk V, Apte A, et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology.* 2020;295(2):328-38. doi: 10.1148/radiol.2020191145
35. Slawin KM, Diblasio CJ, Kattan MW. Minimally invasive therapy for prostate cancer: use of nomograms to counsel patients about the choice and probable outcome of therapy. *Rev Urol.* 2004;6 Suppl 4:S3-8.

Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; COVID-19; Obesidade; Hiperandrogenismo; Resistência à insulina; Dislipidemia

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.

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

3. Universidade de Cuiabá, Cuiabá, MT, Brasil.

Conflitos de interesse:

Publicação compartilhada na Rev Endocr Metab Disord. 2022;23(2):251-64. doi: 10.1007/s11154-022-09715-y.

Autor correspondente:

Sebastião Freitas de Medeiros
Rua Quarenta e Nove, 2.367, 78060-900, Cuiabá, MT, Brasil
de.medeiros@terra.com.br

*O artigo "Riscos de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos" é a versão traduzida do trabalho intitulado "Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship", publicado na Rev Endocr Metab Disord. 2022;23(2):251-64. doi: 10.1007/s11154-022-09715-y.

Autorização (versão original):

Springer Nature journal authors are free to reproduce their published article in whole or in part, in any other type of work written by the Author. You are permitted to republish your work in an alternative journal. However, please make sure to check your embargo – you may contact your journal/editor for further information.

Como citar:

Medeiros SF, Medeiros MA, Carvalho AB, Yamamoto AK, Yamamoto MM. Riscos de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Femina. 2022;50(10):631-40.

Riscos de infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19 em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

Risks of SARS-CoV-2 and COVID-19 infection in women with polycystic ovary syndrome

Sebastião Freitas de Medeiros^{1,2}, Matheus Antônio Souto de Medeiros², Anna Bethany da Silva Carvalho², Ana Karine Lin Winck Yamamoto^{2,3}, Márcia Marly Winck Yamamoto²

RESUMO

Esta revisão narrativa teve como objetivo avaliar possíveis riscos da associação entre a infecção por SARS-CoV-2 (causa da COVID-19) e as características metabólicas e endócrinas frequentemente encontradas em mulheres com a síndrome dos ovários policísticos (SOP). A COVID-19 é mais grave em indivíduos com obesidade, *diabetes mellitus*, dislipidemia e hipertensão arterial. Como essas condições são comorbidades comumente associadas à SOP, foi hipotetizado que mulheres com SOP teriam maior risco de adquirir COVID-19 e desenvolver formas clínicas mais graves da doença. Considerando vários estudos epidemiológicos, a presente revisão mostra que mulheres com SOP têm risco 28% a 50% maior de serem infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 em todas as idades e que, nessas mulheres, a COVID-19 está associada a maiores taxas de hospitalização, morbidade e mortalidade, especialmente naquelas com alterações no metabolismo de carboidratos e lipídios, hiperandrogenemia e aumento do tecido adiposo visceral. Os mecanismos que explicam o maior risco de infecção por COVID-19 em mulheres com SOP são considerados.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 pode ser mais grave e acarretar maiores taxas de mortalidade em pacientes com comorbidades, como alterações hormonais, *diabetes mellitus*, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia.⁽¹⁻³⁾ Entre as alterações endócrinas, o hiperandrogenismo, a insuficiência adrenal e o hipertireoidismo podem facilitar a aquisição da infecção e estar associados a formas clínicas mais graves da doença. A síndrome dos ovários policísticos (SOP), diagnosticada em 5% a 20% das mulheres em idade reprodutiva,⁽⁴⁻⁶⁾ caracterizada por hiperandrogenismo (70%-80%), é frequentemente acompanhada de obesidade (29%-70%), intolerância à glicose (30%-40%), resistência à insulina (RI) (18%-48%), *diabetes mellitus* (4%-26%), dislipidemia (70%-75%), hipertensão arterial (5%-25%), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (34%-70%) e inflamação crônica de baixo grau (20%-27%).⁽⁷⁻⁹⁾ Esse espectro de achados clínicos e laboratoriais na SOP implica maior risco para o acometimento de

COVID-19 nas formas mais graves.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Este texto atualiza o conhecimento atual sobre o tema.

MÉTODOS

Esta revisão narrativa teve como objetivo identificar possíveis conexões entre a gravidade da COVID-19, os fenótipos da SOP e as comorbidades associadas. Foram identificadas as publicações mais relevantes nos últimos dois anos nas bases de dados PubMed, Web of Science e Google Scholar. A busca foi ampliada recuperando citações bibliográficas dos artigos obtidos. De modo isolado, ou em combinação, os detratores “SOP e SARS-Coronavírus”, “SOP e COVID-19”, “obesidade e COVID-19”, “hiperandrogenismo e COVID-19”, “IR e COVID-19”, “dislipidemia e COVID-19” foram utilizados na busca.

PREVALÊNCIA, FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO DA COVID-19

Dados epidemiológicos mostram que a COVID-19 é mais frequente em homens do que em mulheres e em idosos do que em crianças.⁽¹³⁾ A taxa mundial de letalidade varia de 2,0%⁽¹⁴⁾ a 7,2%.^(15,16) Atualmente, estima-se que a COVID-19 já tenha acometido mais de 258 milhões de indivíduos em todo o mundo, acarretando mais de 5 milhões de mortes.⁽¹⁷⁾ As crianças representam 7% a 27% de todos os casos de COVID-19, mas apenas 1,2% a 4,2% das hospitalizações.^(18,19) Portadores assintomáticos respondem pelas taxas de prevalência viral mal definidas; no entanto, essa taxa é estimada em 35%.⁽²⁰⁾ Soropositividade nos indivíduos assintomáticos testados foi estimada em 4,6% nos EUA, variando de 1,1% a 14,2%.⁽²¹⁾ Entre as idades de 18 e 44 anos, a proporção é de cerca de quatro a cinco casos não diagnosticados para cada caso diagnosticado de COVID-19.^(21,22) A taxa geral de sequelas é de 0,30 a 0,43; entre aqueles que requerem hospitalização, é de 0,52.⁽²³⁾

O período médio de incubação da COVID-19 é de cinco a seis dias, e os sintomas da COVID-19 variam de indivíduos totalmente assintomáticos a pacientes com sintomas de resfriados comuns, queda na saturação de oxigênio, disfunção pulmonar e morte.⁽¹⁹⁾ A idade avançada está associada a maior risco de sintomas persistentes, tais como fadiga, dispneia, insônia, artralgias e problemas de memória.^(22,23) Vale ressaltar que o Centro de Controle de Doenças dos EUA lista cerca de 25 anormalidades clínico-laboratoriais associadas ao aumento da prevalência de COVID-19, entre elas: câncer, *diabetes mellitus*, imunossupressão, doenças cardíacas, doença pulmonar obstrutiva crônica, obesidade, gravidez, tabagismo, doença hepática e hipertensão arterial.⁽²⁴⁾

Para entrar nas células, a proteína S spike do SARS-CoV-2 requer dois receptores enzimáticos: o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e o da serina 2 transmembrana protease (TMPRSS2).⁽²⁵⁾ Apesar de a COVID-19 ter incidência menor em indivíduos mais

jovens e do sexo feminino, várias comorbidades facilitam a infecção por SARS-CoV-2 e podem aumentar o risco de COVID-19 nessas populações.⁽⁷⁾ A COVID-19 é mais grave em pacientes com hipertensão, doença cardíaca, doença pulmonar, doença renal crônica e doença hepática.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Além disso, várias condições endócrinas foram associadas a maior frequência de COVID-19. O hiperandrogenismo pode facilitar a infecção por SARS-CoV-2 e, por esse motivo, a SOP aumenta o risco de COVID-19 em quase 30%, mesmo após ajuste para índice de massa corporal (IMC), idade e alteração na regulação da glicose.⁽¹²⁾ A associação entre SOP e COVID-19 foi recentemente examinada, e esta revisão traduz e repercute esses achados.⁽²⁹⁾

Parece que a probabilidade de aquisição e a gravidade da COVID-19 é ligeiramente maior nos homens, e as diferenças imunológicas e hormonais entre homens e mulheres podem explicar esse fenômeno.⁽³⁰⁻³⁶⁾ Os efeitos dos níveis de androgênios na expressão de ACE2 e TMPRSS2 podem explicar as diferenças de gênero na gravidade da doença.^(31,32,37-39) Por outro lado, o estradiol – e possivelmente a progesterona – pode proteger as mulheres.⁽⁴⁰⁾ Os estrogênios promovem a produção de citocinas anti-inflamatórias, aumentam o número de células T e B auxiliares, resultando, assim, em maior produção de anticorpos e favorecendo a migração de macrófagos e monócitos para os tecidos infectados.⁽³⁶⁾ Além disso, as mulheres, quando comparadas com os homens, têm respostas imunes mais robustas na eliminação da carga viral.⁽⁴¹⁾

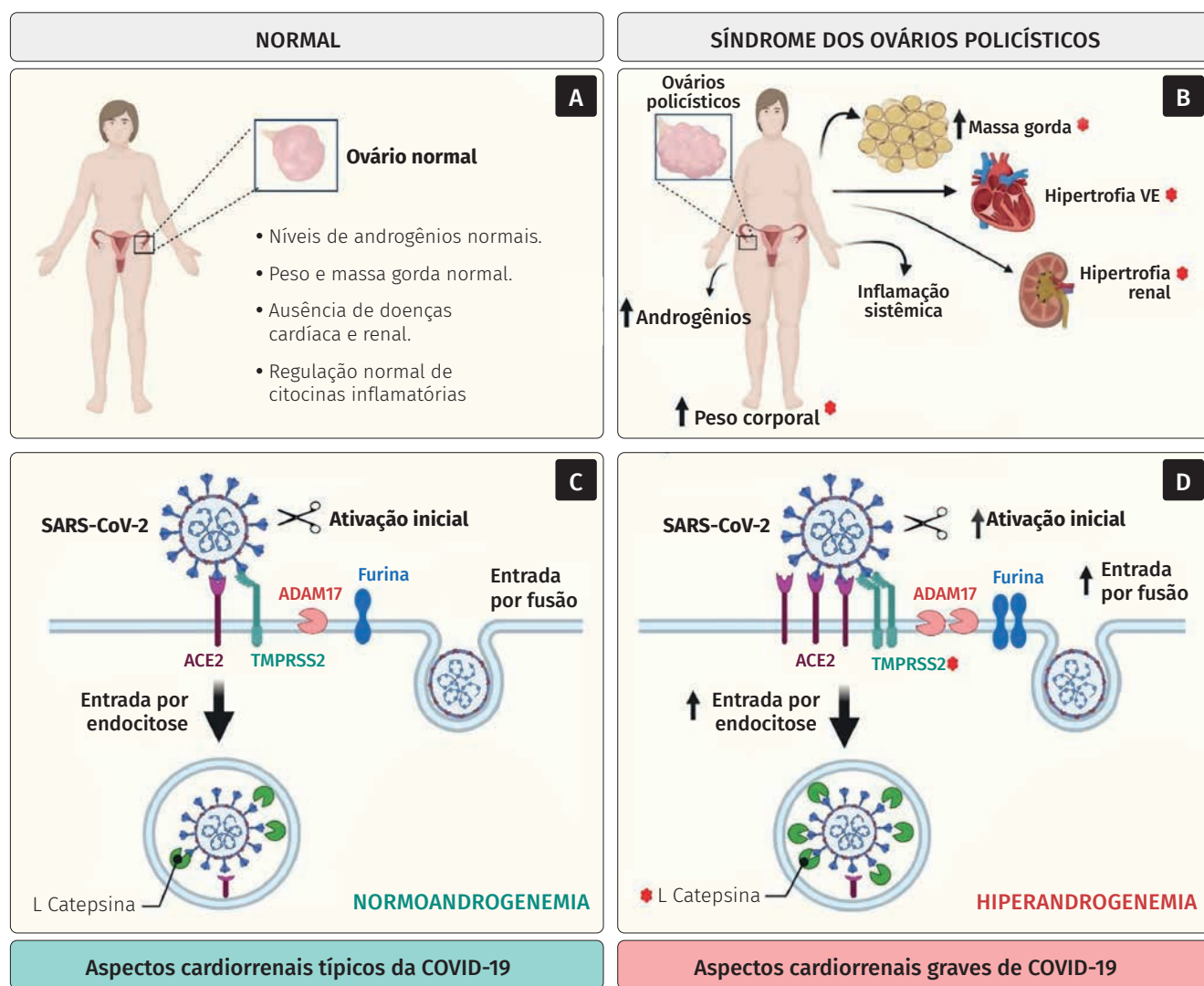
Além dos esteroides sexuais, a obesidade, a dislipidemia, a RI e o *diabetes mellitus* também modulam ou pioram a COVID-19.^(42,43) A obesidade, caracterizada por hipóxia do tecido adiposo, resulta em aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. O tecido adiposo também é, ao mesmo tempo, alvo e reservatório do SARS-CoV-2.⁽⁴⁴⁾ Na obesidade, os riscos de hospitalização e óbito são três vezes maiores.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ A dislipidemia é uma das comorbidades mais comuns que pioram a COVID-19. Duas metanálises mostraram que, mesmo controlando idade e sexo, a dislipidemia aumenta a gravidade da COVID-19.^(43,48,49) Pacientes com *diabetes mellitus* têm maior suscetibilidade a infecções, e a infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos diabéticos está associada mais frequentemente a resultados adversos.⁽⁵⁰⁾ Como a hiperglicemia participa da patogênese e dos desfechos das infecções respiratórias,⁽⁵¹⁾ quando infectadas com vírus respiratórios as pacientes com diabetes podem apresentar cargas virais mais altas.^(50,52,53)

Certas endocrinopatias, como disfunção tireoidiana, disfunção adrenal e hiperandrogenismo, estão relacionadas ao aumento da suscetibilidade à COVID-19 e à maior gravidade das manifestações clínicas.^(4,54,55) Parece haver um efeito direto do coronavírus na glândula tireoide, mas poucos dados sobre a relação entre a infecção por COVID-19 e a disfunção da tireoide estão disponíveis.^(55,56) Disfunção tireoidiana foi relatada em 11% dos indivíduos

hospitalizados com COVID-19, sendo tireotoxicose em 94%, hipotireoidismo manifesto em 6% e hipertireoidismo subclínico em 14%.⁽⁵⁴⁾ Com base nos níveis de TSH, hipertireoidismo foi identificado em 20% e hipotireoidismo em 5% dos pacientes hospitalizados.⁽⁵⁴⁾ Em relação aos pacientes com diagnóstico prévio de hipertireoidismo tratados com medicamentos antitireoidianos, o risco de agranulocitose se sobrepõe ao da COVID-19, e a solicitação de hemograma é recomendada na suspeita de infecção.⁽⁵⁴⁾ A insuficiência adrenal pode aumentar o risco de COVID-19 devido à função anormal de neutrófilos e células *natural killer* (NK).⁽⁵⁷⁾ Parece que a COVID-19 promove degeneração e

necrose das células corticais adrenais mediante um efeito citopático do vírus.⁽⁵⁸⁾ No caso de suspeita de infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com insuficiência adrenal, a dosagem de hidrocortisona deve ser rapidamente ajustada.⁽⁵⁸⁾ É importante ressaltar que não é fácil alcançar concentrações fisiológicas de cortisol em pacientes com insuficiência adrenal e COVID-19. Pacientes com doença de Cushing também podem ter maior risco de COVID-19 e manifestações graves.^(4,59,60)

Em geral, a resposta imune antiviral comprometida ao SARS-CoV-2 em homens foi atribuída aos níveis de androgênios.⁽⁶¹⁾ Por outro lado, nas mulheres, o



ADAMH: desintegrina metalopeptidase domínio 17; ACE2: enzima conversora de angiotensina 2; TMPRSS2: serina protease 2 transmembrana.

Tradução e reprodução com permissão de Creative Commons Attribution License.

Fonte: Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. Clin Endocrinol. 2018;89(6):683-99.⁽⁶⁸⁾ Reza S, Huffman AM, Basnet J, Yanes Cardozo LL, Romero DG. Cardiac and renal SARS-CoV-2 viral entry protein regulation by androgens and diet: implications for polycystic ovary syndrome and COVID-19. Int J Mol Sci. 2021;22(18):9746.⁽⁶⁹⁾

Figura 1. Mecanismos propostos para explicar o maior risco de ocorrência de eventos cardiorrenais graves em mulheres com SOP, quando comparadas com mulheres normais. Painéis A e B: mulheres com SOP apresentam aumento do peso corporal e da massa gordurosa e hipertrofia nas respostas cardíaca e renal, quando comparadas com mulheres normais. Painéis C e D: níveis de androgênios regulam de modo diferente a expressão de proteases proteicas e receptores TMPRSS2 e ACE2 nas células cardíacas e renais, facilitando a entrada do vírus SARS-CoV-2 nessas células

hipoestrogenismo por ovariectomia ou o tratamento com antiestrogênios parecem aumentar a morbidade e a mortalidade. Esses dados sugerem efeito protetor do estrogênio⁽⁶¹⁻⁶³⁾ e efeito deletério dos androgênios.⁽⁶⁰⁾

COVID-19 E SOP

Em mulheres em idade reprodutiva, a prevalência de SOP varia de 5% a 20%,^(4,5) dependendo da idade, etnia e critérios utilizados para o diagnóstico.⁽¹⁰⁾ Os critérios de Rotterdam com a subclassificação de fenótipos da SOP são atualmente recomendados.⁽⁶⁴⁾ Assim, mulheres com SOP apresentam quatro fenótipos de acordo com a presença ou ausência de hiperandrogenismo, oligo/anovulação, amenorreia e morfologia de ovário policístico (PCOM) pela ultrassonografia. Esses fenótipos podem estar associados a proporções variadas de comorbidades como obesidade (38%-88%), hipertensão arterial (5%-25%), intolerância à glicose (30%-40%), RI (30%-70%), dislipidemia (70%-75%), DHGNA (24%-55%) e esteato-hepatite não alcoólica (44%). No entanto, as características clínicas mais importantes da SOP são hiperandrogenemia, obesidade visceral e RI.⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾

Estudos epidemiológicos sugerem que mulheres com SOP são mais suscetíveis a infecções do que mulheres sem SOP. A incidência bruta de COVID-19 foi constatada em 18,1 por 1.000 pessoas-ano entre mulheres com SOP e em 11,9 por 1.000 pessoas-ano entre aquelas sem SOP.^(11,12) Um estudo de base populacional no Reino Unido, incluindo mais de 21.000 pacientes com SOP, com idade média de 39 anos, constatou que as pacientes com SOP têm um risco 51% maior de COVID-19. Esse risco diminuiu para 28% após o ajuste para idade, IMC e outras variáveis de confusão.⁽¹¹⁾ Apesar de serem jovens e do sexo feminino, as pacientes com SOP têm a desvantagem de apresentar comorbidades que podem aumentar os riscos de COVID-19 na forma grave (Figura 1).^(68,69)

A RI associada a hiperinsulinemia, ganho de peso e obesidade aumenta a esteroidogênese e o hiperandrogenismo. Em conjunto, esses fatores são frequentes na SOP e explicam ser mais prevalente a associação entre SOP e infecção por SARS-CoV-2.⁽⁶⁹⁾ Além disso, as características endócrinas e imunológicas da SOP levam à disfunção imunológica e a um estado inflamatório crônico de baixo grau.⁽⁶⁹⁾ Em adição, os níveis de vitamina D são baixos e negativamente associados a várias comorbidades na SOP e também à COVID-19.⁽⁷⁰⁻⁷⁴⁾

ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19 NOS VÁRIOS FENÓTIPOS DA SOP E COMORBIDADES ASSOCIADAS

Como já afirmado, a relevância clínica dos fenótipos da SOP é baseada na presença ou ausência de anovulação, hiperandrogenemia, obesidade, hiperinsulinemia e inflamação crônica de baixo grau, risco variável para

diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e doença cardiovascular.⁽⁷⁵⁾ A prevalência dessas condições na SOP varia entre as populações.^(10,76) Em outras palavras, a importância clínica da COVID-19 em mulheres com SOP pode estar associada ao fenótipo.

SOP com hiperandrogenismo

Os níveis de testosterona, frequentemente aumentados em pacientes com SOP,^(10,76) inibem a imunidade e controlam a expressão de TMPRSS2 e ACE2, facilitando a penetração viral nas células de vários tecidos.^(34,38,39,60,62,77) Assim, os androgênios favorecem a infecção por SARS-CoV-2^(38,39,77-81) em humanos e em modelos animais.⁽⁷⁷⁾ Além da maior suscetibilidade ao vírus SARS-CoV-2, as mulheres com fenótipo hiperandrogênico da SOP apresentam sintomas mais pronunciados do que as mulheres com SOP e níveis normais de androgênios.⁽⁸²⁾ O papel da hiperandrogenemia na gravidade da COVID-19 tem suporte nos benefícios dos antiandrogênios contra manifestações graves da COVID-19.^(7,34)

SOP com obesidade

Os principais fatores contribuintes para o desenvolvimento de formas clínicas mais graves de COVID-19 na obesidade são a disfunção respiratória associada,^(83,84) superexpressão de ACE2 nos adipócitos, inflamação crônica e hiperativação do sistema imunológico.^(45,85,86) Indivíduos com IMC acima de 30 kg/m² têm maior risco de morte por COVID-19,^(84,87) mesmo após o controle para idade e sexo.^(88,89) Além disso, a obesidade está associada à RI, levando a respostas imunes amplificadas.^(90,91) Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, células NK e células T invariáveis associadas às mucosas também estão implicados na patogênese da COVID-19.^(85,92,93) A elevação da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) pró-inflamatória e a hiperinsulinemia aumentam o risco de COVID-19 na obesidade.⁽⁹⁴⁾ A DPP-4 pode interagir com o domínio S1 da glicoproteína viral do SARS-CoV-2, permitindo que o vírus entre nas células com maior facilidade.^(94,95) A coexistência de hipoventilação e apneia do sono na SOP, associada à obesidade, compromete a função respiratória.⁽⁹⁶⁾ Consequentemente, a obesidade está associada a maior gravidade, pior prognóstico e aumento das taxas de tromboembolismo e mortalidade por COVID-19 na SOP.^(16,96-98) A expressão de ACE2 também é maior tanto no tecido adiposo subcutâneo como no tecido adiposo visceral na SOP, facilitando a entrada do SARS-CoV-2 na célula.⁽⁹⁹⁾

SOP com RI ou diabetes mellitus

Existem vários mecanismos pelos quais a disglícemia aumenta a suscetibilidade à COVID-19 grave.^(99,100) Esses incluem maior afinidade ou ligação do SARS-CoV-2 aos receptores ACE2 na célula e aumento da expressão

de ACE2 por meio da atividade reduzida da ADAMTS 17 como consequência da hiperinsulinemia.^(101,102) Há também redução da eliminação viral, regulação positiva de ACE2 por meio do bloqueio do sistema renina-angiotensina e redução da função das células T com fagocitose defeituosa dos neutrófilos, monócitos e macrófagos.⁽¹⁰³⁾ Há também maior suscetibilidade à hiperinflamação⁽⁸⁸⁾ e níveis aumentados de DPP-4.⁽⁹⁴⁾ A disglucemia também ativa a plasmina e a trombina, levando a um estado de hipercoagulabilidade.^(98,104-109) Finalmente, a ligação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 pode danificar as células β -pancreáticas, sobrecarregando o efeito protetor do sistema renina-angiotensina, resultando em RI e aumento da internalização do SARS-CoV-2.^(110,111) A resposta imune alterada em estados hiperglicêmicos é mediada pela inibição da proliferação de linfócitos e pelo comprometimento das funções de macrófagos e neutrófilos.⁽¹¹²⁾

Como alterações do metabolismo dos carboidratos são encontradas em 30% a 70% das mulheres com SOP, essas condições são marcadores clínicos úteis de COVID-19 mais grave nessas mulheres.⁽¹¹³⁾ Também na SOP, a RI está associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e níveis mais elevados de expressão da ACE2.⁽¹¹⁴⁾ Parece que a metformina, frequentemente usada em mulheres com SOP com RI, tem efeitos antivirais mediados pela ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato, modificando o receptor ACE2 e bloqueando a entrada de SARS-CoV-2 nas células.⁽¹¹⁵⁾ Deve-se notar que, na presença de desidratação acentuada e insuficiência renal na COVID-19 grave, a metformina deve ser descontinuada.⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾ Na associação da SOP com DM2 e COVID-19, podem-se usar inibidores da DPP-4; no entanto, a insulina é o tratamento de escolha.^(101,116)

SOP com dislipidemia

A dislipidemia aumenta a gravidade e a mortalidade da COVID-19.⁽¹¹⁷⁾ Níveis mais baixos de lipoproteína de colesterol de alta densidade impedem a estimulação do transporte reverso de colesterol dos compartimentos periféricos para o fígado, a modulação do sistema imunológico e o controle de infecções. Estudos anteriores mostraram que níveis mais baixos de colesterol total e de lipoproteína de colesterol de baixa densidade foram associados ao aumento da gravidade da COVID-19.^(43,118) Os investigadores relataram ainda que a hipercolesterolemia estimula a resposta inflamatória e aumenta a mortalidade por COVID-19.⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾ Apesar de várias publicações apoiarem o maior risco de COVID-19 em pacientes dislipidêmicos, estudos mais robustos são necessários.⁽⁴³⁾

Mulheres com SOP têm risco aumentado de hiperlipidemia, DHGNA e obesidade central, condições fortemente associadas ao hiperandrogenismo.^(118,121) Essas alterações estão associadas a maior taxa de hospitalização por COVID-19.⁽¹²⁰⁾ Em cerca de 5% dos pacientes

com COVID-19, a hiperlipidemia pode estar presente.⁽¹²²⁾ Relatórios anteriores já tinham associado diferentes infecções por SARS com dislipidemia.^(121,123) Além disso, o tratamento com estatinas mediado por seus efeitos imunomoduladores pode reduzir a gravidade e a mortalidade da doença em pacientes com dislipidemia.^(49,124) Existem ainda relatos da eficácia do tratamento com estatinas contra algumas infecções virais.^(124,125) O tratamento da infecção por COVID-19 com estatinas em mulheres dislipidêmicas com SOP deve ser examinado.

SOP com hipertensão arterial

Apesar dos dados limitados, a hipertensão é considerada um dos fatores de risco mais críticos para a COVID-19. A perda de ACE2 pela ligação do SARS-CoV-2 pode deslocar o sistema para maior expressão de angiotensina II, ativando o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com vasoconstrição, retenção de sódio, estresse oxidativo, fibrose e aumento nos níveis basais de angiotensina (1-7).^(34,126,127) A taxa de hipertensão em pacientes acometidos com COVID-19 varia de 10% a 34%.⁽¹²⁸⁾ Mulheres com SOP têm pressão arterial mais alta do que mulheres sem SOP, particularmente aquelas com níveis séricos de androgênios aumentados,^(10,129) resultando em ativação do sistema renina-angiotensina nessas pacientes.^(78,127,129) Pacientes com hipertensão arterial com ou sem SOP têm um risco de morte por COVID-19 três a quatro vezes maior.^(130,131) É importante notar que os bloqueadores da enzima conversora de angiotensina atenuam o risco de COVID-19 em pacientes hipertensas.^(128,132,133)

SOP com inflamação crônica de baixo grau

O risco de COVID-19 é alto em indivíduos com condições preexistentes que prejudicam a resposta imune e amplificam as respostas pró-inflamatórias. Portanto, qualquer condição que envolva um estado inflamatório crônico pode predispor o paciente a adquirir SARS-CoV-2 e desenvolver COVID-19 na forma mais grave.⁽¹³⁴⁾ A inflamação pode estar associada a IMC elevado, obesidade, hipertensão arterial e diabetes.⁽¹³⁵⁾ A condição inflamatória preexistente na SOP torna essas mulheres mais suscetíveis à ativação das vias pró-inflamatórias em resposta às infecções,⁽¹³⁵⁾ independentemente da massa gorda total.⁽¹³⁶⁾ A obesidade central na SOP com adipócitos disfuncionais está associada a superprodução de citocinas pelo tecido adiposo⁽⁹⁾ e estado inflamatório crônico,⁽¹⁰⁾ favorecendo a COVID-19 em mulheres com SOP.⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾

SOP com deficiência de vitamina D

A vitamina D influencia as respostas imunes inatas e adaptativas e inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias dos macrófagos em resposta a vários tipos de

vírus.^(71,139) Níveis mais baixos de vitamina D têm sido associados a alteração do sistema imunológico e maior risco de COVID-19.⁽¹⁴⁰⁾ Como cerca de 60% das mulheres com SOP apresentam algum grau de deficiência de vitamina D,⁽¹⁴¹⁾ presume-se que uma diminuição nos níveis dessa vitamina predispõe essas pacientes a um risco de COVID-19 mais grave.⁽¹³⁹⁾ Na SOP, os níveis diminuídos de vitamina D estão associados a fatores ligados aos painéis sistêmicos de citocinas derivadas de macrófagos.^(69,70,142) A suplementação de vitamina D demonstrou ser capaz de reduzir o risco de COVID-19 por comprometimento da maturação dos macrófagos e diminuição dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias.⁽¹³⁹⁾

CONCLUSÃO

A COVID-19 tem sido consistentemente relatada como mais grave e fatal na presença de comorbidades. Enquanto a idade jovem e o sexo feminino parecem ser fatores de proteção, a obesidade, a DM2 e a hipertensão arterial são fatores predisponentes significativos. O estado inflamatório crônico de baixo grau é o componente central que associa essas condições subjacentes aos maus resultados da COVID-19. Considerando que o estado inflamatório crônico é encontrado em quase 30% das pacientes com SOP, a terapia da COVID-19 deve ser adaptada para mulheres com a síndrome. Algumas disfunções endócrinas também facilitam a infecção por SARS-CoV-2 e colaboram para a gravidade da COVID-19. O hiperandrogenismo presente em 80% das pacientes com SOP inibe a imunidade e controla a expressão de TMPRSS2 e ACE2, facilitando a invasão viral nas células. A prescrição de antiandrogênios parece ter efeito benéfico nas manifestações da COVID-19. A obesidade, principal fator contribuinte para a COVID-19 grave, está associada a respostas imunes amplificadas, aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, níveis mais altos de DPP-4 e hiperinsulinemia. Como a obesidade é encontrada em 30% a 70% das mulheres com SOP, a infecção por SARS-CoV-2 na SOP requer tratamento específico para a RI coexistente. A prescrição de metformina para essas pacientes parece modificar o receptor ACE2 e bloquear a entrada do SARS-CoV-2 nas células. Por outro lado, a hipercolesterolemia também parece aumentar a gravidade da infecção por COVID-19 e a dislipidemia, encontrada em dois terços das mulheres com SOP, e está intimamente associada ao hiperandrogenismo e à obesidade central. Por sua vez, a hipercolesterolemia estimula a resposta inflamatória e aumenta a taxa de mortalidade por COVID-19. As estatinas podem modular a inflamação e as respostas imunes; seu uso na COVID-19 em mulheres com SOP precisa ser investigado. É plausível concluir que a associação entre infecção por COVID-19 e SOP resulta em manifestações clínicas mais graves. Assim, protocolos específicos para o atendimento dessas mulheres devem ser desenvolvidos.

REFERÊNCIAS

1. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(1):e84-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.059
2. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):803-15. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z
3. Guarnotta V, Ferrigno R, Martino M, Barbot M, Isidori AM, Scaroni C, et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):703-14. doi: 10.1007/s11154-020-09598-x
4. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-62. doi: 10.1210/jc.2003-031122
5. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-51. doi: 10.1093/humrep/dep399
6. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111(8):607-13. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00948-2
7. Ruan X, Dai Y. Study on chronic low-grade inflammation and influential factors of polycystic ovary syndrome. *Med Princ Pract.* 2009;18(2):118-22. doi: 10.1159/000189809
8. de Medeiros SF, Rodgers RJ, Norman RJ. Adipocyte and steroidogenic cell cross-talk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2021;27(4):771-96. doi: 10.1093/humupd/dmab004
9. de Medeiros SF, Yamamoto MM, Souto de Medeiros MA, Barbosa BB, Soares JM, Barakat EC. Changes in clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome with advancing age. *Endocr Connect.* 2020;9(2):74-89. doi: 10.1530/EC-19-0496
10. Kyrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med.* 2020;18(1):220. doi:10.1186/s12916-020-01697-5
11. Alahmadi AA. The common pathological factors between polycystic ovary syndrome and COVID-19 infection: a review. *Biosci Biotechnol Res Commun.* 2020;13(4):1708-16. doi.org/10.21786/bbrc/13.4/12
12. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, Okoth K, Toulis KA, Gokhale K, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(5):637-45. doi: 10.1530/EJE-20-1163
13. Ballering AV, Oertelt-Prigione S, Olde Hartman TC, Rosmalen JG; Lifelines Corona Research Initiative. Sex and gender-related differences in COVID-19 diagnoses and SARS-CoV-2 testing practices during the first wave of the pandemic: the Dutch Lifelines COVID-19 cohort study. *J Womens Health (Larchmt).* 2021;30(12):1686-92. doi: 10.1089/jwh.2021.0226
14. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
16. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-6. doi: 10.1001/jama.2020.4683
17. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: vaccination date [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://covid19.who.int/>
18. Leeb RT, Price S, Sliwa S, Kimball A, Szucs L, Caruso E, et al. COVID-19 trends among school-aged children - United States, March 1 - September 19, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(39):1410-5. doi: 10.15585/mmwr.mm6939e2

19. Badal S, Thapa Bajgain K, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2021;135:104715. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104715
20. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(34):e2109229118. doi: 10.1073/pnas.2109229118
21. Kalish H, Klumpp-Thomas C, Hunsberger S, Baus HA, Fay MP, Siripong N, et al. Undiagnosed SARS-CoV-2 seropositivity during the first 6 months of the COVID-19 pandemic in the United States. *Sci Transl Med*. 2021;13(601):eab3826. doi: 10.1126/scitranslmed.abh3826
22. Chen C, Haupt SR, Zimmerman L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *MedRxiv [Preprint]*. 2021 Nov 16:2021.11.15.21266377. doi: 10.1101/2021.11.15.21266377
23. Perlis RH, Green J, Santillana M, Lazer D, Ognyanova K, Simonson M, et al. Persistence of symptoms up to 10 months following acute COVID-19 illness. *MedRxiv [Preprint]*. 2021 Mar 8:2021.03.07.21253072. doi: 10.1101/2021.03.07.21253072
24. Cennimo DJ, Bronze MS. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Medscape [Internet]*. 2021 [cited 2022 Oct 10]:2500114. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview>
25. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(21):11727-34. doi: 10.1073/pnas.2003138117
26. Klonoff DC, Umpierrez GE. Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020;108:154224. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154224
27. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Gutierrez EJ, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 – A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med*. 2021;46:204-11. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.009
28. Pranata R, Supriyadi R, Huang I, Permana H, Lim MA, Yonas E, et al. The association between chronic kidney disease and new onset renal replacement therapy on the outcome of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:1179548420959165. doi: 10.1177/1179548420959165
29. de Medeiros SF, Yamamoto MM, de Medeiros MA, Yamamoto AK, Barbosa BB. Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: a comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(2):251-64. doi: 10.1007/s11154-022-09715-y
30. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152
31. Wray S, Arrowsmith S. The physiological mechanisms of the sex-based difference in outcomes of COVID19 infection. *Front Physiol*. 2021;12:627260. doi: 10.3389/fphys.2021.627260
32. Tejpal A, Gianos E, Cerise J, Hirsch JS, Rosen S, Kohn N, et al. Sex-based differences in COVID-19 outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(4):492-501. doi: 10.1089/jwh.2020.8974
33. Bunders MJ, Altfield M. Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *Immunity*. 2020;53(3):487-95. doi: 10.1016/j.immuni.2020.08.003
34. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021;71(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6
35. Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A. Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):951-6. doi: 10.1007/s40618-020-01383-6
36. Strobe JD, Chau CH, Figg WD. Are sex discordant outcomes in COVID-19 related to sex hormones? *Semin Oncol*. 2020(5);47:335-40. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.06.002
37. Baratchian M, McManus JM, Berk MP, Nakamura F, Mukhopadhyay S, Xu W, et al. Androgen regulation of pulmonary AR, TMPRSS2 and ACE2 with implications for sex-discordant COVID-19 outcomes. *Sci Rep*. 2021;11(1):11130. doi: 10.1038/s41598-021-90491-1
38. Sharifi N, Ryan CJ. Androgen hazards with COVID-19. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(6):E1-3. doi: 10.1530/ERC-20-0133
39. Wambier CG, Goren A, Vaño-Galván S, Ramos PM, Ossimetha A, Nau G, et al. Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity. *Drug Dev Res*. 2020;81(7):771-6. doi: 10.1002/ddr.21688
40. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. doi: 10.1210/endo/bqaa127
41. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90
42. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity*. 2020;28(7):1178-9. doi: 10.1002/oby.22844
43. Choi GJ, Kim HM, Kang H. The potential role of dyslipidemia in COVID-19 severity: an umbrella review of systematic reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3):435-48. doi: 10.12997/jla.2020.9.3.435
44. Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in Coronavirus Disease obesity; 2020;28(7):1191-4. doi: 10.1002/oby.22843
45. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity*. 2020;28(7):1187-90. doi: 10.1002/oby.22856
46. Hoong CW, Hussain I, Aravamudan VM, Phyu EE, Lin JH, Koh H. Obesity is associated with poor COVID-19 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2021;53(2):85-93. doi: 10.1055/a-1326-2125
47. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7. doi: 10.1093/cid/ciaa415
48. Atmosudigdo IS, Pranata R, Lim MA, Henrina J, Yonas E, Vania R, et al. Dyslipidemia increases the risk of severe COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Clin Exp Hepatol*. 2021 Feb 8. doi: 10.1016/j.jceh.2021.01.007. [Ahead of print].
49. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;134:153-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004
50. Yang Y, Cai Z, Zhang J. Insulin treatment may increase adverse outcomes in patients with COVID-19 and diabetes: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:696087. doi: 10.3389/fendo.2021.696087
51. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(6):867-9. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2
52. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408-15. doi: 10.2337/dc20-0723
53. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020;107:154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217
54. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):1027-31. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8
55. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381-7. doi: 10.1530/EJE-20-0335
56. Clausen CL, Rasmussen ÅK, Johannsen TH, Hilsted LM, Skakkebaek NE, Szecsi PB, et al. Thyroid function in COVID-19 and the association with cytokine levels and mortality. *Endocr Connect*. 2021;10(10):1234-42. doi: 10.1530/EC-21-0301

57. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SH, Simpson HL. Endocrinology in the time of COVID-19: management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):G25-32. doi: 10.1530/EJE-20-0361
58. Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor AE, Lord JM, et al. Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):471-80. doi: 10.1530/EJE-16-0969
59. Arlt W; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect.* 2016;5(5):G1-3. doi: 10.1530/EC-16-0054
60. Newell-Price J, Nieman LK, Reincke M, Tabarin A. Endocrinology in the time of COVID-19: management of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):G1-7. doi: 10.1530/EJE-20-0352
61. Auerbach JM, Khera M. Testosterone's Role in COVID-19. *J Sex Med.* 2021;18(5):843-8. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.03.004
62. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol.* 2017;198(10):4046-53. doi: 10.4049/jimmunol.1601896
63. Niemann PJ, Goldstein HV. Testosterone in COVID-19: friend or foe? *Endocrine.* 2021;71(2):281-2. doi: 10.1007/s12020-021-02623-2
64. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45. doi: 10.1210/jc.2006-0178
65. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370(9588):685-97. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2
66. de Medeiros SF, Barbosa JS, Yamamoto MM. Comparison of steroidogenic pathways among normoandrogenic and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients and normal cycling women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(2):254-63. doi: 10.1111/jog.12524
67. Kahal H, Kyrou I, Uthman OA, Brown A, Johnson S, Wall PD, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2020;24(1):339-50. doi: 10.1007/s11325-019-01835-1
68. Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol.* 2018;89(6):683-99. doi: 10.1111/cen.13828
69. Rezaq S, Huffman AM, Basnet J, Yanes Cardozo LL, Romero DG. Cardiac and renal SARS-CoV-2 viral entry protein regulation by androgens and diet: implications for polycystic ovary syndrome and COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9746. doi: 10.3390/ijms22189746
70. Moin AS, Sathyapalan T, Butler AE, Atkin SL. Vitamin D association with macrophage-derived cytokines in polycystic ovary syndrome: an enhanced risk of COVID-19 infection? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:638621. doi: 10.3389/fendo.2021.638621
71. Morgante G, Troia L, De Leo V. Coronavirus Disease 2019 (SARS-CoV-2) and polycystic ovarian disease: is there a higher risk for these women? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;205:105770. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105770
72. Reis GV, Gontijo NA, Rodrigues KF, Alves MT, Ferreira CN, Gomes KB. Vitamin D receptor polymorphisms and the polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Obstet Gynaecol.* 2017;43(3):436-46. doi: 10.1111/jog.13250
73. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988
74. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(7):1195-8. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8
75. Yamamoto MM, de Medeiros SF. Differential activity of the corticosteroidogenic enzymes in normal cycling women and women with polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(1):3-13. doi: 10.1007/s11154-019-09482-3
76. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
77. Huffman AM, Rezaq S, Basnet J, Yanes Cardozo LL, Romero DG. SARS-CoV-2 viral entry proteins in hyperandrogenemic female mice: implications for women with PCOS and COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4472. doi: 10.3390/ijms22094472
78. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(5):756-9. doi: 10.1164/rccm.202001-0179LE
79. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
80. Yanes Cardozo LL, Rezaq S, Pruett JE, Romero DG. Androgens, the kidney, and COVID-19: an opportunity for translational research. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021;320(2):F243-8. doi: 10.1152/ajprenal.00601.2020
81. Moin AS, Sathyapalan T, Atkin SL, Butler AE. COVID-19 biomarkers for severity mapped to polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020;18(1):490. doi: 10.1186/s12967-020-02669-2
82. Cadegiani FA, Lim RK, Goren A, McCoy J, Situm M, Kovacevic M, et al. Clinical symptoms of hyperandrogenic women diagnosed with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):e101-4. doi: 10.1111/jdv.17004
83. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(7):341-2. doi: 10.1038/s41574-020-0364-6
84. Rottoli M, Bernante P, Belvedere A, Balsamo F, Garelli S, Giannella M, et al. How important is obesity as a risk factor for respiratory failure, intensive care admission and death in hospitalised COVID-19 patients? Results from a single Italian centre. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):389-97. doi: 10.1530/EJE-20-0541
85. De Lorenzo A, Estato V, Castro-Faria-Neto HC, Tibirica E. Obesity-related inflammation and endothelial dysfunction in COVID-19: impact on disease severity. *J Inflamm Res.* 2021;14:2267-76. doi: 10.2147/JIR.S282710
86. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):355-62. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
87. Bertuccioli A, Balducci D, Neri M, Bressan A. COVID-19, interleukin-6, androgen receptor and the adipose organ: what are the possible targets of this association? *Nutrafoods.* 2020;2:176-85. doi:10.17470/NF-020-0024
88. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020;21(11):e13128. doi: 10.1111/obr.13128
89. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):257-61. doi: 10.1002/jmv.26237
90. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4
91. Daryabor G, Kabelitz D, Kalantar K. An update on immune dysregulation in obesity-related insulin resistance. *Scand J Immunol.* 2019;89(4):e12747. doi: 10.1111/sji.12747

92. Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev*. 2015;16(12):1017-29. doi: 10.1111/obr.12320
93. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
94. Stengel A, Goebel-Stengel M, Teuffel P, Hofmann T, Buße P, Kobelt P, et al. Obese patients have higher circulating protein levels of dipeptidyl peptidase IV. *Peptides*. 2014;61:75-82. doi: 10.1016/j.peptides.2014.09.006
95. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):601-4. doi: 10.1080/22221751.2020.1739565
96. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195-9. doi: 10.1002/oby.22831
97. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJ. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020;142(1):4-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
98. Pasquarelli-do-Nascimento G, Braz-de-Melo HA, Faria SS, Santos IO, Kobinger GP, Magalhães KG. Hypercoagulopathy and adipose tissue exacerbated inflammation may explain higher mortality in COVID-19 patients with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:530. doi: 10.3389/fendo.2020.00530
99. Cinti S, Graciotti L, Giordano A, Valerio A, Nisoli E. COVID-19 and fat embolism: a hypothesis to explain the severe clinical outcome in people with obesity. *Int J Obes*. 2020;44(8):1800-2. doi: 10.1038/s41366-020-0624-5
100. Frisardi V. Commentary: coronavirus and obesity: could insulin resistance mediate the severity of COVID-19 infection? *Front Public Health*. 2020;8:351. doi: 10.3389/fpubh.2020.00351
101. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020;68(1):2-5. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5
102. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x
103. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. 2015;144(2):171-85. doi: 10.1111/imm.12394
104. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AL, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):281-8. doi: 10.1086/431587
105. Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, et al. Guidelines for the management of diabetes services and patients during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2020;37(7):1087-9. doi: 10.1111/dme.14316
106. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-41. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020
107. Azar WS, Njeim R, Fares AH, Azar NS, Azar ST, El Sayed M, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):451-63. doi: 10.1007/s11154-020-09573-6
108. Ma RC, Holt RI. COVID-19 and diabetes. *Diabet Med*. 2020;37(5):723-5. doi: 10.1111/dme.14300
109. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-65. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x
110. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
111. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319
112. Finucane FM, Davenport C. Coronavirus and obesity: could insulin resistance mediate the severity of COVID-19 infection? *Front Public Health*. 2020;8:184. doi: 10.3389/fpubh.2020.00184
113. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab*. 1992;18(3):187-91.
114. Al-Musaway SH, Al-Saimary IE, Flaifil MS. Levels of cytokines profile in polycystic ovary syndrome. *Med J Babylon*. 2018;15(2):124-8. doi: 10.4103/MJBL.MJBL_32_18
115. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108183. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108183
116. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa011. doi: 10.1210/edrev/bnaa011
117. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):546-50. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2
118. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56(3):137-42. doi: 10.5468/ogs.2013.56.3.137
119. Sorokin AV, Karathanasis SK, Yang ZH, Freeman L, Kotani K, Remaley AT. COVID-19-associated dyslipidemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J*. 2020;34(8):9843-53. doi: 10.1096/fj.202001451
120. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1463-5. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.054
121. Liu Q, Xie YJ, Qu LH, Zhang MX, Mo ZC. Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(4):447-53. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.003
122. Bramante C, Tignanelli C, Dutta N, Jones E, Tamariz L, Clark J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of hospitalization for COVID-19. *MedRxiv [Preprint]*. 2020 Sep 2:2020.09.01.20185850. doi: 10.1101/2020.09.01.20185850
123. Kumarendran B, O'Reilly M, Manolopoulos K, Toulis K, Gokhale K, Sitch A, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med*. 2018;15(3):e1002542. doi: 10.1371/journal.pmed.1002542
124. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154(1):69-75. doi: 10.1111/imm.12902
125. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res*. 2013;99(3):417-35. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.018
126. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084-90. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020
127. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a moving target in COVID-19: current views and perspectives. *Circ Res*. 2021;128(7):1062-79. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318054
128. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(7):1120-6. doi: 10.1111/jch.13925
129. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):23. doi: 10.1186/s12958-020-00576-1

130. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33(5):812-41. doi: 10.1210/er.2012-1003
131. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):433-49. doi: 10.1016/j.ecl.2011.01.009
132. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-8. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
133. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431-40. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
134. Simopoulos AP. Genetic variation, diet, inflammation, and the risk for COVID-19. *Lifestyle Genom.* 2021;14(2):37-42. doi: 10.1159/000513886
135. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(8):1790-2. doi: 10.1038/s41366-020-0597-4
136. Liu M, Gao J, Zhang Y, Li P, Wang H, Ren X, et al. Serum levels of TSP-1, NF- κ B and TGF- β 1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(6):913-22. doi: 10.1111/cen.12951
137. Han MS, White A, Perry RJ, Camporez JP, Hidalgo J, Shulman GI, et al. Regulation of adipose tissue inflammation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(6):2751-60. doi: 10.1073/pnas.1920004117
138. Arusoglu G, Bozay K. The immune system response in COVID-19 infection in polycystic ovary syndrome. *Int J Med Sci Clin Invest.* 2021;8(5):5380-6. doi: 10.18535/ijmsci/v8i05.05
139. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):R133-47. doi: 10.1530/EJE-20-0665
140. Miao CY, Fang XJ, Chen Y, Zhang Q. Effect of vitamin D supplementation on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2020;19(4):2641-9. doi: 10.3892/etm.2020.8525
141. Cunningham TK, Allgar V, Dargham SR, Kilpatrick E, Sathyapalan T, Maguiness S, et al. Association of vitamin D metabolites with embryo development and fertilization in women with and without PCOS undergoing subfertility treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:13. doi: 10.3389/fendo.2019.00013
142. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of COVID-19. *Ir Med J.* 2020;113(5):81.

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

COMPORTAMENTO,
SAÚDE E INFORMAÇÃO



FEITO PARA ELA

ACESSE, CURTA
E COMPARTILHE.

AFINAL, ELA É
FEITA PARA VOCÊ!



febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

ELA É PLATAFORMA DE RELACIONAMENTO DA FEBRASGO COM A MULHER DE TODAS AS IDADES

Aqui sua paciente encontra as informações que precisa para cuidar bem da saúde, carreira profissional, bem-estar e qualidade de vida.

ELA é a amiga de todas as horas e que está sempre por perto: no Site, Instagram, Facebook. Acesse, curta e compartilhe. Afinal, **ELA é VOCÊ!**

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