

Femina

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Janeiro/Fevereiro 2014 | Vol 42 | nº 1

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

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

FEBRASGO - DIRETORIA

Presidente

Etelvino de Souza Trindade (DF)

Diretora Administrativa

Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

Diretor Financeiro

Francisco Eduardo Prota (SP)

Diretor Científico

Nilson Roberto de Melo (SP)

Diretor de Defesa e Valorização Profissional

Hélcio Bertolozzi Soares (PR)

Vice-presidente da região Norte

Júlio Eduardo Gomes Pereira (AC)

Vice-presidente da região Nordeste

Olímpio Barbosa de Moraes Filho (PE)

Vice-presidente da região Centro-Oeste

Paulo Roberto Dutra Leão (MT)

Vice-presidente da região Sudeste

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

Vice-presidente da região Sul

Jorge Abi Saab Neto (SC)

Assessora Especial de Diretoria

Hitomi Miura Nakagawa (DF)

Presidência e Secretaria Executiva

Avenida das Américas, 8.445, sala 711 –

Barra da Tijuca

CEP 22793-081 – Rio de Janeiro/RJ

Tel.: (21) 2487-6336

Fax: (21) 2429-5133

www.febrasgo.org.br

presidencia@febrasgo.org.br

femina@febrasgo.org.br

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

Assinatura para pessoas jurídicas pelo endereço eletrônico: administrativo@febrasgo.org.br

Tiragem: 100 exemplares

PRODUÇÃO EDITORIAL



Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César – São Paulo/SP - CEP 01415-000
 Zeppelein – Tel: 55 11 2978-6686 – www.zeppelein.com.br
 Instituto Filantropia – Tel: 55 11 2626-4019 – www.institutofilantropia.org.br

Femina

Revista da Federação
Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia

Corpo editorial

Editor Científico

Renato Augusto Moreira de Sá

Agnaldo Lopes da Silva Filho

Karen Panisset

Vera Lúcia Mota da Fonseca

Editor Científico de Honra

Jean Claude Nahoum

Editores Associados (Obstetrícia)

Eduardo Borges da Fonseca

Paulo Roberto Nassar de Carvalho

Mário Dias Corrêa Júnior

Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar

Editores Associados (Internacionais)

Ana Bianchi (Uruguai)

Dalton Avila (Equador)

Fábricio Costa (Austrália)

Gian Carlo Di Renzo (Itália)

Laudelino Marques Lopes (Canadá)

Kyros Nicolaides (Inglaterra)

Mario Palermo (Argentina)

Masami Yamamoto (Chile)

Miguel Routi (Paraguai)

Rafael Cortes-Charry (Venezuela)

Conselho editorial

Aderson Tadeu Berezowski (SP)

Frederico José Silva Corrêa (DF)

Maria do Carmo Borges de Souza (RJ)

Alberto Carlos Moreno Zaconeta (DF)

Garibalde Mortoza Junior (MG)

Marilza Vieira Cunha Rudge (SP)

Alex Sandro Rolland de Souza (PE)

Geraldo Duarte (SP)

Márcio Dias Corrêa (MG)

Almir Antonio Urbanetz (PR)

Gustavo Py Gomes da Silveira (RS)

Mario Silva Approbato (GO)

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva (SP)

Hélio de Lima Ferreira F. Costa (PE)

Mario Vicente Giordano (RJ)

Angela Maggio da Fonseca (SP)

Henrique Moraes Salvador Silva (MG)

Mary Ângela Parpinelli (SP)

Anna Maria Bertini (SP)

Hugo Miyahira (RJ)

Mauri José Piazza (PR)

Antonio Carlos Vieira Lopes (BA)

Ione Rodrigues Brum (AM)

Mauricio Simões Abrão (SP)

Antonio Chambô Filho (ES)

Ione Cristina Barbosa (BA)

Melania Ramos Amorim (PB)

Aurélio Antônio Ribeiro da Costa (PE)

Jorge de Rezende Filho (RJ)

Olímpio Barbosa de Moraes Filho (PE)

Bruno Ramalho de Carvalho (DF)

José Eleuterio Júnior (CE)

Olívia Lucia Nunes Costa (BA)

Carlos Alberto Petta (SP)

José Geraldo Lopes Ramos (RS)

Renato de Souza Bravo (RJ)

Carlos Augusto Faria (RJ)

José Mendes Aldrighi (SP)

Paulo Roberto Dutra Leão (MT)

César Eduardo Fernandes (SP)

José Mauro Madi (RS)

Ricardo de Carvalho Cavalli (SP)

Condon Franco da Costa (ES)

Julio Cesar Rosa e Silva (SP)

Roberto Eduardo Bittar (SP)

Crístiane Alves de Oliveira (RJ)

Laudelino de Oliveira Ramos (SP)

Roberto Noya Galuzzo (SC)

David Barreira Gomes Sobrinho (DF)

Lourivaldo Rodrigues de Souza (AM)

Rosa Maria Neme - (SP)

Denise Leite Maia Monteiro (RJ)

Lucas Vianna Machado (MG)

Rossana Pulcineli Vieira Francisco (SP)

Denise Araújo Lapa Pedreira (SP)

Luciano Marcondes Machado Nardozza (SP)

Roseli Mieko Yamamoto Nomura (SP)

Edmund Chada Baracat (SP)

Luiz Camano (SP)

Rosiane Mattar (SP)

Eduardo de Souza (SP)

Luiz Gustavo Oliveira Brito (SP)

Sabas Carlos Vieira (PI)

Eduardo Leme Alves da Motta (SP)

Luiz Henrique Gebrim (SP)

Sergio Flávio Munhoz de Camargo (RS)

Edson Nunes de Moraes (RS)

Manoel João Batista Castello Girão (SP)

Silvana Maria Quintana (SP)

Ernesto Antonio Figueiró Filho (MS)

Marcelino Espírito Hofmeister Poli (RS)

Soubhi Kahhale (SP)

Evaldo Trajano (DF)

Marcelo Burlá (RJ)

Suzana Maria Pires do Rio(MG)

Fernanda Campos da Silva (RJ)

Marcelo Zugaib (SP)

Tadeu Coutinho (MG)

Fernanda Polisseni (MG)

Marco Aurélio Albernaz (GO)

Vicente Renato Bagnoli (SP)

Fernando Monteiro de Freitas (RS)

Marco Aurélio Pinho de Oliveira (RJ)

Wellington de Paula Martins (SP)

Fernando Maia Peixoto Filho (RJ)

Marcos Felipe Silva de Sá (SP)

Zuleide Aparecida Félix Cabral (MT)

Fernando Marcos dos Reis (MG)

Maria Bethânia C. Chein (MA)

Walquíria Quidá Salles Pereira Primo (DF)



femina@febrasgo.org.br

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

AOS AUTORES

Informações gerais

Femina é uma publicação bimestral da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) que tem como principal objetivo divulgar artigos de revisão sistemática, além de artigos relacionados a tópicos específicos de Ginecologia ou Obstetrícia.

Os autores podem colaborar com a **Femina** com os seguintes tipos de manuscritos:

- Cartas ao Editor, que devem ser sucintas e apresentar um ponto de vista a respeito de artigo publicado na revista – não se deve ter como propósito primeiramente polemizar com o colega;
- Artigos de Revisões Sistemáticas ou Meta-análise; sugere-se a leitura dos editoriais das edições de maio, junho e agosto de 2008 da **Femina**;
- Recomendações das Comissões Nacionais Especializadas da FEBRASGO;
- Normas das Comissões Nacionais Especializadas, para divulgação de normas e condutas aprovadas pelas Comissões Nacionais Especializadas da FEBRASGO.

Submissão do manuscrito

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

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

Preparação do original

O número máximo de autores para cada manuscrito é 7 e o número máximo de referências é 25 – exceto para artigos de revisão, que podem contar com até 50 referências.

O tamanho dos artigos deverá respeitar os limites da seção a que se destina:

- Artigo de Revisão Sistemática ou Meta-análise: 10 a 20 páginas – por volta de 10.000 a 35.000 caracteres;
- Cartas ao Editor: até 2 páginas – até 3.500 caracteres;
- Normas das Comissões Nacionais Especializadas: número de páginas/ caracteres a critério da diretoria da FEBRASGO;
- Resumo dos dois melhores trabalhos apresentados em congressos ou encontros anuais regionais de cada federada: as normas para composição do texto são enviadas para os presidentes das federadas.

O original deve ser digitado em papel A4 e com espaçamento de 2 cm entre linhas (inclusive nas tabelas) e margens de 3 cm. O processador de texto aceito é o Word for Windows, de qualquer versão. As afirmações feitas nos artigos são de responsabilidade integral dos autores. Pede-se atenção à correção do português e do inglês.

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

Não usar pontos em sigla (INSS e não I.N.S.S.). Evitar siglas ou abreviaturas que não sejam oficiais ou clássicas e sempre explicá-las ao serem usadas pela vez primeira.

Pede-se que:

- notas de rodapé não sejam utilizadas;

- na página de rosto, seja inserido um título em português e sua versão em inglês;
- ainda na página de rosto, constem nome completo e titulação do(s) autor(es), nome da instituição onde os autores atuam, endereço completo, telefone, fax e e-mail do autor correspondente – com exceção dos Artigos de Revisão que dispensam este item;
- na segunda página, seja apresentado o resumo do trabalho, com o mínimo de 100 e máximo de 200 palavras. O texto deve ser corrido (sem parágrafo) e sem títulos ou subtítulos das partes. O resumo deve ainda apresentar de três a cinco palavras-chave selecionadas entre os termos que constam no Descriptores em Ciência da Saúde (DeCS), disponíveis no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br>. Para as seções Carta ao Editor e Normas das Comissões Especializadas, não é necessário resumo e palavras-chave;
- na página seguinte, apresentar o *Abstract*, uma versão fiel do Resumo, e as *keywords*, correspondentes aos termos em português encontrados no DeCS;
- na quarta página e subsequentes, deve ter início o corpo do trabalho.

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

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

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

Grau de recomendação e força de evidência

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados)

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle)

C: Relatos ou séries de casos (estudos não-controlados)

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

Citações e referências

As citações e as referências deverão ser apresentadas de acordo com os requisitos do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals –*

consultar links: <http://www.icmje.org>; http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html e <http://www.bu.ufsc.br/bsscsm/vancouver.html> (em português).

São aceitas até 25 referências – exceto para artigos de revisão, que podem apresentar até 50 referências, com ênfase para as mais recentes ou de maior relevância. Em trabalhos de revisão sistemática ou meta-análise, é indispensável, nas referências, a menção do seu nível de evidência científica. A Editoria Científica se reserva o direito, em casos especiais e selecionados, de permitir a inserção de mais de 25 referências.

Como o tema é de revisão sistemática ou meta-análise, não se justifica – e não é aceita – a inexistência de referências recentes – publicada nos três últimos anos.

Exemplos de referências

Artigos de revistas

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

Livros

FEBRASGO. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. New York: Harper and Row; 1976.
Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulos de livros

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

Teses e dissertações

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

Trabalhos em eventos

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

Artigos de revistas na Internet

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

Monografias na Internet

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

Homepage/Website

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

Elementos não-textuais

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

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

Envio do original

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

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

O acompanhamento de todo o processo de avaliação e publicação do artigo será feito exclusivamente pelo e-mail femina@febrasgo.org.br.

ÍNDICE

FEMINA | Janeiro/Fevereiro 2014 | vol 42 | nº 1

Editorial

1 Epidemiia da obesidade e o papel do obstetra

Carolina Carvalho Mocarzel

Revisão

3 Câncer de mama e seus efeitos sobre a sexualidade: uma revisão sistemática sobre abordagem e tratamento

Beatriz Daou Verenhitach, Juliana Nonato Medeiros, Simone Elias, Afonso Celso Pinto Nazário

11 Assistência pré-natal às usuárias de drogas ilícitas

Tadeu Coutinho, Conrado Milani Coutinho, Larissa Milani Coutinho

19 Gravidez ectópica em cicatriz de cesárea: uma complicação emergente

Tadeu Coutinho, Conrado Milani Coutinho, Larissa Milani Coutinho

27 Terapias alternativas no climatério

Alexandre de Almeida Barra, Daniela Andrade Albergaria, Felipe da Mota Mariano, Jacqueline Braga Dantas, Kelerson Mauro de Castro Pinto, Natalia Maira Resende

33 Os efeitos do desidroepiandrosterona na resposta ovariana de más respondedoras submetidas à reprodução humana assistida

Rachel Ribeiro Tavares, Isabel Leal Azevedo Correa

39 Colestase intra-hepática da gravidez: evidências científicas para escolha do tratamento

Eduardo de Souza, Eduardo Almeida Guerzet, Jair Luiz Fava, Rubens Bermudes Musiello

43 Cesariana Perimortem

João Victor Veloso Gonçalves Godinho, Thais de Souza Andrade, Gisele Araújo Pereira, Thiago Rodrigo Fernandes da Silva, Felipe Camargo Lopes, Amanda Lima de Oliveira, Paula de Siqueira Ramos, Eduardo Batista Cândido, Agnaldo Lopes da Silva Filho

51 Manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama

Alexandre de Almeida Barra, Annamaria Massahud Rodrigues dos Santos, Crístovão Pinheiro de Barros, Daniel Sad Silveira, Débora Balabram, Karina Fereira Soares, Silmara Teixeira Alves Trota,

I Agenda

Epidemia da obesidade e o papel do obstetra

Carolina Carvalho Mocarzel¹

Praticamente todas as revistas científicas publicaram, nos últimos anos, materiais relacionados à obesidade. Cada vez mais nos deparamos com um cenário de “transição nutricional”, resultante do sedentarismo associado a alterações alimentares. Pierre Le Hir, do jornal *Le Monde*, definiu, em maio do corrente ano, o contexto atual da obesidade como uma epidemia galopante que, ao contrário de outras condições de risco à saúde como tabagismo e desnutrição, não encolhe em todo o mundo¹.

A consequência dessa mudança de hábitos é o novo perfil de morbimortalidade das sociedades modernas, destacando-se o excesso de peso e as intercorrências de saúde associadas a essa condição, como o diabetes e a hipertensão. O mais alarmante nessa realidade é uma parcela importante desse grupo ser composta, sobretudo, pelo sexo feminino, e em idade reprodutiva, logo, potenciais gestantes.

Em 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma estatística em que foi estimado que 16,5% dos homens e 22,1% das mulheres acima de 20 anos são obesos no Brasil. No Canadá, a proporção de mulheres com sobre peso e obesas aumentou de 34%, em 1978, para 40%, em 1992, e 53%, em 2004².

Uma reflexão importante foi feita por Jane Brody em uma publicação no *New York Times*, em setembro de 2011. No referido texto, a autora menciona uma conspiração de fatores que corroboraram para um ambiente “obesogênico”. Jane relembra sua infância nas décadas de 1940 e 1950, quando precisava andar várias quadras até chegar à sorveteria, a ausência de máquinas, que com uma facilidade incrível vendem balas e refrigerantes a qualquer hora e local, bem como a inexistência de *fast foods* e *shoppings* praticamente a cada esquina. Sim, há 60 anos havia *cookies* após a escola; no entanto, as crianças, depois das guloseimas, passavam o dia correndo até que escurecesse. Não havia o apelo da mídia com a insistente exposição a alimentos práticos, de paladar interessante, coloridos, estonteantemente atrativos, porém ricos em açúcares, sal e gorduras, substâncias que se tornaram desejo do homem moderno.

No mundo atual, caminhamos menos, cada vez ficamos mais restritos a ambientes fechados, procuramos uma vida mais prática, com intuito de minimizar a correria do dia a dia. Perder menos tempo comendo pode significar ganhar mais tempo em outra atividade, mas provavelmente envolverá ingerir alimentos processados, repletos de conservantes e limitados do ponto de vista nutricional. Buscamos o mais rápido no contexto do tempo e das informações, e contribuímos para um mundo mais gordo. Mundo este que, cada vez mais, está repleto de gestantes obesas que, por sua vez, têm mais chances de terem filhos obesos que perpetuarão o ciclo da obesidade.

¹Chefe de Clínica da Unidade Materno Fetal do Hospital dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Atualmente, dispomos de evidências de que o estado nutricional no período peri-concepcional e durante a gravidez, bem como da criança nos primeiros anos de vida, são fatores determinantes da saúde de um indivíduo durante toda a vida^{3,4}.

Extremamente em voga, a Hipótese de Barker envolve as origens do desenvolvimento da saúde e da doença. Originalmente, associa nutrição inadequada intraútero e suscetibilidade a doenças crônicas³. Seguindo os princípios dessa hipótese, o conceito de uma mulher obesa pode ter predisposição a maior consumo de energia e a um comportamento sedentário, achado que já foi descrito em modelos animais⁵. Na presença de uma nutrição exagerada, evidências recentes sugerem que o balanço energético positivo, presente na obesidade, pode predispor o conceito à doença metabólica, um efeito mediado por alterações epigenéticas⁴.

Epigenética refere-se à influência ambiental na expressão gênica, interferindo na mensagem genética sem alterar a estrutura/sequência do gene. Sendo assim, o aumento da incidência da obesidade pode ser consequência de interações gênicas e ambientais que modificam o fenótipo ao longo do tempo⁴.

Indubitavelmente, o papel dos obstetras na era da obstetrícia moderna envolverá mais do que solicitar os exames de rotina no pré-natal. A segurança do binômio mãe–feto englobará também promover medidas preventivas que minimizarão os estímulos negativos durante o período de vida intrauterina. Consequentemente, seriam menores os riscos de alterações nos sistemas mais vulneráveis do desenvolvimento e do comprometimento da regulação de energia. Tudo em prol de crianças e futuros adultos mais saudáveis, seres humanos que serão cuidados desde a vida intrauterina.

Leituras suplementares

1. Le monde. Près du tiers de l'humanité souffre d'obésité ou de surpoids. *Le Monde*; 2014.
2. Davies GAL, Maxwell C, McLeod L. Obesity in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;239:165-73.
3. Barker D. *The Best Start in Life*. London: Century Books; 2003.
4. Capra L, Tezza G, Mazzei F, Boner AL. The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. *Ital J Pediatr*. 2013;39:7.
5. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*. 2008;51(2):383-92.

Câncer de mama e seus efeitos sobre a sexualidade: uma revisão sistemática sobre abordagem e tratamento

Breast cancer and its effects on sexuality: a systematic review on the evaluation and treatment

Beatriz Daou Verenhitach¹
 Juliana Nonato Medeiros²
 Simone Elias³
 Afonso Celso Pinto Nazário⁴

Palavras-chave
 Neoplasias da mama
 Sexualidade
 Qualidade de vida
 Mastectomia
 Mastectomy segmentar

Keywords
 Breast neoplasms
 Sexuality
 Quality of life
 Mastectomy
 Mastectomy, segmental

Resumo

O câncer de mama e seu tratamento afetam amplamente a sexualidade das mulheres acometidas. O impacto pode durar vários anos, mesmo após um tratamento bem-sucedido para a doença, decorrente dos diversos efeitos colaterais da terapêutica e dos eventos psíquicos resultantes do processo. Estudos mostram alterações físicas decorrentes da quimioterapia, hormonioterapia e tratamento cirúrgico que interferem na sexualidade, promovendo distúrbios no funcionamento sexual em suas diferentes fases, como desejo, excitação, lubrificação e orgasmo. Experiências psíquicas incluem medo da perda da fertilidade, imagem corporal negativa, sentimento de não ser sexualmente atraente, depressão e ansiedade, enquanto fatores sociais e relacionais exercem influência sobre o ajuste ao tratamento e à doença. A qualidade prévia do relacionamento com o parceiro é considerada o mais importante fator preditivo da qualidade do relacionamento sexual após o término do tratamento. Conclui-se que o estudo da sexualidade no contexto do câncer de mama não pode considerar separadamente os aspectos físicos dos psicossociais, e que a identificação das causas dos diferentes tipos de disfunção sexual neste subgrupo possibilita o desenvolvimento de intervenções fisiológicas e psicossociais que contribuam para a manutenção da qualidade da atividade sexual.

Abstract

Breast cancer and its treatment widely affect the sexuality of female patients. The impact may last for several years, even after successful treatment of the disease, due to the many side effects of the treatment and psychical events that emerge from the process. Studies refer to physical changes derived from chemotherapy, hormone therapy and surgical treatment, that intervenes in the sexuality, promoting disturbances regarding sexuality in different phases, such as desire, arousal, lubrication and orgasm. Psychical experiences include fear of losing fertility, negative body image, feeling of not being sexually attractive, depression and anxiety, while social and relational factors affect the adjustment to the treatment and the disease. The previous quality of the relationship with the partner is considered the most important predictive factor of the quality of sexual relationship after the treatment. We conclude that the study of sexuality in the context of breast cancer must consider both physical and psychosocial aspects, and that identifying the causes of different types of sexual dysfunction in this subgroup will enable the development of physiological and psychosocial interventions that may contribute to maintaining the quality of sexual activity of the patients.

Estudo realizado no Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

²Especialista em Sexualidade Humana pela Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

³Coordenadora da Assistência e Diagnóstico do Ambulatório da Mastologia da Escola Paulista Medicina da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Professor Livre-Docente; Chefe do Departamento de Ginecologia e da Disciplina de Mastologia da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Simone Elias – Avenida Ibirapuera, 2907, sala 218 – Moema – CEP: 04029-200 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: simone.elias@me.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Nos dias de hoje, aproximadamente 50% das mulheres tratadas de câncer de mama sobrevivem pelo menos 15 anos após o diagnóstico e convivem com os efeitos físicos e emocionais do tratamento¹ (B). Assim, a qualidade de vida (QV) durante e após o tratamento ganhou importância e atualmente constitui a terceira dimensão de interesse em pesquisa científica, depois dos quesitos eficácia e segurança² (C).

O significado da mama ultrapassa o físico e inclui feminilidade, beleza, sexualidade e poder, atributos significativos para a mulher como objetos de autoafirmação, autovalorização e reconhecimento social em diferentes etnias e contextos socioeconômicos. Pacientes com câncer de mama referem prejuízo na sexualidade em qualquer etapa do processo de diagnóstico, tratamento e sobrevida, decorrente de efeitos colaterais do tratamento ou dos eventos psicossociais relacionados.

A sexualidade, melhor definida aqui como funcionamento sexual, resulta de uma interação complexa de fatores como anatomia, fisiologia, psicologia, cultura na qual o indivíduo se insere, relações com os outros e experiências evolutivas durante todo o ciclo de vida^{3,4} (D,C). Envolve sentimentos de desejo e comportamentos que trazem prazer para o próprio indivíduo e o parceiro, e estimulação de órgãos sexuais primários, incluindo aí o coito, porém não se restringindo a ele. A revisão de texto da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV – Text Revision; DSM-IV-TR*) define disfunção sexual como “distúrbios no desejo sexual e nas alterações psicofisiológicas que caracterizam o ciclo de resposta sexual e causam *distress* e dificuldades interpessoais” e divide didaticamente o ciclo da resposta em quatro fases: desejo, excitação, orgasmo e resolução. Disfunção sexual implica alguma alteração em uma ou mais fases do ciclo de resposta sexual, ou dor associada ao ato, que se manifesta de forma persistente ou recorrente. O diagnóstico de disfunção sexual somente deve ser utilizado quando representar uma parte importante do quadro clínico, com duração mínima de seis meses. As disfunções sexuais podem ser primárias ou secundárias, generalizadas ou situacionais; também podem ser associadas a fatores psicológicos, fisiológicos ou uma combinação de ambos. Quando inteiramente atribuível a uma condição médica geral, uso de substâncias ou efeitos adversos de medicamentos, o diagnóstico a ser utilizado deve ser disfunção sexual devido à condição médica geral^{4,5} (D). A presença de outro transtorno que possa justificar melhor a queixa sexual (transtorno depressivo, por exemplo) exclui o diagnóstico de disfunção sexual primária. Há um grau elevado de comorbidade e sobreposição entre os

diagnósticos de desordens sexuais⁶ (D). Diferentemente da descrição do DSM-IV-TR, o Modelo Circular da Resposta Sexual Feminina advoga que a motivação sexual feminina é mais complexa do que a simples ausência ou presença de desejo sexual³ (D). Descreve fases que se sobrepõem em sequências variáveis, mesclando respostas físicas e psicológicas, e dá ênfase ao valor da intimidade como motivação feminina para a atividade sexual. A mulher pode iniciar a atividade sexual a partir de uma “neutralidade sexual”, e o desejo pode se desenvolver posteriormente, sendo uma consequência do ato sexual, e não a causa, e a ausência de desejo inicial não é suficiente para caracterizar disfunção. Este modelo valoriza a resposta e a receptividade femininas, postulando que, para muitas mulheres, é o desejo de intimidade, ao invés de um impulso biológico, o desencadeador do ciclo de resposta sexual, e que a ausência de desejo espontâneo ao início da atividade sexual não representa disfunção. A disfunção sexual feminina é pouco estudada e compreendida, e são prioritários os estudos que avaliem subgrupos específicos, como pacientes oncológicas, para, assim, fornecerem subsídios para tratamentos direcionados⁷ (D).

O objetivo deste artigo é revisar a literatura médica referente aos efeitos do câncer de mama e também o seu tratamento sobre a sexualidade, considerando as esferas psicossociais e biológicas, além das abordagens semiológicas e terapêuticas disponíveis.

Metodologia

Durante o período de abril a setembro de 2012, foi realizada busca ativa de artigos publicados em língua inglesa e portuguesa, por meio de browser científico (*Google Scholar*), portais (BIREME e Faculdade de Medicina da USP – FMUSP) e bancos de dados bibliográficos virtuais (PubMed, Medline, LILACS, Cochrane, SciELO, High Wire e Ovid) com as palavras-chave: câncer de mama, sexualidade, qualidade de vida, mastectomia e mastectomia segmentar (sinônimos: lumpectomia, mastectomia parcial, cirurgia conservadora da mama, quadrantectomy). Também foram pesquisadas as combinações sexualidade, câncer de mama e quimioterapia; sexualidade, câncer de mama e radioterapia; sexualidade, câncer de mama e hormonioterapia. Encontraram-se cerca de 120 artigos. Estudos quantitativos, qualitativos e mistos foram analisados e incluídos na pesquisa aqueles que avaliaram os efeitos físicos e psíquicos do câncer de mama sobre a sexualidade em pacientes de qualquer idade, qualquer modalidade ou etapa do tratamento (quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia, mastectomia ou cirurgia conservadora) em qualquer período (durante ou após o tratamento). Também foram incluídas revisões dentro das especificações anteriores, e excluídos estudos de qualidade de vida ou de psicooncologia que não avaliaram diretamente a sexualidade.

Discussão

Efeitos do câncer de mama e seu tratamento sobre a sexualidade

Os efeitos do câncer de mama sobre a atividade sexual devem ser considerados sempre em conjunto, pois são mutuamente correlacionados e podem estar concomitantes. Não se pode considerar de forma isolada o impacto dos efeitos físicos do tratamento, tampouco negligenciar os aspectos psicossociais, como frequentemente ocorre⁸ (B). Restringir-se apenas às mudanças corporais minimiza a influência de experiências sociais e relacionais sobre a doença e a sexualidade, e desconsidera a forma individual com que ela é vivenciada pela paciente em seus relacionamentos.

Os principais fatores ligados ao prejuízo na função sexual são fadiga, secura vaginal e disparesunia, ganho de peso, imagem corporal pobre, medo de não se sentir sexualmente atraente e baixa autoestima, medo de perda da fertilidade, transição menopausal durante o tratamento e história de relacionamento conjugal considerado insatisfatório.

Aspectos psicossociais

A mama constitui uma das principais características da feminilidade, vinculada à sexualidade, ao erotismo e à maternidade, de modo que sua perda resulta em questionamento, por parte das pacientes, acerca de seu posicionamento como mulher e mãe⁹ (D).

O diagnóstico deste tipo de câncer promove experiências complexas, nas quais se incluem o conhecimento de portar uma doença repleta de estigmas, a necessidade de se submeter a tratamento agressivo e mutilante, o medo da morte e, por fim, a necessidade de lidar com mudanças na imagem corporal e os efeitos prejudiciais sobre a sexualidade^{10,11} (C,D). As considerações põem em relevo que a análise do impacto da mastectomia sobre a feminilidade deve ser multifatorial e considerar os aspectos históricos, culturais e econômicos nos quais a paciente se insere.

O conceito de imagem corporal compreende a representação mental que se tem do próprio corpo, diretamente vinculada à percepção subjetiva, e composta de aspectos fisiológicos, psicoafetivos, cognitivos e relacionais. Não é uma estrutura rígida e independente, e sim resultante da inter-relação de três fontes de informação distintas: a imagem idealizada, a representada pela impressão de terceiros e a objetiva. Pode sofrer influência tanto de alterações fisiológicas habituais quanto de mudanças decorrentes de doenças, de modo que é possível de construção e reelaboração ao longo da vida, a partir de experiências íntimas e da relação com o mundo exterior¹² (D). A percepção negativa da imagem corporal inclui insatisfação com a aparência, sensação de perda da feminilidade e integridade corporal, relutância em

se observar nua e insatisfação com a cicatriz cirúrgica. Já a relação entre imagem corporal e disfunção sexual feminina (DSF) é inconsistente. Mulheres de etnias e culturas variadas apresentam formas diferentes de perceber sua imagem corporal e as alterações na atividade sexual, o que influencia também o desejo de discutir tais assuntos com o médico ou entrevistador^{5,8,13} (D,B).

Entre mulheres mastectomizadas, as principais dificuldades que surgem no início do tratamento são o receio de expor o corpo e expressar sua sexualidade, e o medo da impotência diante da nova condição^{9,10} (C,D).

O relacionamento afetivo e sexual com o parceiro sofre impacto significativo durante o tratamento. Entre 60 e 70% das mulheres abaixo de 50 anos mantêm atividade sexual nos primeiros meses após o diagnóstico, contra quase 80% das sadias pareadas por idade¹³ (B). A modalidade de tratamento cirúrgico é apenas um dos fatores responsáveis pelo desconforto referido pelas pacientes. Um dos indicadores mais importantes e consistentes de saúde sexual em mulheres com câncer de mama é a qualidade prévia de seu relacionamento^{8,14} (B). Além disso, fatores anteriores ao diagnóstico, como problemas financeiros, idade, modo de lidar com situações adversas e falta de informações sobre a doença influenciam a adaptação física e psíquica ao tratamento¹⁰ (C). Relacionamento marital estável, melhor nível socioeconômico e maior escolaridade influenciam positivamente na atividade sexual e QV¹⁵ (B).

De acordo com o estudo, mulheres mais jovens apresentam piores escores na avaliação da sexualidade relacionados à transição menopausal durante o tratamento, além de estressores adicionais, como medo da perda da fertilidade, maior vulnerabilidade econômica pela existência de dependentes ou sentimento de não ser sexualmente atraente¹⁶ (C). Já as mulheres sem parceiro fixo, principalmente abaixo de 60 anos, relataram preocupação com o início de novos relacionamentos no que se refere à doença: como comunicar o diagnóstico, o medo da morte ou o início da atividade sexual após o tratamento¹⁷ (B). Estudos recentes têm se dedicado a avaliar a experiência dos parceiros quanto ao câncer de mama de suas mulheres e ressaltam que aspectos culturais relacionados à percepção do corpo e sexualidade devem ser levados em consideração durante a abordagem terapêutica¹⁸ (C). Alguns temas principais puderam ser identificados: mudanças na relação sexual, evitação sexual e abstinência, e esforços por parte do parceiro masculino em normalizar o relacionamento¹⁹ (C).

Nos seis primeiros meses após o tratamento, a função sexual é pior para mulheres que receberam quimioterapia, independente do tipo de cirurgia^{16,20} (A). Mulheres tratadas para câncer de mama, quando comparadas a controles saudáveis pareados por idade, não apresentaram diferença estatisticamente significante

na satisfação sexual em estudo que avaliou este quesito cinco anos após o tratamento, embora na avaliação intraobservador a função sexual tenha apresentado declínio no período^{17,21} (B). Uma pesquisa prospectiva que avaliou a função sexual de mulheres antes do início e ao longo do tratamento, por meio do questionário *Female Sexual Function Index* (FSFI), identificou que pacientes jovens que receberam hormonioterapia e apresentavam baixos escores de funcionamento sexual prévio foram as que registraram maiores prejuízos nos escores do FSFI após o tratamento²² (B).

No entanto, mulheres com câncer de mama apresentam maior incidência de disfunção sexual que controles normais, porém menor incidência que mulheres com diagnóstico estabelecido de disfunção sexual²³ (B). Cada fase da resposta sexual foi afetada de forma diferente: o desejo reage independentemente quando a mulher fica doente, sem relação com imagem corporal, tratamento médico ou qualidade do relacionamento; já a excitação, lubrificação e orgasmo apresentaram pouca variação entre portadoras de câncer de mama e controles. Pacientes que estavam na menopausa ao diagnóstico de câncer de mama apresentam maior risco para diminuição da lubrificação vaginal e dispareunia. A qualidade do relacionamento foi considerada forte preditor de disfunção sexual, sendo mais relevante que alterações corporais. O estudo falhou em identificar associação entre níveis de testosterona sérica e disfunção sexual²³ (B).

De modo geral, o primeiro ano após o diagnóstico é o mais suscetível a prejuízos na imagem corporal e função sexual²⁴ (C). Prospectivamente, alterações na imagem corporal e sexualidade no primeiro ano são preditores do status após o término do tratamento²⁵ (C). Imagem corporal e função sexual estão diretamente relacionadas, após serem considerados variáveis demográficas, estágio da doença, tipo de cirurgia e tratamento adjuvante¹³ (B). Em mulheres abaixo de 50 anos, os principais problemas relacionados com imagem corporal estiveram relacionados à cirurgia, ao ganho de peso, à perda de cabelo, à dificuldade do parceiro em compreender seus sentimentos e à baixa autoestima. A presença de parceiro fixo e autoestima elevada são fatores preditores de melhor adaptação ao tratamento. Neste grupo, a principal preocupação das pacientes e de seus parceiros em relação à transição para a menopausa durante o tratamento é a perda do interesse e prejuízo na função sexual²⁶ (C).

Aspectos biológicos

Tratamento cirúrgico

Não há consenso sobre a relação entre tipo de tratamento cirúrgico e funcionamento sexual²⁷ (C). A percepção da imagem corporal após mastectomia é determinada individualmente e

influenciada por fatores subjetivos^{25,28} (C,D). A maioria dos autores concorda que a mastectomia resulta em piora na QV e na função sexual, mesmo em mulheres acima de 70 anos, decorrentes da sensação de mutilação e de uma imagem corporal pobre^{8,9,11,13,29} (B,D,B,B,B).

Alguns estudos relataram que a cirurgia conservadora da mama, ou reconstrução imediata, estava menos associada à perda do interesse sexual, dificuldade em atingir o orgasmo e diminuição da frequência que a mastectomia, principalmente abaixo de 40 anos^{15,30-33} (B,B,C,C,C). O desempenho sexual, avaliado pelo questionário Quociente Sexual – Versão Feminina (QS-F), foi estatisticamente melhor entre mulheres submetidas à reconstrução da mama. Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre a pontuação do QS-F e o estadiamento, a quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal²⁹ (B). A mastectomia também foi associada à sensação de não ser sexualmente atraente em mulheres de múltiplas etnias diferentes, aparentando ser um sintoma universal, além de estar associada à maior verbalização de sentimentos depressivos e pensamentos transitórios sobre suicídio^{30,34} (B).

A reconstrução mamária imediata apresenta melhor resultado estético e custo benefício em relação à reconstrução tardia, e os autores relatam alto nível de satisfação com o resultado estético^{32,35} (C). Um estudo transversal avaliou a função sexual de mulheres submetidas à mastectomia, com e sem reconstrução tardia, por meio da aplicação do questionário FSFI, e observou que, em comparação com controles da literatura, ambos os grupos apresentaram queda da função sexual, sendo esta significativamente maior nas pacientes sem reconstrução, as quais registraram maior insatisfação com o resultado estético e estresse emocional associado à aparência física; não houve diferença na avaliação por idade² (C).

Radioterapia

Não há evidência de associação da radioterapia com diminuição do desejo sexual³³ (C).

Quimioterapia

Estudos direcionados para a avaliação da quimioterapia na função sexual das mulheres com câncer de mama têm demonstrado o tratamento como fator crucial para a predição da disfunção sexual. A revisão da literatura mostra que mulheres submetidas à quimioterapia para o tratamento em questão apresentaram maior risco de disfunção sexual quando comparadas às que não receberam esse tratamento, com diminuição do desejo, atrofia vaginal, dificuldades em atingir orgasmo, fadiga e dor^{8,9,36} (B,D,C).

A disfunção sexual em mulheres jovens após a quimioterapia tem sido atribuída ainda à falência ovariana, com diminuição

do número de folículos até fibrose ovariana, associando-se ou agravando os sintomas de deficiência estrogênica e menopausa prematura. A extensão e permanência dos danos dependem da idade da paciente, dose e duração da quimioterapia. O impacto da menopausa induzida quimicamente tende a ser particularmente grave nas pacientes jovens que podem ter sua capacidade reprodutiva comprometida^{15,37-39} (B,C,B).

Hormonioterapia

A terapia com tamoxifeno é, em geral, bem tolerada. As principais queixas são fogacho, ressecamento vaginal e ciclos irregulares, referidos predominantemente por mulheres mais jovens, leucorreia abundante sem odor ou prurido pode ocorrer⁴⁰ (A). Quando comparado ao anastrozol, o tamoxifeno parece estar menos associado à queixa de secura vaginal, disparesunia e alteração da libido⁴¹ (A). Resultado semelhante foi observado na comparação do tamoxifeno com o raloxifeno⁴² (A).

Pacientes com alto risco familiar para câncer de mama que utilizaram tamoxifeno como profilaxia medicamentosa, quando comparadas com grupo placebo, não apresentaram diferença estatisticamente significante na avaliação da função sexual^{43,44} (A).

A comparação entre exemestano e tamoxifeno revelou que usuárias de tamoxifeno referiam mais fogachos e corrimento vaginal em comparação ao exemestano. Estas apresentaram mais secura vaginal, dificuldade para dormir e dores musculares. Não houve diferença significativa na diminuição da libido⁴⁵ (A).

Como avaliar a função sexual

Sexualidade e imagem corporal frequentemente são negligenciados pelo profissional de saúde⁴⁶ (B). Entretanto, a ausência de perguntas por parte da paciente não pode ser assumida como um indicativo de que não existem queixas. É fundamental avaliar detalhadamente a dúvida, levando em consideração o tempo de evolução do quadro, as condições do parceiro, características do estímulo sexual, distinção entre disfunção primária ou secundária, generalizada ou situacional, idade e experiência sexual da mulher⁵ (D).

O consenso sobre definições e classificações das disfunções sexuais femininas considera altamente recomendável a aplicação de questionários validados, pois fornece medidas psicométricas, além de tornar possível a conversão de informações subjetivas em dados quantificáveis e analisáveis de forma global ou específica⁷ (D). Os questionários autoaplicados apresentam alto grau de confiabilidade e validade e são considerados os instrumentos com maior possibilidade de avaliar os aspectos objetivos e subjetivos dos vários domínios da sexualidade.

O questionário FSFI está validado em português, foi projetado para ser instrumento de avaliação em estudos epidemiológicos e

respeita a natureza multidimensional da função sexual feminina⁴⁷ (A). Composto por 19 questões, ele abrange de forma relativa 5 domínios da resposta sexual feminina, é conciso, autoaplicativo, rápido (10 a 20 minutos) e possibilita avaliar intervenções terapêuticas. A aplicação em forma de entrevista pode ser utilizada para evitar que diferenças no nível educacional prejudiquem a interpretação, sem que isso interfira na validade⁴⁸ (A).

O questionário QS-F foi desenvolvido para a avaliação de hábitos, tendências e práticas性uais da população brasileira dentro de seu contexto cultural na atualidade e tem por finalidade avaliar os domínios da atividade sexual feminina (desejo, excitação, orgasmo e seus respectivos correlatos psicofísicos), por meio de uma escala e de um instrumento com linguagem acessível e facilmente comprehensível⁴⁹ (B). Para o médico, tal instrumento auxilia a abordar o assunto de forma objetiva, oferecendo elementos essenciais ao raciocínio clínico.

Tratamento das disfunções性uais em mulheres portadoras de câncer de mama

Medidas psicoeducativas

O questionamento ativo por parte do profissional sobre a presença destas mudanças possibilita rastreamento mais eficiente, correta classificação da disfunção sexual e indicação de intervenção adequada à necessidade de cada paciente^{11,17,46} (B). O fornecimento de informações detalhadas sobre efeitos do tratamento na atividade sexual, além do esclarecimento de conceitos e redefinição do que é “normal”, pode resolver boa parcela das dificuldades relatadas, principalmente se houver oportunidade para a inclusão do parceiro^{5,10,13} (D,C,B). Abordagem multidisciplinar é fundamental, com disponibilidade de acompanhamento psicoterápico, psicoeducacional e medicamentoso, quando indicado.

Recomenda-se que a paciente reassuma suas funções laborais e compromissos sociais prévios à cirurgia assim que não existam restrições clínicas e ela se sinta confortável para isso. Redes de suporte envolvendo família, parceiro, amigos, grupos de apoio e profissionais de saúde contribuem para a construção de novas estruturas sociais e afetivas, as quais influenciam positivamente o processo de adequação à realidade transformada pela doença.

Quanto à psicoterapia, as diversas técnicas existentes devem ser realizadas por profissional qualificado na área e se concentram na exploração de conflitos, motivações, fantasias inconscientes e dificuldades interpessoais. A modalidade de escolha é a psicoterapia de grupo tematizada e por tempo limitado⁵ (D). Um estudo recente propõe abordagem breve dirigida ao casal, pessoalmente ou por telefone, relatando resultados satisfatórios⁵⁰ (C).

Intervenções clínicas

Métodos não farmacológicos

Os hidratantes e lubrificantes vaginais à base de água melhoraram a secura vaginal e vulvar e irritação da mucosa, sendo úteis para o alívio da dispareunia. Devido à restrição ao uso de estrogênio vaginal, estes produtos são a primeira opção de tratamento para mulheres com câncer de mama por conta da facilidade de uso, acessibilidade, possibilidade de utilização concomitante de condom e ausência de efeitos colaterais^{20,51} (B,C). Lubrificantes à base de silicone também podem ser usados concomitantemente ao condom, além de serem resistentes à água⁵².

A própria manutenção da atividade sexual contribui para a prevenção da atrofia vaginal. Mulheres com atividade sexual regular relataram menos sintomas de atrofia vaginal e apresentaram menos evidência de atrofia vaginal no exame físico em comparação com as sexualmente inativas⁵² (C).

Tratamentos hormonais

Não há evidência científica que suporte o uso de terapia hormonal sistêmica em pacientes com câncer de mama⁵³ (D). O uso de estrogênio tópico (17 betaestradiol) melhora significativamente os sintomas de atrofia urogenital, porém os efeitos da absorção sistêmica em pacientes com história de câncer de mama são incertos e o uso não é respaldado na literatura⁵⁴ (B).

O promestriene tópico (éter 3-propil, 17b-metil éter de estradiol) pode ser utilizado nas pacientes com câncer de mama com sintomas vaginais. É um análogo do estrogênio sintético que apresenta baixa absorção a partir da vagina (tanto para a formulação creme quanto óculos), não altera os níveis hormonais sistêmicos de estrogênios e promove melhora significativa da sintomatologia relacionada à atrofia vaginal em estudos duplo-cegos⁵⁵ (A). Uma revisão sistemática sobre o promestriene relatou que 51% dos casos de absorção mínima ocorre principalmente no início do tratamento como consequência das microfissuras presentes na mucosa vaginal atrófica. Com a terapia, o epitélio torna-se eutrófico e a absorção diminui. O promestriene não demonstrou ter efeitos sistêmicos estrogênicos em doses terapêuticas administradas por quatro a seis meses. Por curtos períodos (até duas semanas), mesmo doses mais elevadas não produziram alterações significativas nos níveis de estradiol ou nos hormônios gonadotrópicos (LH ou FSH)⁵⁵ (A). Todos os estudos que avaliaram o impacto do promestrieno do ponto de vista clínico relataram melhora no trofismo vaginal e alívio dos sintomas relacionados à atrofia. A melhora dos sintomas foi maior quando comparada à do grupo placebo e equivalente à obtida com o creme contendo estrogênio equino conjugado.

O uso de testosterona por via transdérmica não está liberado para essa população devido à ausência de estudos que comprovem sua eficácia e segurança, pela possível aromatização de andrógenos em estrogênio⁵⁶ (A).

Estudos estão sendo realizados com ospemifene intravaginal (SERM) como alternativa no tratamento da atrofia⁵⁷ (A). O SERM demonstrou forte efeito estrogênico no epitélio vaginal durante um período experimental de três meses, sem estímulo endometrial. O estudo de fase III confirmou a eficácia do ospemifene no tratamento da atrofia vulvovaginal. No entanto, a medicação não foi suficientemente estudada na população com câncer de mama⁵⁸ (A). Os resultados do uso de dehidroepiandrosterona (DHEA) em óculos vaginais podem ser promissores para as pacientes com câncer de mama. Uma pesquisa em andamento demonstrou melhora na atrofia vaginal e nenhuma alteração nos níveis hormonais. Além disso, indicou alguma eficácia no tratamento de distúrbio do desejo sexual hipoativo porém permanece experimental e ainda não foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA)⁵⁹ (A).

Um estudo piloto analisou 21 pacientes com câncer de mama na pós-menopausa com sintomas de atrofia vulvovaginal usando inibidores de aromatase. Estas mulheres foram tratadas com gel de testosterona tópico, contendo 300 mcg de testosterona, aplicado via vaginal diariamente durante 28 dias⁶⁰ (A). Os resultados indicaram melhora da atrofia e da dispareunia após o tratamento, o que é animador. No entanto, pequenos números não permitem concluir a segurança e eficácia do método.

Antidepressivos

O uso do antidepressivo bupropiona (300 mg por dia durante 4 semanas) mostrou aumento do desejo sexual, excitação, intensidade do orgasmo e satisfação sexual global⁶¹ (A). Estudos não foram realizados nas pacientes oncológicas, mas muitos especialistas em medicina sexual usam o produto na prática clínica em pacientes com câncer de mama⁵⁶ (A).

Conclusões

Prejuízos na função sexual podem ser um dos aspectos mais problemáticos da vida após o câncer de mama, com impacto persistente por anos após o tratamento e associado a sérios efeitos adversos físicos e emocionais. Redução na frequência de relações, incapacidade de atingir orgasmo e menor satisfação sexual resultam de vários fatores, incluindo fadiga, dor, estressores psicossociais, prejuízos na imagem corporal e autoestima, além da menopausa secundária à quimioterapia e suas consequências, tais como secura vaginal, fogachos e ganho de peso. Preocupação

recorrente entre portadoras de câncer de mama são as sequelas emocionais e físicas, o sentimento de não ser sexualmente atraente ou de perda da feminilidade, além do impacto no parceiro e no relacionamento conjugal.

Esta revisão demonstra que há evidência científica de efeitos significativos do câncer de mama sobre a sexualidade, tanto nos aspectos físicos quanto psicológicos. Muito embora os estudos os abordem separadamente, é importante reconhecer a sua influência mútua e correlações. São necessárias pesquisas futuras que abordem a sexualidade de pacientes com câncer de mama do ponto de vista multifatorial, de modo a esclarecer as consequências complexas e multifacetadas do câncer sobre a sexualidade das mulheres e seus parceiros. Os resultados descritos aqui são importantes para que médicos e profissionais da saúde envolvidos no tratamento do câncer de mama se conscientizem do papel central que a sexualidade tem para o bem-estar emocional e a qualidade de vida. A carência de

estudos com níveis de evidência A ou B resulta das características e dificuldades inerentes a este campo de pesquisa. Ensaios clínicos e revisões sistemáticas nível A são encontrados principalmente em estudos de tratamentos medicamentosos.

Enquanto o câncer, independente do órgão acometido, resulta em impacto na sexualidade, o câncer de mama em particular tem consequências únicas por este órgão ser símbolo da sexualidade feminina, além de sua função como fonte de prazer erótico. Desta forma, os profissionais envolvidos no atendimento a essas pacientes devem ser particularmente sensíveis aos efeitos da doença na sexualidade, imagem corporal e relacionamento com parceiros. Infelizmente, o assunto é abordado de forma insuficiente ou, às vezes, simplesmente ignorado, e a comunicação entre pacientes e profissionais não ocorre de forma satisfatória, o que sugere a necessidade de esclarecer e otimizar o conhecimento dos profissionais de modo que sejam capacitados a identificar, orientar e tratar pacientes e seus parceiros.

Leituras suplementares

1. Huguet PR, Morais SS, Osis MJD, Pinto-Neto AM, Gurgel MSC. Qualidade de vida e sexualidade de mulheres tratadas de câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(2):61-7.
2. Moreira JR, Neto MS, Pereira JB, Biasi T, Garcia EB, Ferreira LM. Sexualidade de mulheres mastectomizadas e submetidas à reconstrução mamária. *Rev Bras Mastologia.* 2010;20(4):177-82.
3. Basson R, Brotto LA, Laan E, Redmond G, Utian WH. Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal. *J Sex Med.* 2005;2(3):291-300.
4. Sadock BJ, Sadock VA. Sexualidade humana. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Compendio de psiquiatria – ciência do comportamento e psiquiatria clínica.* 9ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
5. Abdo CHN, Fleury HJ. Aspectos diagnósticos e terapêuticos das disfunções sexuais femininas. *Rev Psiquiatr Clín.* 2006;33(3):162-67.
6. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ.* 2005;172(10):1327-33.
7. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol.* 2000;163(3):888-93.
8. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after breast cancer: a review. *Maturitas.* 2010;66(4):397-407.
9. Cantinelli FS, Camacho RS, Smaletz O. A oncopsiquiatria no câncer de mama: considerações a respeito de questões do feminino. *Rev Psiquiatr Clín.* 2006;33(3):124-33.
10. Duarte TP, Andrade AN. Enfrentando a mastectomia: análise dos relatos de mulheres mastectomizadas sobre questões ligadas à sexualidade. *Estudos de Psicologia.* 2003;8(1):155-63.
11. Taylor S, Harley C, Ziegler L, Brown J, Velikova G. Interventions for sexual problems following treatment for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):711-24.
12. Capisano HF. Imagem corporal. In: Melo Filho J, editor. *Psicossomática hoje.* Porto Alegre: Artes Médicas; 1992. p. 179-92.
13. Fobair P, Stewart SL, Chang S, D'Onofrio C, Banks PJ, Bloom JR. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology.* 2006;15(7):579-94.
14. Kinsinger SW, Laurenceau JP, Carver CS, Antoni MH. Perceived partner support and psychosexual adjustment to breast cancer. *Psychol Health.* 2011;26(12):1571-88.
15. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late effects of treatment. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4184-93.
16. Kedde H, van de Wiel HB, Weijmar Schultz WC, Wijzen C. Sexual dysfunction in young women with breast cancer. *Support Care Cancer.* 2013;21(1):271-80.
17. Ganz PA, Howland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):501-14.
18. Woloski-Wruble AC, Dekeyzer Ganz F, Jiang Y, Qiang WM, Kadmon I, Israeli and Chinese partners of women with breast cancer: a cross-cultural view of marital issues. *Psychooncology.* 2012;21(3):324-31.
19. Nasiri A, Taleghani F, Irajpour A. Men's sexual issues after breast cancer in their wives: a qualitative study. *Cancer Nurs.* 2012;35(3):236-44.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Sexual dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2004;104(Suppl4):855-915.
21. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz E, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(1):39-49.
22. Harirchi I, Montazeri A, Zamani Bidokhti F, Mamishi N, Zendehdel K. Sexual function in breast cancer patients: a prospective study from Iran. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012;9:31:20.
23. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, Blacker C, Kresge CL, Decker VB, et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *Breast J.* 2005;11(6):440-7.
24. Webber K, Mok K, Bennett B, Lloyd AR, Friedlander M, Juraskova I, Goldstein D. If I am in the mood, I enjoy it: an exploration of cancer-related fatigue and sexual functioning in women with breast cancer. *Oncologist.* 2011;16(9):1333-44.
25. Lam WW, Li WW, Bonanno GA, Mancini AD, Chan M, Or A, et al. Trajectories of body image and sexuality during the first year following diagnosis of breast cancer and their relationship to 6 years psychosocial outcomes. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):957-67.
26. Sayakhot P, Vincent A, Teede H. Breast cancer and menopause: partners' perceptions and personal experiences--a pilot study. *Menopause.* 2012;19(8):916-23.
27. Thors CL, Broeckel JA, Jacobsen PB. Sexual functioning in breast cancer survivors. *Cancer Control.* 2001;8(5):442-8.
28. Fallbjörk U, Salander P, Rasmussen BH. From "no big deal" to "losing oneself": different meanings of mastectomy. *Cancer Nurs.* 2012;35(5):E41-8.
29. Manganiello A, Hoga LA, Reberte LM, Miranda CM, Rocha CA. Sexuality and quality of life of breast cancer patients post mastectomy. *Eur J Oncol Nurs.* 2011;15(2):167-72.
30. Dorval M, Maunsell E, Deschênes L, Brisson J, Mâsse B. Long-term quality of life after breast cancer: comparison of 8-year survivors with population controls. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):487-94.
31. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Hözel D. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J.* 2004;10(3):223-31.
32. Markopoulos C, Tsaroucha AK, Kouskos E, Mantas D, Antonopoulou Z, Karvelis S. Impact of breast cancer surgery on the self-esteem and sexual life of female patients. *J Int Med Res.* 2009;37(1):182-8.
33. Takahashi M, Ohno S, Inoue H, Kataoka A, Yamaguchi H, Uchida Y, et al. Impact of breast cancer diagnosis and treatment on women's sexuality: a survey of Japanese patients. *Psychooncology.* 2008;17(9):901-7.

34. Reich M, Lesur A, Perdrizet-Chevallier C. Depression, quality of life and breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 110(1):9-17.
35. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *Eur J Cancer.* 2000;36(15):1938-43.
36. Alder J, Zanetti R, Wight E, Urech C, Fink N, Bitzer J. Sexual dysfunction after premenopausal stage I and II breast cancer: do androgens play a role? *J Sex Med.* 2008;5(8):1898-906.
37. Young-McCaughan S. Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy. *Cancer Nurs.* 1996;19(4):308-19.
38. Archibald S, Lemieux S, Byers ES, Tamlyn K, Worth J. Chemically-induced menopause and the sexual functioning of breast cancer survivors. *Women Ther.* 2006;29(1-2):83-106.
39. Ochsenkühn R, Hermelink K, Clayton AH, von Schönfeldt V, Gallwas J, Ditsch N, et al. Menopausal status in breast cancer patients with past chemotherapy determines long-term hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med.* 2011;8(5):1486-94.
40. Celli D, Fallowfield P, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(3):273-84.
41. Fallowfield L, Celli D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4261-71.
42. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, Ritter MW, Vogel VG, Lee M, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295(23):2742-51.
43. Fallowfield L, Fleissig A, Edwards R, West A, Powles TJ, Howell A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: psychosocial impact on women participating in two randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2001;19(7):1885-92.
44. Day R, Ganz PA, Costantino JP. Tamoxifen and depression: more evidence from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's Breast Cancer Prevention (P-1) Randomized Study. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1615-23.
45. Asmar L, Cantrell J, Vukelja SJ, Pippen J, O'Shaughnessy J, Blum JL, et al. Final analysis of a planned comparison of menopausal symptoms in 1618 patients receiving either exemestane (E) or tamoxifen (T) in a blinded adjuvant hormonal study. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94(Suppl 1):S97.
46. Sheppard LA, Ely S. Breast cancer and sexuality. *Breast J.* 2008;14(2):176-81.
47. Thiel RRC, Dambros M, Palma PCR, Thiel M, Riccetto CLZ, Ramos MF. Tradução para português, adaptação cultural e validação do Female Sexual Function Index. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(10):504-10.
48. Pacagnella RC, Martinez EZ, Vieira EM. Validade de construto de uma versão em português do Female Sexual Function Index. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(11):2333-44.
49. Abdo CHN, Moreira Jr ED, Fittipaldi JAS. Estudo do comportamento sexual no Brasil – ECOS. *Rev Bras Med.* 2000;57(11):1329-35.
50. Decker CL, Pais S, Miller KD, Goulet R, Fifea BL. A brief intervention to minimize psychosexual morbidity in dyads coping with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39(2):176-85.
51. Carter J, Goldfrank D, Schover LR. Simple strategies for vaginal health promotion in cancer survivors. *J Sex Med.* 2011;8(2):549-59.
52. Hutcherson HKS, Krychman M, Schwartz P, Leiblum S, Rosen R, Althof S. A positive approach to female sexual health: a summary report. *The Female Patient.* 2009;(Suppl April):1-6.
53. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W, Simmons C, Clemons M. Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist.* 2008;13(3):222-31.
54. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer. *Breast J.* 2011;17(4):403-8.
55. Santos I, Clissold S. Urogenital disorders associated with oestrogen deficiency: the role of promestriene as topical oestrogen therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(9):644-51.
56. Derzko C, Elliott S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol.* 2007;14(Suppl 1):S20-40.
57. Gennari L, Merlotti D, Valleggi F, Nuti R. Ospemifene use in postmenopausal women. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(6):839-49.
58. Bachmann GA, Komi JO. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause.* 2010;17(3):480-6.
59. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause.* 2009;16(5):907-22.
60. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist.* 2011;16(4):424-31.
61. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(1):62-7.

Assistência pré-natal às usuárias de drogas ilícitas

Prenatal care of illicit drugs users

Tadeu Coutinho¹
Conrado Milani Coutinho²
Larissa Milani Coutinho³

Palavras-chave

Drogas ilícitas/gravidez
Cannabis/cuidado pré-natal
Cocaína/cuidado pré-natal
Opioides/cuidado pré-natal
Complicações na gravidez

Keywords

Illicit drugs/pregnancy
Cannabis/prenatal care
Cocaine/prenatal care
Opioids/prenatal care
Pregnancy complications

Resumo

O uso de drogas ilícitas na gravidez é um problema complexo de cunho social e de saúde pública. Com ocorrência crescente na população mundial, resulta no aumento significativo da morbidade materno-fetal, com maiores taxas da exposição às drogas e da síndrome de abstinência neonatal, além de prejuízos no desenvolvimento subsequente das crianças expostas a tais substâncias. Em virtude da variedade de fatores sociais, psicosociais, comportamentais e biomédicos que estão implicados nos resultados neonatais adversos, as usuárias devem receber orientações acerca dos riscos periconcepcionais, anteparto e pós-parto causados pelas drogas de abuso. Idealmente, a assistência pré-natal deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar. Os tocoginecologistas têm a obrigação ética de aprender e utilizar protocolos para rastreio universal do uso das substâncias ilegais, empreender intervenções iniciais e encaminhar as usuárias e seus familiares para tratamento médico especializado. A construção de uma relação médico-paciente desprovida de preconceitos e baseada em confiança recíproca é também pré-requisito fundamental. A frequência das consultas pré-natais e a avaliação da vitalidade fetal devem ser pautadas pela análise constante e individualizada dos riscos, segundo as diretrizes de assistência às gestações de alto risco. Após o parto, o seguimento das mães, dos recém-nascidos e de suas famílias deve prosseguir em serviços devidamente capacitados.

Abstract

Illicit drugs use in pregnancy is a complex social and public health issue. As a growing problem worldwide, it results in significant increase of maternal and fetal morbidity and mortality, with higher rates of drug exposure and neonatal abstinence syndrome, besides loss in the subsequent development of children exposed to such substances. Due to the variety of social, psychosocial, behavioral and biomedical factors that are implicated in adverse neonatal outcomes, users should receive guidance regarding conception, antepartum and postpartum risks caused by illicit drugs. Ideally, prenatal care should be performed by a multidisciplinary team. Obstetricians and gynecologists have an ethical obligation to learn and utilize universal screening protocols for the use of illegal substances, undertake initial interventions and refer users and their families for specialized medical treatment. The construction of a non-judgemental physician-patient relationship based on reciprocal trust is also a fundamental prerequisite. The frequency of antenatal visits and assessment of fetal well-being must be guided by constant and individualized analysis of risks, according to the guidelines of care for high-risk pregnancies. After birth, the follow-up of mothers, newborns and their families should continue in properly prepared health care services.

¹Professor Associado de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FM-UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

²Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³Pós-graduanda (Mestrado) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Tadeu Coutinho – Rua Batista de Oliveira, 1070/1502 – Centro – CEP: 36010-532 – Juiz de Fora (MG), Brasil – E-mail: tcoutinohjf@yahoo.com.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O uso de drogas ilícitas na gravidez é um problema global de caráter social e de saúde pública. Está associado ao aumento do risco de complicações materno-fetais e de efeitos adversos de longo prazo nas crianças expostas a esse grupo de substâncias^{1,2} (D). A maconha persiste como a substância ilegal mais utilizada, seguida pela cocaína e opioides, mas o uso de múltiplas drogas é muito frequente³⁻⁶ (D,B,C,D).

No Brasil, os dados relativos ao uso de drogas ilícitas na gestação são esparsos, principalmente em relação à maconha. No país, segundo um inquérito nacional de base populacional de 2005, o consumo de drogas ilegais foi referido por 8,9% dos entrevistados de ambos os sexos e idade de 16–65 anos, com predominância do uso da maconha. O relato do uso das drogas ilícitas foi menor entre as mulheres (5%) do que entre os homens (13,2%). O consumo revelou-se maior nas faixas etárias mais jovens, de 16–24 anos e 25–36 anos (11,7 e 12,1%, respectivamente), quando comparadas ao uso nas faixas superiores de idade (8,8% entre indivíduos de 34–46 anos e 3,1% entre 47–65 anos)⁷ (C).

Nos Estados Unidos da América (EUA), 9,8% das mulheres não grávidas e 4% das gestantes reportam o uso de drogas ilícitas, porém, entre as grávidas de 15–17 anos, a prevalência é de 15,5%⁸ (D).

Em geral, as usuárias das drogas de abuso são portadoras de taxas maiores de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatites, violência doméstica e depressão quando comparadas com as mulheres não usuárias. Como consequência, esse grupo de mulheres apresenta menor adesão às consultas pré-natais e um número maior de complicações gestacionais^{1-3,5} (D, D, D, C). É mais frequente a associação com parto pré-termo, baixo peso ao nascimento, descolamento prematuro de placenta, síndrome de abstinência neonatal e admissão em unidades de terapia intensiva neonatal. Além dos efeitos adversos perinatais, há preocupação com os riscos de alterações no neurodesenvolvimento e de comprometimento futuro das condições de saúde dos filhos das gestantes usuárias^{1,2,9} (D).

O grande impacto econômico gerado pelo consumo de drogas ilegais na gestação é outro motivo de preocupação já estabelecido. Segundo uma estimativa norte-americana, o custo anual é superior a 180 bilhões de dólares, incluindo 605 milhões relativos aos gastos com os neonatos expostos às drogas ilícitas⁸ (D).

Nesse contexto, devido à inexistência de um método de rastreio ideal para identificação das usuárias de drogas ilícitas — principalmente os preocupantes álcool e tabaco — e

ilícitas, toda gestante deve ser interrogada sobre o uso dessas substâncias, independentemente da sua condição socioeconômica^{3,6} (D).

Idealmente, a assistência pré-natal deve ser realizada por equipes multidisciplinares. Além do obstetra, a equipe assistencial deve contar com a participação de profissionais de outras áreas, como psiquiatria, psicologia, enfermagem e assistência social¹⁰ (D). A realização de avaliações pré-concepcionais também proporciona uma oportunidade importante para reduzir os riscos maiores da adição, porque permite a identificação precoce do padrão de abuso e a predição do consumo dessas substâncias durante as gestações futuras¹ (D).

Como tende a ser maior entre as gestantes a motivação para modificar comportamentos prejudiciais à sua própria saúde e a de seus filhos, a assistência pré-natal proporciona várias oportunidades para identificar e tratar as usuárias de drogas ilegais³ (D). No entanto, como é frequente a omissão de informações importantes pelas gestantes usuárias, os relatos espontâneos e os dados sobre a utilização das drogas ilegais nem sempre são totalmente confiáveis.

Em função da prevalência significativa e dos impactos clínico e socioeconômico do uso de substâncias ilegais pelas mulheres em idade reprodutiva e, principalmente, pelas gestantes, é imperativo que os profissionais de saúde responsáveis pela assistência pré-natal possuam conhecimentos adequados sobre o tema. Dessa forma, poderão realizar rotineiramente o rastreamento, instituir condutas profiláticas e terapêuticas iniciais, propor o encaminhamento dos casos de maior complexidade para serviços amparados por equipes especializadas e, como consequência, proporcionar maiores taxas de sucesso ao ciclo gravídico-puerperal⁸ (D).

Metodologia

Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* (MEDLINE)/Public MEDLINE (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe e Ciências da Saúde (LILACS)/*Scientific Electronic Library* (SciELO) e Biblioteca Cochrane, no período entre 2000 e 2012. Utilizou-se a combinação dos seguintes descritores na língua portuguesa: “drogas ilícitas / gravidez, cannabis / cuidado pré-natal, cocaína / cuidado pré-natal, opioides / cuidado pré-natal e complicações na gravidez”. Na língua inglesa, foram pesquisados os seguintes descritores: “*illicit drugs / pregnancy, cannabis / prenatal care, cocaine / prenatal care, opioids / prenatal care and pregnancy complications*”.

A seleção inicial das publicações foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionadas ao tema,

buscou-se o texto completo. Na primeira pesquisa foram selecionadas 315 publicações. A seguir, em obediência às normas editoriais de Femina, foi utilizado um total de 25 referências para esta revisão, priorizando as publicações mais recentes com foco na assistência e nas consequências materno-fetais do uso das drogas ilícitas no ciclo gravídico-puerperal.

A correspondência entre o grau de recomendação e a força de evidência científica baseou-se no Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB, <http://www.amb.org.br>).

Discussão

Há evidências de que a assistência pré-natal reduz de forma consistente os efeitos negativos da utilização de substâncias ilícitas durante a gestação, incluindo a diminuição dos riscos de prematuridade e de baixo peso ao nascimento^{11,12} (B, D). A integração entre os programas de tratamento do abuso e a assistência pré-natal tem-se mostrado ainda mais efetiva na redução das complicações materno-fetais e dos custos nelas envolvidos^{12,13} (D, C).

Nesse cenário, a pesquisa sobre o uso anterior ou atual de drogas ilícitas pelas gestantes deve ser realizada ativamente, independentemente de nível socioeconômico, idade e etnia⁸ (D). As altas taxas de não identificação das grávidas usuárias estão relacionadas a uma série de fatores, como a falta de investigação pelos profissionais de saúde e o potencial de negação ou omissão das pacientes. Esse comportamento das gestantes é motivado por preocupações com o estigma social, as possíveis consequências legais e, até mesmo, a perda de custódia da sua prole, incluindo o conceito da atual gravidez⁸ (D).

Com o objetivo de facilitar o rastreamento e a condução da assistência pré-natal das usuárias de drogas ilícitas, é imprescindível que o obstetra possua as principais informações sobre as substâncias de abuso mais consumidas pelas gestantes: maconha, cocaína, opioides e anfetaminas.

Drogas ilícitas mais consumidas na gestação

Maconha

Também conhecida como marijuana, a maconha tem efeito alucinógeno e é a droga ilícita mais utilizada por mulheres em idade reprodutiva e, portanto, pelas gestantes. Uma investigação mais acurada sobre o consumo da maconha apresenta como obstáculo principal o uso concomitante de outras drogas lícitas e ilícitas. Uma série de fatores, como idade materna, etnia e condições ambientais, pode também interferir no consumo da droga durante a gestação. O seu principal princípio psicoativo

é o delta-9-tetraidrocanabinol (THC) que, por ser altamente lipossolúvel, atravessa facilmente a barreira placentária⁶ (D). Os efeitos agudos da droga incluem euforia, taquicardia, congestão conjuntival e ansiedade, porém, apesar de afetar todos os sistemas do corpo humano, a intoxicação aguda é muito rara. No entanto, a inalação aguda pode potencializar o efeito de drogas anestésicas no sistema cardiovascular e a ação depressora sobre o sistema nervoso central (SNC). A utilização crônica pode provocar letargia, irritabilidade, bronquite crônica e infecções respiratórias recorrentes¹⁴ (D).

No período neonatal, já foi descrita uma síndrome narcótica leve de abstinência, que consiste de tremores finos, movimentos involuntários súbitos e reflexo de Moro exagerado, e que regride espontaneamente, não necessitando de tratamento¹⁵ (D). Não há evidências de aumento na frequência de malformações congênitas, baixo peso ao nascimento ou alterações de linguagem. Entretanto, pesquisas mais recentes têm apontado uma maior tendência para distúrbios funcionais no decorrer da vida dos filhos expostos à droga, tais como déficits cognitivos, impulsividade, déficit de atenção, hiperatividade, sintomas depressivos, distúrbios do sono e adição futura³ (D).

Cocaína

Nas últimas décadas, a prevalência do uso de cocaína e de seus derivados – principalmente o crack – tem aumentado de forma preocupante na população brasileira. Os resultados do Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (II Lenad) realizado pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), de 2012, mostraram que o Brasil é o segundo mercado mundial no uso de cocaína e derivados, com 2,8 milhões de usuários por ano, sendo superado apenas pelos EUA, com 4,1 milhões (www.inpad.org.br). Apresenta efeito anestésico local e é estimulante do SNC, através de ação simpaticomimética via dopamina.

As complicações maternas incluem trabalho de parto prematuro, descolamento prematuro de placenta, ruptura uterina, arritmias cardíacas, ruptura hepática, isquemia/enfarte cerebral e óbito^{6,15} (D). Os efeitos adversos agudos são mais frequentes entre as mulheres com uso irregular da droga, enquanto as complicações crônicas, como infecções sistêmicas, anemia e baixo peso ao nascimento, são mais comuns nas usuárias com consumo regular. A cocaína cruza rapidamente a placenta através de difusão simples e pode causar constrição significativa dos vasos fetais^{2,6,14} (D). A principal preocupação com as consequências fetais da droga está relacionada ao seu efeito vasoconstritor e às consequentes alterações disruptivas nos vários sistemas corporais, principalmente no desenvolvimento cerebral. No entanto, um estudo prospectivo de grandes proporções, denominado

The Maternal Lifestyles Study, não confirmou o aumento na frequência de malformações (cardiovasculares, geniturinárias, renais, gastrintestinais ou do SNC) que foi relatado anteriormente, porém revelou um número maior de sinais e sintomas neurológicos no período neonatal, como irritabilidade, agitação, hipertonia, tremores, choro agudo e estado hiperalerta. A frequência maior de alterações cognitivas estaria mais associada a fatores ambientais e socioeconômicos do que à exposição à droga. Segundo esse mesmo estudo, a exposição pré-natal à cocaína e aos opiáceos não está relacionada a déficits mental, motor e comportamental até os três anos de idade¹⁶ (B).

Opioides

O abuso de opioides inclui o consumo ilegal da heroína e o mau uso da prescrição de analgésicos mais potentes. As vias mais utilizadas para o consumo da heroína são a endovenosa e a inalatória. Como é a substância opioide mais lipofílica, age prontamente no SNC materno, devido aos seus rápidos e intensos efeitos nos receptores opioides. A passagem transplacentária também é rápida, propiciando efeitos obstétricos adversos de relevância. Os principais efeitos maternos incluem infecções, distúrbios psicossociais e violência. Do ponto de vista perinatal, sobressaem taxas mais altas de pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, alterações da vitalidade fetal, aspiração meconial, baixo peso ao nascimento, mortalidade perinatal e morbidade puerperal. Os recém-nascidos são acometidos principalmente pelas complicações de prematuridade, síndrome de abstinência neonatal, déficit de crescimento pós-natal, microcefalia, retardos neurocomportamentais e síndrome da morte súbita neonatal^{17,18} (D). A metadona é a droga mais utilizada para tratamento da dependência de opioides na gestação^{6,10} (D). Quando iniciada durante a gravidez, a terapia resulta em maior adesão ao pré-natal, idade gestacional mais avançada no momento do parto, maior peso ao nascimento e maiores taxas de alta hospitalar de recém-nascidos acompanhados pelas mães¹⁹ (B). Apesar de os neonatos das usuárias de metadona apresentarem pesos inferiores aos do grupo controle, após um ano eles atingem a curva de crescimento adequado para sua faixa etária³ (D). Para prescrição da metadona é fundamental a participação de um psiquiatra, que, além de indicar a sua utilização, deverá ajustar a dosagem e monitorar a necessidade de modificações na terapia, principalmente nas proximidades do parto para prevenção da síndrome de abstinência neonatal^{17,18} (D). A buprenorfina é a medicação de segunda opção para tratamento da dependência de opioides na gravidez. Apresenta como vantagem a menor possibilidade de overdose. Entretanto, há menos dados disponíveis a respeito da segurança em longo prazo quando é utilizada na gestação^{10,18,20} (D, D, B).

Anfetaminas

São drogas simpaticomiméticas que agem como estimulantes do SNC. Um dos seus principais representantes é a metanfetamina, um conhecido agente neurotóxico, cujo uso crônico pode danificar as terminações neuronais cerebrais que contêm dopamina. Nos EUA, as internações de grávidas por abuso de metanfetamina em serviços financiados pelo governo federal aumentaram de 8% em 1994 para 24% em 2006²¹ (D). Os principais efeitos das anfetaminas são aumento da atividade motora, euforia, excitação, anorexia e, com administração prolongada, indução de comportamento psicomimético e estereotipado. Embora não haja relatos de ação teratogênica das anfetaminas, quando são utilizadas em altas doses, ocorrem aumentos das taxas de parto pré-termo e de baixo peso ao nascimento. Segundo um estudo prospectivo, a exposição à metanfetamina aumenta em 3,5 vezes a prevalência de fetos pequenos para a idade gestacional, mesmo após ajustamento para fatores como o uso de álcool e tabaco e o ganho de peso materno²² (C). Além do déficit ponderal, em pesquisas com animais e em alguns estudos humanos foram descritos outros efeitos adversos neonatais, como agitação, stress e pior qualidade de movimentação nos primeiros dias de vida, cujas gravidades são dependentes das doses utilizadas²¹ (D).

Rastreamento do uso das drogas ilícitas

Até o presente, não se identificou uma metodologia ideal para rastreamento do uso de drogas ilegais³. Entre as estratégias usadas para se atingir este objetivo sobressaem as abordagens clínicas, constituídas pela entrevista e pelo exame físico, e laboratorial, que devem ser empreendidas o mais precocemente possível durante a gestação e, idealmente, antes da concepção.

Rastreamento clínico

De modo geral, uma entrevista médica livre de pré-julgamentos e preconceitos é o procedimento que permite o rastreio de uma proporção maior de gestantes usuárias de substâncias ilícitas^{3,6} (D). A garantia inicial de sigilo profissional é essencial. Para maior efetividade do rastreamento, cabe ao pré-natalista desenvolver seu próprio método de entrevista, baseando-se na sua experiência profissional e no seu estilo pessoal. Além do cuidado com a neutralidade do discurso, o questionamento sobre uso de substâncias ilegais deve sempre começar pelas drogas de menor ilicitude. Portanto, é recomendável iniciar os questionamentos sobre o uso de tabaco e bebidas alcoólicas, perguntar a seguir sobre a utilização da maconha, por sua alta prevalência e menor taxa de rejeição social, e finalizar com a interrogação sobre as substâncias com maior potencial danoso, como a cocaína e derivados.

Durante a entrevista, devem ser pesquisadas algumas características epidemiológicas que são comumente observadas entre as gestantes usuárias de substâncias ilícitas: não realização, início tardio e/ou baixa adesão às consultas pré-natais; mau desempenho escolar ou no trabalho; mau histórico obstétrico, como abortamentos sem causa aparente, restrição do crescimento fetal, parto pré-termo, descolamento prematuro de placenta, natimortalidade e parto taquítico; filhos com disfunções neurológicas e comportamentais ou que não moram com a mãe ou estão sob cuidados de entidades de proteção à infância; antecedentes de doenças que podem ser causadas pelo uso de drogas (por ex.: pancreatite, abscessos cutâneos, endocardite bacteriana etc.) e doenças sexualmente transmissíveis; história familiar de adição a drogas, principalmente por parte dos parceiros, que muitas vezes iniciam as paciente no uso/abuso das substâncias ilegais; e histórico de passagens policiais e/ou encarceramento prévios.

Ainda durante a entrevista pré-natal inicial, podem ser empregados vários questionários como ferramentas de auxílio no rastreamento do uso de drogas ilícitas¹³ (C). Entretanto, como são utilizados na população geral, até o momento nenhum deles foi validado para aplicação em gestantes. Um dos questionários mais conhecidos e utilizados com o objetivo de rastrear dependentes do álcool é denominado CAGE (C de *Cut down*; A de *Annoyed*; G de *Guilty*; E de *Eye opener*) e foi adaptado para a identificação de usuários de drogas (*The CAGE Questionnaire Adapted to Include Drugs*; acrônimo CAGE-AID). Cada item é avaliado como 0 (zero) e 1 (um) para as respostas “não” e “sim”, respectivamente, e um total igual ou maior que 2 (dois) é considerado clinicamente significativo de problemas com álcool ou drogas ilícitas²³ (A) (Quadro 1).

Quanto ao exame físico, a identificação de vários sinais e sintomas permite ao pré-natalista suspeitar sobre o consumo das drogas de abuso. Alterações do comportamento habitual da gestante, sintomas depressivos, perdas de apetite e peso, além de modificações do padrão do sono podem ser observados nas usuárias de substâncias ilegais. Os sinais e sintomas de consumo recente variam conforme a droga envolvida, mas, de forma geral, deve-se atentar para agitação ou sedação, fala arrastada, comportamento irracional, taquicardia, sudorese, alterações pupilares, injeção conjuntival, lacrimejamento, coriza e marcha atípica, entre outros.

Dependendo da via de administração da droga, alguns sinais mais específicos podem ser identificados pelo exame físico. O uso da maconha e do *crack* pode produzir marcas de queimadura na boca e nos dedos e problemas respiratórios. A inalação da cocaína pode causar atrofia da mucosa nasal e perfuração do septo nasal. O uso de drogas injetáveis permite a identificação de feridas das punções, que podem apresentar infecção secundária e fibrose dos trajetos vasculares. Um exame físico mais minucioso

Quadro 1 - The CAGE Questionnaire Adapted to Include Drugs (CAGE-AID)

Componentes	Sim	Não
C (<i>Cut down</i>): Você já tentou interromper o uso de drogas?		
A (<i>Annoyed</i>): Você fica aborrecida quando as pessoas comentam sobre o seu uso de drogas?		
G (<i>Guilty</i>): Você se arrepende das coisas que fez quando usou drogas?		
E (<i>Eye-opener</i>): Você precisa usar drogas para acordar e sentir-se disposta pela manhã?		

é necessário nos casos de maior suspeição, pois as punções podem ser realizadas em locais menos típicos. Deve-se também atentar para os sinais e sintomas de doenças sexualmente transmissíveis, com destaque para as lesões exofíticas e ulceradas periorificiais, principalmente o cancro sifilítico.

Rastreamento laboratorial

Não se recomenda a indicação rotineira dos testes toxicológicos no rastreamento universal do uso de substâncias ilícitas. Esta abordagem deve ter caráter complementar e ser utilizada apenas quando houver uma indicação clínica precisa³ (D).

Além das várias limitações relativas à aplicação dos testes toxicológicos, que incluem resultados imprecisos, o seu uso indiscriminado pode refletir negativamente na adesão das pacientes à assistência. É aconselhável a obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido e a sua anexação ao prontuário da paciente antes da realização do exame. São consideradas situações de exceção a existência de risco imediato de morte e a impossibilidade de obtenção do documento, devido à presença de sinais de intoxicação que exijam tratamento imediato. No caso dos testes toxicológicos neonatais, a autorização materna pode ser substituída pelo consentimento de pessoa ou entidade que tiver a responsabilidade legal sobre a criança. Entretanto, esta decisão deve ser sempre informada à mãe³ (D).

Entre os materiais biológicos que podem ser utilizados na detecção neonatal de substâncias ilícitas merecem destaque a urina, o cabelo e o meconígio. A análise da urina aponta apenas para exposição recente às drogas, enquanto as amostras de cabelo do recém-nascido e de meconígio podem colaborar com a estimativa temporal do uso dessas substâncias pela grávida, devido à sua formação no segundo e terceiro trimestres gestacionais, respectivamente. Entretanto, os altos custos e a propensão para resultados falsos positivos dificultam o uso mais frequente dos testes neonatais em cabelo e meconígio³ (D). Por esses motivos, além da sua maior disponibilidade e do fato de não serem exames invasivos, os testes urinários são os mais amplamente executados. São capazes de detectar o uso recente de cocaína e seus meta-

bólitos, anfetaminas, maconha, barbitúricos e opioides. Com a finalidade de verificar o uso materno nos dois dias antecedentes ao parto, a urina neonatal deve ser colhida nas primeiras 24 horas após o nascimento. No entanto, um resultado positivo em amostra única, sem a presença de suspeita clínica e obtida pelos métodos supracitados apresenta baixo valor preditivo positivo.

Manejo obstétrico

Após a identificação da gestante usuária de substâncias ilícitas é recomendada uma abordagem mais completa e individualizada. Inicialmente, devem ser estimadas as seguintes características para cada uma das drogas envolvidas: quantidade, dose, via de administração e tentativa(s) prévia(s) de interrupção do consumo. Quanto à quantidade, é aconselhável conhecer os termos usados localmente pelos usuários para denominar as substâncias ilegais e quais as medidas ou porções que são utilizadas na sua comercialização, sem omitir perguntas sobre termos desconhecidos para o pré-natalista. Outra estratégia auxiliar na quantificação mais precisa do consumo consiste no questionamento sobre o gasto habitual da paciente com a compra das drogas. A frequência diária, a duração do consumo e o momento da última utilização também devem ser pesquisados. Já a via de administração deve ser caracterizada como oral, intranasal, subcutânea ou endovenosa. É essencial verificar se a paciente em algum momento usou drogas injetáveis e, principalmente, se compartilhou agulhas, devido ao risco adicional das doenças de transmissão parenteral. Da mesma forma, é necessário verificar se a paciente já manifestou desejo de afastar-se das drogas, se frequentou grupos de auxílio para dependentes químicos ou se houve internações prévias em clínicas de desintoxicação. No caso de tentativas anteriores de descontinuação do abuso, deve-se também pesquisar qual foi o maior período de abstinência e quais foram os fatores que facilitaram ou dificultaram a sua ocorrência.

O seguimento obstétrico das gestantes envolvidas com substâncias ilegais representa um grande desafio, pois inúmeros fatores podem prejudicar a adesão da paciente às recomendações da equipe pré-natalista. Porém, a própria gestação é um fator positivo determinante e pode motivar a interrupção temporária ou definitiva do uso das drogas ilícitas. Um estudo americano demonstrou que a abstinência foi motivada pela gravidez em 28% das usuárias no primeiro trimestre e 93% no terceiro trimestre. Um ano após o parto, a abstinência persistiu em 24% das pacientes, o que confirma o reforço positivo da gravidez na diminuição da dependência de drogas ilícitas⁵ (C).

Dessa forma, cabe ao obstetra tentar se adequar às dificuldades de comparecimento às consultas e, em conjunto com os demais participantes da equipe assistencial, propiciar uma frequência

de atendimento adequada para cada paciente. O discurso médico deve ser acolhedor, estimular a força de vontade da grávida e enfatizar os benefícios da abstinência. O atendimento deve ser realizado em um único local, o que reforça a necessidade da existência de centros adequadamente preparados e com profissionais devidamente capacitados. Todas essas estratégias são comprovadamente custo-efetivas e resultam em benefícios maiores para mãe e recém-nascido.

As avaliações clínica e laboratorial das doenças de transmissão parenteral e sexual são prioritárias, em função da sua maior prevalência quando comparada à população geral. Está recomendada a investigação de sífilis, HIV, hepatites B e C, clamídia e gonorreia, cuja repetição dependerá da persistência das condições de risco³ (D). Na presença de suspeita clínica ou de positividade de um ou mais dos exames laboratoriais, devem ser instituídas rapidamente condutas profiláticas e terapêuticas que incluem familiares de contato próximo, visando a redução das transmissões horizontal e vertical das doenças.

As pacientes devem receber orientações acerca dos riscos periconcepcionais, anteparto e pós-parto causados pelas substâncias que estão utilizando. As avaliações das condições maternas e da vitalidade fetal serão pautadas pela análise constante e individualizada desses riscos. A frequência e o conteúdo das consultas e a solicitação dos exames complementares — principalmente as propedêuticas ecográfica e cardiotocográfica — devem obedecer às diretrizes para gestações de alto risco obstétrico. É fundamental neste grupo de gestantes a solicitação de ultrassonografia precoce, visando a datação correta da gestação e, também, a adequação do acompanhamento do crescimento fetal.

A tônica do tratamento do uso abusivo de drogas ilegais durante a gravidez deve ser a redução de danos, que é caracterizada idealmente pelo encorajamento à abstinência. Caso não seja possível a interrupção do consumo, deve-se objetivar, pelo menos, a sua redução, o uso seguro e o aconselhamento e/ou terapia farmacológica³ (D).

Quando ocorre a descontinuação do uso das substâncias ilícitas, há duas fases que necessitam ser diagnosticadas e conduzidas de forma adequada: a síndrome de abstinência e a prevenção da recorrência. A condução da primeira fase deve ser realizada pela psiquiatria. A abstinência causada pelos opioides pode requerer manejo medicamentoso, enquanto a suspensão do uso da maconha e da cocaína e derivados pode exigir, além de acompanhamento psicoterápico, a presença em sessões de grupos de ajuda formados por ex-dependentes e até a internação em centros de desintoxicação. A fase de prevenção da recorrência baseia-se no estímulo à manutenção do tratamento e na busca de apoio familiar ou dos grupos de ajuda. A participação

dos parceiros e dos familiares é fundamental na recuperação das gestantes após a interrupção do uso das drogas ilegais. Grávidas com parceiros usuários apresentam uma probabilidade cinco vezes maior de também consumir drogas ilícitas do que as gestantes cujos parceiros não são usuários. Quando os parceiros continuam usuários, a procura das gestantes por ajuda especializada é mais tardia²⁴ (A). A ausência de suporte social também retarda a busca pelo auxílio profissional adequado e dificulta a manutenção do tratamento³ (D).

Em relação às medidas restritivas de liberdade, as ameaças de encarceramento e de perda da custódia dos filhos contribuem apenas para enfraquecimento da relação médico-paciente e para redução da adesão ao pré-natal e do seguimento psiquiátrico, com consequente piora dos resultados gestacionais²⁵ (D). Além de menos efetivas, as condutas restritivas são mais dispendiosas do que o tratamento das usuárias de drogas, o qual gera uma economia média de 4.644 dólares em custos médicos relativos a cada binômio mãe-filho. Ademais, as mulheres que detêm a guarda dos filhos completam seus tratamentos em taxas mais altas do que aquelas afastadas da prole⁸ (D).

No período periparto, todas as informações coletadas sobre o uso de drogas ilícitas durante a assistência pré-natal devem ser repassadas à equipe de neonatologistas, visto que algumas delas podem causar síndrome de abstinência neonatal, como no consumo materno de opioides. As maternidades devem também desenvolver protocolos de assistência aos neonatos expostos às drogas ilegais durante a gravidez. A indicação da via de parto é obstétrica. A técnica mais adequada para controle da dor intraparto é a anestesia peridural, principalmente para as dependentes de opioides, que podem requerer frequência e doses maiores de analgésicos³ (D).

No entanto, a assistência às usuárias das drogas de abuso não deve se restringir apenas à gestação e ao trabalho de parto, porque as complicações relacionadas à adição tendem a persistir após o nascimento¹⁰ (D). No puerpério imediato, devem ser abordados alguns pontos importantes, como a manutenção do contato entre o recém-nascido e a mãe, caso este seja seu desejo, além da decisão conjunta sobre o estímulo à amamentação. O envolvimento dos familiares e do serviço de assistência social permitirá agregar informações relevantes quanto à possibilidade da mãe permanecer cuidando do recém-nascido num primeiro momento e de manter a sua guarda definitiva. Na ausência de suporte familiar ou de garantias quanto à preservação da saúde do neonato, devem ser convocados os serviços de proteção à infância, que definirão sobre a custódia temporária ou definitiva do recém-nascido.

Quanto à amamentação, cabe ao obstetra e ao neonatologista a verificação dos resultados das sorologias e do momento em que ocorreu o último consumo da(s) droga(s). Caso a positividade das sorologias para HIV e/ou HTLV seja confirmada por técnicas específicas, a amamentação deve ser contraindicada de forma definitiva. Se for constatado o uso recente ou atual de substâncias ilícitas, a amamentação só deverá ser liberada após uma avaliação criteriosa dos efeitos de cada droga utilizada sobre o recém-nascido³ (D). Esta conduta poderá ser alterada se houver interrupção posterior do consumo de drogas de abuso.

Outro ponto fundamental na assistência a este grupo de pacientes é a orientação sobre contracepção, que deve envolver o seu núcleo familiar. Constituem funções indelegáveis dos tocoginecologistas o estímulo à contracepção no puerpério imediato e a promoção de um planejamento familiar efetivo e para longo prazo, além da orientação sobre as medidas de proteção contra doenças sexualmente transmissíveis.

Adicionalmente, é necessário certificar-se de que, após a alta hospitalar, haverá o seguimento continuado das mães, dos recém-nascidos e de suas famílias em serviços especializados no tratamento de usuários de substâncias ilícitas.

Considerações finais

O aumento do consumo das drogas ilícitas na gravidez tem abrangência global e, devido às suas graves consequências, requer a implementação de ações mais efetivas nos níveis local, nacional e internacional. No entanto, os serviços de assistência ao ciclo gravídico-puerperal não têm se adaptado adequadamente a este desafio, acarretando prejuízos de curto e de longo prazos à assistência prestada às usuárias e a seus filhos. O rastreamento universal do consumo de drogas ilegais na gestação persiste como procedimento raro, em grande parte devido ao desconhecimento dos profissionais de saúde sobre a prevalência e o curso da adição, os recursos terapêuticos e as taxas de sucesso dos tratamentos disponíveis.

Nesse contexto, aos tocoginecologistas cabe a função intransferível de principais cuidadores do binômio materno-fetal, adquirindo conhecimentos adequados acerca da detecção e do tratamento do consumo das drogas ilícitas e estabelecendo uma relação médico-paciente desprovida de preconceitos e baseada em confiança recíproca. Dessa forma, após a confirmação diagnóstica, estarão capacitados a empreender intervenções iniciais e encaminhar as usuárias e seus familiares para assistência médica especializada, que deverá ter continuidade mesmo após o nascimento.

Leituras suplementares

1. Floyd RL, Jack BW, Cefalo R, Atrash H, Mahoney J, Herron A et al. The clinical content of preconception care: alcohol, tobacco, and illicit drug exposures. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199 (Suppl 2): S333-9.
2. Minnes S, Min MO, Singer LT, Edguer M, Wu M, Thi P. Cocaine use during pregnancy and health outcome after 10 years. *Drug Alcohol Depend.* 2012;126(1-2):71-9.
3. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Substance Use in Pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline No. 256. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(4):367-384.
4. Schempf AH, Strobino DM. Illicit drug use and adverse birth outcomes: is it drugs or context? *J Urban Health.* 2008;85(6):858-73.
5. Ebrahim SH, Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996-1998. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):374-9.
6. Kuczkowski KM. The effects of drug abuse on pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(6):578-85.
7. Bastos FI, Bertoni N, Hacker MA, Grupo de Estudos em População, Sexualidade e Aids. Consumo de álcool e drogas: principais achados de pesquisa de âmbito nacional, Brasil 2005. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(Suppl 1):109-17.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. At-Risk Drinking and Illicit Drug Use: Ethical Issues in Obstetric and Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No.422. *Obstet Gynecol.* 2008;112(6):1449-60.
9. Schempf AH. Illicit Drug Use and Neonatal Outcomes. *Obstet Gynecol Survey.* 2007;62(11):749-57.
10. Wright A, Walker J. Management of women who use drugs during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(2):114-8.
11. El-Mohandes A, Herman AA, Nabil El-Khorazaty M, Katta PS, White D, Grylack L. Prenatal care reduces the impact of illicit drug use in perinatal outcomes. *J Perinatol.* 2003;23(5):354-60.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Substance abuse reporting and pregnancy: the role of the obstetrician-gynecologist. ACOG Committee Opinion No. 473. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):200-1.
13. Armstrong MA, Osejo VG, Lieberman L, Carpenter DM, Pantoja PM, Escobar GJ. Perinatal substance abuse intervention in obstetric clinics decreases adverse neonatal outcomes. *J Perinatol.* 2003;23(1):3-9.
14. Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA, Andrade AG. Drogas de abuso e gravidez. *Rev Psiq Clin.* 2008;35(Suppl 1):44-7.
15. Spritzer DT, Peruzzo J, Peres RM. Álcool, fumo e outras drogas. In: Schüler-Faccini Let al. (editores). Manual de teratogênese em humanos – FEBRASGO. 2011. p. 383-95.
16. Messinger DS, Bauer CR, Das A, Seifer R, Lester BM, Lagasse LL et al. The Maternal Lifestyle Study: Cognitive, Motor, and Behavioral Outcomes of Cocaine-Exposed and Opiate-Exposed Infants Through Three Years of Age. *Pediatrics.* 2004;113(6):1677-85.
17. Center for Substance Abuse Treatment. Medication-assisted treatment for opioid addiction during pregnancy. In: SAHMSA/CSAT treatment improvement protocols. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2008 [Cited 2012 Dec. 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26113>.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Opioid Abuse, Dependence, and Addiction in Pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 524. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):1070-6.
19. Fajemirokun-Odudeyi O, Sinha C, Tutty S, Pairaudeau P, Armstrong D, Phillips T et al. Pregnancy outcome in women who use opiates. *Eur J Gynecol Reprod Biol.* 2006;126(2):170-5.
20. Bartu AE, Ilett KF, Hackett LP, Doherty DA, Hamilton D. Buprenorphine exposure in infants of opioid-dependent mothers at birth. *2012;52(4):342-7.*
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Methamphetamine Abuse in Women of Reproductive Age. ACOG Committee Opinion No. 479. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):751-5.
22. Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A et al. The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics.* 2006;118(3):1149-56.
23. Brown RL, Leonard T, Saunders LA, Papasouliotis O. A Two-Item Conjoint Screen for Alcohol and Other Drug Problems. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14(2):95-106.
24. Tuten M, Jones HE. A partner's drug-using status impacts women's drug treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(3):327-30.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. Maternal decision making, ethics, and the law. ACOG Committee Opinion No. 321. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5):1127-37.

Gravidez ectópica em cicatriz de cesárea: uma complicação emergente

Cesarean scar ectopic pregnancy: an emerging complication

Tadeu Coutinho¹
 Conrado Milani Coutinho²
 Larissa Milani Coutinho³

Palavras-chave

Cesárea/efeitos adversos
 Gravidez ectópica/etiologia
 Gravidez ectópica/diagnóstico
 Gravidez ectópica/terapia
 Ultrassonografia pré-natal

Keywords

Cesarean section/adverse effects
 Pregnancy, ectopic/etiology
 Pregnancy, ectopic/diagnosis
 Pregnancy, ectopic/therapy
 Ultrasonography, prenatal

Resumo

Entre as complicações de longo prazo da operação cesariana, destacam-se o acrétismo placentário (placenta acreta, increta e percreta) e, mais recentemente, a implantação embrionária na cicatriz uterina de cesárea prévia. A denominada gravidez ectópica em cicatriz de cesárea persiste como um evento pouco divulgado em função da sua raridade; porém, apresenta incidência crescente devido principalmente ao aumento global das taxas de cesariana. Os atrasos no diagnóstico e no tratamento podem resultar em ruptura uterina, hemorragia grave, necessidade de histerectomia e elevada mortalidade materna. Dessa forma, os objetivos principais na condução dos casos de gravidez ectópica em cicatriz de cesárea devem incluir o diagnóstico ultrassonográfico precoce e acurado e a prevenção de hemorragias graves, além da preservação da fertilidade. Entretanto, devido à sua raridade, ainda não há consenso acerca da melhor forma de tratamento dessa complicação.

Abstract

Among the long-term complications of cesarean section stand out the pathologically adherent placenta (accreta, increta and percreta) and, more recently, the embryonic implantation in the uterine scar from previous cesarean. The so-called cesarean scar ectopic pregnancy remains a little known event due to its rarity. But it shows increasing incidence due mainly to the overall increase in cesarean rates. The delay in diagnosis and treatment can result in uterine rupture, severe hemorrhage, need for hysterectomy and high maternal mortality. Thus, the main objectives in the management of cesarean scar ectopic pregnancy should include early and accurate ultrasound diagnosis and prevention of severe blood loss, and the preservation of fertility. However, due to its rarity, there is no consensus about the best treatment for this complication.

¹Professor Associado de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

²Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³Médica Residente da Maternidade Odete Valadares (MOV) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Tadeu Coutinho – Rua Batista de Oliveira, 1070/1502 – Centro – CEP 36010-532 – Juiz de Fora (MG), Brasil –

E-mail: tcoutinhof@yahoo.com.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Nas últimas décadas, a cesariana tornou-se a cirurgia mais realizada nas mulheres em várias regiões do mundo. Como consequência, ocorreu também um aumento consistente dos relatos de complicações graves imputadas a esse crescimento global das cesáreas¹ (A).

As principais complicações de curto prazo já foram amplamente divulgadas, com ênfase nos aumentos dos episódios de hemorragias, hemotransfusões, admissões em unidades de terapia intensiva, histerectomias e infecções pós-operatórias, além da possibilidade de causar prejuízos à amamentação e à relação mãe-filho^{1,2} (A,B).

Não menos consistentes são os relatos acerca dos efeitos adversos de longo prazo das cesarianas, tais como aderências intra-abdominais, placenta prévia, acretismo placentário, ruptura uterina, gravidez ectópica e infertilidade³ (B). Tais complicações reprodutivas tardias ocorrem, inclusive, em gestações subsequentes a uma única cesárea prévia.

De forma ainda mais preocupante, nos últimos dez anos, ocorreu um aumento substancial de relatos sobre uma nova complicação de longo prazo, que decorre da implantação embrionária anômala no útero das portadoras de cesáreas prévias: a gravidez ectópica em cicatriz de cesariana (GECC). A GECC é também citada na literatura como gravidez heterotópica em cicatriz de cesariana ou gravidez ístmica ou, simplesmente, gestação em cicatriz de cesariana. Caracteriza-se pela implantação do blastocisto no interior da cicatriz de cesariana, circundado por miométrio e tecido conjuntivo, completamente separado da cavidade endometrial. Segundo Fylstra⁴(B), o primeiro relato de GECC foi realizado por Larsen e Solomon em 1978, sendo descrita como uma hemorragia pós-abortamento devido a um sáculo em cicatriz uterina de cesárea prévia^{4,5} (B,C).

Confirmado o aumento exponencial de incidência da GECC, em 2012, uma revisão publicada por Timor-Tritsch e Monteagudo encontrou relatos sobre a GECC em 19 artigos entre 1990 e 1999, 48 artigos de 2000 a 2005 e 104 artigos entre 2006 e 2011³ (B). A maioria dessas publicações é constituída por relatos e pequenas séries de casos que revelam uma abrangência global da sua ocorrência e originam-se, principalmente, de hospitais de nível terciário.

A despeito desse aumento de citações, a GECC é ainda considerada a forma mais rara de gestação ectópica^{4,6-8} (B,B,C,A). Caso persista o ritmo atual de crescimento das cesarianas, principalmente se associado à melhoria nos procedimentos diagnósticos, é provável que ocorra um aumento ainda mais substancial da sua ocorrência em futuro próximo. A real incidência da GECC ainda não foi definida; porém, alguns estudos já relataram uma ocorrência entre 1:2.216 e 1:1.800 de todas as gestações, com taxas de 0,15% em mulheres com cesariana prévia e de 6,1% das gestações ectópicas em pacientes com, pelo menos, uma cesárea anterior⁹⁻¹² (C,C,B,B). Segundo um estudo de coorte retrospectivo de Michener e Dickinson, publicado em 2009, 9 de um total

de 13 portadoras de GECC (69%) apresentavam apenas uma cesariana anterior¹³ (C). Não se constatou relação particular com idade materna e paridade¹²(B). Até meados de 2012, apenas um único relato de GECC foi publicado na literatura brasileira¹⁴ (C).

A GECC está associada a um alto risco de complicações extremamente graves, como ruptura uterina, hemorragia grave, coagulação intravascular disseminada, histerectomia e elevada morbimortalidade materna^{12,15,16} (B,B,C). Em face dessas complicações potencialmente catastróficas, apesar do aumento das publicações sobre o tema, o diagnóstico da GECC constitui ainda um desafio e a escolha da melhor estratégia terapêutica não é consensual.

Devido à inespecificidade do quadro clínico inicial, podem ocorrer dificuldades no diagnóstico diferencial da GECC, principalmente em relação ao abortamento espontâneo em evolução e à gravidez istmocervical. O advento da ultrassonografia endovaginal representou um avanço inquestionável no diagnóstico da GECC e contribuiu indiscutivelmente para a precocidade no seu reconhecimento. Quanto mais precoce o diagnóstico, maior a possibilidade de instituir uma conduta conservadora, melhor o prognóstico gestacional e, também, significativamente menor o risco das indicações de histerectomia de urgência, preservando o futuro reprodutivo das pacientes.

No entanto, não há um protocolo universal para tratamento da GECC, porque as condutas propostas até o momento baseiam-se no já citado número limitado de casos e os seus resultados são muito variáveis.

Metodologia

Foi realizada revisão da literatura nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* (MEDLINE)/Public MEDLINE (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe e Ciências da Saúde (LILACS)/*Scientific Electronic Library* (SciELO) e Biblioteca Cochrane, no período entre 2000 e 2012. Utilizou-se a combinação dos seguintes descritores na língua portuguesa: cesárea/efeitos adversos, gravidez ectópica/etiologia, gravidez ectópica/diagnóstico, gravidez ectópica/terapia e ultrassonografia pré-natal. Na língua inglesa, foram pesquisados os seguintes descritores: *cesarean section/adverse effects, ectopic pregnancy/etiology, ectopic pregnancy/diagnosis, ectopic pregnancy/therapy and prenatal ultrasonography*.

A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionados ao tema, buscou-se o texto completo. Foram encontradas 169 publicações que, em função da baixa incidência da GECC, na sua maioria apresentam pequenas séries de casos e relatos de casos isolados. A seguir, em obediência às normas editoriais de Femina, foi selecionado um total de 25 referências para esta revisão, priorizando as publicações mais recentes e com número maior de casos, os relatos com ênfase no diagnóstico e nas

várias modalidades de tratamento da GECC e, também, revisões prévias sobre o tema.

A correspondência entre o grau de recomendação e a força de evidência científica baseou-se no Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB, <http://www.amb.org.br>).

Discussão

Nas duas últimas décadas, o aumento das taxas de cesariana tem ocorrido globalmente, abrangendo países de diferentes níveis de desenvolvimento. Como exemplo dos países desenvolvidos, nos Estados Unidos da América ocorreu um acréscimo de 53% do índice de cesáreas entre 1996 e 2007, que atingiu 31,8% dos nascimentos, largamente atribuído ao aumento de 12,6 a 20,6% das cesarianas primárias^{3,17} (B). No continente asiático, a emergente China apresentou um índice de 46,2% de cesáreas em 2008¹ (A). No Brasil, segundo o Ministério da Saúde (<http://www.datasus.org.br>), em 2010, pela primeira vez o número de cesáreas suplantou o de partos vaginais: 52% do total de nascimentos, 82% nos hospitais privados e 37% na rede pública.

As consequências adversas desse aumento generalizado das cesáreas estão amplamente documentadas e, entre as complicações de longo prazo, os diagnósticos também crescentes de placenta prévia e acretismo placentário são preocupantes. A frequência do acretismo placentário, uma complicaçao rara entre 1930 e 1950 (1:30.000 nascimentos), atingiu valores tão altos quanto 3:1.000 partos na última década³ (B).

A GECC é outra grave consequência tardia do aumento das cesarianas, porém, pouco conhecida e estudada até o momento, porque é uma complicaçao ainda incomum (1:2.000 gestações, em média). Entretanto, nos últimos dez anos, houve um crescimento progressivo das publicações sobre a GECC, em função principalmente do aumento das indicações de cesariana, mas também em decorrência do aprimoramento das técnicas diagnósticas^{6,10,11} (B, C, B).

As inserções anômalas da placenta são responsáveis por 50–60% de todas as histerectomias obstétricas, 66% das quais com história prévia de cesariana¹⁰ (C); porém, existem diferenças entre as implantações na GECC e na gestação intrauterina com acretismo placentário. Na GECC, o saco gestacional é completamente circundado pelo miométrio e pelo tecido fibroso cicatricial e, portanto, separado da cavidade endometrial. No acretismo, a gravidez localiza-se essencialmente no interior da cavidade uterina e caracteriza-se pela ausência de decídua basal e por graus variados de invasão do miométrio pelo trofoblasto^{4,12} (B). A GECC é também considerada como um evento mais agressivo do que a placenta prévia e o acretismo placentário devido à precocidade da invasão miometrial, que ocorre no primeiro trimestre gestacional⁶ (B).

Fisiopatologia

A GECC é uma condição iatrogênica, cuja fisiopatologia ainda não foi plenamente estabelecida^{3,18} (B,C). O mecanismo mais pro-

vável consiste na penetração miometrial do blastocisto através de uma deiscência microscópica presente na cicatriz uterina de cesárea anterior, principalmente quando a incisão foi realizada em segmento inferior ainda não totalmente desenvolvido¹⁸ (C). Mais raramente, pode também resultar de um defeito endometrial causado por trauma decorrente de procedimentos das técnicas de reprodução assistida¹⁹ (C). O primeiro caso de GECC após fertilização *in vitro* e transferência de embrião foi publicado por Seow et al., em 2000²⁰ (B).

A evolução natural da GECC pode resultar em abortamento espontâneo, devido à perda do seu suprimento vascular, ou no aprofundamento da invasão do miométrio no segmento inferior e de órgãos vizinhos, ao expandir as suas conexões vasculares¹⁹ (C).

Diagnóstico

Em razão do aumento dos relatos, o diagnóstico da GECC está cada vez mais precoce, seguro e efetivo, mas ainda representa um grande desafio^{12,13,17} (B,C,B). Em geral, como o quadro clínico da GECC não apresenta sintomas ou sinais característicos e pode ser assintomático inicialmente, o diagnóstico definitivo baseia-se principalmente na propedêutica complementar.

De acordo com uma série de 12 casos, relatada por Seow et al., a idade gestacional no momento do diagnóstico variou de 5 a 12 semanas e 4 dias (média: 7,5±2,5 semanas) e o intervalo entre a última cesariana e a GECC foi de 6 meses a 12 anos⁹ (C).

Diagnóstico clínico

No contexto da inespecificidade clínica da GECC, o sinal inicial mais comum é o sangramento transvaginal indolor (39%) ou acompanhado de dor leve a moderada (16%). A queixa isolada de dor abdominal ocorre em 9% dos casos. Em 37% das portadoras, o quadro clínico é assintomático. O exame clínico em mulheres estáveis é geralmente normal. A ocorrência de dor aguda intensa com sangramento abundante aponta para a iminência de ruptura, enquanto o colapso hemodinâmico indica fortemente o rompimento da GECC^{11-13,17} (B,B,C,B).

A história natural dessa complicaçao também fornece poucas informações, porque são poucos os casos publicados que progrediram além do primeiro trimestre gestacional^{10,12} (C,B). São citados como fatores de risco o número de cesáreas prévias, o intervalo curto entre a cesariana e a gestação subsequente, a indicação da cesárea anterior e o número de camadas de sutura utilizadas na histerorrafia, além das condições de risco para acretismo placentário, como uma ruptura endometrial prévia por curetagem uterina, miomectomia, metroplastia ou remoção manual da placenta¹³ (C). Devido ainda à raridade da GECC, é impossível uma conclusão definitiva sobre a importância desses fatores predisponentes⁶ (B); porém, Michener e Dickinson, em 2009, confirmaram uma associação positiva apenas com a rotura

endometrial prévia e a realização da cesárea mais recente antes do início do trabalho de parto¹³ (C).

Diagnóstico ultrassonográfico

O emprego da ultrassonografia endovaginal de alta resolução e do Doppler colorido tornou-se essencial para o diagnóstico da GECC, particularmente em associação com testes mais modernos e sensíveis de β -hCG sérico.

Segundo Timor-Tritsch et al.¹⁷ (B), o primeiro relato de diagnóstico de GECC com utilização da ecografia endovaginal — com confirmação pela ressonância nuclear magnética (RNM) — é atribuído a Godin et al., em 1997²¹ (C).

Como podem ocorrer dificuldades na detecção precoce da GECC, o ultrassonografista deve estar familiarizado e atento aos critérios diagnósticos ecográficos, especialmente em mulheres com cicatriz de cesárea prévia. Os resultados falsos positivos são raros^{22,23} (C); porém, um resultado falso negativo pode resultar em complicações graves, aumentando os riscos de tratamentos de urgência, incluindo as histerectomias. Segundo Rotas et al., a sensibilidade da ecografia endovaginal no diagnóstico da GEC é de 84,6% (intervalo de confiança — IC95% 0,763–0,905)¹¹ (B). O diagnóstico diferencial deve incluir implantação baixa do saco gestacional, gravidez cervical e abortamento espontâneo em evolução^{3,22} (B,C). À medida que a gestação progride, torna-se mais difícil a distinção com a gravidez cervical e a implantação baixa intrauterina^{10,12} (C,B).

O único relato brasileiro de GECC também retrata as dificuldades diagnósticas descritas pela literatura sobre o tema. Inicialmente, o diagnóstico ecográfico foi de gestação tópica anembriônica (13 semanas e 3 dias de amenorreia) e a paciente foi submetida a curetagem uterina. Como a curetagem uterina transcorreu sem intercorrências e sem dificuldades técnicas, com saída de pequena quantidade de material e muitos coágulos, e como o colo sempre se manteve impérvio, suspeitou-se de gestação ectópica. Essa suspeita foi confirmada com o resultado anatopatológico do material da curetagem, que mostrou endométrio deciduizado, sem vilosidades coriônicas e com o resultado positivo para β -hCG plasmático (51 mUI/mL). O diagnóstico definitivo de GECC foi firmado através de nova ultrassonografia com 15 semanas e 5 dias de amenorreia. Como a paciente preenchia todos os critérios para conduta expectante, foi adotado acompanhamento clínico com rigoroso controle ultrassonográfico e a resolução foi espontânea¹⁴ (C).

Com o objetivo de facilitar o reconhecimento precoce da GECC, tem sido proposta a adoção de critérios ultrassonográficos mais rígidos para estabelecimento do diagnóstico.

De acordo com Jurkovic et al., além da constatação da ausência de miométrio normal entre o saco gestacional e a bexiga, devem ser utilizados os seguintes critérios ecográficos para diagnóstico da GECC:

- 1) cavidade uterina e canal cervical vazios;

- 2) saco gestacional localizado no local presumido da cicatriz segmentar de cesárea prévia;
- 3) evidência de circulação trofoblástica/placentária na dopplervelocimetria, através da presença de uma área de aumento da vascularização peritrofoblástica ou periplacentária no Doppler colorido, e de fluxo de alta velocidade (velocidade de pico >20 cm/s) e baixa impedância (índice de pulsatilidade <1) no Doppler pulsátil;
- 4) inabilidade de deslocar o saco gestacional da sua posição junto ao orifício cervical interno, quando uma pressão leve é exercida com a sonda endovaginal (*sliding organs sign*)¹⁰ (C).

Mais recentemente, Timor-Tritsch et al. propuseram modificações no grupo de critérios previamente publicados para diagnóstico da GECC. Segundo esses autores, o diagnóstico deve basear-se na presença de todos os seguintes critérios na ecografia endovaginal:

- 1) Cavidade uterina e canal endocervical vazios;
- 2) Placenta e/ou saco gestacional incorporados à cicatriz da histerotomia;
- 3) Nas gestações precoces (≤8 semanas), presença de saco gestacional triangular que ocupa o nicho da cicatriz, nas gestações com mais de 8 semanas, a forma pode tornar-se redonda ou oval;
- 4) Camada delgada (1 a 3 mm) ou ausente entre o saco gestacional e a bexiga;
- 5) Canal cervical fechado e vazio;
- 6) Presença de pólo embrionário ou fetal e/ou vesícula vitelina, com ou sem atividade cardíaca;
- 7) Presença de um padrão vascular proeminente e intenso no local de cicatriz uterina de cesárea associado à positividade do teste de gravidez¹⁷ (B).

A RNM tem sido empregada como exame coadjuvante da avaliação ultrassonográfica⁶ (B). A despeito da sua superioridade na avaliação das estruturas pélvicas, a utilização da RNM tem sido reservada para os casos em que a ultrassonografia e o Doppler colorido são inconclusivos¹² (B).

Mais raramente, alguns exames invasivos, como a histeroscopia e a laparoscopia, têm sido utilizados para confirmação diagnóstica^{24,25} (C).

O exame histopatológico fornece dados semelhantes aos encontrados nos casos de acretismo placentário, com ausência de camada deciduado entre miométrio ou tecido cicatricial e o tecido trofoblástico¹³ (C).

Tratamento

Ainda em decorrência da sua raridade, não existe um consenso acerca da melhor abordagem terapêutica para os casos de GECC¹⁸ (C). O primeiro caso publicado foi tratado com sucesso através de laparotomia, histerotomia com evacuação dos produtos da concepção e reparo da deiscência da cicatriz uterina¹⁷ (B).

A escolha do tipo de tratamento para os casos de GECC deve basear-se em variáveis, como idade gestacional, viabilidade da gravidez,

integridade miometrial, intensidade dos sintomas, níveis de β -hCG, experiência do cirurgião e a opinião da gestante, após cuidadosa exposição sobre a gravidade das complicações imediatas ou tardias.

Em função da associação com complicações maternas graves, há poucos relatos de conduta expectante com nascimento de fetos vivos^{7,22} (C). Um estudo de Jurkovic et al. relata sucesso da conduta expectante em um de três casos viáveis de GECC; no entanto, a paciente em questão apresentou um abortamento incompleto com 10 semanas gestacionais, enquanto as outras duas requereram o uso de metotrexate (MTX), com 10 semanas, e histerectomia de emergência, com 17 semanas de gravidez¹⁰ (C). Esses resultados confirmaram que a conduta expectante em GECC viáveis resulta em risco significativo de histerectomia de emergência se a gravidez progridir além do primeiro trimestre, mas pode constituir uma opção nos casos de embrião ou saco gestacional não viáveis com diminuição rápida dos níveis séricos de β -hCG.

Quando ocorre ruptura uterina ou hemorragia intensa, a indicação de tratamento cirúrgico torna-se inevitável e a necessidade de histerectomia de urgência é mais frequente. Entretanto, frente à estabilidade do quadro clínico, o novo desafio terapêutico consiste na redução significativa das indicações de histerectomia, devido à inevitável perda da fertilidade e aos efeitos adversos significativos na saúde e na qualidade de vida das mulheres. Dessa forma, apesar da inexistência de um consenso, a maioria dos serviços preconiza a interrupção precoce da gravidez, de preferência no primeiro trimestre e logo após o diagnóstico ultrassonográfico, devido ao alto potencial de morbimortalidade materna^{6,10,12} (B,C,B).

Com esse objetivo, tem sido proposta uma gama de opções terapêuticas, com taxas variáveis de sucesso¹³ (C). Uma revisão recente apontou a utilização de nada menos que 31 modalidades primárias no tratamento de 751 casos de GECC³ (B).

A partir da extensa lista já publicada de abordagens terapêuticas empregadas de forma isolada ou conjunta, podem ser citadas como principais exemplos:

- 1) MTX⁷ (A)^{9,10,13,16,18,19,26,27} (C);
- 2) histeroscopia^{18,25} (C);
- 3) laparoscopia^{22,23} (C);
- 4) embolização de artérias uterinas^{16,27} (C);
- 5) curetagem uterina^{10,13,19,22} (C).

De modo geral, esses procedimentos devem ser executados ou supervisionados por tocoginecologistas experientes em ultrassonografia e, em alguns casos, é necessária a participação de especialistas em radiologia intervencionista. Algumas avaliações mais recentes sobre a efetividade desses principais protocolos primários também incluíram levantamentos iniciais acerca das suas complicações, sendo considerada como complicaçao a necessidade, imediata ou não, de intervenções secundárias³ (B).

Tratamento medicamentoso

Em decorrência da sua reconhecida atividade antitrofoblástica, o MTX é a droga mais utilizada no tratamento das gestações tubárias e cervicais íntegras e, como consequência, tornou-se uma opção terapêutica factível para os casos de GECC.

Na administração sistêmica do MTX, a dose mais utilizada é de 50 mg/m² por via intramuscular, especialmente quando o nível de β -hCG é inferior a 5.000 mUI/mL, sem relatos de efeitos adversos, como náuseas, estomatite, alopecia e pneumonite⁷ (C). No entanto, persistem alguns argumentos sólidos contrários à utilização sistêmica isolada do MTX, como a demora de dias — ou mesmo a sua ineficácia — para cessar os batimentos cardíacos do conceito. A meia-vida curta do MTX (8 a 15 h para doses superiores a 30 mg/m²) e a existência de tecido fibroso ao redor da GECC, usualmente menos vascularizado do que o endométrio normal, também podem alterar a absorção da droga no local. Além disso, crescimentos adicionais do embrião/feto e da vascularização do saco gestacional podem adiar uma abordagem terapêutica secundária, com aumento das taxas de complicações para a paciente. Entre os tratamentos de primeira linha, o uso sistêmico isolado do MTX tem resultado na maior incidência de complicações (62,1%), que podem atingir 86% dos casos se houver associação com curetagem uterina³ (B).

O MTX também tem sido utilizado através de injeção no saco gestacional, guiada por ultrassonografia endovaginal ou transabdominal. A administração por via transvaginal utiliza uma distância menor do saco gestacional com risco mínimo de lesão vesical. Quando utilizada de forma isolada, ou associada à injeção intramuscular, a aplicação local do MTX tem apresentado as menores taxas de complicações (9,6%) entre as principais propostas de tratamento para a GECC³ (B). A administração local de outras substâncias embriotóxicas, como KCl (8 mEq; 2 mEq/mL), glicose hiperosmolar (3 mL; 50%) e tricosantin cristalino (1,2 mg), tem sido empregada isoladamente ou em associação com o MTX¹¹ (B). Segundo Timor-Tritsch et al., os primeiros a relatarem injeções intragestacionais de MTX e KCl guiadas por ecografia endovaginal foram também Godin et al., em 1997, obtendo sucesso na interrupção de uma GECC com nove semanas de duração^{17,21} (B,C). Com a introdução de agulha de 22 gauge através do colo uterino, foram injetados 8 mEq de KCl (2 mEq/mL) diretamente no tórax fetal para cessar a atividade cardíaca, e 60 mg de MTX no interior do saco gestacional e no miométrio circundante.

Uma série recente com 26 portadoras de GECC (6 a 14 semanas gestacionais) demonstrou a eficácia da administração combinada de injeções intragestacional e intramuscular de MTX em 19 pacientes. Nessas gestantes, foram administradas 50 mg de MTX (25 mg na área do embrião/feto e 25 mg na área placentária) e adicionais 25 mg por via intramuscular. Nenhuma complicaçao foi observada. Foram relatados aumentos iniciais consistentes dos

níveis séricos da β -hCG e do volume e da vascularização do saco gestacional, que declinaram progressivamente após um período variável de tempo (24–177 dias)¹⁷ (B).

Tratamento cirúrgico

Inicialmente, a abordagem cirúrgica dos casos de GECC foi considerada uma estratégia complementar dos protocolos medicamentosos, ou, então, como conduta de emergência nas complicações maternas graves. Entretanto, com o desenvolvimento de técnicas minimamente invasivas baseadas na endoscopia, aumentaram as indicações do tratamento cirúrgico da GECC, realizado de forma isolada ou em associação com outros procedimentos.

A primeira aplicação bem sucedida da histeroscopia no tratamento de GECC foi descrita por Wang, em 2005²⁸ (C). A histeroscopia tornou-se um procedimento utilizado com maior frequência, porque permite a identificação do saco gestacional, a visualização e a coagulação dos vasos no local da implantação, a retirada da massa gestacional e o reparo simultâneo do defeito cicatricial. Constituem outras vantagens da técnica a ausência de toxicidade, a curta duração do seguimento e o rápido retorno da fertilidade^{6,12,15} (B) (18) (C). Entretanto, o procedimento requer anestesia geral, habilidade cirúrgica e instalações adequadas, e tem sido empregado, preferencialmente, nos casos em que a GECC se desenvolve em direção à cavidade uterina. Entre as terapias consideradas de primeira linha, a histeroscopia resulta em taxas de complicações superiores apenas às da injeção local do MTX (18,4%)³ (B). Como consequência, embora a experiência ainda seja limitada, as taxas iniciais de sucesso e a baixa morbidade são encorajadoras em relação ao emprego da histeroscopia no tratamento da GECC.

Segundo Ash et al.¹² (B), a primeira ressecção bem-sucedida de GECC por via laparoscópica foi de Lee et al., em 1999²⁹ (C). Como a histeroscopia, a realização de laparoscopia também requer cirurgiões treinados, anestesia geral e instalações adequadas, porém sua indicação é mais apropriada quando ocorre crescimento da GECC no sentido da cavidade abdominal e da bexiga. Com a abordagem laparoscópica, o tecido gestacional é retirado em uma *endobag*, o sangramento pode ser minimizado pela injeção local de vasopressina (1 UI/mL; 5–10 mL), a hemostasia é obtida por eletrocoagulação e o defeito uterino fechado com sutura endoscópica¹² (B). Quando ocorrem dificuldades maiores na hemostasia ou sangramento incontrolável durante a laparoscopia, está indicada a conversão para laparotomia.

Na atualidade, a laparotomia, seguida de histerotomia, para remoção da GECC tem sido indicada quando ocorrem respostas inadequadas aos tratamentos medicamentoso ou cirúrgico iniciais, retardo no diagnóstico ou ausência de condições adequadas para o tratamento endoscópico. Sua indicação é mandatória na presença de ruptura uterina, quando, frequentemente, necessita de complementação com hysterectomia

de urgência, devido a hemorragias incontroláveis. Segundo alguns autores, a laparotomia representa a melhor opção terapêutica, porque reduz o risco de recorrência ao permitir a retirada completa da GECC^{4,7} (B, C). Ademais, é um procedimento que não exige alta tecnologia, pode ser executado em hospitais de diferentes níveis, permite o reparo simultâneo da cicatriz uterina e a normalização rápida (1 a 2 semanas) dos níveis séricos de β -hCG. No entanto, resulta em feridas cirúrgicas mais amplas, estadia hospitalar e tempo de recuperação mais longos, além de um possível aumento do risco de acretismo placentário^{4,12,15} (B).

Mais recentemente, a histerotomia transvaginal tem sido proposta como um método menos invasivo e uma alternativa viável para a laparoscopia e a laparotomia no tratamento da GECC. Wang et al., em 2012, publicaram uma série bem-sucedida de 12 casos tratados com histerotomia transvaginal associada à injeção de MTX (50 mg) ao redor da incisão. Não foram relatadas complicações intra e pós-operatórias, incluindo sangramento vaginal anormal e menstruações abundantes. A administração intramuscular adicional de MTX (50 mg/semana) no pós-operatório só foi utilizada quando as concentrações séricas de β -hCG decresceram lentamente²⁶ (C). Entretanto, devido ao pequeno número de casos, torna-se necessário uma quantidade maior de estudos para confirmar os resultados iniciais favoráveis.

Em relação à indicação da curetagem uterina como tratamento de escolha da GECC, a maioria dos relatos na literatura revela resultados subótimos, devido ao insucesso na retirada do tecido trofoblástico⁷ (C). São também citadas altas taxas de complicações graves, em níveis inferiores apenas à administração sistêmica de MTX (61,9%)^{3,6,9,11} (B,B,C,B). No artigo de Yang et al., explicitado a seguir, de 11 pacientes submetidas a curetagem uterina apenas 3 não tiveram complicações, enquanto 8 apresentaram hemorragia grave durante o procedimento, requerendo 3 hysterectomias e 1 laparotomia²⁷ (C). Como consequência, a curetagem uterina deve ser evitada como primeira escolha, porque pode resultar em hemorragia grave, transfusão sanguínea, procedimentos secundários adicionais de apoio, anestesia geral e, em muitas ocasiões, laparotomia e hysterectomia. Caso seja utilizada, além de todos os cuidados pré- e pós-operatórios, os produtos sanguíneos devem estar disponíveis para hemotransfusão imediata. Na tentativa de diminuir a ocorrência de hemorragia local, pode ser tentada a inserção cervical de um cateter balão sob orientação ultrassonográfica³ (B).

Li et al., em 2012, publicaram um estudo randomizado comparando as vantagens e desvantagens da aspiração embrionária guiada pela ecografia e associada à administração local de MTX (28 pacientes; grupo experimental) e da utilização sistêmica de MTX mais curetagem uterina com histeroscopia (40 pacientes; grupo controle). Não houve diferenças estatísticas ($p>0,05$) no tempo para normalização do

β -hCG sérico, na duração da estadia hospitalar e nas taxas de infecções genitais. Entretanto, no grupo experimental foram significativamente menores a dose média de MTX (100 mg *versus* 148,48 \pm 26,47 mg; p<0,001), a hemorragia transvaginal maciça (0/28 pacientes *versus* 7/40 pacientes; p=0,036), a leucopenia (3/28 pacientes *versus* 12/33 pacientes; p=0,035) e a elevação de transaminases séricas (2/28 pacientes *versus* 10/33 pacientes; p=0,023)⁸ (A). Com a observação de que foram incluídos apenas casos de GECC com menos de 8 semanas, esses resultados sugerem que a aspiração embrionária guiada pela ecografia e associada à administração local de MTX pode ser recomendada como um método simples, seguro e efetivo no tratamento da GECC, além de resultar em menores custos, inclusive quando comparados aos da embolização das artérias uterinas (EAU).

A EAU foi indicada inicialmente como tratamento conservador de várias complicações tocoginecológicas, como leiomiomas uterinos, hemorragia pós-parto e gravidez cervical. Atualmente, tem sido utilizada como integrante de protocolos terapêuticos primários para casos não complicados de GECC, em associação com procedimentos medicamentosos ou cirúrgicos. O estudo já citado de Yang et al., em 2010, comparou a eficácia da EAU combinada com MTX local a dois outros tipos de tratamento: curetagem uterina e MTX sistêmico. Um total de 66 portadoras de GECC foi dividido em 3 grupos: curetagem uterina (11 pacientes; grupo A), MTX sistêmico (17 pacientes; grupo B) e EAU mais MTX local (38 pacientes; grupo C). As integrantes do grupo C obtiveram um resultado clínico melhor do que as gestantes dos grupos A e B (89,5% *versus* 27,3 e 58,8%, respectivamente; p<0,001). A perda sanguínea média foi menor no grupo C do que nos outros dois grupos (240,5 mL *versus* 855,5 e 639,4 mL, respectivamente; p=0,008 e 0,009, respectivamente). O tempo para normalização dos níveis séricos de β -hCG foram significativamente menores no grupo C em comparação com o grupo B (28,1 dias *versus* 44,3 dias; p=0,021). A estadia hospitalar também foi menor no grupo C do que no grupo B (12,5 dias *versus* 22,0 dias; p=0,024). Porém, entre 4 a 12 dias pós-procedimento, 63,2% das integrantes do grupo C (24 pacientes) foram submetidas à curetagem uterina adicional devido à persistência de sangramento (13 pacientes) e/ou de massa embrionária maior que 5 cm (11 pacientes). Esta curetagem uterina adicional foi bem sucedida em 20 dessas pacientes, ocorreu hemorragia grave nas outras 4 mulheres e foi necessária nova EAU em 2 delas. Os autores concluíram que a associação da EAU com MTX local é benéfica para as pacientes que desejam preservar a fertilidade e é adequada como tratamento primário da GECC²⁷ (C). Entre as terapias de primeira linha da GECC, a EAU resulta em taxas de complicaçao superiores às da injeção local do MTX e da histeroscopia (46,9%)³ (B). Já foi relatada associação com complicações

tromboembólicas, febre pós-operatória, dor abdominal, infecção pélvica, fístula vesical, amenorreia permanente devido à atrofia endometrial, e insuficiência ovariana precoce²⁶ (C). Dessa forma, a indicação da EAU como conduta primária para os casos aparentemente simples de GECC deve ser adotada com moderação, porque a espera de seu efeito sobre o sangramento pode atrasar a adoção de um tratamento mais eficaz e menos agressivo.

Prognóstico

Quanto ao futuro reprodutivo das portadoras de GECC, há relatos de gestações viáveis e de evolução normal após todas as modalidades de tratamento conservador. Até 2011, foram relatadas apenas 66 gestações intrauterinas após GECC³ (B). Ben-Nagi et al., em 2007, publicaram os dados de 40 pacientes submetidas a tratamento de GECC: o útero foi conservado em 38/40 (95%; IC95% 88–100) casos, mas apenas 29/38 (76%; IC95% 62–90) mulheres foram mantidas em seguimento; 24/29 (83%; IC95% 69–97) delas desejaram engravidar; 21/24 (88%; IC95% 75–100) mulheres conceberam espontaneamente, com um intervalo médio de 5,3 meses (1–48 meses); 20/21 (95%; IC95% 86–100) gestações foram intrauterinas e uma mulher (5%; IC95% 0–14) apresentou nova GECC; 13/20 (65%; IC95% 44–86) gestações intrauterinas tiveram evolução normal; 9/13 (69%) foram submetidas a cesariana; 7/20 (65%; IC95% 44–86) gestações intrauterinas terminaram em abortamento espontâneo. Até a época da publicação do artigo, duas gestações ainda estavam em curso e não havia informações sobre os resultados gestacionais das outras duas pacientes. Os autores do artigo concluíram que o risco de complicações é pequeno, incluindo o de recorrência, e que é favorável o prognóstico reprodutivo após tratamento conservador da GECC²² (C). Entretanto, devido ao número ainda reduzido de relatos sobre gestações subsequentes à GECC, a publicação de novos casos permitirá uma avaliação mais consistente sobre o futuro reprodutivo dessas pacientes. A histerossalpingografia pode auxiliar na avaliação dos riscos de futuras complicações gestacionais, ao detectar a presença das seguintes imagens no local da cicatriz uterina: fluido no interior da incisão ou defeito de enchimento (nicho), definido como uma estrutura anecoica triangular, ou lacuna no miométrio da parede anterior do segmento inferior uterino. Embora ainda existam poucos dados sobre o risco de engravidar logo após a GECC, é aconselhável um intervalo maior do que 3 meses e, provavelmente, de 1 a 2 anos^{7,9} (C). Aquelas pacientes que forem medicadas com MTX devem aguardar seis meses antes de engravidar²⁶ (C). Ao engravidar, essas pacientes devem ser submetidas rotineiramente a ultrassonografia endovaginal precoce para avaliar a localização da nova gestação e as condições da cicatriz uterina.

Considerações finais

No âmbito de uma discussão mais profunda sobre o papel atual das cesarianas na assistência obstétrica, é fundamental a avaliação das suas complicações de longo prazo. Nesse contexto, não pode ser omitido que, frequentemente, essas graves complicações não chegam ao conhecimento dos profissionais responsáveis pela indicação do parto cesáreo anterior.

Além das complicações tardias clássicas, como a placenta prévia e o acretismo placentário, a GECC emerge atualmente como um grande desafio, em função das suas graves consequências, das incertezas na sua fisiopatologia, das especificidades do seu diagnóstico e da inexistência de consenso em relação ao tipo de tratamento.

Quanto ao diagnóstico, a utilização da ultrassonografia endovaginal e do Doppler colorido no primeiro trimestre gestacional tornou-se fundamental, particularmente em gestantes com cicatriz de cesárea prévia. Em decorrência das dificuldades na detecção

precoce da GECC, o emprego de critérios ecográficos rígidos, que já estão descritos na literatura, minimiza os diagnósticos equivocados e permite uma abordagem terapêutica também precoce.

A despeito da falta de consenso sobre o tratamento, os dados já disponíveis indicam que a conduta expectante é raramente bem-sucedida e a maioria dos autores recomenda a interrupção da gravidez no primeiro trimestre, devido ao risco crescente de ruptura uterina, hemorragia grave e aumento da mortalidade materna. Avaliações ainda iniciais das abordagens terapêuticas de primeira linha têm atribuído as menores taxas de complicações à injeção local de MTX guiada pela ultrassonografia, associada ou não ao MTX intramuscular, e à histeroscopia. No entanto, como a experiência atual baseia-se principalmente em um número reduzido de casos, é possível que as dúvidas acerca do tratamento mais adequado para a GECC só serão respondidas de forma mais consistente através da organização de centros regionais de atendimento e da realização de estudos multicêntricos.

Leituras suplementares

1. Souza JP, Gürmezoglu AM, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Carroli G, Fawole B et al. Caesarean section without medical indications is associated with an increased risk of adverse short-term maternal outcomes: the 2004-2008 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. *BMC Medicine*. 2010;8:71-80.
2. Jackson S, Fleege L, Fridman M, Gregory K, Zelop C, Olsen J. Morbidity following primary cesarean delivery in the Danish National Birth Cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(139):e1-5.
3. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(1):14-29.
4. Fylstra DL. Ectopic pregnancy within a cesarean scar: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(8):537-43.
5. Larsen JV, Solomon MH. Pregnancy in a Uterine Scar Sacculus – an Unusual Cause of Postabortal Haemorrhage: A Case Report. *S Afr Med J*. 1978;53: 142-3.
6. Maymon R, Halperin R, Mendlovic S, Schneider D, Herman A. Ectopic pregnancies in a Caesarean scar: review of the medical approach to an iatrogenic complication. *Human Reproduction Update*. 2004;10(6):515-23.
7. Bij de Vaate AJM, Broermann HAM, van der Slikke JW, Wouters MGAJ, Schats R, Huirne JAF. Therapeutic options of caesarean scar pregnancy: case series and literature review. *J Clin Ultrasound*. 2010;38(2):75-84.
8. Li N, Zhu F, Fu S, Shi X. Transvaginal ultrasound-guided embryo aspiration plus local administration of low-dose methotrexate for caesarean scar pregnancy. *Ultrasound Med Biol*. 2012;38(2):209-13.
9. Seow KM, Huang LW, Lin YH, Yan-Sheng Lin M, Tsai YL, Hwang JL. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23(3):247-53.
10. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(3):220-7.
11. Rotas MA, Haberman S, Levgur M. Cesarean scar ectopic pregnancies, etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol*. 2006;107(6):1373-81.
12. Ash A, Smith A, Maxwell D. Cesarean scar pregnancy. *BJOG* 2007;114(3): 253-63.
13. Michener C, Dickinson JE. Cesarean scar ectopic pregnancy: A single centre case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(5):451-5.
14. Arruda MS, Camargo Júnior HSA. Gravidez ectópica na cicatriz uterina de cesárea: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(10):518-23.
15. Litwicka K, Greco E. Cesarean scar pregnancy: a review of management options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23(6):415-21.
16. Sadeghi H, Rutherford T, Rackow BW, Campbell KH, Duzyj CM, Guess MK et al. Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature. *Am J Perinatol*. 2010;27(2):111-20.
17. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, Tsymbol T, Pineda G, Arslan AA. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(1):44:e1-13.
18. Deans R, Abbott J. Hysteroscopy for cesarean scar pregnancy. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1735-40.
19. Fadhloui A, Khrouf M, Khémiri K, Nouira K, Chaker A, Zhioua F. Successful conservative treatment of a cesarean scar pregnancy with systemically administered methotrexate and subsequent dilatation and curettage: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2012;2012:248564.
20. Seow K, Cheng W, Chuang J, Lee C, Tsai Y, Hwang J. Methotrexate for Cesarean Scar Pregnancy After In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Case Report. *J Reprod Med* 2000;45:754-7.
21. Godin PA, Bassi S, Donnez J. An ectopic pregnancy developing in a previous caesarian section scar. *Fertil Steril*. 1997;67(2):398-400.
22. Ben-Nagi J, Helmy S, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Sawyer E, Jurkovic D. Reproductive outcomes of women with a previous history of caesarean scar ectopic pregnancies. *Human Reproduction*. 2007;22(7):2012-5.
23. Chen CH, Wang PH, Liu WM. Successful treatment of cesarean scar pregnancy using laparoscopically assisted local injection of etoposide with transvaginal ultrasound guidance. *Fertil Steril*. 2009;92(5):e9-e11.
24. Noguchi S, Adachi M, Konishi M, Habara T, Nakatsuka M, Kudo T. Intramural pregnancy in a previous cesarean section scar: a case report on conservative surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(5):493-5.
25. Wang CJ, Tsai F, Chen C, Angel Chao. Hysteroscopic management of heterotopic cesarean scar pregnancy. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1529.e15-e18.
26. Wang Z, Le A, Shan L, Xiao T, Zhuo R, Xiong H et al. Assessment of transvaginal hysterotomy combined with medication for cesarean scar ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(5):439-42.
27. Yang XY, Yu H, Li KM, Chu YX, Zheng A. Uterine artery embolisation combined with local methotrexate for treatment of caesarean scar pregnancy. *BJOG*. 2010;117(8):990-6.
28. Wang CJ, Yuen LT, Chao AS, Lee CL, Yen CF, Soong YK. Cesarean scar pregnancy successfully treated by operative hysteroscopy and suction curettage. *BJOG*. 2005;112(9):839-40.
29. Lee CL, Wang CJ, Chao A, Yen CF, Soong YK. Laparoscopic management of an ectopic pregnancy in a previous Caesarean section scar: case report. *Human Reproduction*. 1999;14(5):1234-6.

Terapias alternativas no climatério

Alternative therapies in climacteric

Alexandre de Almeida Barra¹
 Daniela Andrade Albergaria²
 Felipe da Mota Mariano²
 Jacqueline Braga Dantas³
 Kelerson Mauro de Castro Pinto⁴
 Natalia Maira Resende²

Palavras-chave

Climatério
 Terapias Complementares
 Fogachos

Keywords

Climacteric
 Complementary therapies
 Hot flashes

Resumo

O climatério representa um fenômeno de transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva, caracterizando um estado fisiológico de hipoestrogenismo progressivo. Existe, atualmente, muito interesse e procura por terapias alternativas à terapia hormonal (TH), uma vez que alguns estudos sugerem que a TH pode aumentar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e câncer de mama. Objetiva-se identificar na literatura evidências recentes acerca dos benefícios das terapias alternativas à TH na redução dos sintomas climatéricos. Dessa forma, foi realizada uma revisão na literatura por meio de consulta nas principais bases de dados e no site *Up to date* utilizando como estratégia de busca combinação entre as palavras climatério, atividade física, ioga, técnicas de relaxamento, acupuntura, fitoestrogênios, e antidepressivos priorizando artigos mais recentes e com maior nível de evidência. Os resultados demonstraram que, paulatinamente, a terapia não hormonal tem ganhado espaço no tratamento dos sintomas climatéricos, por diversas razões. Entretanto, são necessários mais estudos controlados/randomizados para mostrar eficácia das diversas modalidades de terapia alternativa e também para delinear o perfil das pacientes que teriam maior benefício com esse tipo de tratamento, pois existe um grupo de mulheres que ainda se beneficiam da TH devido a não adaptação às terapias alternativas.

Abstract

The climacteric is a phase of transition between the reproductive and the non-reproductive stage, featuring a progressive physiological state of hypoestrogenism. There is a current and increasing demand for alternative therapies to hormone therapy (HT), since same studies suggest that HT may significantly increase the risk of developing cardiovascular disease and breast cancer. This study aims to identify recent evidence in the literature about the benefits of alternative therapies to HT in reducing climacteric symptoms. Thereby, we conducted a literature review in the main database and the website Up To Date, researching the combination between the words climacteric, physical activity, yoga, relaxation techniques, acupuncture, phytoestrogens and antidepressants. The most recent articles with highest level of evidence were prioritized. The results showed that, gradually, alternative therapies to hormones have gained reliability in the treatment of climacteric symptoms for several reasons. However, additional controlled studies / trials are needed to show efficacy of various forms of alternative therapy and also to outline the profile of patients who would most benefit from this type of treatment. Besides, there is a group of women who would still benefit from HT since they are maladapted to alternative therapies.

¹Mestre e Doutor em Ginecologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil; Professor Adjunto de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) – Ouro Preto (MG), Brasil.

²Discente de Medicina da UFOP – Ouro Preto (MG), Brasil.

³Mestre e Doutoranda em Ginecologia pela UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil. Professora Assistente de Ginecologia e Obstetrícia da UFOP – Ouro Preto (MG), Brasil.

⁴Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da UFOP – Ouro Preto (MG), Brasil; Professor Assistente de Educação Física da UFOP – Ouro Preto (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Alexandre de Almeida Barra – Rua Padre Marinho, 49, sala 405 – CEP 30140040 – Belo Horizonte (MG) Brasil – E-mail: barraalexandre@hotmail.com

Introdução

O termo climatério, originado do grego “*Klimater*”, significa degrau e é utilizado para designar qualquer etapa vital encarada como crítica. Consiste no período de transição entre as fases reprodutiva e não reprodutiva e tem o seu início por volta dos 40 anos, sendo frequentemente acompanhado por sintomas característicos e dificuldades na esfera emocional e social¹ (D).

Grande parte das mulheres que passam pelo período do climatério apresenta uma significativa redução de sua qualidade de vida em decorrência dos sintomas vasomotores, que se manifestam devido a mudanças hormonais. Estes sintomas, tais como: ondas de calor, sudorese noturna e diurna, fadiga, irritabilidade e distúrbios do sono podem comprometer, em diferentes graus, o bem estar e capacidade de realização das atividades diárias das mulheres² (D). As ondas de calor são os sintomas mais comuns do climatério e acometem, aproximadamente, 75% das mulheres nesse período³ (D).

A adesão em relação às mudanças do hábito de vida deve ser incentivada, porém nem sempre acontece, e muitas mulheres experimentam uma piora significativa da qualidade de vida. Neste contexto, torna-se necessária uma intervenção terapêutica medicamentosa. Atualmente, a Terapia Hormonal (TH) é considerada o tratamento mais eficaz para redução ou eliminação dos sintomas do climatério, diminuindo tanto a frequência quanto à intensidade. Embora a TH reduza os sintomas vasomotores em torno de 80–90%, muitos estudos sugerem que esse tipo de tratamento pode aumentar significativamente o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e câncer de mama⁴ (A).

Após a publicação dos estudos *Women's Health Initiative* (WHI) e o *Million Women Study*, a prevalência da prescrição da terapia hormonal (TH), a partir de 2002, reduziu em 50%, devido ao aumento demonstrado do risco de câncer de mama em usuárias da mesma⁵ (D).

Diante dos riscos estabelecidos, existe, atualmente, muito interesse e procura por terapias alternativas a TH na tentativa de melhorar a qualidade de vida das mulheres que experimentam sintomas climatéricos. O objetivo deste estudo foi identificar na literatura evidências recentes acerca dos benefícios das terapias alternativas a TH na redução dos sintomas climatéricos.

Métodos

Trata-se de uma revisão da literatura, na qual foram consultadas as bases de dados do MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO e o site *Up to date*. Realizou-se a busca por artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, classificados de acordo com seu nível e grau de recomendação. As palavras-chave: climatério, atividade

física, ioga, técnicas de relaxamento, acupuntura, fitoestrogênios e antidepressivos foram combinadas entre si como estratégia de busca em cada base de dados. Ao final, 25 artigos foram selecionados por tratarem de estudos clássicos ou mais recentes, com maior nível de evidência ou por serem consensos de sociedades médicas e possuírem valor teórico relevante para a elaboração do texto.

Atividade física

Embora existam poucos estudos acerca da prática de exercícios físicos e sua relação com a redução dos sintomas vasomotores, há relatos de que grupos que praticam regularmente atividades físicas aeróbicas, como natação e corrida, observam redução na severidade e na frequência das ondas de calor em até 50% quando comparada a um grupo de mulheres sedentárias⁶ (C). Além disso, a prática regular de atividade física contribui para a preservação da massa muscular e da flexibilidade articular, reduzindo a intensidade dos sintomas somáticos e levando a uma sensação de maior bem-estar no climatério. Ademais, observa-se melhora do humor, aumento da densidade mineral óssea, diminuição da frequência cardíaca de repouso, melhora do perfil lipídico e redução dos níveis pressóricos⁶ (C).

Devido aos inúmeros benefícios em diversos sistemas e escassez de estudos sobre o tema, surge a necessidade de avaliar o quanto eficiente a prática regular de exercícios físicos se mostra na redução dos sintomas vasomotores em mulheres no climatério. Não se sabe ao certo o quanto a prática de atividade física pode impactar positivamente na redução dos sintomas vasomotores e na consequente melhora da qualidade de vida das mulheres durante o climatério. Apesar disso, há uma série de razões que indicam que o exercício físico pode ser de grande benefício⁷ (A).

Exercícios aeróbicos moderados diminuem, objetivamente e subjetivamente, as ondas de calor 24 horas após o exercício. No entanto, as variações individuais das pacientes em relação ao exercício pode ser um fator que explique a grande variabilidade de resultados⁸ (B).

Alguns autores propõem que a atividade física possua um efeito similar à TH na melhora dos sintomas vasomotores na medida em que aumenta os níveis séricos de β-endorfinas, com consequente estabilização do centro termorregulador, reduzindo assim os sintomas⁹ (B).

Ioga

A prática de ioga é um caminho para quem deseja melhorar o corpo, a mente e o dia-a-dia dos indivíduos. Para isso, trabalha-se postura, controle da respiração e meditação. Dessa forma, tem sido largamente utilizada para melhora da saúde e cura de doenças. Não se conhece o mecanismo exato que

explique como a ioga ajuda em diferentes estados de doença, mas acredita-se que existam caminhos neuro-hormonais com um efeito seletivo em cada tipo de doença¹⁰ (B).

Há diversos estudos que investigam os efeitos da ioga sobre os sintomas do climatério e mostram uma melhora importante na redução das ondas de calor e sudorese noturna. Há, inclusive, evidências que sugerem que sua prática, mesmo que por pouco tempo, possa reduzir fatores de risco para doença cardiovascular. Considera-se a ioga bastante eficiente no manejo dos sintomas do climatério¹⁰ (B).

Daley et al. em um estudo prospectivo, randomizado e controlado, demonstraram que após 90 dias de prática de ioga, houve redução, estatisticamente significante, dos sintomas presentes na escala, comparado ao grupo controle. Dessa forma, concluiu-se a partir deste estudo que a ioga é efetiva na redução dos sintomas climatéricos e pode ser considerada uma terapia alternativa no tratamento destes sintomas¹¹ (A).

Afonso et al. em estudo clínico randomizado feito com mulheres no período do climatério, com diagnóstico de insônia, mostrou que o grupo que praticou ioga durante um período de quatro meses apresentou redução significativa dos sintomas vasomotores e da severidade da insônia, melhora da qualidade de vida e redução de estresse, quando comparado ao grupo controle, mostrando que a prática de ioga pode ser eficiente na redução da insônia em mulheres do climatério¹² (A).

Um estudo observacional feito com o objetivo de comparar os efeitos da prática de ioga na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa com os efeitos de um programa de exercícios clássicos para reabilitação da osteoporose mostrou que, apesar de tanto a ioga quanto o programa de exercícios clássicos mostrarem efeitos benéficos na qualidade de vida de mulheres pós-menopausa com osteoporose, a ioga mostra-se mais efetiva que o exercício clássico e, portanto, pode ser considerada como uma atividade física alternativa para a reabilitação da osteoporose¹³ (C).

Acupuntura

A acupuntura é comumente utilizada no tratamento de sintomas climatéricos e outras condições ginecológicas e pode ser entendida como uma forma de estimulação neurológica. No entanto, estudos acerca de sua eficiência como prática terapêutica para controle de sintomas do climatério, especialmente ondas de calor, mostram resultados controversos¹⁴ (B).

Alguns estudos randomizados compararam a eficiência da acupuntura na redução de sintomas do climatério como ondas de calor e insônia com uma simulação de acupuntura, na qual as agulhas são colocadas em sítios considerados não-terapêuticos. Dois deles observaram que a acupuntura reduziu a severidade

das ondas de calor, sudorese e insônia de forma significativa quando comparada à simulação de acupuntura¹⁵ (A).

Em relação à insônia, diversos estudos mostram que pacientes no período do climatério relatam melhora na qualidade do sono quando submetidas à acupuntura em relação a pacientes submetidas à simulação de acupuntura. Entretanto, em alguns deles não foi demonstrado diferença significativa dos sintomas entre os grupos que se submeteram à acupuntura e simulação de acupuntura, porém a redução dos sintomas foi maior nesses dois grupos quando comparada ao grupo controle, sem nenhuma intervenção¹⁶ (A).

Borud et al. mostraram que durante o tratamento inicial de 12 semanas há diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que se submete à acupuntura em relação ao grupo controle na redução das ondas de calor. Porém, essa diferença não se mantém significativa após 6 e 12 meses. Dessa forma, acredita-se que a acupuntura possa contribuir para uma rápida redução dos sintomas vasomotores e aumento da qualidade de vida em mulheres no climatério, mas provavelmente não possui efeitos a longo prazo¹⁷ (B).

Estudos de revisão sistemática da literatura mostram que não há evidências conclusivas de que a acupuntura seja uma terapia efetiva na redução de ondas de calor quando comparada à simulação de acupuntura. Outros estudos, porém, têm mostrado que a acupuntura pode ser melhor que a terapia hormonal para redução dos sintomas vasomotores quando associada a outras terapias alternativas. No entanto, o número de estudos randomizados controlados que mostram isso é pequeno e a qualidade da metodologia de alguns destes estudos é baixa. Portanto, necessitam-se mais estudos e melhor controle sobre os mesmos¹⁴ (B).

Fitoestrogênios

Após a divulgação dos dados do WHI, houve muito interesse e procura pelos hormônios naturais, com a falácia de que por serem naturais, estes não ofereceriam qualquer risco à saúde da mulher. Esta crença levou à prescrição de maneira indiscriminada destes compostos, sem levar em conta a eficácia e os riscos associados à medicação. As isoflavonas são fitoestrogênios encontrados normalmente na soja, que possuem afinidade com o receptor de estrogênio, podendo exercer efeitos agonistas e antagonistas. Estas substâncias apresentam um efeito um pouco superior aos placebos no combate aos fogachos e ainda não se conhece a ação delas no epitélio mamário. Revisões sistemáticas utilizando fitoestrogênios falharam em mostrar alívio dos sintomas do climatério. Seus efeitos são mais anti-estrogênicos que estrogênicos e sua atividade hormonal cerca de 500 a 2000 vezes inferior à do estradiol⁵ (D).

Foi observado redução estatística dos sintomas vasomotores em cinco estudos randomizados, compilados incluindo 411 mu-

lheres com menopausa natural recente (até um ano) com o uso de 40 ao 100 mg/dia de isoflavonas. O estudo sugere que, numa perspectiva clínica, os fitoestrogênios poderiam ser utilizados como primeira linha de tratamento em mulheres com sintomas vasomotores leves e moderados^{18,19} (A,D). Em um ensaio clínico randomizado, mulheres no climatério que utilizaram 80 mg/dia de Promensil (isoflavona derivada do trevo vermelho) apresentaram uma redução significativa (44%) da freqüência dos fogachos quando comparadas ao grupo placebo²⁰ (A).

Poucos estudos investigaram especificamente efeitos adversos dos fitoestrogênios, e os resultados são de difícil interpretação, pois as preparações dos fitoestrogênios não são padronizadas. Portanto, até o momento, não existe consenso científico de que a ingestão de fitoestrogênios possa tratar eficazmente os sintomas do climatério ou prevenir as consequências da menopausa a longo prazo, bem como dados de segurança²¹ (B).

Antidepressivos

Ensaio clínico controlado comparando placebo e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI) para o tratamento de fogachos têm mostrado resultados mistos, com alguns ensaios demonstrando benefícios e outros nenhum efeito. Diferenças metodológicas, variações na população dos estudos e o mecanismo fisiológico pouco compreendido dos fogachos contribuem para os resultados inconsistentes²² (A).

Um estudo randomizado controlado comparando Escitalopram e placebo, durante oito semanas, demonstrou que o medicamento (10–20 mg/dia) é efetivo no tratamento dos fogachos em mulheres no climatério. Mais da metade das mulheres (55%) do grupo que utilizou Escitalopram, contra 36% no grupo placebo, relataram uma diminuição de 50% ou mais na frequência dos fogachos, um indicador clínico significativo de melhoria. Reduções na gravidade e no incômodo dos fogachos também foram significativas e acompanharam a redução na frequência dos mesmos. Quando os participantes interromperam o uso de Escitalopram os fogachos rapidamente retornaram. Estes resultados indicam que o Escitalopram é uma opção farmacológica não-hormonal eficaz no tratamento e controle dos fogachos em mulheres que se encontram no climatério, entretanto, mais estudos são necessários para comparar a eficácia relativa dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina em relação à terapia hormonal²³ (A).

A modulação de outros neurotransmissores centrais com diferentes antidepressivos também pode ser eficaz. A Venlafaxina (75 mg/dia), um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, reduziu, expressivamente os fogachos, em um

ensaio controlado. Os fogachos diminuíram em 51% no grupo tratado com Venlafaxina, em comparação com 15% no grupo que recebeu placebo. O grupo que recebeu tratamento ativo apresentou mais efeitos colaterais, incluindo boca seca e anorexia, entretanto, náuseas, constipação, cefaleia e diminuição de libido foram similares entre os grupos²⁴ (A).

Considerações finais

Na condução dos sintomas do climatério é muito importante que o profissional assuma uma postura reabilitativa e uma qualidade de presença efetiva na abordagem terapêutica. A aplicação de terapias alternativas para tratamento dos sintomas climatéricos tem aumentado muito, devido aos efeitos adversos da TH comprovados na literatura, principalmente aqueles relacionados ao aumento do risco do câncer de mama. Diante disto, os profissionais não se sentem seguros para prescrevê-la. A ameaça jurídica constante quanto a prescrição da TH que possa causar o aparecimento de uma nova doença, leva muitas vezes à adoção de uma conduta defensiva. O crescente aumento das denúncias e ações judiciais em relação ao erro médico são fatores que contribuem, ou indiretamente autorizam, o que se convencionou chamar de *medicina defensiva*, processo que aumenta a exigência de justificação em função da apreensão do médico frente ao insucesso e a repercussão desse fato na sua vida profissional²⁵ (D). Nesta situação, existe uma aceitação da proposta do tratamento alternativo pela medicina tradicional sem maiores obstáculos. Entretanto, um grande número de mulheres não conseguem um resultado satisfatório com as terapias alternativas, sendo que algumas delas não demonstram comprovação científica consistente de seu benefício. A abordagem terapêutica do climatério tem sido alvo de debates. Já passou a época em que climatério era sinônimo de hormonioterapia, entretanto, a posição radical de ser contra ao seu uso não é correta, pois se os benefícios superam os riscos, as pacientes podem ser beneficiadas com a TH. Devido as controvérsias em relação à TH, a aceitação ao seu uso fica prejudicada, pois a paciente moderna não tolera a incerteza. Podemos ver aí uma das grandes e terríveis características da modernidade. As mulheres optam por uma sensação de segurança ao invés da possibilidade de melhora da qualidade de vida proporcionado pela TH. A necessidade de uma interação favorável com o paciente é essencial para estabelecer uma relação de confiança e permitir uma individualização de conduta. Após uma orientação adequada em relação aos riscos e benefícios da TH e respeitando-se as contra-indicações ao seu uso, esta possibilidade deve ser discutida com a paciente.

Leituras suplementares

1. Serrão C. (Re)pensar o climatério feminino. *Análise Psicológica*. 2008;1:15-23.
2. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2012;15(3):213-6.
3. Okete TC, Ezenyeaku CC, Ikeako LC. An overview of menopause associated vasomotor symptoms and options available in its management. *Niger J Med*. 2013;22(1):7-14.
4. Aidelburger P, Schauer S, Grabein K, Wasem J. Alternative methods for the treatment of post-menopausal troubles. *GMS Health Technol Assess*. 2012;8 doc 3.
5. Cellani MFS, Barra JS, Barra AA. Climatério: câncer de mama. In Camargos AF, Pereira FAN, Cruzeiro IKDC, Machado RB. Anticoncepção, Endocrinologia e Infertilidade, 2011:p 595-601.
6. Botero J. P. Efeitos de um programa de treinamento de força sobre variáveis da composição corporal, concentrações plasmáticas de leptina e resistina e qualidade de vida em mulheres pós menopáusicas. [dissertação]. Universidade Federal de São Carlos; 2010.
7. Weinberg N, Young A, Hunter CJ, Agrawal N, Mao S, Budoff MJ. Physical activity, hormone replacement therapy, and the presence of coronary calcium in midlife women. *Women Health*. 2012;52(5):423-36.
8. Elavsky S, Gonzales JU, DN Proctor, Williams N, Henderson VW. Effects of physical activity on vasomotor symptoms: examination using objective and subjective measures. *Menopause*. 2012;19(10):1095-103.
9. Van Poppel. "It's my hormones, doctor" – does physical activity help with menopausal symptoms? *Menopause*. 2008;15(1):78-85.
10. Vaze N, Joshi S. Yoga and menopausal transition. *J Midife Health*. 2010;1(2):56-8.
11. Daley A, Stokes-Lampard H, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; Issue 5. Art. No.: CD006108. DOI: 10.1002/14651858.CD006108.pub3.
12. Afonso RF, Hachul H, Kozasa EH, Oliveira D, Goto V, Rodrigues D, Tufik S, et al. Yoga decreases insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2012;19(2):186-93.
13. Tuzun S, Aktas I, Akarimak U, Sipahi S, Tuzun F. Yoga might be an alternative training for the quality of life and balance in postmenopausal osteoporosis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46(1):69-72.
14. Cho SH, Whang WW. Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause*. 2009;16(5):1065-73.
15. Hachul H, Garcia TK, Maciel AL, Yagihara F, Tufik S, Bitternout L. Acupuncture improves sleep in postmenopause in a randomized, Double-blind, placebo-controlled study. *Climacteric*. 2012;16(1):36-40.
16. Avis NE, Legault C, Coeytaux RR, Pian-Smith M, Shifren JL, Chen W, Valaskatgis P. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. *Menopause*. 2008;26(6):1070-8.
17. Borud EK, Alraek T, White A, Grimsbaard S. The acupuncture on hot flashes among menopausal women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause*. 2010;17(2):262-8.
18. Temper CB, Bentz EK, Leadolter S, Tcherne G, Reuss F, Cross HS et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril*. 2007;87:1243-49.
19. Tavares RT, Dias MR. O emprego de fitoestrogênios no climatério. In Camargos AF, Pereira FAN, Cruzeiro IKDC, Machado RB. Anticoncepção, Endocrinologia e Infertilidade, 2011.p. 688-97.
20. Souza AC. Tratamento dos sintomas do climatério utilizando medicamento fitoterápico: Estudo de Revisão. *Uningá Review*. 2012;10(1):75-87.
21. Pitkin J. Alternative and Complementary therapies for the menopause. *Menopause Int. Review*. 2012;18(1):20-7.
22. Steriani Elavsky. Physical activity, Menopause, and Quality of Life:the role of Affect and Self-Worth across time. *Menopause*. 2009;16(2):265-271.
23. Robert R. Freedman, Escitalopram Treatment Of Menopausal Hot Flashes. *Menopause*. 2011;18(8):893-6.
24. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105:161-166.
25. Macedo RM. A Renúncia à Arte. A norma contemporânea e sua influência na prática médica pós-moderna. [tese]. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG); 2009.

20 a 22 de novembro de 2014

28º Congresso Nordestino de Obstetrícia e Ginecologia e IX Congresso Sergipano de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Prodigy Beach Resort & Conventions Aracaju – Aracaju (SE)

Realização: SOGISE

Informações: sogise@sogise.com.br

www.sogise.com.br/congresso/

Os efeitos do desidroepiandrosterona na resposta ovariana de más respondedoras submetidas à reprodução humana assistida

Effects of dehydroepiandrosterone on ovarian response of poor responders undergoing assisted human reproduction

Rachel Ribeiro Tavares¹
Isabel Leal Azevedo Correa²

Palavras-chave

Desidroepiandrosterona
Indução da ovulação
Fertilização in vitro

Keywords

Dehydroepiandrosterone
Ovulation induction
Fertilization in vitro

Resumo

Os androgênios, por agirem de forma positiva no desenvolvimento folicular, estão sendo atualmente utilizados na reprodução humana assistida como uma alternativa para melhorar a resposta ovariana de mulheres consideradas más respondedoras. Esta revisão sistemática avalia o efeito do desidroepiandrosterona (DHEA) na resposta à estimulação ovariana de mulheres más respondedoras submetidas às técnicas de reprodução assistida. Os artigos para este estudo foram pesquisados no PubMed e publicados entre 1999 e 2013. Vinte e sete artigos foram avaliados e 18 deles foram selecionados, incluindo estudos experimentais e observacionais. O DHEA foi associado a um maior número de folículos recrutados, de óócitos selecionados e melhor qualidade embrionária, à diminuição do risco de aneuploidias e à maior taxa de gravidez clínica e nascidos vivos. Apesar de o DHEA apresentar efeito positivo na resposta ovariana de mulheres más respondedoras, os resultados obtidos foram pouco consistentes. Mais estudos controlados e randomizados devem ser realizados antes de se implantar o DHEA de rotina no tratamento de más respondedoras submetidas à reprodução humana assistida.

Abstract

Androgens are currently being used in assisted human reproduction as an alternative to improve ovarian response of women considered poor responder by acting positively in follicular development. This systematic review evaluates the effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in response to ovarian stimulation of poor responder women undergoing assisted reproductive techniques. All articles for this study were searched in PubMed and published between 1999 and 2013. Twenty seven articles were evaluated and 18 of them were selected, including experimental and observational studies. DHEA was associated with a greater number of follicles, oocyte selected and better embryo quality, the decreased risk of aneuploidy and higher rates of clinical pregnancy and live birth. Although DHEA has positive effect on the ovarian response of poor responder women, the results were inconsistent. More randomized controlled trials should be conducted before using DHEA in routine treatment of poor responders undergoing assisted reproduction.

¹Médica do Centro de Infertilidade e Medicina Fetal do Norte Fluminense – Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil.

²Médica do Hospital dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Rachel Ribeiro Tavares – Rua Teófilo Guimarães, 19 – Turf Club – CEP: 28024-050 – Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil – E-mail: tavaresrachel@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Atualmente, muitos estudos sobre a má resposta ovariana na indução da ovulação têm sido realizados com o intuito de buscar alternativas para melhorar a taxa de gravidez em mulheres submetidas às técnicas de reprodução humana assistida. No entanto, a avaliação desses resultados é dificultada pela definição heterogênea do conceito de “má respondedora”¹(B).

A incidência de má resposta ovariana, segundo Mahutte e Arici², varia de 9 a 24% e está relacionada a resultados desfavoráveis na reprodução humana, como poucos embriões formados, má qualidade embrionária, falha de implantação, baixas taxas de nascidos vivos e altas taxas de ciclos cancelados²(B).

Em um recente consenso, a *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) propôs uma padronização simples e reprodutível da definição de más respondedoras. Nesse consenso, os fatores de risco para má resposta ovariana foram representados por idade materna superior ou igual a 40 anos e por qualquer condição genética ou adquirida previamente diagnosticada que esteja associada à possível redução do número de folículos ovarianos, por exemplo, as anomalias cromossômicas, uso de quimioterápicos, tabagismo, cirurgia ovariana, infecção pélvica, presença de endometriomas ou mesmo ciclos menstruais curtos³(A).

A ESHRE estabeleceu que um ciclo de estimulação cancelado em razão do desenvolvimento de menos de 4 óocitos em resposta a um protocolo de estimulação com no mínimo 150 UI de hormônio folículo estimulante (FSH) por dia também seria critério para definir má resposta ovariana³(A). Ainda, qualquer teste de reserva ovariana anormal seria considerado um critério de definição, porém os de melhor sensibilidade e especificidade seriam a contagem de folículos antrais (CFA) e o hormônio antimülleriano (AMH), sendo critério positivo para má resposta ovariana a CFA ≤ 7 folículos e AMH ENTRE 0,5 E 1,1 ng/mL³. Dessa forma, para uma mulher submetida à fertilização *in vitro* (FIV) ser considerada má respondedora, ela deve apresentar no mínimo duas das três características seguintes: (1) idade materna avançada ou qualquer outro fator de risco para má resposta ovariana; (2) uma má resposta ovariana anterior; e (3) uma prova de reserva ovariana anormal. Por essa definição, um ciclo estimulado é essencial para o diagnóstico de má resposta ovariana³(A).

Uma das propostas de tratamento utilizadas para melhorar a resposta ovariana de más respondedoras submetidas à reprodução humana assistida é a associação com androgênios. É sabido que os androgênios são essenciais para a maturação folicular e, consequentemente, para a fertilidade feminina, agindo de

forma sinérgica ao efeito do FSH sobre o recrutamento folicular e proliferação de células da granulosa⁴ (B), estando a sua deficiência relacionada à baixa reserva ovariana independentemente da faixa etária⁵(B).

Os principais androgênios propostos para serem utilizados como adjuvantes na estimulação ovariana são a testosterona e a desidroepiandrosterona (DHEA), e os agentes moduladores androgênicos, letrozole e anastrozole⁶(B). O mecanismo exato pelo qual os androgênios estimulam o crescimento folicular não está totalmente estabelecido, mas sabe-se que atuam na foliculogênese, mediante o aumento do número de receptores de FSH nas células da granulosa nos ovários⁷(A), ao promover o crescimento de pequenos folículos antrais e impedir a atresia folicular⁸(B).

O objetivo dessa revisão foi avaliar os efeitos do DHEA na resposta à estimulação ovariana de mulheres más respondedoras submetidas às técnicas de reprodução humana assistida e analisar se o seu uso como adjuvante melhora a resposta ovariana dessas pacientes.

Metodologia

Para este estudo, procurou-se no PubMed artigos recentes publicados entre 1999 e 2013, incluindo estudos observacionais e experimentais. Foram selecionados inicialmente 27 artigos, dos quais 18 foram utilizados para esta revisão. As palavras-chave pesquisadas foram “má resposta ovariana”, “indução da ovulação”, “desidroepiandrosterona”, “fertilização *in vitro*”.

Foram excluídos os artigos que não utilizaram o DHEA no ciclo de estimulação apesar de terem feito uso de outros tipos de androgênios. Os artigos que não apresentaram os critérios utilizados para definir má resposta ovariana e que não estabeleceram o protocolo de estimulação utilizado nem a duração e/ou dose do DHEA administrado também foram excluídos dessa revisão. Não foi feita exclusão de nenhum idioma. No caso de publicação dupla do mesmo artigo, foi selecionado o mais recente. Não houve conflito de interesse para a realização desse estudo.

Resultados

Um estudo experimental realizado em 1999 avaliou o efeito do androgênio sobre o fator de crescimento insulina-like e a expressão do gene do fator de crescimento insulina-like nos ovários de macacos Rhesus, que foram previamente estimulados com testosterona, DHEA ou placebo durante cinco dias. Houve um aumento significante dos níveis de fator de crescimento insulina-like e da expressão dos receptores nas

células da granulosa e nas células da teca no grupo do DHEA e no grupo da testosterona⁸ (B). A mudança na expressão desses receptores foi mais evidente nos folículos menores de 2,0 mm de diâmetro do que nos folículos maiores e mais notável nas células da teca do que nas células da granulosa⁸ (B). Tanto a testosterona quanto o DHEA obtiveram resultados semelhantes no aumento da expressão dos receptores de fator de crescimento insulina-like nas células foliculares⁸ (B).

Em um estudo de coorte realizado com 190 mulheres submetidas à FIV, os resultados mostraram maior qualidade embrionária e maior taxa de gravidez no grupo que utilizou o DHEA antes do início do tratamento. Nesse estudo, 89 mulheres tinham reserva ovariana diminuída e utilizaram DHEA por 4 meses, enquanto 101 mulheres com reserva ovariana normal fizeram parte do Grupo Controle⁹ (A). Em 2007, outro estudo comparou os resultados do ciclo de FIV antes e após o uso de DHEA em 25 mulheres com baixa reserva ovariana⁹ (B). O número de ciclos cancelados, o número total de óócitos, óócitos fertilizados, de embriões normais no dia 3 e de embriões transferidos foram maiores no ciclo após o uso de DHEA¹⁰ (B).

Um estudo prospectivo randomizado, controlado, não cego, avaliou o efeito da administração do DHEA em 33 pacientes com baixa reserva ovariana que havia apresentado má resposta ovariana em um ciclo anterior de FIV¹¹ (A). Destas pacientes, 17 utilizaram 75 mg de DHEA durante 6 semanas antes de iniciar o ciclo de indução da ovulação e 16 eram do Grupo Controle. Todas foram submetidas ao protocolo longo de estimulação com acetato de triptoreolina, utilizaram FSH recombinante associado ao hormônio luteinizante (LH) recombinante e fizeram o *trigger* com gonadotrofina coriônica humana (hCG) recombinante. O Grupo do DHEA não apresentou aumento significante do nível de estradiol no dia do hCG recombinante, melhorou a qualidade embrionária durante o tratamento entre o primeiro e o segundo ciclo de estimulação e obteve taxas mais altas de nascidos vivos comparado ao Grupo Controle¹⁰ (A).

Aneuploidia embrionária foi reduzida consideravelmente em 22 mulheres com baixa reserva ovariana que foram submetidas à FIV e que fizeram uso de 25 mg de DHEA entre 4 e 12 semanas previamente ao início do ciclo de estimulação¹¹ (B). A suplementação com o DHEA mostrou aumentar a qualidade tanto do óótipo quanto do embrião e houve diminuição do risco de aneuploidia, assim como diminuição da taxa de aborto¹¹. Nesse estudo, a análise da aneuploidia embrionária foi realizada por meio de *preimplantation genetic screening* (PGS), pelo método de *fluorescence in situ hybridization* (FISH), utilizando sondas para 7 determinados cromossomos (X, Y, 13, 16, 18, 21 e 22)¹¹ (B).

Uma revisão sistemática em 2011⁵ (B) reuniu todas as publicações entre 1995 e 2010 sobre a suplementação do DHEA na má resposta ovariana. Todos os artigos apresentaram associação positiva da ação do DHEA na melhora da resposta ovariana, no aumento da taxa de gestação, na diminuição do risco de aneuploidias e da taxa de aborto⁵ (B).

Uma metanálise publicada em 2011 avaliou o efeito da suplementação de androgênios ou de moduladores androgênicos na estimulação ovariana de mulheres más respondedoras submetidas à reprodução humana assistida⁷ (A). No total, foram 2.481 ciclos em mulheres más respondedoras submetidas à FIV ou à injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) em 9 estudos controlados⁷ (A). Não houve nenhuma diferença significante no número de óócitos recrutados e na taxa de gravidez com a suplementação com androgênios ou moduladores comparados ao Grupo Controle; por outro lado, a dose total de gonadotrofina utilizada para estimulação do ciclo artificial foi menor no Grupo do DHEA⁷ (A).

Um estudo que analisou o efeito da suplementação do DHEA no ambiente folicular em 24 mulheres más respondedoras submetidas à FIV demonstrou que o número total de óócitos, óócitos fertilizados, embriões de boa qualidade, número de embriões transferidos e taxa de gestação clínica tenderam a ser maiores nas mulheres que realizaram o tratamento com o DHEA quando comparadas a mulheres do Grupo Controle¹² (A). O fluido folicular após estimulação ovariana também foi coletado, e os níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de fator indutor de hipoxia (HIF1) foram mensurados¹² (A). O nível de HIF1 no fluido folicular foi menor nas mulheres tratadas com DHEA, enquanto os níveis de VEGF não diferiram nos dois grupos¹² (A). Foi observada uma relação inversa entre o nível folicular de HIF1 e a qualidade dos óócitos, e houve um número maior de óócitos maduros nos folículos recrutados no Grupo do DHEA do que no Grupo Controle¹² (A).

Um estudo prospectivo randomizado¹³ (A) realizado em 2013 avaliou o mecanismo de ação do DHEA na foliculogênese em mulheres más respondedoras submetidas à FIV. O estudo comparou no terceiro dia da estimulação três marcadores bioquímicos (AMH, FSH e inibina B) e um marcador ultrassonográfico (CFA) de reserva ovariana antes e depois da suplementação do DHEA. O DHEA foi administrado por no mínimo três meses antes do início do ciclo de FIV¹³ (A). O DHEA foi associado a um aumento significante no número de folículos antrais, sem grandes mudanças nos parâmetros bioquímicos basais do hormônio antimülleriano (AMH), inibina B e FSH, ao aumento dos níveis de estradiol, a maior número de folículos >15 mm,

oócitos, oócitos na meiose II e de embriões, e à maior relação número de oócio/dose total FSH¹³ (B).

Hipoandrogenismo foi associado à reserva ovariana diminuída em mulheres de todas as idades em um recente estudo de coorte realizado com 355 mulheres inférteis submetidas às técnicas de reprodução humana assistida¹³ (B). Esse estudo envolveu 3 grupos de mulheres inférteis: mulheres com falência ovariana precoce; com idade superior a 40 anos e com baixa reserva ovariana; e mulheres com menos de 38 anos com reserva ovariana normal. DHEA, DHEA-S (sulfato desidroepiandrosterona), testosterona total e testosterona livre foram dosados no sangue de todas as participantes dos 3 grupos antes de iniciar qualquer tipo de tratamento assistido¹³ (B).

DHEA-S variou pouco entre os grupos, já os níveis de testosterona total variaram de forma mais significativa, apresentando menores níveis nas mulheres mais jovens com falência ovariana precoce em comparação às mulheres com reserva ovariana normal¹⁴ (B).

A infertilidade em mulheres jovens com falência ovariana precoce foi associada à deficiência androgênica primária, com diminuição tanto dos níveis basais de DHEA-S de origem da suprarrenal quanto de DHEA, testosterona total e testosterona livre¹³ (B). A diminuição fisiológica da reserva ovariana em mulheres mais velhas (>40 anos) esteve mais associada à conversão androgênica insuficiente em razão da exaustão e incompetência das células da teca, com níveis mais baixos de DHEA, testosterona total e livre comparado aos níveis de DHEA-S¹³ (B). Nesse estudo, as mulheres com menos de 38 anos apresentaram maior qualidade embrionária, maiores taxas de gravidez e nascidos vivos com o uso do DHEA previamente ao ciclo de FIV¹³ (B). Além disso, o uso prévio do DHEA também foi associado ao aumento da resposta ovariana, do número de oócitos e da quantidade de embriões de boa qualidade¹³ (B).

Independentemente da fisiopatologia da diminuição da resposta ovariana em mulheres inférteis, o hipoandrogenismo foi associado à baixa reserva ovariana, ao menor número de oócitos recrutados e à pior qualidade dos embriões tanto em mulheres jovens com idade inferior a 38 anos quanto em mulheres com mais de 40 anos de idade¹³ (B).

Um estudo de coorte recente investigou 213 mulheres com reserva ovariana diminuída que foram separadas por idade (maior ou menor de 38 anos) e pelo genótipo/subgenótipo FMR1 ovariano, com o objetivo de analisar se a taxa de conversão androgênica após suplementação com o DHEA era diferente entre os grupos estudados e se essas diferenças estariam associadas às chances de gravidez em mulheres submetidas à FIV¹⁵. Todas as mulheres utilizaram diariamente 75 mg de DHEA por no mínimo seis semanas antes de iniciar o ciclo de FIV, e os níveis de DHEA,

DHEA-S, testosterona total e testosterona livre foram mensurados antes e após a suplementação do DHEA¹⁵. Os resultados foram comparados entre os ciclos em que houve concepção e os ciclos em que não houve¹⁵. A média de idade foi de 41,5 anos, e 22,1% dos ciclos de FIV resultaram em gestação clínica¹⁵ (B).

Nesse estudo¹⁵, os benefícios do DHEA na taxa de gravidez nas pacientes submetidas à FIV foram estatisticamente associados à eficiência da conversão do DHEA em testosterona e ao aumento dos níveis de testosterona após a suplementação do DHEA quando comparados aos níveis basais. Mulheres mais jovens apresentaram maior eficiência na conversão do DHEA a androgênios do que as mulheres mais velhas, e determinados genótipos FMR1 ovariano convertiam melhor do que outros¹⁵ (B).

Uma metanálise publicada em 2013 investigou a eficácia do DHEA utilizado como adjuvante na melhora da resposta ovariana em mulheres submetidas à FIV¹⁶. Foram avaliados aproximadamente 200 ciclos de FIV ou ICSI. O DHEA foi suplementado antes da estimulação ovariana em um grupo, enquanto nenhuma medicação foi utilizada em outro grupo, que funcionou como Controle¹⁶. O primeiro desfecho avaliado nesse estudo foi a taxa de gestação clínica e, secundariamente, o número de oócitos recrutados, a taxa de aborto e de nascidos vivos em ambos os grupos¹⁶. Não houve diferença significante entre a taxa de gestação clínica e de aborto no grupo que utilizou o DHEA comparado ao Grupo Controle, e o número de oócitos recrutados foi menor nas mulheres do Grupo do DHEA¹⁶ (B).

Discussão

Muitas alternativas estão sendo utilizadas atualmente na tentativa de melhorar a resposta ovariana em mulheres más respondedoras submetidas às técnicas de reprodução humana assistida. Tanto os agentes moduladores quanto os adjuvantes dos androgênios, como o DHEA, estão sendo utilizados com esse objetivo e parecem ter uma importante participação na fisiologia ovariana e no crescimento folicular⁷ (A).

Os androgênios promovem o crescimento de folículos antrais e impedem a atresia folicular, tendo função importante para estabelecer a foliculogênese normal e a fertilidade¹² (B). Atuam por meio do aumento do número de receptores de FSH na superfície das células da granulosa⁷ (A), da melhora na qualidade do embrião e do oócio, do aumento da taxa de gestação em mulheres más respondedoras submetidas à fertilização *in vitro*⁵ (B) e mediante a redução do risco de aneuploidia embrionária¹¹ (A). Além disso, induzem um estado de síndrome dos ovários policísticos-like¹³ (A), aumentando o número de folículos antrais e reduzindo a apoptose folicular¹⁷ (B).

Apesar das evidências de que o DHEA melhora a resposta ovariana em más respondedoras ao aumentar o número de folículos antrais, independentemente de gonadotrofinas e exercendo efeito sinérgico ao FSH no recrutamento folicular, os estudos que avaliaram a adição do DHEA na suplementação ovariana nessas mulheres com má resposta não apresentaram até o momento resultados consistentes¹⁸ (B).

DHEA é um hormônio esteroide secretado pela glândula suprarrenal, células da teca do folículo ovariano e pelo sistema nervoso central. No folículo ovariano, DHEA é convertido em androsterona e testosterona, os quais, por meio da aromatização, são convertidos em estrona e estradiol respectivamente¹³ (A).

O mecanismo de ação do DHEA na melhora da resposta ovariana parece ser mediado pelo aumento do recrutamento de folículos ou por mudanças na qualidade dos óócitos e embriões¹³ (A). O DHEA não influencia os folículos primários e pré-antrais, que secretam AMH e inibina B, visto que não houve aumento dos níveis basais desses hormônios em estudos com mulheres más respondedoras que utilizaram o DHEA previamente ao ciclo de FIV¹³ (A). Por outro lado, parece influenciar especificamente os folículos antrais maiores, de 2 a 10 mm, que representam a coorte de folículos que escaparam da atresia em um determinado momento do ciclo¹³ (A).

Ainda, além de o DHEA estar envolvido na indução de receptores de FSH nas células da granulosa, proporciona temporariamente um ambiente folicular hiperandrogênico e aumenta os níveis de fator de crescimento insulina-like, que são fundamentais na melhora da resposta ovariana em mulheres más respondedoras¹³ (A). A ação dos androgênios sobre a resposta ovariana tende a ter maior impacto e apresentar resultados mais favoráveis em más respondedoras mais jovens, com menos de 38 anos, do que naquelas mais velhas¹⁴ (A).

Mulheres de qualquer faixa etária com reserva ovariana diminuída apresentam algum estágio de deficiência androgênica, podendo se beneficiar com a suplementação de androgênios previamente à estimulação ovariana¹⁵. A eficácia da suplementação do DHEA nessas mulheres submetidas à FIV depende tanto da idade quanto do genótipo/subgenótipo FMR1 ovariano¹⁵ (B).

O mecanismo pela qual os androgênios promovem o crescimento ovariano não está totalmente estabelecido. No entanto, estudos prévios realizados com primatas demonstraram que o tratamento com testosterona e DHEA em curto prazo estimula múltiplas fases do desenvolvimento folicular, principalmente em estágios mais precoces, sendo mais notável nas células da teca do que nas células da granulosa⁸ (B). Esse desenvolvimento precoce foi associado ao aumento da expressão de receptores de fator de

crescimento insulina-like nos folículos primordiais, sugerindo que o recrutamento folicular induzido pelos androgênios pode ser mediado de algum modo por efeitos locais de fatores de crescimento insulina-like⁸ (B).

Mesmo com evidências clínicas e laboratoriais apresentadas na maioria dos estudos recentes sobre a melhora da resposta ovariana com o uso de androgênios em más respondedoras, as metanálises relacionadas à suplementação do DHEA no tratamento de fertilização *in vitro* nessa população apresentaram heterogeneidade clínica e metodológica que dificultaram a análise e a precisão dos resultados encontrados⁷ (A). Ainda, grande parte desses estudos apresentou definições variadas para má resposta ovariana, utilizou protocolos diferentes de estimulação com diferentes doses de gonadotrofinas e de DHEA, além do tempo de duração de uso do DHEA ter variado em cada estudo analisado⁷ (A).

A maioria dos estudos envolvendo o uso do DHEA em mulheres más respondedoras é baseada em análises retrospectivas, estudos prospectivos não controlados ou relato de casos, com pequena amostra populacional e resultados contraditórios com viés de publicação¹⁸ (B), o que torna esses estudos pouco confiáveis, com grandes intervalos de confiança.

Embora os androgênios atuem de forma positiva na foliculogênese e no recrutamento folicular, seu mecanismo de ação no folículo ovariano não está totalmente estabelecido, e as evidências atuais da suplementação do DHEA em mulheres com má resposta ovariana são inconsistentes e insuficientes para o uso do DHEA de rotina em mulheres más respondedoras.

Conclusão

Apesar do conhecimento dos benefícios do androgênio e do efeito do DHEA no desenvolvimento folicular, dados na literatura que comprovem a melhora da resposta ovariana com o uso do DHEA em más respondedoras são controversos e o seu mecanismo de ação sobre a foliculogênese ainda não está totalmente esclarecido. Além disso, a metodologia heterogênea dos estudos existentes, o uso de diferentes protocolos de estimulação, a utilização de dose e duração de DHEA variáveis nos estudos analisados até o momento, bem como a amostra populacional pequena dos artigos relacionados e definições diferentes de má resposta ovariana, prejudicam a análise e a precisão dos resultados sobre o uso de DHEA em más respondedoras.

Dessa forma, mais pesquisas controladas e randomizadas devem ser realizadas antes de implantar como rotina o uso do DHEA para melhorar a resposta ovariana em mulheres más respondedoras submetidas às técnicas de reprodução humana assistida.

Leituras supplementares

1. Gianarolli L, Racowsky C, Geraedts J, Cedars M, Makrigiannakis A, Lobo R. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3365-79.
2. Mahutte NG, Arici A. Poor responders: does the protocol make a difference? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(3):275-81.
3. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24.
4. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2951-6.
5. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:67.
6. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilization (IVF). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20(1):CD004379.
7. Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2011;22(6):545-55.
8. Vendola K, Zhou J, Wang J, Bondy CA. Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. *Hum Reprod.* 1999;14(9):2328-32.
9. Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod.* 2006;21(11):2845-9.
10. Barad DH, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(12):629-34.
11. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) reduces embryo aneuploidy: direct evidence from preimplantation genetic screening (PGS). *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:140.
12. Artini PG, Simi G, Ruggiero M, Pinelli S, Di Berardino OM, Papini F, et al. DHEA supplementation improves follicular microenvironment in poor responder patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(9):669-73.
13. Hyman JH, Margaliot EJ, Rabinowitz R, Tsafrir A, Gal M, Alerhand S, et al. DHEA supplementation may improve IVF outcome in poor responders: a proposed mechanism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168(1):49-53.
14. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, et al. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2013;28(4):1084-91.
15. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Shohat-Tal, Lazzaroni E, Lee Jo-Joon, et al. Starting and resulting testosterone levels after androgen supplementation determine at all ages in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates in women with diminished ovarian reserve (DOR). *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(1):49-62.
16. Narkwichean A, Maalouf W, Campbell BK, Jayaprakasan K. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:44.
17. Feigenberg T, Simon A, Ben-Meir A, Gielchinsky Y, Laufer N. Role of androgens in the treatment of patients with low ovarian response. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(6):888-98.
18. Yakin K, Urman B. DHEA as a miracle drug in the treatment of poor responders; hype or hope? *Hum Reprod.* 2011;26(8):1941-4.

Colestase intra-hepática da gravidez: evidências científicas para escolha do tratamento

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: scientific evidence for choice of treatment

Eduardo de Souza¹
 Eduardo Almeida Guerzet¹
 Jair Luiz Fava¹
 Rubens Bermudes Musiello¹

Palavras-chave
 Colestase intra-hepática
 Complicações na gravidez
 Testes de função hepática

Keywords
 Cholestasis, Intrahepatic
 Pregnancy complications
 Liver function tests

Resumo

A colestase intra-hepática da gravidez caracteriza-se pelo aparecimento de prurido generalizado no segundo ou terceiro trimestre gestacional e alterações dos ácidos biliares e das enzimas hepáticas. Sua etiologia não é totalmente conhecida, mas pode comprometer o prognóstico perinatal. Esta revisão teve como objetivo avaliar as principais opções terapêuticas desta intercorrência, com base nas melhores evidências científicas disponíveis. O tratamento dessa colestase permanece polêmico. Entre as opções medicamentosas, o uso do ácido ursodesoxicólico parece ser a melhor, favorecendo melhoria do prognóstico perinatal.

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is characterized by the appearance of generalized pruritus in the second or third trimester with changes in bile acids and liver enzymes. Its etiology is not fully known but may impair the perinatal outcome. This review aimed to evaluate the main therapeutic options for this complication based on the best available scientific evidence. The treatment of this cholestasis remains controversial. Among the drug options the use of ursodeoxycholic acid appears to be the best choice to improve the perinatal outcome.

Introdução

A colestase intra-hepática da gravidez, também chamada como colestase obstétrica ou colestase gravídica, é caracterizada pelo aparecimento de prurido generalizado no segundo ou terceiro trimestre da gestação, acompanhado de elevação nos níveis séricos das enzimas transaminases hepáticas e dos ácidos biliares, com regressão do quadro clínico e laboratorial em cerca de duas a três semanas após o parto^{1,2} (B).

Episódios recorrentes costumam surgir de 45 a 70% das vezes, em gestações subsequentes³ (B). Fora do período gestacional, o uso de contraceptivos hormonais orais combinados pode determinar quadro semelhante nas mulheres mais predispostas⁴ (C).

É a segunda causa mais frequente de quadros ictéricos na gravidez, sendo superada apenas pelas hepatites virais⁵ (B). Atualmente, sua incidência, em termos globais, está situada entre 0,5 e 2,0% de todas as gestações, sendo mais incidente na gravidez múltipla e naquelas com idade materna acima dos 35 anos^{1,3,6-11} (B).

O prurido é o sintoma primordial; é de intensidade variável, podendo se tornar muito intenso, a ponto de promover dificuldades para dormir e até transtornos emocionais. Costuma ser mais intenso no período noturno, atingindo também as regiões palmares e plantares, sem associação com nenhuma lesão específica da pele^{3,12} (B). Cerca de uma a quatro semanas após o início do prurido, é comum o aparecimento de icterícia suave, com elevação sérica nos índices de bilirrubinas, principalmente da direta^{13,14} (B).

Entre as principais alterações bioquímicas, destacam-se as elevações dos valores séricos dos ácidos biliares e das enzimas transaminases hepáticas¹⁵ (B). Níveis sanguíneos de fosfatase alcalina costumam também se elevar em torno de sete a dez vezes os valores normais; concentrações séricas de gama glutamil transpeptidase, por sua vez, geralmente são normais ou pouco elevados^{3,12,16} (B).

A etiologia da colestase gravídica não é totalmente conhecida. Discute-se a importância de fatores predisponentes ambientais, geográficos, nutricionais e hormonais; porém, a predisposição genética familiar, com possíveis mutações genéticas, tem sido muito considerada^{1,15,17-19} (B). O seu diagnóstico é clínico, suspeitado pela queixa de prurido sem lesão cutânea e confirmado pelos achados laboratoriais descritos. Via de regra não está indicada a biópsia hepática, que apenas revela canalículos biliares dilatados, manchas do parênquima com pigmentos biliares e mínima inflamação²⁰ (B).

Alguns autores consideram que a elevação nos níveis séricos dos ácidos biliares constitui o padrão-ouro para diagnóstico de colestase intra-hepática da gravidez²¹⁻²⁶ (A,C,A,B,B,B).

Embora a evolução clínico-laboratorial dessa colestase seja considerada benigna para a mãe, esta afecção tem sido associada a desfechos obstétricos inexplicavelmente insatisfatórios, como parto prematuro, presença de meconígio, bradicardia fetal, sofrimento fetal e até óbito do conceito; devendo, portanto, ser considerada como gestação de alto risco^{7,14,27-31} (B,C). Diversos mecanismos tem sido propostos para tentar explicar esse desfecho mais ominoso, como estresse oxidativo na placenta, alterações na função miocárdica fetal e favorecimento da ação da ocitocina nos casos de trabalho de parto prematuro^{30,32,33} (B).

O objetivo deste trabalho foi buscar as melhores evidências da literatura a respeito das alternativas terapêuticas para os casos de colestase intra-hepática da gravidez.

Metodologia

Realizou-se ampla pesquisa nos bancos de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e Biblioteca Cochrane, na segunda quinzena do mês de outubro de 2013, empregando-se a seguinte expressão nas buscas: “cholestasis and pregnancy and treatment”. Na primeira fonte, foram apurados 362 artigos. Na Biblioteca Cochrane, obteve-se apenas uma revisão sistemática sobre o tema.

A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando efetivamente relacionados ao tema, buscou-se o texto completo. As publicações anteriores a 2005 foram excluídas, bem como aquelas que não estavam em língua inglesa. Os artigos mais recentes e de maior relevância quanto ao nível de evidência, foram priorizados. Para escrever a discussão da presente revisão foram selecionados 18 artigos.

Discussão

O tratamento da colestase gravídica permanece com diversos aspectos controversos. Alguns advogam apenas pelo acompanhamento materno e fetal, aguardando o máximo de tempo possível, enquanto outros buscam terapêuticas capazes de melhorar a sintomatologia materna e obter resultados perinatais mais satisfatórios.

A adoção de conduta expectante, sem medicamentos, monitorizando-se as gestantes até 40 semanas de gestação ou até o trabalho de parto espontâneo, foi adotada em estudo de 76 casos. Os autores não observaram aumento na incidência de partos prematuros, óbitos fetais, de cesarianas ou de desconforto respiratório nos recém-nascidos; apuraram, entretanto, maiores índices, estatisticamente significativos, de alterações na frequência cardíaca fetal e de presença de líquido amniótico meconial no intraparto³⁴ (B).

Embora não seja consenso, quando se opta pelo tratamento medicamentoso, é notória a preferência pelo uso do ácido ursodeoxicólico (UDCA) em casos de colestase gravídica, apontada por diversos trabalhos da literatura. O mecanismo de ação da droga ainda é motivo de muita investigação³⁵ (B). Estudo experimental em ratas revelou que essa colestase promove estresse oxidativo e apoptose na placenta da matriz; observaram que esse processo pode ser prevenido com o tratamento com UDCA³⁶ (B). Autores notaram que a melhora do prurido com o uso desse medicamento, quando comparado ao placebo ou uso de dexametasona, esteve relacionada à diminuição da excreção urinária de metabolitos da progesterona²³ (A). Há trabalhos que estudaram com maior detalhe o perfil dos ácidos biliares em quantidades elevadas e em quais deles o UDCA agiria mais intensamente, propiciando sua diminuição e melhoria do prurido^{24,25} (B).

Recentes publicações de relatos de caso e de série de casos de colestase gravídica têm destacado que o uso de UDCA se associa a melhores resultados clínicos e laboratoriais, além de diminuição expressiva da prematuridade, favorecendo melhor prognóstico neonatal^{22,26,37} (C,B,C). Alguns, porém, continuam sugerindo que o parto não ultrapasse 38 semanas²⁶ (B).

Estudos randomizados que compararam o tratamento da colestase gravídica utilizando placebo, UDCA ou mesmo a dexametasona, observaram significativa melhora clínica, laboratorial e até desfecho perinatal mais satisfatório no grupo tratado com UDCA^{21,23} (A).

Artigos realizados com objetivo de atualizar o tema, apresentando revisão da literatura, destacaram em suas considerações finais que o tratamento com UDCA permanece como o mais promissor a ser empregado nos casos de colestase gravídica³⁸⁻⁴³ (B).

Metanálise de nove artigos, realizada para avaliar os efeitos do UDCA nos casos com colestase intra-hepática da

gravidez em relação ao prurido, testes de função hepática e seguimento dos recém-nascidos, concluiu que o tratamento com esse medicamento, quando comparado ao placebo ou outras drogas, foi mais efetivo. Foram observados, também, benefícios em relação ao prognóstico perinatal, como diminuição da prematuridade, sofrimento fetal, síndrome do desconforto respiratório e menos indicações de internação em terapia intensiva neonatal⁴⁴ (A).

Revisão sistemática da Biblioteca Cochrane foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de diversas intervenções terapêuticas em casos de colestase gravídica, incluindo principalmente o UDCA, s-adenosilmetionina e carvão ativado. Nove estudos controlados randomizados foram incluídos nessa revisão, envolvendo 227 grávidas. Concluíram que não há evidências suficientes para recomendar qualquer uma das opções avaliadas, sozinhas ou em combinação, no tratamento dessa intercorrência⁴⁵ (A).

Considerações Finais

O aparecimento de colestase intra-hepática da gravidez permanece como elemento indicativo de vigilância clínica e subsidiária mais rigorosa da gestante e, principalmente, fetal.

A escolha do seu tratamento continua polêmica. Há defensores da conduta expectante, aguardando o termo da gestação, associada ao esmero no controle da viabilidade fetal ante e intraparto. Entre as opções medicamentosas, a utilização de UDCA é a que recebe melhor amparo da literatura; proporciona melhora clínica e subsidiária da gestante, além de diminuir a incidência de prematuridade e associar-se a melhoria do prognóstico perinatal. Outras opções terapêuticas, como colestiramina, dexametasona e s-adenosilmetionina ainda necessitam de maior experiência clínica, não devendo ser utilizadas na prática diária.

Leituras complementares

1. Lammer F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000;33:1012-21.
2. Beuers U, Pusl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology.* 2006;43(4):647-9.
3. Bacq Y, Sapey T, Brechet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology.* 1997;26(2):358-64.
4. Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology.* 1977;113(3):966-72.
5. Rolfs DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology.* 1986;10(6):555-70.
6. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* 1989;9(1):84-90.
7. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12(3):211-6.
8. Abedin P, Weaver JB, Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health.* 1999;4(1-2):35-7.
9. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol.* 1999;94(2):189-93.
10. Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(1):47-52.
11. Lausman AY, Al-Yaseen E, Sam D, Nitsch R, Barrett JF, Chan WS. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with a multiple pregnancy: an analysis of risks and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(11):1008-13.
12. Fagan EA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis.* 1999;3(3):603-32.
13. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;335(8):569-76.
14. Nichols AA. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2005;19(3):217-25.
15. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. *Liver Int.* 2005;25(3):467-8.

16. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2000;14(1):39-51.
17. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis.* 1993;13(3):289-301.
18. Ribolta J, Reyes H, Hernandez I, Fuentes O, Baez M, Gonzalez M, et al. [Can a selenium deficiency affect the pathogenesis of cholestasis in pregnancy?] *Gastroenterol Hepatol.* 1995;18(3):114-20.
19. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2003;52(7):1025-9.
20. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992;21(4):905-21.
21. Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26(3):350-2.
22. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Mülegger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol.* 2007;143(6):757-62.
23. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decrease progesterone disulphates in urine. *Hepatology.* 2008;47(2):544-51.
24. Sinakos E, Lindor KD. Bile acid profiles in intrahepatic cholestasis of pregnancy: is this the solution to the enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):596-8.
25. Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP, Seed P, Shennan AH, Mallet A. Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):585-95.
26. Pata O, Vardareli E, Ozcan A, Serteser M, Unsal I, Saruç M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol.* 2011;22(6):602-5.
27. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J.* 1976;1(6014):870-2.
28. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95(11):1137-43.
29. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(3):890-5.
30. Germain AM, Carvajal JA, Glasinovic JC, Kato CS, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an intriguing pregnancy-specific disorder. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(1):10-4.
31. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 2):458-60.
32. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond).* 2001;100(4):363-9.
33. Perez MJ, Macias RI, Duran C, Monte MJ, Gonzalez-Buitrago JM, Marin JJ. Oxidative stress and apoptosis in fetal rat liver induced by maternal cholestasis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *J Hepatol.* 2005;43(2):324-32.
34. Al Shobaili HA, Hamed HO, Al Robaei A, Alzolibani AA, Amin AF, Ahmad SR. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intra-hepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(6):1219-25.
35. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(6):318-28.
36. Perez MJ, Macias RI, Marin JJ. Maternal cholestasis induces placental oxidative stress and apoptosis. Protective effect of ursodeoxycholic acid. *Placenta.* 2006;27(1):34-41.
37. Smolarczyk R, Grymowicz M, Sienko J, Czajkowski K. Successful perinatal outcome in a early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy with extremely high serum hepatic function tests. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(7):475-6.
38. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past end present riddle. *Ann Hepatol.* 2006;5(3):202-5.
39. Pusl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:26-31.
40. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(6):833-41.
41. Kondrackiene J, Kupcinkas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008;14(38):5781-8.
42. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(2):100-3.
43. Ghosh S, Chaudhuri S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a comprehensive review. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):327.
44. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1492-501.
45. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000493.

Cesariana Perimortem

Perimortem caesarean

João Victor Veloso Gonçalves Godinho¹
 Thais de Souza Andrade¹
 Gisele Araújo Pereira¹
 Thiago Rodrigo Fernandes da Silva¹
 Felipe Camargo Lopes¹
 Amanda Lima de Oliveira¹
 Paula de Siqueira Ramos¹
 Eduardo Batista Cândido²
 Agnaldo Lopes da Silva Filho³

Palavras-chave
 Cesariana
 Parada cardíaca
 Ressuscitação cardiopulmonar
 Morte materna

Keywords
 Caesarean section
 Heart Arrest
 Cardiopulmonary resuscitation
 Maternal death

Resumo

O termo cesariana *perimortem* refere-se à realização de parto via cesariana em situação de gestante *in extremis* ou sob ressuscitação cardiopulmonar. O objetivo deste estudo é encontrar na literatura evidências que permitam uma prática mais consistente e otimizada da cesariana *perimortem*. Foi realizada uma revisão sistemática a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados eletrônicas *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), onde foram selecionados 24 artigos para leitura completa. As questões consideradas foram: principais indicações da cesareana *perimortem*; implicações da presença do feto intrauterino na ressuscitação cardiopulmonar; momento adequado para realização do procedimento e sua interferência na sobrevida materna e fetal. A abordagem de uma gestante com parada cardíaca deve ser multidisciplinar e precoce, com extração do feto idealmente com cinco minutos pós parada cardíaca, o que reduz significativamente as taxas de mortalidade perinatal e materna.

Abstract

*Perimortem caesarean section refers to caesarean section performed in cases where the pregnant is *in extremis* or is undergoing cardiopulmonary resuscitation. Our objective was finding evidences in the literature to endorse a more consistent and optimized practice of this procedure. We designed a systematic review based on Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) and *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) from where we selected 24 articles to complete reading. We considered these issues: main indications of *perimortem* caesarean; implications of the presence of intrauterine infant on the maternal resuscitation; adequate moment to proceed to the *perimortem* cesarean and its impacts on maternal and infant's outcomes. The management of maternal collapse must be multidisciplinary and precocial, with the baby being extracted within five minutes after cardiac arrest, what is fundamental to improve outcomes of both, mother and child.*

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

¹Graduando(a) em Medicina pela UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

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

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O termo cesariana *perimortem* (CPM) refere-se à realização de parto via cesariana em situação de gestante *in extremis* ou sob ressuscitação cardiopulmonar (RCP)¹ (C). A história desse procedimento é bastante antiga. Quase todas as mitologias referem-se a heróis e deuses cujos nascimentos ocorreram de forma “milagrosa” com suas mães morrendo após o nascimento^{2,3} (B,C). De acordo com a mitologia Grega, o médico Asclepios veio ao mundo pelo seu pai, Apollo, que o retirou do útero de Koronis, que estava morta; mas o primeiro relato confiável de sucesso da CPM é de Pliny, o Ancião, que descreve o nascimento, em 237 a.C., de Scipio Africanus, general romano que derrotou Hannibal. O termo cesariana surgiu não do nascimento de Julius Caesar, mas da decisão proferida por Numa Pompilus, o segundo rei de Roma, que no ano de 715 a.C decretou a via abdominal como meio de retirada do feto de uma gestante que viesse a óbito. Esta decisão passou a fazer parte da Lex Regia, que sob o imperador Caesar tornou-se Lex Cesare, a Lei de César^{2,3} (B,C). A prática da CPM foi mantida na Idade Média, principalmente, por questões religiosas¹ (C).

Atualmente, a CPM mantém-se como alternativa às situações de parada cardíaca materna, evento raro que acontece em 1/30.000 gravidezes^{1,4,5} (C,C,D). Seu manejo exige uma resposta coordenada, imediata e multidisciplinar. As equipes devem estar treinadas para iniciar a RCP de boa qualidade e preparados para realizarem CPM. Erros nesses processos resultam em diminuição das taxas de sobrevivência materna⁴ (C). A CPM realizada em

tempo adequado é benéfica para o feto e para a mãe, permitindo uma RCP materna efetiva e menor tempo de hipóxia para ambos indivíduos; consequentemente, menor taxa de sequelas neurológicas⁶ (D). O objetivo desta revisão sistemática é encontrar na literatura evidências que permitam uma prática mais consistente e otimizada da CPM.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados eletrônicas *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline).

Na base de dados Medline, foram encontrados 69 artigos com os termos “cesarean” e “perimortem”, e 276 artigos com os termos “cesarean” e “post-mortem”. Na base de dados SciELO foram utilizados os termos “cesarean” e “postmortem” e foi encontrado um artigo; com os termos “cesarean” e “perimortem”, nenhum artigo foi encontrado. Na base de dados LILACS foram encontrados sete artigos com os termos “cesarean” e “postmortem”, e três artigos com os termos “cesarean” e “perimortem”. Assim, o total é de 356 artigos.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos disponíveis na rede, idiomas inglês, espanhol e português e artigos com abordagem dos temas parada cardiorrespiratória e ressuscitação cardiopulmonar maternas. Desse modo, 24 artigos foram selecionados para leitura completa (Figura 1).

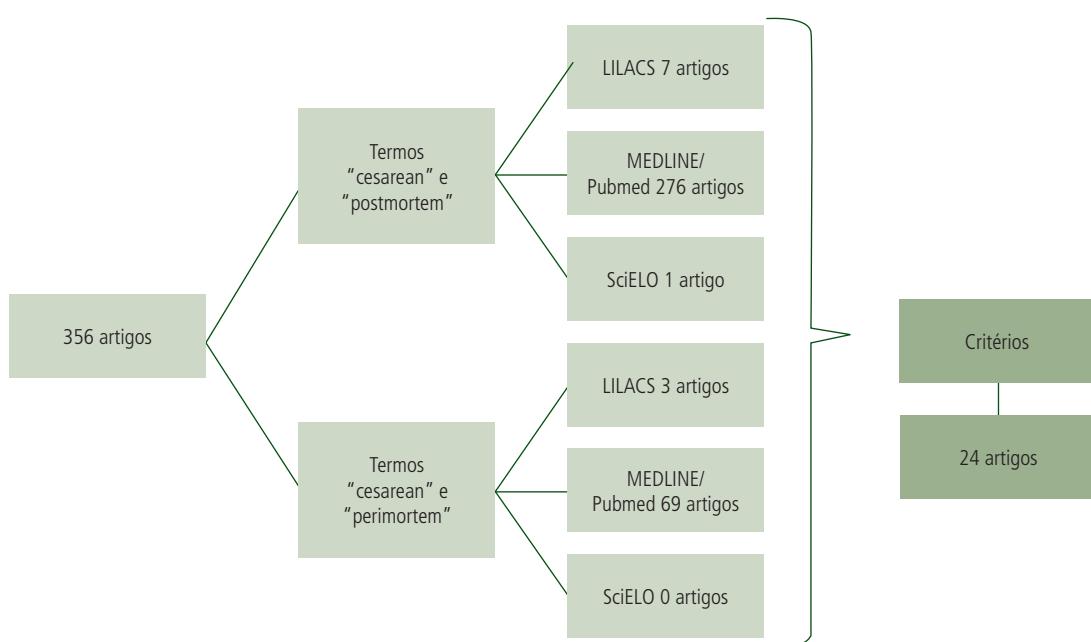


Figura 1 – Fluxograma demonstrando o processo de seleção dos artigos

Discussão

Quais as principais indicações da cesariana perimortem?

É importante definir quais as causas de parada cardiorrespiratória (PCR) na gestante. Desse modo, também são sinalizadas as indicações de CPM. Os principais fatores etiológicos da parada cardíaca entre as gestantes estão listados na Tabela 1⁷ (B). Alguns são associadas à própria gestação e outros resultam de condições prévias. Entre as causas obstétricas, o quadro de pré-eclâmpsia é um fator significativo para a morte materna e fetal. As complicações da pré-eclâmpsia, que podem precipitar parada cardíaca, incluem eclâmpsia, edema, acidente vascular e edema cerebral, edema pulmonar, disfunção cardíaca, síndrome HELLP, cujo quadro consiste em hemólise, elevação de transaminases e plaquetopenia⁸ (D). Esses fatores diferem um pouco das causas de parada cardíaca em pacientes não grávidas.

Em um estudo com 94 casos de PCR materna, constatou-se que a maioria das paradas ocorreram no hospital (67,0%, n=63), em áreas de grande monitorização e, além disso, foram presenciadas por médicos (89,4%, n=84). Apesar desses fatos, a maioria das mulheres não foram intubadas antes do evento (75,5%, n=71). O ritmo de apresentação mais comum foi assistolia (25,5%, n=24), por taquicardia/fibrilação ventricular (24,5%, n=23) e “parada cardíaca” (20,2%, n=19). Foi mostrado que os resultados para os casos com ritmos chocáveis foram melhores comparados àqueles com ritmos não-chocáveis (por exemplo assistolia)⁹ (C).

Outro conceito fundamental que deve ser esclarecido é o de colapso materno, que consiste em um quadro agudo que

Tabela 1 – Principais causas de parada cardiorrespiratória na gestante

Tromboembolismo venoso
Doenças hipertensivas da gravidez
Sepse
Embolia do líquido amniótico
Hemorragia
Ruptura uterina
Atonia uterina
Placenta prévia
Coagulação intravascular disseminada
Trauma
Iatrogenia
Reação alérgica a medicamentos
Hipermagnesemia
Complicações anestésicas
Doenças cardíacas prévias
Congênitas
Adquiridas

compromete os sistemas cerebral e/ou cardiorrespiratório durante o período gestacional ou puerperal, ou seja, até 42 dias pós-parto. Estima-se que a incidência de colapso materno, excluídos os casos de anomalia vagal e de estado pós-ictal que se segue à convulsão epiléptica, situa-se entre 0,14 e 6,00 a cada 1.000 nascimentos¹⁰ (B). O colapso materno pode determinar PCR e morte materna.

Entre as causas de colapso materno, é possível citar como principal a hemorragia materna, bem como pré-eclâmpsia, eclâmpsia, tromboembolismo pulmonar e cerebral¹¹ (D).

Em casos nos quais o colapso materno é decorrente de comprometimento cerebral, a diminuição do nível de consciência é um importante marcador. A lesão cerebral pode possuir uma infinidade de causas, permanentes ou transitórias. Essencialmente, os principais mecanismos de diminuição do nível de consciência são: falta de vias aéreas ou a respiração que levam à hipóxia/hipercapnia; a falta de circulação, com consequente redução dos níveis pressóricos e parada cardíaca; e a falha do sistema nervoso central¹² (D). Uma revisão realizada a partir de 38 casos de CPM, entre 1985 e 2004, evidenciou as principais causas de PCR materna seguida de CPM: trauma, doença cardíaca e embolia¹³ (C).

Quais as implicações da presença do Feto Intrauterino na ressuscitação cardiopulmonar?

As condutas preconizadas na ressuscitação de pacientes grávidas são praticamente as mesmas usadas para pacientes não grávidas. São peculiaridades do atendimento da grávida: lateralização do útero, manejo rápido e agressivo das vias aéreas, cuidado com o uso de bicarbonato de sódio, considerar cesariana durante o procedimento – o obstetra é membro vital da equipe de RCP^{5,7} (B).

O útero gravídico comprime a aorta e a cava inferior quando a paciente se encontra na posição supina. Isso reduz em pelo menos 50% a eficácia das compressões torácicas durante a RCP. Se a idade gestacional for maior ou igual a 20 semanas, a cava deve ser descomprimida para aumentar o retorno venoso durante as manobras de reanimação. Para isso, pode-se deslocar manualmente o útero para a esquerda ou inclinar a paciente para o mesmo lado, seja usando o *cardiff wedge*¹¹ (C), uma prancha produzida com esse objetivo, seja apoiando o dorso direito da mulher nos joelhos do socorrista¹¹ (B). O grau de inclinação é incerto. A escola inglesa preconiza 15°, mas outros estudos recomendam uma inclinação entre 27 e 30°^{4,11,14} (C). O deslocamento manual do útero, preconizado pela American Heart Association (AHA), é considerado melhor ou tão eficaz quanto a inclinação, que resulta em perda de

parte da força compressiva^{8,11} (C,A). O posicionamento das mãos do socorrista deve ser pouco acima do habitual¹¹ (C).

É necessário estabelecer (rapidamente, de preferência), via aérea estável, a intubação orotraqueal^{8,11} (D). Esta, além de facilitar a oferta de oxigênio, protege a via aérea de possível aspiração¹¹ (D). Na gravidez, há aumento do risco de aspiração durante a RCP, devido a: redução da motilidade gastrointestinal, aumento do tempo de esvaziamento gástrico, relaxamento do esfíncter esofageano inferior e aumento da pressão intraabdominal^{8,11} (D). É importante salientar que o consumo de oxigênio aumenta cerca de 20% na gravidez¹⁵ (B).

Em caso de via aérea obstruída, as compressões abdominais da manobra de Heimlich devem ser substituídas por compressões torácicas, a fim de evitar rotura uterina⁸ (C). Em caso de redução das trocas gasosas, a grávida desenvolve acidose rapidamente, pois o metabolismo basal está aumentado e a produção de gás carbônico também⁸ (C). Se for indicado o uso de desfibrilador, o nível de energia é o mesmo para pacientes grávidas ou não grávidas¹¹ (D).

Também não deve haver mudanças no algoritmo de drogas, pois não há evidência de que haja efeito colateral para o feto¹⁶ (D). Mas, devido ao aumento do volume plasmático que ocorre na gravidez, as drogas usadas na ressuscitação podem não ser tão eficazes⁸ (D). É importante considerar que o uso de bicarbonato de sódio para corrigir a acidose da gestante pode piorar a acidose fetal⁷ (D). O restabelecimento da circulação materna e a correção da hipóxia é o modo mais eficaz de se corrigir a acidose fetal durante a PCR^{5,7} (B).

Se apropriada, a reposição volêmica deve ser agressiva¹⁷ (D). Em caso de hipovolemia, o feto pode apresentar sinais de sofrimento antes de alterar os parâmetros hemodinâmicos da mãe¹⁸ (D). Devido ao aumento fisiológico da volemia na gravidez e à vasoconstrição úteroplacentária para manter a pressão arterial, os sinais de hemorragia ou hipovolemia são tardios¹⁸ (D).

Se as tentativas de ressuscitação falharem, a cesariana aumenta a chance de sucesso da RCP¹⁹ (C). Um obstetra deve estar disponível para ajudar a indicá-la¹⁵ (B). A RCP deve continuar durante e após a cesariana³ (C).

Algumas alterações anatômicas fisiológicas da gravidez exercem impacto negativo na ressuscitação, como anemia fisiológica, compressão aortocava, redução da capacidade funcional residual e aumento do metabolismo basal. As gestantes desenvolvem hipóxia e acidose rapidamente e apresentam menor retorno venoso e débito cardíaco quando em decúbito dorsal. Por isso, deve-se atentar para as peculiaridades do atendimento dessas pacientes.

A cesariana resulta em uma série de alterações benéficas à ressuscitação: descompressão/redução da compressão aortocava, o que aumenta o retorno venoso e débito cardíaco; aumento da volemia, devido à contração uterina e consequente autotransfusão do sangue que se encontrava na circulação uteroplacentária; aumento da capacidade funcional residual e da oxigenação; redução do consumo de oxigênio; e compressões torácicas mais eficazes. A AHA reconhece a CPM como parte da ressuscitação nas pacientes com idade gestacional avançada¹² (D).

Quando indicar e realizar a cesariana *perimortem*?

O tempo para se iniciar a intervenção é de fundamental importância tanto para o prognóstico materno quanto fetal. Atividades que consomem tempo, como monitorização fetal e transporte para o centro cirúrgico, reduzem a chance de sobrevivência de ambos e devem ser evitados¹⁸ (C). Em caso de morte fetal, a cesariana *perimortem* deverá ser realizada para melhorar a ressuscitação materna²⁰ (C). Portanto, o processo será peri-morte e não pós-morte³ (C).

Segundo a AHA e o *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, a cesariana *perimortem* estará indicada quando^{15,16} (B,D):

- Ausência de retorno da circulação espontânea por quatro minutos;
- Idade gestacional estimada superior a 20 semanas;
- Útero ao nível ou acima da cicatriz umbilical, caso não se saiba a idade gestacional.

O tempo entre a PCR materna e o nascimento foi estabelecido após um trabalho publicado em 1985, no qual se observou que, das 188 crianças sobreviventes da cesariana *perimortem*, 90% nasceram em até cinco minutos do colapso materno. Baseado nesse estudo, estabeleceu-se que o tempo entre a PCR materna e o início da cesariana deveria ser de quatro minutos, com o nascimento ocorrendo até o quinto minuto. Após esse tempo as sequelas neurológicas foram mais frequentes e graves⁷ (B).

Em contrapartida, existem relatos de fetos sobreviventes após 10 e 30 minutos de PCR, portanto, a cesariana deve ser realizada mesmo após o tempo recomendado^{3,21} (C).

Caso a parada cardíaca ocorra precocemente na gravidez (menor que 24 semanas de idade gestacional), não há evidência para se afirmar que a cesariana de um feto não viável irá melhorar o prognóstico materno. Com uma massa feto placentária pequena, não se espera os mesmos benefícios hemodinâmicos que são encontrados na cesariana em gestantes em estágios mais

tardios da gravidez. No geral, a cesariana não é recomendada nas pacientes com menos de 24 semanas de gestação. Deve-se priorizar a otimização da ressuscitação volêmica e recuperação da circulação espontânea, medidas que darão a maior esperança de recuperação para essa gestante⁷ (C).

Que aspectos técnicos devem ser considerados?

Na cesariana *perimortem*, o aspecto mais importante é que seja realizada em tempo hábil. É recomendado gastar um minuto entre o início da cirurgia e o nascimento do bebê¹ (D). Com relação à técnica utilizada, apesar de ser proposto em muitos artigos que se deve optar pela incisão mediana, o médico deve optar pela técnica que se sente mais confortável e mais rápido¹ (D). Os médicos devem lembrar que não é o tipo de incisão mas sim o tempo entre a parada e o nascimento que é o mais crítico para a sobrevivência fetal e esse tempo não deve ser gasto refletindo-se sobre qual o tipo de incisão adequada²² (C).

É aconselhado que seja executado pelo médico mais experiente disponível. Nessas situações, geralmente não há necessidade nem tempo de se realizar anestesia, apesar de, em caso de recuperação materna, analgesia será necessária¹ (D). A laparotomia deve ser imediata e não se deve transportar o paciente para a sala de cirurgia³ (C). A RCP deve ser mantida durante o procedimento⁶ (C).

A disponibilidade de estrutura intensiva neonatal será de grande importância uma vez que muitos bebês nascerão prematuros e precisarão de suporte intensivo⁵ (D).

Após a cesariana, a RCP deve continuar e deve ser administrado antibiótico^{6,23} (D,C). Caso se obtenha sucesso na ressuscitação, a paciente deve seguir para um centro de tratamento intensivo. Em caso de coagulação intravascular disseminada e/ou atonia uterina, pode-se considerar uma histerectomia supracervical²³ (C).

O procedimento deve priorizar a sobrevivência de qual componente do binômio materno-fetal?

O Royal College of Obstetricians and Gynaecologists publicou em sua diretriz de 2011 que, se não há resposta correta à RCP realizada durante quatro minutos após o colapso materno, ou se a idade gestacional é de pelo menos 20 semanas, a cesariana deve ser realizada a fim de se permitir a ressuscitação materna¹⁶ (D).

Alguns autores defendem que várias tentativas de reanimação sem sucesso não foram seguidas por cesariana de urgência porque o médico considerou que esta não era indicada devido a prematuridade ou morte fetal intrauterina. Para eles, esse é um importante aspecto para o ensino na saúde

materna, uma vez que todos os médicos devem estar cientes de que o objetivo primário da CPM é esvaziar o útero para otimizar retorno venoso e o débito cardíaco, aumentando assim as chances de sobrevida materna, independentemente da idade gestacional ou condição fetal²⁰ (B).

Por outro lado, há também os que afirmam que em caso de atendimento de vítima de trauma, o médico deve considerar a capacidade de sobrevivência da mãe e do feto já que a melhor chance de sobrevivência do feto é a sobrevivência materna, e a melhor chance de sobrevivência materna pode ser a retirada do feto¹⁵ (D).

Tem-se uma mudança de foco, da mãe para o feto, quando as chances de sobrevivência materna já não existem mais. Estudos afirmam que a CPM realizada entre quatro e cinco minutos reduziria as sequelas neurológicas, tanto maternas quanto fetais³ (C).

Em um relato de cinco casos de parada cardíaca que ocorreram no momento da indução da anestesia para cesariana eletiva, com gestação a termo, na mesa de operação e com os obstetras e os pediatras no atendimento, três das cesarianas foram realizadas simultaneamente à RCP. Todos os procedimentos foram bem sucedidos. Em dois outros casos, a RCP foi iniciada de seis a nove minutos antes da cesariana. Ambas as mães tiveram danos cerebrais irreversíveis. A exceção é quando a mãe tem uma parada cardíaca não-ressuscitável. Nesse caso, pode-se realizar a cesariana imediatamente, na tentativa de salvar o bebê³ (C).

Tal afirmação é corroborada por um trabalho publicado em 2008 na Itália, onde se observa um enfoque na sobrevivência e preservação das propriedades neurológicas fetais, após constatação de morte materna. Trata-se de um relato de caso de cesariana peri-mortem realizada 30 minutos após constatação de morte materna, em trabalho de parto, com idade gestacional de 39 semanas. O bebê nasceu com Apgar de 0 no primeiro minuto. Após quatro anos, a criança apresentava-se bem e isenta de problemas neurológicos aparentes¹⁰ (C).

Segundo Panday, o parto é uma chance de salvar um de seus dois pacientes, pelo menos. Frequentemente a família pode não estar presente para fazer tal decisão no quadro agudo e, para o obstetra, isso representa uma decisão difícil. A maioria dos especialistas concorda que nesses cenários a doutrina de emergência ou um consentimento implícito se aplica e o benefício para o feto viável tem precedência. O autor descreve que não houve qualquer responsabilidade civil contra o obstetra devido à realização de uma CPM¹² (D).

Há estudos que defendem que se a parada cardíaca ocorre na primeira metade da gestação, o propósito da RCP é

ressuscitar a mãe. Se ela é ressuscitada, é provável que sua gravidez prossiga e a viabilidade fetal não será comprometida. Neste cenário de parto de emergência, se o procedimento de remoção do feto não é capaz de melhorar a chance de sobrevivência da mãe, certamente, não irá garantir que o feto sobreviverá. No entanto, para além do limiar de viabilidade (24 semanas de gestação ou superior), existem dados que sugerem que a CPM pode contribuir para melhorar a sobrevivência materna^{5,8,18} (D).

Dessa forma, uma questão crítica confronta os profissionais envolvidos em reanimação de grávidas vítimas de parada cardíaca, quando os esforços de ressuscitação iniciais não são bem-sucedidos. É fundamental o reconhecimento imediato da necessidade de realização de CPM, e o desempenho rápido do processo é essencial para otimizar o resultado e reduzir as sequelas neurológicas dos sobreviventes, sejam eles a mãe, o feto, ou ambos⁵ (D).

A realização da cesariana perimortem interfere na sobrevida materna?

Há, na literatura especializada, diversos estudos sobre gestantes com PCR com a realização de cesariana *perimortem* que relatam o tempo entre o início da RCP e a realização da operação, a taxa de sobrevivência materna e a taxa de sobrevivência fetal, além da presença de danos neurológicos na mãe e no feto.

Um desses trabalhos selecionou 94 casos de parada cardíaca em gestantes, sendo que CPM foi realizada em 76 dos 86 casos de gravidez viável. Dentre os 76 casos, em apenas 57 o tempo entre RCP e a operação foi relatada, com média de 10 minutos, sendo que apenas quatro casos obedeceram ao tempo limite de quatro minutos. Em 57 casos, ocorreu o retorno espontâneo da circulação. A morte materna ocorreu em 34 casos, sendo quatro dentro de 24 horas, um caso em uma semana, dois casos em mais de uma semana e em três casos não foi relatado o tempo. Nesse estudo, as variáveis que predisseram a mortalidade materna, com significância estatística, foram a realização da cesariana em até 10 minutos e o local em que ocorreu a parada cardíaca⁹ (C). A sobrevivência em caso de PCR intra-hospitalar foi maior que no caso de pré-hospitalar^{9,20} (C). Dentre as mães sobreviventes, 40 tiveram os resultados do exame neurológico considerado entre bom e moderado, seis como pobre e severo e cinco como “bons”. Os danos neurológicos mais comuns eram amnésia, hemiparesia e disartria, hemiplegia e prejuízo no discurso, dor neuropática na perna, defeitos visuais, tremor de intensão e prejuízo na memória de curto prazo⁹ (C).

A sobrevida materna foi maior quando não se realizou a cesariana perimortem^{9,20} (C).

Outro estudo avaliou 55 casos de RCP em gestante sendo que em 12 foi realizada CPM. Houve uma sobrevida de 15% (n=8), sendo que nas submetidas a cesariana essa taxa foi de 17% (n=2)¹¹ (C).

Um terceiro estudo identificou 38 CPM desde 1986 a 2004. Dentre esses, 35 mulheres tiveram como causas de morte trauma, problemas cardíacos e embolismo sendo que em 20 casos havia chance de ressuscitação e desses, 13 sobreviveram^{3,13} (C) Na maioria das vezes a ressuscitação não vai ser suficiente porque a causa da morte materna é fatal^{3,13} (C).

A realização da cesariana *perimortem* interfere na sobrevida do feto?

É preconizado que a cesariana seja realizada em até cinco minutos da morte materna, o que aumenta a chance de sobrevida fetal sem sequelas^{13,15,19} (B,C,B). Porém, em estudos de casos relatados de CPM entre 1900 e 1985, 93% dos recém-nascidos que sobreviveram nasceram 15 minutos após a morte materna, sendo que apenas dois tiveram déficits neurológicos² (C).

Além do tempo entre a PCR materna e a CPM, a realização ou não de ultrassom também é controversa. Alguns estudos indicam que a sua realização é importante para ver a vitalidade fetal e a correta idade gestacional do feto¹(C), outros acham que seria um atraso já que se preconiza a realização da operação em cinco minutos após a PCR^{7,8} (D).

Em uma revisão que cita 38 cesarianas *perimortem* de 1986 a 2004, 28 resultaram em 34 crianças sobreviventes, sendo três casais de gêmeos e um caso de trigêmeos. A cesariana foi realizada com idade gestacional entre 25 a 42 semanas. Desses, 21 não tiveram sequelas, seis apresentaram sequelas neurológicas, um teve problemas respiratório, um perda da audição e retinopatia da prematuridade e cinco não foram listadas^{3,13} (C). O tempo entre a PCR e a operação foi de até cinco minutos em 11 casos, de seis a 15 minutos em seis casos e maior que 15 minutos em sete casos¹ (C).

Outro estudo selecionou 94 casos de parada cardíaca durante a gravidez. Desses casos, a CPM foi realizada em 76 dos 86 casos de gravidez viável. A monitorização da frequência cardíaca fetal ocorreu em apenas metade destes casos (n=42), sendo mais frequente a bradicardia ou desaceleração (n=25), seguida de atividade cardíaca positiva (n=8) e assistolia (n=8). Dos 86 casos, 77 eram de gravidez única e foi realizada cesariana em 66 casos, sendo que em dois os resultados neonatais não foram descritos. Em 42 dos 66 casos, o recém-nascido sobreviveu, sendo que 22 tiveram

o resultado do exame neurológico entre bom e moderado, nove entre pobre e grave e 11 como “bons”. A morte ocorreu logo após a operação em 12 casos, dentro de 24 horas em cinco casos, dentro uma semana em dois casos e em mais de uma semana em três casos. A CPM não foi realizada em 11 das gestações únicas viáveis, dessas apenas em um caso a mãe morreu carregando o feto, os outros 10 sobreviveram; sendo que cinco casos tiveram o exame neurológico classificado entre bom e moderado e “bom” nos outros cinco casos. Em nove casos, eram gravidezes múltiplas que resultaram em 19 bebês, sendo que 12 sobreviveram. Desses, sete tiveram a classificação neurológica como “boa”, três entre boa e moderada e dois entre pobre e severo. A mortalidade neonatal foi maior quando a PCR ocorreu fora do hospital, do que intra-hospitalar sendo essa variável a única com significância estatística⁹ (C).

A idade gestacional também é um importante preditor da sobrevida do feto. Quanto maior a idade gestacional, menor a chance de o recém-nascido ter problemas, principalmente decorrente da prematuridade¹ (C). A saúde materna e a causa da morte materna também influenciam na sobrevivência fetal. Mães com o sistema nervoso intacto têm fetos com maior sobrevida. Mães com problemas de saúde podem afetar seus fetos — o que explicaria a menor taxa de sobrevivência desses¹ (C).

Um estudo desenvolvido em 1864 pela Sociedade de Obstetrícia de Berlim relatou que, de 147 CPM realizadas, apenas três resultaram em fetos vivos¹⁻³ (C,B,C).

Uma revisão da literatura com coleta de casos de CPM de 1900 a 1985 foi feita e ficou constatado que 93% (n=57) dos 61 neonatos que sobreviveram tiveram o nascimento dentro de 15 minutos após a morte materna, e apenas dois neonatos tiveram sequelas neurológicas. Um total de 70% dos fetos

que sobreviveram teve o nascimento dentro de cinco minutos após a morte materna. Desta forma, a recomendação desse estudo foi a realização de CPM, se não houvesse sucesso na ressuscitação cardiopulmonar (RCP) após quatro minutos de morte materna, com o feto sendo retirado do útero com cinco minutos pós-morte materna^{1,6} (C).

Considerações Finais

A indicação atual de utilização de CPM é que se dê quando da ausência de pulso materno após quatro minutos do início da RCP segundo a AHA, e o feto deve ser extraído idealmente com cinco minutos pós parada cardíaca e ter idade gestacional maior que 24 ou 25 semanas^{3,4,13,19} (C). Este procedimento é potencialmente benéfico na ressuscitação materna²⁰(B). As taxas de mortalidade perinatal e materna reduzem significativamente quando associadas à CPM precoce^{1,24} (C).

Algo extremamente importante é que, após tomada a decisão de se fazer CPM, a mesma deve ser executada imediatamente, sem necessidade de transferência da paciente para o bloco cirúrgico, nem de ausculta de batimentos cardíacos fetais^{3,6} (C,D). Os maiores receios médicos em realizar o procedimento são sequelas neurológicas nos fetos e processos médico-legais, caso não haja consentimento familiar² (B). É importante que as manobras de RCP sejam continuadas durante todo o tempo da cesariana *perimortem*^{3,6} (C,D).

Quanto à incisão utilizada, recomenda-se a vertical por ser mais rápida. Entretanto, o mais importante é utilizar a incisão que permita o procedimento em menor tempo cirúrgico³ (C).

Por fim, a abordagem de uma gestante com parada cardíaca deve ser multidisciplinar e rápida. A equipe deve estar treinada e preparada psicologicamente para realizar a CPM caso seja necessária^{1,20,24} (C,B,C).

Leituras suplementares

1. Warraich Q, Esen U. Perimortem caesarean section. J Obstet Gynaecol. 2009;29(8):690-3.
2. Whitten M, Irvine LM. Postmortem and perimortem caesarean section: what are the indications. J R Soc Med. 2000;93(1):6-9.
3. Katz VL. Perimortem Cesarean Delivery: Its role in maternal mortality. Semin Perinatol. 2012;36(1):68-72.
4. Smith A, Edwards S, Siassakos D. Effective team training to improve outcomes in maternal collapse and perimortem caesarean section. Resuscitation. 2012;83(10):1183-4.
5. Mallampalli A, Guy E. Cardiac arrest in pregnancy and somatic support after brain death. Crit Care Med. 2005;33(10 Suppl):S325-31.
6. Page-Rodriguez A, Gonzalez-Sanchez J. Perimortem cesarean section of twin pregnancy: Case report and review of the literature. Acad Emerg Med. 1999;6(10):1072-4.
7. Mallampalli A, Powner DJ, Gardner MO. Cardiopulmonary resuscitation and somatic support of the pregnant patient. Crit Care Clin. 2004;20(4):747-61.
8. Whitty JE. Maternal Cardiac Arrest in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2002;45(2):377-92.
9. Einav S, Kaufman N, Sela HY. Maternal cardiac arrest and perimortem caesarean delivery: evidence or expert-based? Resuscitation. 2012;83(10):1191-200.
10. Capobianco G, Balata A, Mannazzu MC, Oggiano R, Pinna Nossai L, Cherchi PL, et al. Perimortem cesarean delivery 30 minutes after a laboring patient jumped from a fourth-floor window: baby survives and is normal at age 4 years. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(1):e15-6.
11. Braga A, Trindade AP, Soggia MEV, Boccaletti MC, Asmar FTC, Rezende-Filho J, et al. Maternal colapse – management of cardiac arrested in pregnancy. Femina. 2012;40(4):209-16.

12. Panday M, Moodley J. Management of the unconscious pregnant patient. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(3):327-38.
13. Katz V, Balderston K, DeFreest M. Perimortem caesarean delivery: were our assumptions correct? Am J Obstet Gynecol. 2005;192(6):1916-20.
14. Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Windrim R, Carvalho JC, Dorian P, Morrison LJ. Management of cardiac arrest in pregnancy: a systematic review. Resuscitation. 2011;82(7):801-9.
15. Raja AS, Zabbo CP. Trauma in Pregnancy. Emerg Med Clin North Am. 2012;30(4):937-48.
16. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (RCOG). Green-top Guideline Nº 56: Maternal Collapse in Pregnancy and the Puerperium. RCOG; 2011. p. 24.
17. Stallard TC, Burns B. Emergency delivery and perimortem C-section. Emerg Med Clin North Am. 2003;21(3):679-93.
18. Muensch MV, Canterino JC. Trauma in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007;34(3):555-83, xiii.
19. Brun PM, Chenaitia H, Dejesus I, Bessereau J, Bonello L, Pierre B. Ultrasound to perimortem caesarean delivery in prehospital settings. Injury. 2013;44(1):151-2.
20. Dijkman A, Huisman C, Smit M, Schutte J, Zwart J, Van Roosmalen J, et al. Cardiac arrest in pregnancy: increasing use of perimortem caesarean section due to emergency skills training? BJOG. 2010;117(3):282-7.
21. Sela H, Einav S. Maternal cardiac arrest and perimortem cesarean delivery (PMCD): neonatal benefits. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(1):S361.
22. Dezarnaulds G, Nada W. Perimortem Caesarean section: A case report. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2004;44(4):354-5.
23. Matsubara S, Usui R, Watanabe T, Imayoshi M, Ichida M, Ando Y. Perimortem cesarean section or perimortem cesarean supracervical hysterectomy? Arch Gynecol Obstet. 2013;287(2):389-90.
24. Tang G, Nada W, Gyaneshwar R, Crooke D. Perimortem caesarean section: two case reports and a management protocol. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2000;40(4):405-8.

Manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama

Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer

Alexandre de Almeida Barra^{1,3}
 Annamaria Massahud Rodrigues
 dos Santos²
 Cristovão Pinheiro de Barros²
 Daniel Sad Silveira³
 Débora Balabram³
 Karina Fereira Soares³
 Silmara Teixeira Alves Trota³

Palavras-chave

Neoplasias da mama
 Climatério
 Fogachos

Keywords

Breast neoplasms
 Climacteric
 Hot flashes

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente nas mulheres, inclusive na pós-menopausa. O tratamento hormonal e quimioterápico dessa doença pode induzir o aparecimento de sintomas vasomotores, atrofia urogenital, alteração da função sexual e instalação da menopausa precocemente, os quais merecem avaliação e controle. O tratamento dos sintomas climatéricos em pacientes sobreviventes do câncer de mama tem grande relevância clínica, pois, em razão do aumento da incidência e dos avanços na abordagem terapêutica, o número de mulheres que sobrevivem ao câncer de mama e experimentam sintomas climatéricos tem aumentado. Objetivou-se identificar na literatura evidências recentes acerca das opções terapêuticas na redução dos sintomas climatéricos. Dessa forma, foi realizada uma revisão na literatura por meio de consulta nas principais bases de dados, priorizando artigos mais recentes e com maior nível de evidência. Os estudos randomizados controlados sobre o uso de fitoterápicos, acupuntura e ioga no tratamento de fogachos em pacientes com câncer de mama são limitados, tanto nas opções de tratamento e tempo de seguimento quanto na comprovação científica de sua eficácia. Abordando os tratamentos farmacológicos, vários inibidores da recaptação de serotonina (paroxetina, fluoxetina e citalopram) e inibidores da recaptação de serotonina e adrenalina (venlafaxina e desvenlafaxina) têm sido mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas vasomotores em estudos a curto prazo em mulheres com câncer de mama. A avaliação dos sintomas e seu impacto na qualidade de vida, além do desejo da paciente, são determinantes na escolha do tratamento. Independentemente do tipo de tratamento indicado, as modificações de estilo de vida devem ser recomendadas.

Abstract

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignancy in women, including after menopause. The hormonal and chemotherapeutic treatment of this disease can induce the appearance of vasomotor symptoms, urogenital atrophy, abnormal sexual function and installation of early menopause that require evaluation and control. The treatment of climacteric symptoms in breast cancer survivors is of great clinical relevance, once the number of women experiencing menopausal symptoms has increased because of the high incidence of breast cancer and advances in therapeutic approach. The purpose is to identify recent evidence in the literature on the therapeutic options in reducing these menopausal symptoms. Thus, a literature review through consultation was held in the main databases, prioritizing newer and higher level of evidence items. Randomized controlled trials on the use of herbals, acupuncture and yoga in the treatment of hot flashes in patients with breast cancer are limited, such as treatment options, follow-up time and the scientific evidence of its effectiveness. Addressing the pharmacological treatments, several serotonin reuptake inhibitors (paroxetine, fluoxetine and citalopram) and reuptake inhibitors of serotonin and adrenaline (venlafaxine and desvenlafaxine) have been more effective than placebo in reducing vasomotor symptoms in short-term studies in women with breast cancer. The evaluation of symptoms and their impact on quality of life, beyond the desire of the patient, are determinant in the choice of treatment. Regardless of the type of treatment indicated, changes in lifestyle should be recommended.

¹Professor Adjunto de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) – Ouro Preto (MG), Brasil.

²Mastologista do IPSEMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³Residente do Serviço de Mastologia do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.
 Endereço para correspondência: Alexandre de Almeida Barra – Rua Padre Marinho, 49, sala 405 – Santa Efigênia – CEP: 30140040 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: barraalexandre@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres no Brasil. A doença é mais comum na pós-menopausa, período em que em torno de 70 a 80% das pacientes têm tumores positivos para receptores de hormônios; portanto, moduladores seletivos de receptores de estrogênio e inibidores de aromatase são utilizados em seu tratamento. O tamoxifeno, um SERM (modulador seletivo de receptor de estrogênio), por exemplo, provoca fogachos em até 50% das usuárias. Por outro lado, em pacientes jovens, o tratamento adjuvante, em especial a quimioterapia, pode induzir sintomas climatéricos¹ (A).

As mulheres que recebem sistematicamente tratamento do câncer de mama apresentam uma significativa redução na qualidade de vida em decorrência dos sintomas vasomotores, que se manifestam em razão de mudanças hormonais. Sintomas, como ondas de calor, sudorese noturna e diurna, fadiga, irritabilidade e distúrbios do sono, podem comprometer, em diferentes graus, o bem-estar e a capacidade de realização das atividades diárias das mulheres. A terapia hormonal é contraindicada após o diagnóstico de câncer de mama, uma vez que está associada ao aumento das chances de recidiva da doença² (B).

O objetivo desta revisão foi rever a literatura a respeito do manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama, dando ênfase aos fogachos e à atrofia vaginal.

Métodos

Trata-se de uma revisão da literatura, na qual foram consultadas as bases de dados do MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO. Realizou-se a busca por artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, classificados de acordo com seu nível e grau de recomendação. As palavras-chave “breastcancer”, “climacteric”, “hot flashes” e “vaginalatrophy” foram combinadas entre si como estratégia de busca em cada base de dados. Ao final, 25 artigos foram selecionados por tratarem de estudos clássicos ou mais recentes, nos últimos 10 anos, com maior nível de evidência ou por serem consensos de sociedades médicas e apresentarem valor teórico relevante para a elaboração do texto.

Atrofia vaginal

Os sintomas associados à atrofia do epitélio urogenital estão entre os mais comuns no climatério. São importantes preditores do bem-estar sexual da mulher. Poucos estudos placebo-controlados relatando métodos utilizados no tratamento desse sintoma em pacientes com câncer de mama estão disponíveis na literatura.

A maior parte deles envolve o uso de terapias hormonais, as quais são contraindicadas nessas pacientes² (B).

Um estudo recente demonstrou que o uso de estradiol vaginal (Vagifem®) levou a um aumento dos níveis séricos de estradiol dosado após 2, 4 e 12 semanas em pacientes usuárias de aromatase e, portanto, este seria contraindicado nesses casos² (B).

Em uma revisão sistemática, na qual foram incluídos 16 estudos, foi demonstrado que o promestrieno, um análogo sintético de estrogênio de uso tópico, foi eficaz no tratamento das afecções atróficas genitais femininas decorrentes do hipoestrogenismo e poderia ser usado com segurança nas pacientes com câncer de mama em razão da absorção sistêmica desprezível³ (B).

Foi conduzido um estudo clínico no qual foi utilizado um gel de testosterona em diferentes posologias (300 e 150 µg) na vagina de pacientes com câncer de mama usando inibidores de aromatase e queixas vaginais. A hipótese era de que, uma vez que as pacientes estavam fazendo uso da aromatase, não haveria conversão da testosterona em estradiol. As duas concentrações diminuíram os sintomas associados ao climatério, no entanto houve elevação do nível sérico de testosterona em algumas pacientes. A possibilidade de que a testosterona aumente a chance de recidiva do câncer de mama é motivo de controvérsias⁴ (B).

Considerando o potencial efeito nocivo de preparações contendo hormônios em mulheres tratadas por câncer de mama, medicamentos sem hormônio foram também estudados. Foi realizado um estudo randomizado no estilo crossover no qual compararam um umidificador vaginal contendo policarbofil (Replens®) com um gel de placebo. Ambos os grupos de pacientes apresentaram melhora do ressecamento vaginal (62 e 64%, respectivamente) e da dispareunia (41 e 60%), no entanto não houve diferença entre o policarbofil e o placebo, e os autores concluíram que o umidificador vaginal contendo policarbofil pode ser uma opção terapêutica⁵ (A).

Para avaliar a eficácia de tratamentos não hormonais e comportamentais nos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama, foi conduzido um ensaio randomizado no qual um grupo de 72 mulheres foi acompanhado por uma enfermeira especializada e tratado de acordo com os sintomas climatéricos durante um período de 4 meses. Por meio da aplicação de questionários específicos, foi observada melhora significativa nos sintomas da menopausa ($p=0,0004$) e na função sexual ($p=0,04$) nas pacientes que receberam a intervenção, embora sem modificação na medida global de qualidade de vida⁶ (B).

Terapias não medicamentosas são também indicadas no tratamento da atrofia genital. A Sociedade Canadense de Obstetras e Ginecologistas (*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – SOGC*) recomenda atividade sexual coital regular

para melhorar a circulação sanguínea local e evitar produtos que possam irritar a mucosa (talcos, detergentes, etc.)⁷ (B).

Fogachos

Os sintomas vasomotores afetam até 75% das mulheres na perimenopausa e representam a principal queixa que leva à procura por tratamento, pelo importante impacto nas atividades diárias, sejam profissionais, sociais e até cognitivas. A maioria das mulheres com tumores de mama que tenham receptores hormonais (estrogênio e/ou progesterona) positivos será tratada com antiestrogênicos (tamoxifeno ou inibidores de aromatase), o que pode causar ou agravar as ondas de calor. Em mulheres mais jovens, a quimioterapia pode levar, precocemente, à disfunção ovariana, temporária ou permanente, e provocar sintomas vasomotores. A incidência média das ondas de calor em mulheres tratadas com um agente antiestrogênico, como o tamoxifeno, é de 60 a 70%.

A decisão de tratar os sintomas vasomotores vai depender da gravidade, do impacto nas atividades diárias e das escolhas da paciente. Os fogachos geralmente causam um impacto negativo na qualidade de vida, e medir essa qualidade, por meio de métodos específicos, pode facilitar a escolha do melhor tratamento⁸ (B).

Em razão da contra-indicação da terapia hormonal nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama, surgem alternativas, como medicamentos não hormonais (clonidina, inibidores seletivos de recaptação da serotonina, inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, gabapentina), fitoterápicos (derivados da soja - isoflavona, erva-de-são-cristóvão), acupuntura, ioga e alterações no estilo de vida, para o tratamento dos fogachos.

Tratamentos não farmacológicos ou fitoterápicos

Os dados clínicos disponíveis na literatura sobre tratamentos não farmacológicos são limitados tanto nas opções de tratamento quanto na comprovação científica de sua eficácia. As poucas publicações (estudos randomizados controlados) são sobre intervenções comportamentais, acupuntura e ioga no tratamento de fogachos em pacientes com câncer de mama^{9,10} (A).

Os estudos sobre acupuntura têm apresentado resultados variados. Um estudo randomizado controlado, avaliando 33 pacientes, após 12 semanas de intervenção, sugeriu que a acupuntura é superior ao placebo (IC95% 0,3–0,64, p=0,04) para tratar ondas de calor¹⁰ (A). Pacientes submetidas à cirurgia axilar devem evitar a prática da acupuntura no braço homolateral ao do câncer.

Um recente estudo-piloto investigou o uso da hipnose para reduzir as ondas de calor em 16 mulheres sobreviventes do câncer de mama. Cada paciente recebeu 4 sessões semanais de hipnose e também foram instruídas a realizar auto-hipnose. Foi observada uma diminuição de 59% nas ondas de calor diárias, com impacto positivo na qualidade de vida em geral. Esse estudo sugere que a hipnose pode ser um tratamento não farmacológico eficaz para as ondas de calor¹¹ (B).

A prática de ioga é um caminho para quem deseja melhorar o corpo, a mente e o dia a dia. Para isso, trabalha-se postura, controle da respiração e meditação. Dessa forma, tem sido largamente utilizada para melhoria da saúde e cura de doenças. Não se conhece o mecanismo exato que explique como a ioga ajuda em diferentes estados de doença, mas acredita-se que existam caminhos neuro-hormonais com um efeito seletivo em cada tipo de doença. Alguns estudos têm sugerido o efeito benéfico da ioga no controle dos fogachos, porém ainda não há evidência suficiente para comprová-lo¹² (B).

Após a divulgação dos dados do *Women's Health Initiative* (WHI), houve muito interesse e procura pelos hormônios naturais, com a falácia de que, por serem naturais, não ofereceriam qualquer risco à saúde da mulher. Essa crença levou à prescrição de maneira indiscriminada desses compostos, sem levar em conta a eficácia e os riscos associados à medicação. As isoflavonas são fitoestrogênios encontrados normalmente na soja e possuem afinidade com receptor de estrogênio, podendo exercer efeitos agonistas e antagonistas. Essas substâncias apresentam um efeito um pouco superior aos placebos no combate aos fogachos e ainda não se conhece a ação delas no epitélio mamário. Revisões sistemáticas utilizando fitoestrogênios falharam em mostrar alívio dos sintomas menopáusicos. Seus efeitos são mais antiestrogênicos que estrogênicos, e sua atividade hormonal cerca de 500 a 2.000 vezes inferior à do estradiol. Os estudos que avaliaram o uso dessas substâncias em portadoras de câncer de mama acompanharam as pacientes por no máximo 12 meses, sendo a maioria do seguimento inferior a 6 meses. Não existem na atualidade dados que permitam um uso seguro dessas substâncias em pacientes com diagnóstico de câncer de mama. Um grande número de estudos tem sido realizado sobre tratamentos alternativos para sintomas vasomotores, mas, no geral, os dados publicados não suportam a eficácia nem a segurança no uso desses métodos¹³ (D).

Em um estudo recente, avaliando sintomas vasomotores, 351 mulheres na menopausa foram randomizadas para receber erva-de-são-cristóvão como monoterapia ou associada a outros fitoterápicos, derivados da soja e placebo. O uso dos fitoterápicos

não demonstrou benefício em comparação ao placebo em 3, 6 ou 12 meses após a intervenção ($p>0,05$)¹⁴ (B).

Em pacientes com sintomas leves, doses elevadas de vitamina E (800 UI/dia) demonstraram eficácia limitada na redução das ondas de calor. Porém, a suplementação de vitamina E maior que 400 UI/dia foi associada a um possível aumento na mortalidade geral¹⁵ (B). O uso da vitamina E e/ou as modificações de estilo de vida podem ser apropriados para mulheres com sintomas leves ou moderados e que desejam evitar terapias farmacológicas⁸ (B).

Tratamento farmacológico

Antidepressivos

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e Inibidores da recaptação da noradrenalina e serotonina (IRNS) são amplamente utilizados e têm sido extensivamente testados no tratamento dos fogachos em mulheres tratadas por câncer de mama. Seu mecanismo de ação ainda não está elucidado, mas aparenta ser independente do efeito antidepressivo. Entre os efeitos colaterais, estão cefaleia, náuseas, hiporexia, distúrbios gastrointestinais e do sono, boca seca, ansiedade e agitação, e disfunção sexual. Tais eventos levam 10 a 20% das pacientes a descontinuar o tratamento⁸ (B). Vários ISRSs (paroxetina, fluoxetina e citalopram) e IRNSs (venlafaxina e desvenlafaxina) têm sido mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas vasomotores em estudos a curto prazo (períodos de 4 a 6 semanas) em mulheres com câncer de mama¹⁶ (A). A duração ideal do tratamento é desconhecida. Recomenda-se que o uso desses medicamentos deva ser reduzido gradativamente para evitar a síndrome de descontinuação, que é um problema em potencial desses fármacos de curta duração. Em pacientes com câncer de mama, o uso da fluoxetina reduziu os fogachos na proporção de 50 *versus* 36% do placebo. Uma grande variedade de resultados foi observada nos estudos: 42% das pacientes mostrou melhora de sintomas em mais de 50%; 30% mostrou melhora em menos de 50%, e 27% mostrou piora dos sintomas¹⁷ (B). No entanto, a eficácia a longo prazo não foi demonstrada. Um estudo mostrou que em 9 meses de tratamento nem fluoxetina nem citalopram foram superiores ao placebo no controle dos sintomas vasomotores¹⁸ (B). O uso da paroxetina de liberação controlada mostrou redução dos fogachos, em frequência e em intensidade, em 62% das pacientes, com 12,5 mg/dia; e em 65%, com 25 mg/dia, contra 38% do placebo, em um período de 6 semanas¹⁹ (A). A sertralina é usada para fogachos, na população geral, em doses de 50 a 100 mg

ao dia, e os resultados de melhora de fogachos são variados. Em usuárias de tamoxifeno, o uso de 50 mg de sertralina foi superior ao placebo em reduzir as ondas de calor, mas não melhorou substancialmente a qualidade de vida das pacientes²⁰ (B). Os poucos estudos-piloto sobre o uso da mirtazapina (15 a 30 mg/dia) para combater as ondas de calor têm sido animadores, porém a tolerância a esse fármaco é um fator limitante importante tendo em vista que seus principais efeitos colaterais são ganho de peso e sonolência excessiva²¹ (A).

Um estudo placebo-controlado envolvendo 80 mulheres com câncer de mama (69% das quais estavam em uso de tamoxifeno) demonstrou que a venlafaxina foi mais eficaz que o placebo no tratamento de fogachos após 4 semanas de uso. Houve uma redução média dos sintomas em 37% das pacientes que tomaram 37,5 mg/dia, em 61% das que tomaram 75 mg/dia e 150 mg/dia (contra uma redução de 27% com placebo). Os principais efeitos colaterais (boca seca, hiporexia, náuseas e constipação intestinal) foram relacionados com doses mais altas, e concluiu-se que 75 mg foi a dose ideal. O uso de 75mg de venlafaxina durante 12 semanas mostrou efeito benéfico significativo na redução dos sintomas vasomotores²² (B). Em pacientes com câncer de mama, um estudo-piloto evidenciou de forma preliminar que pacientes que não respondem ao uso da venlafaxina tendem responder ao citalopram. Os fogachos foram reduzidos em 53% após 4 semanas. O citalopram foi bem tolerado, e a maioria das pacientes, 86%, preferiu manter a nova medicação após não responderem à venlafaxina²³ (A). Outro estudo randomizado controlado sobre a ação do succinato de desvenlafaxina, o principal metabólito ativo da venlafaxina, demonstrou redução de 64% nas ondas de calor em 12 semanas de uso com a dose de 100 mg (contra 51% com placebo). A desvenlafaxina mostrou ação rápida e boa tolerabilidade¹⁶ (A).

Interações medicamentosas entre inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores da recaptação da noradrenalina e serotonina com tamoxifeno

Algumas medicações da classe dos ISRS/IRNSs podem interferir no processo de degradação do tamoxifeno em seu metabolito ativo, 4-hidroxi-N-desmetil tamoxifeno (endoxifeno), por meio da inibição da enzima 2D6 (CYP2D6) do citocromo P450.

Dados de pesquisa *in vitro* indicam que a fluoxetina e a paroxetina são potentes inibidores da enzima CYP2D6, enquanto a desvenlafaxina, a venlafaxina, a sertralina e o citalopram podem ter efeitos fracos (ou até não ter efeito). Apesar de as implicações clínicas dessa interação serem incertas, recomenda-se evitar o uso das medicações que têm o potente efeito de inibição em pacientes usuárias de tamoxifeno. Uma vez que o citalopram

e a venlafaxina apresentam baixo, ou nenhum, impacto na concentração de endoxifeno, ficam como alternativas para essas pacientes¹⁶ (D).

Gabapentina

A gabapentina é um ácido gama-aminobutírico atualmente usado no tratamento da epilepsia e da dor crônica em vários países. Existem poucos estudos comparando a eficácia da gabapentina nas ondas de calor com a dos ISRS/IRSN, mas as evidências sugerem que a gabapentina pode ser tão eficaz quanto, embora estudos comparando as duas classes ainda não tenham sido realizados. A gabapentina (900 mg/dia) se mostrou eficaz em reduzir as ondas de calor em pacientes com câncer de mama apresentando menopausa química e/ou cirúrgica. Em mulheres com câncer de mama (a maioria em uso de tamoxifeno), a gabapentina mostrou ação rápida e eficiência contra os fogachos (49 contra 21% do placebo). Além disso, a gabapentina mostrou menos efeitos colaterais (principalmente em relação à disfunção sexual), ausência da síndrome de descontinuação e de interações medicamentosas com o tamoxifeno e melhor tolerabilidade em comparação com os ISRS/IRSN²⁴ (A).

Clonidina

A clonidina é um agonista α -adrenérgico de ação central utilizado para o tratamento de hipertensão arterial, que reduz a reatividade vascular. Várias posologias e vias de administração (via oral e transdérmica) têm sido estudadas, e a clonidina mostra eficácia baixa a moderada no manejo dos sintomas vasomotores. Em um estudo prospectivo, 194 pacientes com

câncer de mama, usuárias de tamoxifeno, foram randomizadas para receber 0,1 mg/dia de clonidina por via oral ou placebo por 8 semanas. As pacientes que receberam clonidina apresentaram redução na frequência e intensidade dos fogachos e melhora da qualidade de vida comparado ao grupo que recebeu placebo. Os efeitos adversos são bastante comuns com uso da clonidina, principalmente boca seca, insônia e sonolência, o que leva à descontinuação do tratamento por boa parte das pacientes²⁵ (A).

Conclusão

A sobrevida das mulheres tratadas por câncer de mama tem aumentado significativamente, ao longo das últimas décadas, pelo diagnóstico precoce e melhora do tratamento adjuvante. Além de eficácia e segurança de um tratamento, a qualidade de vida da paciente tem sido motivo de pesquisa na atualidade. Dessa forma, sintomas comuns em mulheres na pós-menopausa, e que se exacerbam em mulheres tratadas por câncer de mama, são relevantes por interferirem na vida da paciente e também por poderem se associar a abandono de tratamento e consequente piora de sobrevida.

A avaliação da causa para os sintomas da menopausa, sua gravidade e o impacto na qualidade de vida, além do desejo da paciente, são determinantes na escolha do tratamento. Independentemente do tipo de tratamento indicado, as modificações de estilo de vida podem ser apropriadas e eficazes para mulheres com sintomas leves ou moderados. Por outro lado, as terapias hormonais sistêmicas devem ser evitadas após o tratamento do câncer de mama.

Leituras suplementares

- Mann E, Smith M, Hellier J, Hunter MS. A randomised controlled trial of a cognitive behavioural intervention for women who have menopausal symptoms following breast cancer treatment: Trial protocol. *BMC Cancer*. 2011;11:44.
- Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006;17(4):584-7.
- Pompei LM, Fernandes CE, Melo NR. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática. *Feminina*. 2010;38(7):359-65.
- Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist*. 2011;16(4):424-31.
- Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA, vanHaelst-Pisani C, Hammer AM, Rowland KM Jr, et al. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):969-73.
- Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(13):1054-64.
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;88(2):222-8.
- Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric*. 2006;9(1):49-58.
- Elkins GR, Fisher WL, Johnson AK. Hypnosis for hot flashes among postmenopausal women study: a study protocol of an ongoing randomized clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:92.
- Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, Cha SS, Zais T, Wahner-Roedler DL, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause*. 2006;14(1):45-52.
- Elkins G, Marcus J, Stearns V, Hasan Rajab M. Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2007;16(5):487-92.
- Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2009;17(10):1301-9.
- Cellani MFS, Barra JS, Barra AA. Climatério: câncer de mama. In: Camargos AF, Pereira FAN, Cruzeiro IKDC, Machado RB. Anticoncepção, endocrinologia e infertilidade. Soluções para as questões da ciclicidade feminina. Belo Horizonte: Coopmed; 2011. p. 595-601.
- Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(12):869-79.

15. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46.
16. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S; Study 315 Investigators. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):77-87.
17. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1578-83.
18. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005;12(1):18-26.
19. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6919-30.
20. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J.* 2006;12(2):114-22.
21. Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P, Ponzone R, Marenco D, Peano E, et al. Mirtazapine for the treatment of hot flushes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J.* 2007;13(5):490-5.
22. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):161-6.
23. Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, Atherton P, Barton DL, Shanafelt TD, et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med.* 2005;8:924-30.
24. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9488):818-24.
25. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Oncology Program study. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):788-93.

AGENDA

2014

NOVEMBRO

20 a 22 de Novembro de 2014

28º Congresso Nordestino de Obstetrícia e Ginecologia e IX Congresso Sergipano de Ginecologia e Obstetrícia
Local: Prodigy Beach Resort & Conventions Aracaju – Aracaju (SE)
E-mail: sogise@sogise.com.br
Informações: www.sogise.com.br/congresso/

2015

ABRIL

23 a 25 de Abril de 2015

XIII Congresso Paranaense de Ginecologia e Obstetrícia
Local: Curitiba (PR)
Informações: sogipa2002@terra.com.br ou (41) 3232-2535

MAIO

27 a 29 de maio de 2015

CESGO – Congresso Espírito Santense de Ginecologia e Obstetrícia
Local: Vitória Grand Hall – Vitória (ES)
Informações: www.sogoes.com.br

JUNHO

25 a 27 de Junho de 2015

VII Congresso Catarinense de Obstetrícia e Ginecologia II Congresso Catarinense de Perinatologia
Local: Expoville – Joinville (SC)

OUTUBRO

04 a 09 de Outubro de 2015

XXI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics
Local: Vancouver, Canada
Informações: www.figo2015.org

NOVEMBRO

12 a 15 de Novembro de 2015

56º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia
Local: Centro de Convenções Ulisses Guimarães – Brasília (DF)
Informações: <http://www.febrasgo.org.br/56cbgo/>

23 a 25 de abril de 2015

XIII Congresso Paranaense de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Curitiba (PR)

Informações e inscrições: (41) 3232-2535

sogipa2002@terra.com.br

23 a 25 de outubro de 2014

***XX Congresso Baiano
de Obstetrícia e
Ginecologia***

Local: Hotel Pestana – Bahia (BA)

Realização: SOGIBA

Informações: www.abmeventos.org.br/evento/xx-congresso-baiano-de-ginecologia-e-obstetricia/index.html

STAMOS EM PLENO MAR

12 a 15 de novembro de 2015

56º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

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

Realização: SGOB

Informações: www.febrasgo.org.br/56cbgo/



