

Femina

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Maio/Junho 2014 | Vol 42 | nº 3

Escreva uma revisão
sistemizada 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

Olimpio 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



Revista da Federação
Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia

Corpo editorial

Editor Científico
Renato Augusto Moreira de Sá

Editor Científico de Honra
Jean Claude Nahoum

Editores Associados (Ginecologia)
Aroldo Fernando Camargos
Cláudia Navarro Carvalho D. Lemos

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Karen Panisset
Vera Lúcia Mota da Fonseca

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)
Fabrício Costa (Austrália)
Gian Carlo Di Renzo (Itália)
Laudelino Marques Lopes (Canadá)
Kypros Nicolaides (Inglaterra)
Mario Palermo (Argentina)
Masami Yamamoto (Chile)
Miguel Routi (Paraguai)
Rafael Cortes-Charry (Venezuela)

Conselho editorial

Anderson Tadeu Berezowski (SP)
Alberto Carlos Moreno Zaconeta (DF)
Alex Sandro Rolland de Souza (PE)
Almir Antonio Urbanetz (PR)
Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva (SP)
Angela Maggio da Fonseca (SP)
Anna Maria Bertini (SP)
Antonio Carlos Vieira Lopes (BA)
Antonio Chambó Filho (ES)
Aurélio Antônio Ribeiro da Costa (PE)
Bruno Ramalho de Carvalho (DF)
Carlos Alberto Petta (SP)
Carlos Augusto Faria (RJ)
César Eduardo Fernandes (SP)
Coridon Franco da Costa (ES)
Cristiane Alves de Oliveira (RJ)
David Barreira Gomes Sobrinho (DF)
Denise Leite Maia Monteiro (RJ)
Denise Araújo Lapa Pedreira (SP)
Edmund Chada Baracat (SP)
Eduardo de Souza (SP)
Eduardo Leme Alves da Motta (SP)
Edson Nunes de Moraes (RS)
Ernesto Antonio Figueiró Filho (MS)
Evaldo Trajano (DF)
Fernanda Campos da Silva (RJ)
Fernanda Polissen (MG)
Fernando Monteiro de Freitas (RS)
Fernando Maia Peixoto Filho (RJ)
Fernando Marcos dos Reis (MG)
Frederico José Amedeé Péret (MG)

Frederico José Silva Corrêa (DF)
Garibaldi Morteza Junior (MG)
Geraldo Duarte (SP)
Gustavo Py Gomes da Silveira (RS)
Hélio de Lima Ferreira F. Costa (PE)
Henrique Moraes Salvador Silva (MG)
Hugo Miyahira (RJ)
Ione Rodrigues Brum (AM)
Ione Cristina Barbosa (BA)
Jorge de Rezende Filho (RJ)
José Eleutério Júnior (CE)
José Geraldo Lopes Ramos (RS)
José Mendes Aldrighi (SP)
José Mauro Madi (RS)
Julio Cesar Rosa e Silva (SP)
Laudelino de Oliveira Ramos (SP)
Lourivaldo Rodrigues de Souza (AM)
Lucas Vianna Machado (MG)
Luciano de Melo Pompei (SP)
Luciano Marcondes Machado Nardozza (SP)
Luiz Camano (SP)
Luiz Gustavo Oliveira Brito (SP)
Luiz Henrique Gebrim (SP)
Manoel João Batista Castello Girão (SP)
Marcelino Espírito Hofmeister Poli (RS)
Marcelo Burlá (RJ)
Marcelo Zugaib (SP)
Marco Aurélio Albernaz (GO)
Marco Aurélio Pinho de Oliveira (RJ)
Marcos Felipe Silva de Sá (SP)
Maria Bethânia C. Chein (MA)

Maria do Carmo Borges de Souza (RJ)
Marilza Vieira Cunha Rudge (SP)
Mário Dias Corrêa (MG)
Mario Silva Approbato (GO)
Mario Vicente Giordano (RJ)
Mary Ângela Parpinelli (SP)
Mauri José Piazza (PR)
Maurício Simões Abrão (SP)
Melania Ramos Amorim (PB)
Olimpio Barbosa de Moraes Filho (PE)
Olivia Lucia Nunes Costa (BA)
Renato de Souza Bravo (RJ)
Paulo Roberto Dutra Leão (MT)
Ricardo de Carvalho Cavalli (SP)
Roberto Eduardo Bittar (SP)
Roberto Noya Galuzzo (SC)
Rosa Maria Neme - (SP)
Rossana Pulcineli Vieira Francisco (SP)
Roseli Mieke Yamamoto Nomura (SP)
Rosiane Mattar (SP)
Sabas Carlos Vieira (PI)
Sergio Flávio Munhoz de Camargo (RS)
Silvana Maria Quintana (SP)
Soubhi Kahhale (SP)
Suzana Maria Pires do Rio (MG)
Tadeu Coutinho (MG)
Vicente Renato Bagnoli (SP)
Wellington de Paula Martins (SP)
Zuleide Aparecida Félix Cabral (MT)
Walquiria Quida Salles Pereira Primo (DF)

PRODUÇÃO EDITORIAL

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



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 endosso aos produtos ou matérias veiculadas, apesar de que FEMINA espera que os mesmos estejam de acordo com os padrões médicos e éticos.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

FEMINA é uma publicação bimensal da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). As novas normas para publicação da FEMINA, terão por objetivo publicar artigos que contribuam para o conhecimento médico na área de Ginecologia e Obstetrícia. A FEMINA é atualmente produzida em seis edições por ano, além de contar com a versão on-line de livre acesso na internet aos seus associados. A revista será impressa e publicada na língua original em que o artigo for submetido (serão aceitos manuscritos em português, inglês ou espanhol) e, para tanto, está constituído um corpo de Editores Internacionais.

A FEMINA aceitará para publicação artigos nas seguintes SEÇÕES:

1. Artigos Originais

- a. Revisões Sistemáticas – tais revisões são sistemáticas na abordagem e usam métodos explícitos e rigorosos para identificar textos, fazer apreciação crítica e sintetizar estudos relevantes. Exigem planejamento prévio e documentação por meio de protocolo. Entre as principais características da revisão sistemática, estão: fontes de busca abrangentes, seleção dos estudos primários sob critérios aplicados uniformemente e avaliação criteriosa da amostra.
 - i. Revisão Sistemática Qualitativa – quando a integração de estudos primários é sintetizada, mas não combinada estatisticamente.
 - ii. Meta-análises – quando existe análise estatística dos resultados obtidos a partir de revisões sistemáticas.
- b. Pesquisa Qualitativa
- c. Metassíntese Qualitativa – o tratamento de resultados qualitativos obtidos em uma Revisão Sistemática pode ser apresentado na forma narrativa, quantitativa de estatística de achados qualitativos (metassumarização), ou por meio da interpretação dos resultados (metassíntese).
- 2. Artigos de Atualização / Revisão.
- 3. Cartas.
- 4. Opinião.
- 5. Diretrizes das Comissões Especializadas.
- 6. Discussão de Caso Clínico.
- 7. Imagem em Ginecologia e Obstetrícia.

A FEMINA tem uma política de publicação de Suplementos às edições da revista. O Suplemento é definido como uma publicação fora do corpo principal da Revista, com

capa e patrocínio independentes, geralmente dentro de um tema específico. Os Suplementos devem obter financiamento específico e têm por objetivo novos desenvolvimentos tecnológicos, educação médica, troca de informação sobre pesquisa, cooperação entre entidades acadêmicas e empresariais e sumário de relevantes avanços de pesquisa médica. Os Suplementos serão disponíveis por acesso eletrônico (internet) e, dependendo de seu conteúdo e da aprovação do Conselho Editorial da FEMINA, poderão ser disponibilizados também no formato impresso. O Suplemento da FEMINA pode ser incluído nas seguintes categorias de contribuições científicas:

1. Anais ou resumos de trabalhos aprovados em Congressos Científicos da FEBRASGO ou das Sociedades Federadas.
2. Mesas Redondas, Seminários ou Fóruns Científicos sobre algum tema específico de Ginecologia e Obstetrícia.
3. Artigos de revisão que tratam de questões ou tópicos relacionados a Ginecologia e Obstetrícia.

A publicação de um Suplemento terá duas etapas: aprovação pelo Conselho Editorial da FEMINA e produção e publicação dos textos. As duas etapas incluem financiamentos e acordos entre as organizações envolvidas: FEMINA, FEBRASGO ou empresas/entidades financiadoras. Serão consideradas condições indispensáveis para elaboração do Suplemento da FEMINA:

1. As fontes de financiamento deverão ser claramente citadas e colocadas em lugar de destaque no suplemento.
2. Nos suplementos, a publicidade deve obedecer às mesmas diretrizes que aquelas do restante da revista.
3. Os suplementos não poderão publicar reedições de resultados de pesquisa.

Informações gerais

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.

Como submeter artigos

Os artigos e correspondências deverão ser enviados somente via internet pelo seguinte endereço eletrônico: femina@febrasgo.org.br.

Os artigos poderão ser escritos em português, espanhol ou na língua inglesa. Cada artigo, acompanhado de correspondência ao editor, deverá conter título, nome completo do(s) autor(es), instituição na qual o trabalho foi realizado e SEÇÃO da Revista à qual se destina.

O conteúdo do material enviado para publicação na FEMINA não pode estar em processo de avaliação, já ter sido publicado, nem ser submetido posteriormente para publicação em outros periódicos. Todos os artigos enviados são revisados por membros do Conselho Editorial.

O Conselho Editorial recomenda que as palavras-chaves do artigo proposto sejam buscadas no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>).

O que acontece depois que o artigo foi submetido

Em virtude do grande número de artigos enviados, o Conselho Editorial adotou critérios de seleção para o processo de revisão por pares. A exemplo do que acontece com outros periódicos, a maior parte dos artigos submetidos não passa para a fase detalhada de avaliação que é a revisão por pares. Os critérios que o Conselho Editorial adotou para essa seleção inicial incluem o perfil editorial da revista e de seus leitores, área de interesse do tema principal do trabalho, título e resumo adequados, redação bem elaborada, metodologia bem definida e correta, resultados apresentados de maneira clara e conclusões baseadas nos dados. Esse procedimento tem por objetivo reduzir o tempo de resposta e não prejudicar os autores. A resposta detalhada, elaborada pelos revisores, só ocorre quando o artigo passa dessa primeira fase.

No caso de rejeição, a decisão sobre a primeira fase de avaliação será comunicada aos autores em média duas a três semanas depois do início do processo (que começa logo após a aprovação do formato pelo revisor de forma). O resultado da revisão por pares contendo a aceitação ou a rejeição do artigo para publicação ocorrerá no menor prazo possível.

Embora existam rigorosos limites de tempo para a revisão por pares, a maioria dos periódicos científicos conta com o notável esforço e a colaboração da comunidade científica que, por ter muitas outras atribuições, nem sempre consegue cumprir os prazos. Ao receber o parecer dos revisores, os autores deverão encaminhar, em comunicado à parte, todos os pontos alterados do artigo que foram solicitados pelos revisores. Além disso, o texto contendo

as alterações solicitadas pelos revisores deverá ser reencaminhado à FEMINA na cor vermelha, devendo ser mantido e sublinhado o texto anterior.

A ordem de publicação dos artigos será cronológica, podendo, no entanto, haver exceções definidas pelo Conselho Editorial. Os trabalhos aceitos para publicação serão enviados aos autores e deverão ser revisados e devolvidos no prazo de dois dias. Após a aprovação final pelos autores NÃO será possível modificar o texto.

Corpo editorial

O Corpo Editorial da FEMINA é composto pelo Editor Científico, Editores Associados (Ginecologia e Obstetrícia), Editores Internacionais e Conselho Editorial. O Conselho Editorial será responsável pela revisão e aceitação ou não dos artigos enviados à revista para publicação.

Estilo e preparação de originais

O original deve ser digitado em papel A4 em corpo 12, no máximo em 20 laudas de 30 linhas cada, espaço 1,5 linha, com margem de 3cm de cada lado, no topo e no pé de cada página. Todas as páginas, excluída a do título, devem ser numeradas. 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 da língua de origem do manuscrito.

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

Página título

Deverá conter:

- O título do trabalho, também na versão em inglês, deverá ser conciso e não exceder 75 caracteres ou uma linha.
- Nome, sobrenome do autor e instituição a qual pertence o autor.
- Nome e endereço da instituição onde o trabalho foi realizado.
- Carta de apresentação, contendo assinatura de todos os autores, responsabilizando-se pelo conteúdo do trabalho, porém apenas um deve ser indicado como responsável pela troca de correspondência. Deve conter telefone, fax, e-mail e endereço para contato.
- Aspectos éticos: carta dos autores revelando eventuais conflitos de interesse (profissionais, financeiros e benefícios diretos ou indiretos) que possam influenciar ou ter influenciado os

resultados da pesquisa ou o conteúdo do trabalho. Na carta deve constar ainda, quando cabível, a data da aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição à qual estão vinculados os autores.

Notas de rodapé

Apenas quando estritamente necessárias; devem ser assinaladas no texto e apresentadas em folha separada após a do resumo, com o subtítulo “Nota de rodapé”.

Agradecimentos

Apenas a quem colabore de modo significativo na realização do trabalho. Deve vir antes das referências bibliográficas.

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>).

Resumo/Abstract

O resumo, com no máximo 250 palavras, o texto deve ser corrido (sem parágrafo) e sem títulos ou subtítulos das partes deverá conter objetivo. Após o resumo deverão ser indicados, no máximo, seis Unitermos (recomenda-se o vocabulário controlado do DeCS – Descritores em Ciências da Saúde, publicação da BIREME – Centro Latino Americano e

do Caribe de Informação em Ciências da Saúde). O Abstract visa permitir a perfeita compreensão do artigo. Apresentar em folha separada e seguir o mesmo modelo do resumo. Deve ser seguido de keywords.

Artigos escritos em português devem conter, na segunda página, dois resumos: um em português e outro em inglês (Abstract). Artigos escritos em espanhol devem apresentar resumos em inglês (Abstract) e português. Os escritos em inglês devem conter resumo também em português.

Referências bibliográficas

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/bccsm/vancouver.html>

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

Abood 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>>

Citações bibliográficas

As citações bibliográficas no texto devem ser numeradas com algarismos arábicos sobrescritos, na ordem em que aparecem no texto.

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 arábicos, 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.

Referências de “resultados não publicados” e “comunicação pessoal” devem aparecer, entre parênteses, seguindo o(s) nome(s) individual (is) no texto. Exemplo: Oliveira AC, Silva PA e Garden LC (resultados não publicados). O autor deve obter permissão para usar “comunicação pessoal”.

Abreviações/nomenclatura

O uso de abreviações deve ser mínimo. Quando expressões extensas precisam ser repetidas, recomenda-se que suas iniciais maiúsculas as substituam após a primeira menção. Esta deve ser seguida das iniciais entre parênteses. Todas as abreviações em tabelas e figuras devem ser definidas nas respectivas legendas. Apenas o nome genérico do medicamento utilizado deve ser citado no trabalho.

ÍNDICE

FEMINA | Maio/Junho 2014 | vol 42 | nº 3

Editorial

- 119** **Síndrome da transfusão feto-fetal: um diagnóstico negligenciado**
Renato Augusto Moreira de Sá

Revisão

- 121** **Neovaginoplastias: uma revisão dos diversos métodos de tratamento**
Mauri José Piazza
- 129** **Citopatogenicidade de *Trichomonas vaginalis*: uma via de sinalização carboidrato-dependente**
Patrícia Abreu Pinheiro de Lemos, Lídia Andreu Guillo, Marco Tulio Antonio García-Zapata
- 135** **Obesidade materna e suas consequências na gestação e no parto: uma revisão sistemática**
Jean Carl Silva, Augusto Radünz do Amaral, Bruna da Silva Ferreira, Izabela Karoline Michels Willeman, Mariana Ribeiro e Silva, Willian Barbosa Salles
- 141** **Conceitos atuais sobre avaliação da maturidade pulmonar fetal**
Mário Dias Correa Junior, Lysia Muller Couri, Josana Laignier Soares
- 149** **A regeneração do colo uterino após tratamentos excisionais das neoplasias intraepiteliais cervicais: repercussões futuras**
Cibele Feroldi Maffini, Rita Maira Zanine
- 153** **Impacto da ingestão dietética e do estresse oxidativo em pacientes com doença trofoblástica gestacional**
Leda Ferraz, Marcelo Burlá, Patrícia de Fátima Lopes, Antônio Braga

II Agenda

Síndrome da transfusão feto-fetal: um diagnóstico negligenciado

Renato Augusto Moreira de Sá¹

No mês de junho de 2014, foi publicado (*online*) na revista *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* um estudo retrospectivo sobre a identificação da corionicidade e o diagnóstico da síndrome da transfusão feto-fetal (STFF) em pacientes tratadas com ablação a laser das anastomoses da placental por fetoscopia no Hospital Mount Sinai, em Toronto¹.

A STFF é uma complicação grave que afeta cerca de 15% dos gêmeos monócórionicos e caracteriza-se pela discordância do volume do líquido amniótico (sequência polidrâmnio-oligoidrâmnio) como resultado do desequilíbrio do fluxo sanguíneo intergemelar através das anastomoses vasculares placentárias. O diagnóstico baseia-se, em primeiro lugar, na determinação da corionicidade, habitualmente entre 11 e 14 semanas de gestação e, posteriormente, na demonstração de polidrâmnio (decorrente da poliúria) em um gêmeo receptor e de oligoidrâmnio (decorrente da oligúria) no outro feto — o doador². Se o diagnóstico não for estabelecido e/ou nenhum tratamento for oferecido, a mortalidade perinatal da STFF é superior a 90%, com um alto risco de comprometimento neurológico nos sobreviventes e complicações maternas graves, incluindo a *mirror syndrome*. O tratamento pela ablação a laser por fetoscopia das anastomoses placentárias proporciona uma sobrevida de 60 a 70% de ambos os gêmeos e de 80 a 90% de pelo menos um deles³. Assim, o correto diagnóstico e o encaminhamento a um centro de referência para o tratamento adequado têm importantes consequências.

Se considerarmos a realidade canadense, exposta nesse trabalho de revisão, e extrapolarmos para os números brasileiros, as conclusões são assustadoras. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o número de nascimentos em 2012 no Brasil foi de 2.800.000⁴. Esse instituto considera que existe uma perda de registro de 6,5% (cerca de 187.000); portanto, consideraremos para essa análise um número aproximado de 3.000.000 de nascimentos por ano no Brasil. A taxa de gestações monócórionicas é de 1/130 nascidos vivos e a prevalência da STFF, de 15%; assim, chegamos a uma estimativa de 1.800 casos por ano dessa síndrome. Baud et al.¹ relatam que, no Canadá, só foram referenciados 40% dos casos aos centros de tratamento. Considerando-se que a taxa fosse a mesma no Brasil, o que sabemos que não é, chegaríamos a 1.080 casos/ano os quais não são encaminhados para o tratamento. Esse grupo de “não referenciados” estaria submetido a taxas, anteriormente citadas, de 90% de mortalidade, ou seja, aproximadamente 1.000 mortes, simplesmente pelo fato de não terem sido adequadamente encaminhados.

¹Professor Associado de Obstetrícia do Departamento Materno-Infantil da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.
Endereço para correspondência: Renato Augusto Moreira de Sá – Avenida Marques de Paraná, 303, Departamento Materno Infantil, 3º andar – Centro – CEP: 24030-211 – Niterói (RJ), Brasil – E-mail: renatosa.uff@gmail.com

Do grupo que nessa análise hipotética teria sido encaminhado para centros de referência, 33% apresentariam falhas no diagnóstico da STFF ou da corionicidade. Em outras palavras, do total de 1.800 casos, apenas 536 seriam adequadamente tratados por ano. O mais grave disso tudo é que, em números extraoficiais, apenas 10 a 15% desse total chegam aos centros de tratamento no Brasil.

No estudo citado, o grupo de pacientes em que ocorreu falha do diagnóstico (da corionicidade ou da STFF) apresentou maior prevalência de parto prematuro, mortalidade fetal e neonatal, maior gravidade da doença (estágios de Quintero mais avançado) e tratamento mais tardio. Além disso, os autores reportam ainda maior taxa de complicação materna e de internação em Unidades de Terapia Intensiva.

Esses números, além de serem imprecisos e pelas imperfeições de um estudo retrospectivo no qual se basearam, nos fazem refletir sobre a importância desse problema no contexto nacional. Somos forçados a concordar com os autores que reforçam a necessidade de documentar com precisão a corionicidade em todas as gestações múltiplas e de considerar as potenciais complicações dos monocoriônicos, especificamente STFF, sequência anemia-policitemia (TAPS) e restrição de crescimento discordante. Todos os profissionais de saúde que cuidam de gestações múltiplas devem se esforçar para garantir que a corionicidade seja diagnosticada corretamente, de preferência em 11 a 14 semanas, e que os exames ultrassonográficos quinzenais sejam assegurados com a finalidade de se detectar a sequência polidrâmnia-oligoidrâmnia, característica da STFF. Os ultrassonografistas e pré-natalistas que atendem às gestações gemelares devem estar cientes dos critérios de diagnóstico da STFF e encaminhar as pacientes a um centro de referência quando da suspeita dessa síndrome.

Leituras suplementares

1. Baud D, Windrim R, Van Mieghem T, Keunen J, Seaward G, Ryan G. Twin-twin transfusion syndrome: a frequently missed diagnosis with important consequences. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014;40:205-9.
2. Van Mieghem T, Baud D, Devlieger R, Lewi L, Ryan G, De Catte L, et al. Minimally invasive fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(5):711-25.
3. Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(5):393.e1-6.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Estatísticas do Registro Civil 2012 [cited 2014 Nov 11]. Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/registrocivil/2012/default_pdf_vivos.shtm>

Neovaginoplastias: uma revisão dos diversos métodos de tratamento

Neovaginoplasty: a review of different treatment methods

Mauri José Piazza¹

Palavras-chave

Anormalidades congênicas
Anormalidades urogenitais
Vagina
Pessoas transgênero

Keywords

Congenital abnormalities
Urogenital abnormalities
Vagina
Transgendered persons

Resumo

O propósito desta revisão foi analisar os diferentes métodos de neovaginoplastias que vêm sendo executados com o intuito de criar ou ampliar uma neovagina sem excessiva morbidade, a qual seja funcionalmente ativa e traga satisfação com relação a seu aspecto e sua função, promovendo o bem-estar. São descritas todas as possíveis causas de ausência da vagina, sejam elas anomalias congênicas ou mesmo adquiridas. Em vista disso, há uma grande diversidade de métodos terapêuticos propostos, o que indica que o resultado ideal ainda está para ser obtido.

Abstract

The purpose of this review was to analyze different neovaginoplasty procedures that have been performed to create or enlarge a new vagina without excessive morbidity, which is functionally and aesthetically pleasing, leading to wellbeing. In this issue are described different possible etiologies of vaginal absence, like congenital abnormalities or acquired ones. In this regard, therapeutic methods vary widely, which indicates that ideal results have yet to be obtained.

¹Professor Titular de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Mauri José Piazza – Rua Padre Agostinho, 1923/701 – CEP: 80710-000 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: mpiazza@onda.com.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A construção ou reconstrução de uma vagina em pacientes femininas poderá ser indicada em uma grande diversidade de situações. A indicação mais frequente, no entanto, deve-se à agenesia útero-vaginal, entidade já caracterizada como síndrome de Rokitsansky-Kuster-Hauser¹⁻⁶ (C). Essa entidade, cuja ocorrência é de aproximadamente 1 a cada 4.500 a 5.000 mulheres, é a causa que exige, na maioria das vezes, a mais frequente atuação para a ampliação e/ou construção de uma neovagina^{1,3} (C).

Como apresentado nos Quadros 1 e 2, existem diversas outras entidades que poderão também condicionar uma ausência total ou parcial da vagina, entre as quais estão traumas, como quedas a cavaleiro, infecções ou mesmo tratamentos oncológicos cirúrgicos ou radioterápicos.

Outra eventualidade que também atualmente tem propiciado inúmeras publicações é a necessidade do conhecimento sobre a realização das cirurgias de neovaginoplastia em pacientes com “disforias de gênero”, quando se torna necessária a correção cirúrgica para mudança de sexo de pacientes do sexo masculino para o feminino² (C).

O propósito desta revisão foi analisar os diferentes métodos de neovaginoplastias que vêm sendo executados com o intuito de criar ou ampliar uma neovagina sem excessiva morbidade, a qual seja funcionalmente ativa e traga satisfação com relação a seu aspecto e sua função, promovendo o bem-estar do paciente.

Metodologia

Foram pesquisados e analisados trabalhos anteriormente publicados e existentes nos bancos de dados, e preferencialmente

utilizados trabalhos publicados na língua inglesa contendo evidências de melhor qualidade e com graus de recomendação e força de evidência do melhor nível. Assim, na MEDLINE/PubMed, no período de 1946 a 2013, encontramos 2.458 trabalhos referentes a malformações/agenesia útero-vaginal e 36 trabalhos, entre 1966 e 2012, sobre neovaginoplastias.

Para a determinação dos níveis de evidências e graus de recomendação, usamos os critérios da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), seguindo as recomendações da Associação Médica Brasileira (Grupos A-B-C-D).

Aspectos relevantes no tratamento

Diversos trabalhos na literatura médica referem uma ampla gama de métodos terapêuticos na agenesia de vagina e/ou útero, total ou parcial, podendo ser clínicos ou cirúrgicos.

Conforme citação de Whitacre e Alden⁷ (C), a primeira tentativa para a criação de uma neovagina teria sido realizada por Dupuytren em 1827.

No entanto e apesar das diversas técnicas existentes, não há consenso que nos permita afirmar que uma técnica seja superior a outra nos seus resultados, sejam anatômicos ou mesmo com relação ao aspecto funcional e emocional.

A técnica de dilatação progressiva introduzida em 1938 por Frank³ (C) consiste na execução de manobras compressivas e dilatadoras sobre o introito vaginal, as quais progressivamente permitirão a distensão e a criação de uma neocavidade vaginal.

Os tubos dilatadores rígidos devem progressivamente ser aumentados em tamanho e calibre, e usualmente em algumas semanas consegue-se obter uma vagina de profundidade

Quadro 1 - Causas de ausência de vagina

Anomalias congênitas	Anomalias adquiridas
Completas	Infeciosas em razão de escarlatina, difteria e varíola
Síndrome de Rokitsansky-Kuster-Hauser	Pós-queimaduras ou uso de substâncias químicas (ácido acético)
Síndrome de Morris ou dos Testículos Feminizantes	Pós-radioterapia
Parciais	Pós-cirurgias por prolapsos genitais ou cirurgias oncológicas
Agenesia do 1/3 superior	Traumas por quedas a cavaleiro, corpos estranhos intravaginais
Agenesia do 1/3 inferior	Pós-traumas obstétricos
Septos transversos	—

Extraído de Evans¹ (D) e Silveira et al.² (C).

Quadro 2 - Neovaginoplastias: diversas técnicas usadas para sua confecção

Métodos não cirúrgicos	Métodos cirúrgicos
Dilatações progressivas “método de Frank” ³ (C)	Segmentos de intestino, cólon e/ou reto
	Retalhos de mucosa bucal e/ou dos pequenos lábios
	Peritônio pélvico
	Pele, membrana amniótica e/ou de celulose oxidizada

suficiente para que a paciente possa ser liberada a seguir para a atividade sexual.

O momento certo para o início das manobras dilatadoras, já que este é eletivo, deverá ser planejado quando a paciente estiver emocionalmente bem equilibrada e expressar o desejo para sua correção.

Ingram⁸ (C), em 1981, desenvolveu uma modificação nesse método, fazendo a instalação do molde rijo dilatador situado em cima do assento de uma bicicleta, o qual também progressivamente era trocado e ampliado até que se conseguisse um resultado satisfatório. O que observamos e recomendamos para o emprego desse método é que se evidencie no exame ginecológico das pacientes submetidas a ele a existência de um introito vaginal de 3 a 4 cm que permita o emprego do molde vaginal dilatador sem queixas de excessivas dores.

Edmonds et al.⁹ (B), entre 1998 e 2010, analisaram 360 pacientes com agenesia útero-vaginal, das quais 245, de início, não haviam sido submetidas a nenhum método terapêutico. Apresentavam uma idade média de 18,6 anos e foram orientadas ao emprego de manobras vaginais dilatadoras até que obtivessem uma neovagina de profundidade superior a 6 cm. Desse total, 232 pacientes obtiveram um resultado conveniente (94,9%), com boa profundidade vaginal, e somente 13 pacientes não completaram o tratamento proposto.

O tempo de execução das manobras dilatadoras, que devem ser diárias, varia entre 30 minutos e 2 horas, e a liberação para atividade sexual e coito vaginal deverá ocorrer somente quando for observado que exista uma conveniente profundidade vaginal, superior a 6 a 8 cm.

As técnicas cirúrgicas são diversas e são indicadas quando as manobras dilatadoras revelam-se sem sucesso e/ou quando inexistia uma pequena concavidade no 1/3 inferior do introito vaginal que permita tais manobras. Um considerável número de técnicas cirúrgicas foi progressivamente criado, sendo a indicada aquela em que a equipe cirúrgica tenha mais experiência.

Segmentos de intestino pediculados foram usados inicialmente por Sneguireff¹⁰ (C) em 1892, que utilizou a parte distal do reto para a criação da neovagina, merecendo pelo seu ineditismo e pelo ponto de vista histórico a sua referência.

Outros autores, como Gersuny *apud* Shoemaker em 1897¹¹ (C) e Abbe em 1898¹² (C), propuseram o emprego de um segmento do sigmoide-reto, que era fixado entre a bexiga e o reto.

Em 1907, Baldwin¹³ (C) transplantou um segmento de íleo, cuja porção foi suturada ao períneo. Embora com essa técnica seja criada uma vagina de boa profundidade e amplitude, ocorre com frequência o desconforto pela excessiva umidade local em razão da secreção de muco e também a possibilidade

de sangramentos locais pelo trauma do coito e/ou mesmo dores periumbilicais. Poderá também suceder irritação no introito vulvar pela excessiva secreção mucoide ou mesmo prolapso da mucosa intestinal. Em decorrência desses inconvenientes, essa técnica tem sido abandonada.

Em 1972, Wilflingseder¹⁴ (C) reportou a criação de uma neovagina com um segmento de 15 a 30 cm de alça intestinal do jejuno, que ressecado é justaposto em seu novo sítio entre a bexiga e o reto. A desvantagem do método deve-se à necessidade de proceder-se à laparotomia e à ocorrência posterior de estenoses na neovagina.

Ravat et al.¹⁵ (C), em 2010, descreveram o emprego de segmento de cólon sigmoide na confecção de neovaginas em oito pacientes, com bom resultado em sete destas.

A neovaginoplastia usando peritônio pélvico do fundo de saco de Douglas foi reintroduzida em 1974 por Davydov e Zhvitiashvili¹⁶ (C), depois do trabalho original de Ott de 1898. Esse segmento de peritônio mobilizado era tracionado para a neocavidade vaginal formada e suturado no introito vaginal. Em trabalho publicado posteriormente, esse autor descreveu o emprego dessa técnica em mais de 200 pacientes com resultados satisfatórios¹⁷ (C).

O emprego de enxertia de pele que revestisse um molde de borracha foi proposto em 1898 por Abbe¹² (C) para ser introduzido no espaço vésico-retal dissecado. McIndoe e Banister em 1938¹⁸ (C) reintroduziram esse método, e diversos outros métodos e técnicas dele derivados foram progressivamente desenvolvidos.

O molde vaginal de borracha¹⁹ (C), acrílico ou esponja, recoberto por pele^{20,21} (C) e/ou membrana amniótica²²⁻²⁵ (C) ou celulose regenerada e oxidizada —Interceed-Absorbable Adhesion Barrier (Johnson & Johnson, Cincinnati, USA)²⁶⁻²⁸ (C,B,B) — deverá ser mantido no neossítio vaginal durante vários dias, até a incorporação desse enxerto. Esses neotecidos inseridos no espaço vésico-retal criado, como amnio ou Interceed, produzirão uma camada aderente e que propicie a epitelização dessa neovagina. Na sequência, torna-se necessária a manutenção de manobras vaginais dilatadoras por meio de várias sessões diárias, evitando-se, desse modo, o encurtamento e a estenose vaginal.

Outra técnica, como a vulvovaginoplastia, descrita por Williams²⁹ (C) em 1964, consistia na construção de um neocanal vaginal tubular utilizando a pele dos lábios maiores da vulva. No entanto, o posicionamento da vagina ficava situado mais anteriormente e a sua direção era diferente da normal. Sua conformação inicial foi vista como aspecto de uma “bolsa de canguru”, embora outros autores, como Capraro e Capraro³⁰ (C), referissem que em poucas semanas o eixo vaginal estaria situado dentro do normal. Lindert³¹ (C) em 1994 referiu o contrário.

Creatsas³² (B) descreveu discretas modificações à técnica de Williams e a empregou em 191 casos, havendo uma análise satisfatória em 189 pacientes (94,5%) com relação à qualidade da vida sexual.

A técnica de Vecchiatti, descrita por esse autor em 1965³³ (C), propiciou a ele posteriormente a descrição da sua experiência de 14 anos, quando analisou 307 casos³⁴ (B). Ele idealizou a justaposição de uma ogiva de acrílico, inserida no introito vaginal, a qual seria conectada a fios de tração acoplados a um sistema de tração situado no abdômen. O acesso inicialmente era feito por via laparotômica e, na sequência, por via laparoscópica. Fedele et al.³⁵ (C) empregaram essa técnica em 52 pacientes, com 100% de sucesso anatômico e 98,1% de bom resultado funcional. No grupo inicial de 14 pacientes, empregou-se o acesso por laparotomia, e nas demais 38 pacientes o acesso procedido foi por via laparoscópica. Em outro artigo, Fedele et al.³⁶ (B) analisaram os achados laparoscópicos em 106 pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico pela técnica de Vecchiatti e descreveram a existência de restos müllerianos remanescentes em 92 pacientes (86,8%), sendo restos bilaterais em 70 (76,6%); evidenciaram também que os ovários estavam extrapélvicos em 17 casos (16%). Nesse mesmo grupo, 32 casos apresentavam anomalias do aparelho urinário (30,2%), e nos casos de agenesia renal unilateral o rim único estava situado na pélvis em 16 das 18 pacientes. Também Fedele et al.³⁷ (C), analisando e comparando a longo prazo um grupo de 11 pacientes com agenesia útero-vaginal e portadoras de rim pélvico, empregaram em 4 pacientes a técnica cirúrgica à McIndoe-Banister e nas demais 7 usaram a técnica de Vecchiatti modificada por via laparoscópica. Ambos os grupos tiveram bons resultados cirúrgicos; a cirurgia de McIndoe teve uma duração média de 190 minutos, enquanto a técnica de Vecchiatti demorou em média 32 minutos para sua execução. No seguimento pós-operatório superior a 4 anos, das pacientes submetidas à técnica de Vecchiatti, 89% mostravam bom resultado anatômico e funcional, e as submetidas à técnica de McIndoe acompanhadas por mais de 14 anos apresentavam vaginas de profundidade superior a 8 cm e vida sexual normal e satisfatória.

Por sua vez, a neovaginoplastia a Wharton³⁸ (C) consistia somente na abertura do espaço vésico-retal, o qual preconizava que a reepitelização desse espaço deveria ocorrer espontaneamente e de fora para dentro, mas isso não sucedia e mudanças a essa técnica foram propostas. O método descrito por Sheares-George³⁹ (C) utilizou uma enxertia de pele do períneo ou um fragmento de mucosa do introito vaginal e tais tecidos foram inseridos no espaço anteriormente aberto. Schätz et al.⁴⁰ (C) utilizaram a técnica de Wharton-Sheares-George em

pacientes com agenesia útero-vaginal e a descreveram como uma técnica simples, segura e efetiva, com um período curto de internação hospitalar.

Atualmente, torna-se também necessária a criação de uma neovagina em pacientes com disforias de gênero/desordens de identidade de gênero e que requeiram a correção e mudança do sexo masculino para o feminino após análise psiquiátrica conveniente. Tais procedimentos direcionam-se para a criação de uma genitália o mais biologicamente semelhante à feminina possível. Por essa razão, várias técnicas cirúrgicas foram preconizadas com a utilização de enxertos de pele do pênis ou mesmo de pele de área não genital. No entanto, a técnica mais utilizada é a inversão pediculada da pele do pênis para a criação de uma neovagina, conforme Selvaggi et al.^{41,42} (C). Perovic et al.⁴³ (C), em 2000, descreveram uma técnica para a construção da neovagina em 2 partes, usando um pedículo de pele do pênis e um pedículo vascularizado da zona uretral, sendo ambos invertidos na neocavidade criada entre a bexiga e o reto. Um bom resultado cosmético e funcional foi obtido em 77 das 89 pacientes operadas. Goddard et al.⁴⁴ (B), num grupo de 233 pacientes, entre 1994 e 2004, que foram submetidas à penectomia, uretroplastia e labioplastia, com uma idade média de 41 anos, fizeram prolongado acompanhamento de 222 pacientes. A permanência hospitalar média foi de 10 dias, e em 82,2% dos casos a profundidade da neovagina construída foi adequada, com uma profundidade média de 13 cm.

Conclusões

Para a construção de uma neovagina, existem inúmeras técnicas propostas. A escolha de qual delas utilizar deve visar como finalidade primordial a execução daquela que ofereça a maior satisfação com relação a seu aspecto e função, e que naturalmente apresente melhores resultados e menores complicações. Assim, temos:

- A proposta do Comitê do *American College of Obstetricians and Gynecologists* de 2006⁴⁵ (A) preconiza que o momento exato para a criação não cirúrgica de uma neovagina é eletivo, mas que esta deverá ser bem planejada e executada quando a paciente for emocionalmente madura e expressar o desejo da sua correção. Na revisão de 2013⁴⁶ (A) quanto ao manejo das malformações müllerianas, esse Comitê refere que o aconselhamento psicológico a essas pacientes deverá ser bastante efetivo a fim de evitar os possíveis danos emocionais na ocasião da correção da(s) anomalia(s).
- A técnica dilatadora de Frank³ (C) ou a variante proposta por Ingram⁸ (C) poderá ser a proposta de “primeira linha” na tentativa

de ampliação vaginal pela sua menor morbidade. No entanto, as manobras dilatadoras vaginais deverão ser realizadas por um longo período de tempo (vários meses) e por, pelo menos, 30 a 120 minutos diariamente na sua fase inicial⁴⁶ (A). Trata-se de um método desconfortável e prolongado, e, pela nossa experiência, as pacientes submetidas a ele deverão apresentar um conveniente introito vaginal, que seja depressível e possa permitir adequado acesso do molde vaginal dilatador sem produzir excessivas dores.

- A(s) cirurgia(s) deverão ser a opção àquelas pacientes que não tiveram sucesso com as manobras dilatadoras ou àquelas pacientes que optarem pela cirurgia. Além disso, com uma adequada análise do ginecologista, poderá ser feita a opção pelo procedimento cirúrgico ou quando o introito vaginal for bastante rígido e não permitir manobras dilatadoras como tentativa inicial.
- As técnicas que utilizam segmentos de intestino, sejam intestino delgado, cólon sigmoide e/ou reto, ou mesmo o peritôneo pélvico, são técnicas de maior complexidade e exigem habitualmente a realização de laparotomia ou laparoscopia para a mobilização desses segmentos intestinais/peritôneo. Em vista disso, o pós-operatório é desconfortável e prolongado. Porções intestinais, sejam do íleo, ceco ou cólon, poderão ser usadas para a neovaginoplastia, mas, segundo Rajimwale et al.⁴⁷ (C), o cólon sigmoide deverá ser preferido, pois tem maior lubrificação, embora o muco produzido seja em menor quantidade do que o do íleo, menor risco de estenose e o segmento intestinal cresce simultaneamente com o desenvolver das pacientes. Parsons et al.⁴⁸ (C) relataram que em 28 pacientes operadas com essa técnica a presença de prolapse da mucosa intestinal foi em 14% destas; Tillem et al.⁴⁹ (C) também observaram a ocorrência de estenose na junção mucocutânea. Ademais, as síndromes de polipose intestinal ou quadros de colite foram infrequentes, tendo sido analisados por Toolenaar et al.⁵⁰ (C).
- Willemssen et al.⁵¹ (B) analisaram uma década do seguimento de pacientes com a cirurgia realizada pela técnica de Davydove encontraram bons resultados. Houve inconveniente quando a anastomose foi feita com o peritôneo tracionado até o introito vaginal e não bem dissecado, o qual pode gerar tração sob os genitais externos — pequenos lábios —, criando desconforto e quadro doloroso a essas pacientes.
- A execução da técnica de Williams²⁹ (C), descrita originalmente como uma “vulvovaginoplastia”, condicionaria a criação de uma “bolsa tipo canguru” nos genitais externos, com um eixo diverso do eixo da vagina normal. Posteriormente, com manobras dilatadoras ou pela atividade sexual, haveria progressivamente o estabelecimento do eixo vaginal normal. Observamos anteriormente em quatro pacientes nas quais executamos essa técnica que houve o desconforto

do crescimento de pelos na neovagina, o que foi motivo de queixas na atividade sexual.

- A técnica de Vecchietti, conforme analisamos, tem sido empregada por diversos autores³³⁻³⁷ (C,B,C,B,C), mas sua complexidade e execução parece-nos bastante grande e dificultosa pelos custos e por toda a aparelhagem de tração necessária.
- A técnica de McIndoe-Banister, um método relativamente mais simples, é a mais difundida mundialmente e contém diversas variantes técnicas, como o emprego de moldes rijos de madeira de balsa ou de borracha, de acrílico ou de esponja, os quais revestidos por pele, membrana amniótica ou membranas de celulose oxidizada tipo Interceed, permitem a confecção da neovagina¹⁹⁻²⁶ (C)^{27,28} (B). O essencial, no entanto, é que, após o período pós-operatório inicial à enxertia, exista a colaboração das pacientes com a execução de manobras vaginais dilatadoras diárias e em várias sessões. No período inicial após o enxerto e com a agregação deste, havendo sua incorporação, há uma retração dele e, por esse motivo, é essencial que sejam executadas as diversas sessões diárias de dilatação. Desse modo, a profundidade da neovagina será progressivamente ampliada, e a paciente poderá em um período relativamente curto ser liberada para a atividade sexual. Alessandrescu et al.⁵² (B) consideraram no seu grupo de estudo que o resultado é satisfatório quando exista boa elasticidade e a profundidade seja superior a 10 cm. Como há uma grande diversidade de técnicas de tratamento, a amplitude dessas neovaginas é bastante variável, e a adequação sexual que ocorre é satisfatória e a profundidade já for superior a 6 cm.
- Quanto à necessidade de realização de exames colpocitológicos para o exame preventivo de neoplasias genitais, o assunto é bastante controverso. Alguns relatos sobre o surgimento de neoplasias foram feitos no decorrer desses anos. Lawrence et al.⁵³ (C) evidenciaram que o grupo de maior risco foi o dos transexuais, pela maior incidência de serem portadores de HPV, o qual apresenta alguns subtipos correlacionados com a gênese dessas neoplasias.
- A análise histopatológica desses epitélios tem sido feita por autores ao longo desses anos. Devemos citar Herman et al.⁵⁴ (B), Takashina et al.⁵⁵ (A), Lelle et al.⁵⁶ (A), e Lodovici⁵⁷ (D), que, em um grupo de 15 pacientes, encontrou à colposcopia um epitélio epidermizado em 66% das neovaginas. Bleggi-Torres et al.⁵⁸ (B), analisando sob microscopia eletrônica a membrana amniótica prévia à cirurgia e o epitélio da neovagina posteriormente confeccionada com esta, observaram a metaplasia de um epitélio monoestratificado para um epitélio poliestratificado pavimentoso como seja o epitélio vaginal. Houve ainda a permanência de desmossomos e filamentos de citoqueratina pela análise à microscopia eletrônica de transmissão. Atala⁵⁹ (C) relata

que o fluido amniótico é uma fonte alternativa de células-tronco e que contém vários tipos de células parcialmente diferenciadas ou indiferenciadas e que são importantes para o desenvolvimento fetal. De Coppi et al.⁶⁰ (A) também isolaram células-tronco do líquido amniótico com potencial terapêutico. Resta-nos a pergunta se não seria a capacidade regenerativa dessas células a induzirem o aparecimento do novo epitélio vaginal pavimentoso poliestratificado.

- O emprego de membrana de celulose permitiu, conforme estudos de Kajikawa et al.²⁸ (B) e Dornelas et al.²⁷ (B), a observância da transformação metaplásica dessa membrana de celulose em um epitélio vaginal poliestratificado. Os estrogênios regulam o processo fisiológico via a presença de seus receptores nos epitélios, transformando-os em epitélios tróficos. Os autores observaram a transformação nesse epitélio, em média, após cinco a seis meses da construção vaginal.

Além disso, a quantidade de colágeno existente nesse novo epitélio achava-se, nessa época, comparável à das vaginas normais. Ademais, tais autores evidenciaram que a membrana de celulose inexistia após o terceiro mês da cirurgia.

- Concluímos também que a membrana amniótica é passível de emprego em outras situações comparáveis de reconstrução vaginal, por exemplo, após traumas, cirurgias perineais ou queimaduras cáusticas, como as ocorridas com ácido acético em concentrações superiores às recomendadas. Utilizamos a membrana amniótica com igual recomendação em diversas pacientes com ginatresias adquiridas ou congênitas, como agenesias de terço médio-inferior da vagina com útero presente, e observamos nos meses seguintes uma total reepitelização da mucosa vaginal, a qual passa a ser totalmente responsiva aos estrogênios endógenos ou exógenos administrados.

Leituras suplementares

- Evans TN. The artificial vagina. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;99(7):944-51.
- Silveira MT, Moreira MAR, Oliveira VS. Aspectos citológicos, histológicos e morfológicos de neovaginas de mulheres e transmulheres. *Femina.* 2009;37(6):325-30.
- Frank RT. The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol.* 1938;35:1053-5.
- Rokitansky KF. Über die sogenannten Verdoppelungen des Uterus. *Med Jahrb Österr Staat.* 1838;26:39-77.
- Kuester H. Uterus bipartitus solidus rudimentaris cum vagina solida. *Z Geburtshilfe Gynäkol.* 1910;67:692-718.
- Hauser GA, Schreiner WE. Mayer-Rokitansky-Kuester syndrome. Rudimentary solid bipartite uterus with solid vagina. *Schweiz Med Wochenschr.* 1961;91:381-4.
- Whitacre FE, Alden RH. Changes in squamous epithelium following the surgical treatment of absence of the vagina. *Ann Surg.* 1951;133(6):814-8.
- Ingram JM. The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(8):867-73.
- Edmonds KD, Rose GL, Lipton MG, Quek J. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a review of 245 consecutive cases managed by a multidisciplinary approach with vaginal dilators. *Fertil Steril.* 2012;97(3):686-90.
- Sneguireff WF. Un cas d'établissement d'un vagin artificiel au moyen d'une nouvelle method opératoire. *Arch Tocol Gynaecol.* 1892;19:568-77.
- Shoemaker WC, Blatt MA, Pohl CE, Grotzinger PJ. Reconstruction of the vagina of dogs with reversed seromuscular grafts. *Am J Obstet Gynecol.* 1958;76(6):1194-200.
- Abbe R. New methods of creating a vagina in a case of congenital absence. *Med Rec.* 1898;54:836-8.
- Baldwin JC. Formation of an artificial vagina by intestinal transplantation. *Am J Obstet Gynecol.* 1907;56:636-8.
- Wilflingseder P. Reconstruction of the vagina with a graft composed of intestinal mucosa. *Nouv Presse Med.* 1972;1(26):1794-5.
- Ravat J, Ahmed I, Pandey A, Khan TR, Singh S, Wahklu A, et al. Vaginal agenesis: Experience with sigmoid colon neovaginoplasty. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2010;15(1):19-22.
- Davydov SN, Zhvitiashvili OD. Formation of vagina (colpoptosis) from peritoneum of Douglas pouch. *Acta Chir Plast.* 1974;16(1):35-41.
- Davydov SN. 12-year experience with colpoptosis using peritoneum. *Gynakologie.* 1980;13(3):120-1.
- McIndoe AH, Banister JB. An operation for the cure of congenital absence of the vagina. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1938;45:490-4.
- Carvalho BR, Reis RM, Coutinho Netto J, Moura MD, Nogueira AA, Ferriani RA. Molde de látex natural para neovaginoplastia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(1):31-5.
- Sá MFS, Baruffil, Cardoso AA. Agenesia de vagina: correção cirúrgica pela técnica de McIndoe. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1986;8:156-9.
- Piazza MJ, Teixeira AC, Carreira C, Siviero C. Tratamento da ausência congênita da vagina. Estudo de 60 casos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1989;11(9):177-82.
- Dhall K. Amnion graft for treatment of congenital absence of the vagina. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(3):279-82.
- Dewhurst J, Ashworth MF, Morton KE, Lilford RJ, Bates RG. Vaginoplasty using amnion. *Obstet Gynecol.* 1986;67(3):443-6.
- Piazza MJ, Teixeira AC. Neovaginoplastia pela técnica de McIndoe com o emprego de membrana amniótica: estudo de 15 pacientes. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1992;14:224-6.
- Moura MD, Ferriani RA, Sá MFS, Wanderley MS, Leite SP, Soares FA. Epitelização vaginal com membrana amniótica em neovaginoplastia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1994;16:135-40.
- Jackson ND, Rosenblatt PL. Use of Interceed Absorbable Adhesion Barrier for vaginoplasty. *Obstet Gynecol.* 1994;84(6):1048-50.
- Dornelas J, Jármay-Di-Bella ZI, Heinke T, Kajikawa MM, Takano CC, Zucchi EV, et al. Vaginoplasty with oxidized cellulose: anatomical, functional and histological evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(2):204-9.
- Kajikawa MM, Jármay-Di-Bella ZI, Focchi GR, Dornelas J, Girão MJ, Sartori MG. Role of estrogen receptor alpha on vaginal epithelialization of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome submitted to neovaginoplasty using oxidized regenerated cellulose. *Inter Urogynecol J.* 2011;23(4):467-72.
- Williams EA. Congenital absence of the vagina: a simple operation for its relief. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1964;71:511-2.
- Capraro VJ, Capraro EJ. Creation of a neovagina. A simplified technic. *Obstet Gynecol.* 1972;39(4):545-9.
- Lindert ACM. Neovagina-Operative volgens Williams. In: *Proceedings NIGG Rotterdam* 1994.
- Creatas G, Deligeorgiou E, Cristopoulos P. Creation of a neovagina after Creatas modification of Williams vaginoplasty for treatment of 200 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1848-52.
- Vecchiatti G. Neovaginanella síndrome di Rokitansky-Küster-Hauser. *Attual Ostet Ginecol.* 1965;11(2):131-47.
- Vecchiatti G. Le neo-vagindans le syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser. *Rev Med Suisse Romande.* 1979;99(9):593-601.

35. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, Raffaelli R. Laparoscopic creation of a neovagina in patients with Rokitansky syndrome: analysis of 52 case. *Fertil Steril*. 2000;74(2):384-9.
36. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Ciappina N, Fontana E, Borruto F. Laparoscopic findings and pelvic anatomy in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1111-5.
37. Fedele L, Frontino G, Motta F, Restelli E, Candiani M. Creation of a neovagina in Rokitansky patients with a pelvic kidney: comparison of long-term results of the modified Vecchietti and McIndoe techniques. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1280-5.
38. Wharton LR. A simple method of constructing a vagina: report of four cases. *Ann Surg*. 1938;107(5):842-54.
39. Sheares BH. Congenital atresia of the vagina: a new technique for tunneling the space between the bladder and rectum and construction of a new vagina by modified Wharton technique. *J Obstet Gynecol Br Emp*. 1960;67:24-31.
40. Schätz T, Huber J, Wenzl R. Creation of a neovagina according to Wharton-Sheares-George in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83(2):437-41.
41. Selvaggi CJ, Ceulemans P, De Cuypere G, Van Landuyt K, Blondee IP, Hamdi M et al. Gender identity disorder: general overview and surgical treatment for vaginoplasty in male-to-female transsexuals. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116(6):135e-45.
42. Selvaggi G, Bellringer J. Gender reassignment surgery: an overview. *Nat Rev Urol*. 2011;8(5):274-82.
43. Perovic SV, Stanjevic DS, Djordjevic ML. Vaginoplasty in male transsexuals using penile skin and urethral flap. *BJU Int*. 2000;86(7):843-50.
44. Goddard JC, Vickery RM, Qureshi A, Summerton DJ, Khoosal D, Terry TR. Feminizing genitoplasty in adult transsexuals: early and long-term surgical results. *BJU Int*. 2007;100(3):607-13.
45. ACOG Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No 355: Vaginal agenesis: diagnosis, management, and routine care. *Obstet Gynecol*. 2006;108(6):1605-9.
46. Committee on Adolescent Health Care. Committee opinion: no. 562: mülleriana genesis: diagnosis, management and treatment. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1134-7.
47. Rajimwale A, Furness PD 3rd, Brant WO, Koyle MA. Vaginal construction using sigmoid colon in children and young adults. *BJU Int*. 2004;94(1):115-9.
48. Parsons JK, Gearhart SL, Gearhart JP. Vaginal reconstruction utilizing sigmoid colon: Complications and long-term results. *J Pediatr Surg*. 2002;37(4):629-33.
49. Tillem SM, Stock JA, Hanna MK. Vaginal construction in children. *J Urol*. 1998;160(1):186-90.
50. Toolenaar TA, Freundt I, Huikeshoven FJ, Drogendijk AC, Jeekel H, Chadha AS. The occurrence of diversion colitis in patients with a sigmoid neovagina. *Hum Pathol*. 1993;24(8):846-9.
51. Willemsen WN, Dony JM. A decade of experience in the treatment of hypo-aplasia of the vagina using Davydov's neovaginoplasty technic and Frank's (non-surgical) method. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1988;132(26):1199-202.
52. Alessandrescu D, Peltecu GC, Buhimschi CS, Buhimschi IA. Neocolpopoiesis with split-thickness skin graft as a surgical treatment of vaginal agenesis: retrospective review of 201 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):131-8.
53. Lawrence A. Vaginal neoplasia in a male-to-female transsexual: case report, review of the literature and recommendations for cytological screening. Available from: http://www.symposion.com/ijt/ivo05no01_01.htm.
54. Herman CJ, Willemsen WN, Mastboom JL, Vooijs GP. Artificial vaginas: possible sources of epithelialization. *Hum Pathol*. 1982;13(12):1100-5.
55. Takashina T, Kanda Y, Tsumura N, Hayakawa O, Tanaka S, Ito E. Postoperative changes in vaginal smears after vaginal reconstruction with a free skin graft. *Acta Cytol*. 1988;32(1):109-12.
56. Lellé RJ, Heidenreich W, Schneider J. Cytologic findings after construction of a neovagina using two surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170(1):21-4.
57. Ludovici O. Neovaginoplastia a McIndoe: aspectos colposcópicos, colpocitológicos, histológicos e bacteriológicos. In: Raia AA, Zerbini (eds). *Clinica Cirúrgica Alípio Corrêa Neto*. São Paulo: Sarvier; 1994. p. 409-10.
58. Bleggi-Torres LF, Werner B, Piazza MJ. Ultrastructural study of the neovagina following the utilization of human amniotic membrane for treatment of congenital absence of the vagina. *Braz J Med Biol Res*. 1997;30(7):861-4.
59. Atala A. Tissue engineering of reproductive tissues and organs. *Fertil Steril*. 2012;98(1):21-9.
60. De Coppi P, Bartsch G Jr, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential therapy. *Nat Biotechnol*. 2007;25(1):100-6.

05 a 07 de março de 2015

*Teremos o prazer de recebê-lo para a
próxima edição do Congresso Internacional
**Birth Brazil - Clinical Challenges
in Labor and Delivery***

Local: Centro de Eventos do Ceará — Av. Washington Soares, 999 —
Fortaleza (CE)

Realização: Sinsolution

Informações: eventos@sinsolution.com.br
+55 11 3543-0414/3543-0410/3543-0400
+55 11 98326-4711
www.birth2015brazil.org

Citopatogenicidade de *Trichomonas vaginalis*: uma via de sinalização carboidrato-dependente

Trichomonas vaginalis' pathogenic effect and cell signaling in a carbohydrate-dependent manner

Patrícia Abreu Pinheiro de Lemos¹
Lídia Andreu Guillo²
Marco Tulio Antonio García-Zapata³

Palavras-chave

Trichomonas vaginalis
Neoplasias Uterinas
Transdução de sinal

Keywords

Trichomonas vaginalis
Uterine Neoplasms
Signal transduction

Resumo

Trichomonas vaginalis é um agente infectante da microbiota vaginal que vem sendo correlacionado ao câncer cervical. Um receptor denominado galectina-1 (Gal 1) pode ser expresso em células epiteliais cervicais humanas se ligando à glicofosfolípida (LPG) de *T. vaginalis*. A interação de *T. vaginalis* com as células epiteliais é mediada por cadeias galactose e N-acetilglucosamina (LacNac). Gal 1 se liga aos sítios poly-LacNac e está relacionada com a aderência de *T. vaginalis* à célula humana. A sinalização ocorre por intermédio de sítios da proteína Src (SH₂) que se associam, ocorrendo sob os domínios de PI3K que fosforilam a membrana de lípidos fosfatidilinositol (PIP e PIP2). Aderindo-se às membranas citoplasmáticas e secretando enzimas, *T. vaginalis* pode ocasionar a ruptura do envoltório celular podendo fagocitar células epiteliais em meio vaginal. O núcleo N-acetilglucosamina de Gal 1 pode mediar a regulação do crescimento celular com a ajuda da proteína GRB2; entretanto, Gal 1 pode contribuir para a supressão da inflamação por meio da indução de apoptose pelas células T ativadas.

Abstract

Trichomonas vaginalis is an infectious agent of the vaginal flora which has been associated with cervical cancer. Galectin-1 (Gal 1) is a cell receptor expressed in cervical epithelial cells binding *T. vaginalis*' lipophosphoglycan (LPG). Interaction between *T. vaginalis* and the epithelial cell is mediated by poly-LacNac domains (galactoside and acetil-lactosamin) and is related to cell adherence as well. Cell signaling occurs by the time Src (SH₂) domains are correlated with this interaction and PI3K phosphorylation brings up phosphatidil inositol lipid membranes (PIP and PIP2). *T. vaginalis* adheres to cytoplasm membrane and secretes specific enzymes that probably lead to membrane rupture. Moreover this parasite may phagocyte epithelial cells in vaginal discharge. Gal 1 nucleus called N-acetil-lactosamin can mediate growth development through GRB2 protein and may contribute to inflammation suppression owing to apoptosis induction of activated T cells.

¹Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/Goiás); Especialista em Citologia Clínica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

²Professora titular, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, UFG; Fundadora e Responsável pelo Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular, UFG – Goiânia (GO), Brasil.

³Professor titular, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, UFG – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Patrícia Abreu Pinheiro de Lemos – Rua S 4, 125, apto. 1.201 – Setor Bela Vista – CEP: 74823-450 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: patricia.apl@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Considerações preliminares

Trichomonas vaginalis, protozoário flagelado infectante do meio vaginal, sendo um patógeno extracelular ou independente da célula hospedeira, requer artifícios para estabelecer e manter a infecção genital feminina. Circundando as células epiteliais vaginais (VECs) próprias do meio em que habita, *T. vaginalis* exterioriza uma membrana glicofosfolipídica (LPG) que é reconhecida por uma lecitina específica, a galectina-1 (Gal 1), presente no interior da célula humana (VEC) e que vai sendo lançada proporcionalmente ao seu estado de ativação. Por meio dos domínios de reconhecimento de carboidratos (DRCs) Gal 1 irá reconhecer a porção sacáride da LPG e a ela irá se ligar, uma vez que apresenta grande afinidade com sua terminação glucosamínica (GlcNAc), relação provavelmente devida ao elevado número de unidades dissacarídes^{1,2} (A).

A aderência de *T. vaginalis* à VEC é, portanto, via carboidrato — mediada com Gal 1 se ligando aos sítios poly-LacNAc (galactose e acetilglucosamina) do parasito. As células do músculo liso podem favorecer o aumento de Gal 1 na superfície celular e, sendo componente básico do miométrio (músculo principal do útero), a adesão nesse local pode ser favorecida; consequentemente, há interação *T. vaginalis*-células do hospedeiro¹ (A). A expressão dessa lecitina foi encontrada em amostras de estromas peritumorais e Gal 1 e esteve correlacionada com a profundidade de invasão na cervix³ (A).

Por outro lado, Gal 1 provavelmente apresenta característica inversa em relação a algumas células do sistema imune. A morte celular programada (ou apoptose) pode ser ativada por ela na linhagem dos linfócitos T, supostamente porque enzimas glicosiltransferases modificam a viabilidade de ligantes oligossacarídes para Gal 1, passando a promover a sensibilidade das células T pela mesma, o que contrasta com o processo de apoptose desencadeado pela proteína de membrana Fas, que por meio de seu ligante natural FaL faz sua interligação a células-alvo sensíveis⁴ (B).

T. vaginalis se assemelha morfológicamente a uma célula leucocitária no momento em que é visto a fresco (swab em solução salina), podendo ser até mesmo confundido ao perder os seus movimentos flagelares. Os neutrófilos, glóbulos brancos preponderantes do meio vaginal (onde permanecem por cerca de 24 horas), podem sofrer o adiamento das apoptoses devido à presença de *T. vaginalis*, proporcionando, dessa forma, um aumento da inflamação local⁵ (A).

Com o objetivo de estabelecer evidências sobre a relação *T. vaginalis*-câncer do colo uterino, esta revisão teve por objetivo apresentar relevantes aspectos da interação parasito-hospedeiro elucidando o papel do importante receptor Gal 1.

Aspectos morfológicos

Anaeróbios facultativos, *T. vaginalis* medem cerca de 10 µm de comprimento por 7 µm de largura, apresentam-se como uma célula polimorfa (trofozoíto) tanto no hospedeiro quanto em meios de cultura, porém podem apresentar-se na forma pseudocística recentemente observada no estudo de Afzan e Suresh^{6,7} (B,A). Um bastonete rígido que percorre seus corpos terminando em uma extremidade livre constitui o citoesqueleto de *Trichomonas*, que não apresenta afinidade aos corantes e é formado pela justaposição de microtúbulos. Para a locomoção, *T. vaginalis* possui quatro flagelos na parte anterior (canal periflagelar) que se dirigem para frente, uma membrana ondulante voltada para trás que emerge fora do canal com a costa ou rede hexagonal contendo estrias transversais. O núcleo situado no endoplasma apresenta vesículas com cromatina em grânulos pequenos ou finos distribuídos em seu interior^{8,9} (B).

Apesar de se constituir uma célula, *T. vaginalis* não completa o ciclo da respiração celular (ciclo de Krebs). Estruturas semelhantes às mitocôndrias existem em seus interiores, porém terminam produzindo hidrogênio em vez de oxigênio. A ferredoxina, enzima que converte o piruvato em acetato, está presente apenas nos hidrogenossomos. Além disso, a enzima que converte H₂O₂ em oxigênio e água não está presente nos mesmos. Portanto, o ciclo do ácido cítrico é quebrado e *T. vaginalis* se aproxima da anaerobiose¹⁰ (B). As enzimas piruvato-ferredoxina-oxidoreductase, hidrogenases e succinyl CoA podem ser amplificadas por meio de reação em cadeia de polimerase (PCR) utilizando probes hibridizados em Southern blot. As respectivas enzimas são contidas nos hidrogenossomos de *T. vaginalis*¹¹ (A).

Aspectos fisiológicos

Agente infectante da mucosa do trato urogenital e vaginal, *T. vaginalis* necessita da aderência ao epitélio cervico-vaginal para manifestar a sua patogenicidade. Uma série de enzimas faz a mediação do parasito aos receptores moleculares das células. Dentre elas a carbamato quinase, que catalisa a reação reversível do fosfato carbamóil, ADP para ATP e fosfato amônio, que é então hidrolisado em amônia e carbonato. Essa enzima está envolvida em diferentes vias metabólicas de *T. vaginalis*, tais como a purina, a arginina, a prolina e o nitrogênio. A cisteína sintase conduz a síntese de cisteína a partir de um sulfeto em *T. vaginalis*. A thioredoxin reductase oferece uma atividade antioxidante em resposta às mudanças ambientais, constituindo-se em importante mecanismo de defesa desse parasito¹² (A).

A hemoglobina é a fonte de ferro, elemento essencial que nutre e sustenta *T. vaginalis* nos meios de cultura. Além disso, o ferro sintetiza e localiza as adesinas (proteínas que aderem) na superfície celular¹³ (A).

Aspectos epidemiológicos

A taxa global da prevalência de *T. vaginalis* é desconhecida pelo fato de que esta difere muito entre populações. A população descendente de africanos nos Estados Unidos da América apresenta alta prevalência do parasito (13 a 51%) em relação à população geral (3%). Na África Subsaariana, a taxa está em 11% nos estudos da população base e em torno de 20,9% em mulheres gestantes, apesar de estudos locais relatarem taxas ainda superiores. Em mulheres portadoras do HIV a prevalência de *T. vaginalis* varia de 6,1 a 52,5%, enquanto nas que apresentam HIV negativo está entre 3,2 a 34%¹⁴ (B).

Nas Filipinas, uma população constituída de 969 profissionais do sexo apresentou a taxa de prevalência de 6,8% de *T. vaginalis* (66/969), após teste utilizando os métodos diagnósticos do exame direto e da PCR¹⁵ (A). No Brasil, em uma região do Estado de Minas Gerais, a prevalência do parasito foi 2,6% (19/742) em um estudo utilizando as técnicas da cultura e do exame a fresco¹⁶ (A).

T. vaginalis: constituintes da membrana

A molécula LPG de *T. vaginalis* pode ser isolada e caracterizada no intuito de obter evidência em relação ao essencial papel de aderência e ativação pró-inflamatória das células epiteliais da cérvis uterina. Duas frações LPG podem ser separadas por hidrólise: a fração sacáride e a fração ceramida fosfoinositol núcleo glicano (CPI-GC). A hidrólise observada após tratamento com uma solução ácida indica que a ligação fosfato conecta o núcleo CPI-GC e as frações ácidas liberadas. A possível presença de outras ligações está ainda sob investigação¹⁷ (A).

Entretanto, o isolamento da molécula de LPG (Figura 1) na cepa B7RC2 realizado por Ryan et al. propiciou comprovar que a mesma não contém quantidade significante de fosfato em seu nucleoglicano, quando comparado com a LPG de outros micro-organismos, tais como a *Leishmania major* e o *Trypanosoma brucei*, sendo preferível ser a denominação TvLG. Segundo esses mesmos autores, moléculas da TvLG podem diferir entre cepas de *T. vaginalis*, assim como a cepa B7RC2 apresenta menor quantidade do açúcar rhamnose e maior quantidade de galactose em relação à cepa UR1 desse protozoário¹⁸ (A). Resíduos de pentose (xylose) e deoxyhexose (rhamnose) podem ser encontrados na LPG de *T. vaginalis*. A forma oligomanose (Man₃GlcNAc₂) com resíduos de α 1,2-manose (Figura 2) foi considerada a estrutura principal de todas as cepas de *T. vaginalis* estudadas por Paschinger et al.¹⁹ (A).

Dependendo da espécie, N-glicanos modificados por resíduos de pentose, fosfato ou fosfoetanolamina e ainda unidades do terminal N-acetilactosamina (Gal β 1, 4GlcNAc) podem ser encontrados. A modificação de N-glicanos pela acetilactosamina, em algumas

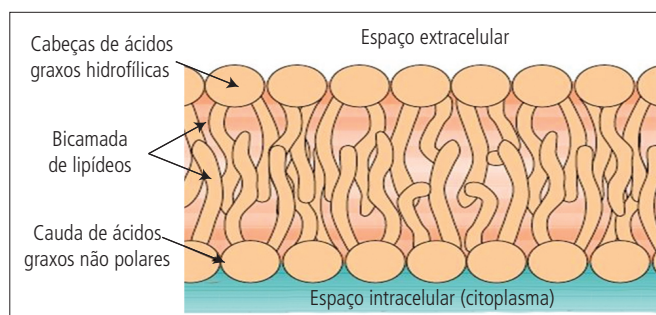


Figura 1 - Membrana glicofosfolipídica

amostras, é compartilhada com a TvL(P)G e pode representar uma futura parceria de interação com as galectinas do hospedeiro¹⁹ (A).

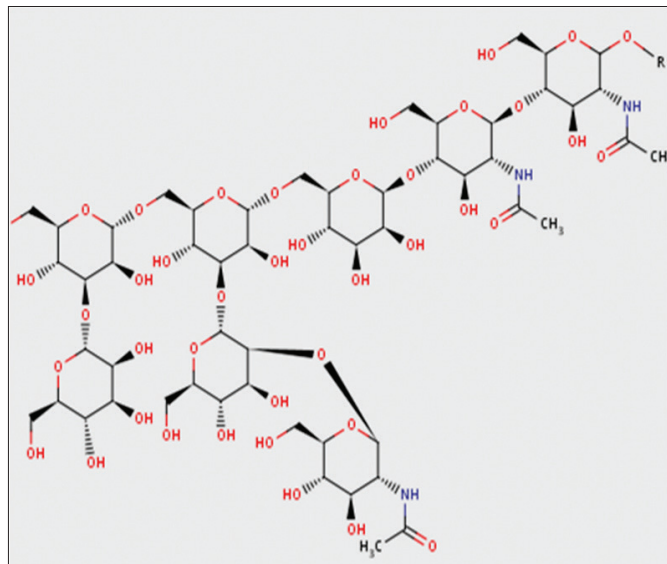
A TvLG também é rica em galactose. A incubação dessa molécula intacta com a endo- β -galactosidase resulta na liberação de sacárides contendo estruturas lactosamínicas, como as repetições poly-N-acetylactosamínicas. Fragmentos de tamanhos variando de 2,8 a 6 unidades de glicose, determinadas em análise por Glyko-Fluorophore-Assisted Carbohydrate Electrophoresis (FACE), podem apresentar uma banda migrando a aproximadamente 3,5 unidades contendo sacárides com a terminação glucosamínica (GlcNAc) e outra a aproximadamente 2,8 unidades de glicose contendo o terminal Gal¹⁷ (A).

Um receptor denominado Gal 1 pode ser expresso em células epiteliais cervicais humanas se ligando à LPG de *T. vaginalis*. Gal 1 pode mediar a aderência do parasito às células epiteliais cervicais, podendo levar à sua redução quando silenciado nessas células²⁰ (B).

Gal 1

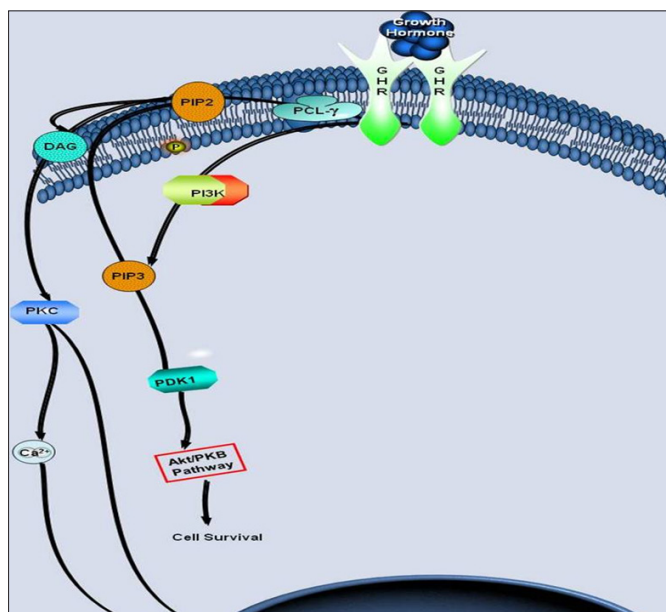
Proteína de 14 kDa, a Gal 1 é constituída por grupos sulfidrilas que formam abundantes resíduos de cisteína. Apesar de ser um monômero, tal proteína pode existir como um dímero quando em solução. A dimerização de Gal 1 pode ocorrer por meio de sítios da proteína Src (SH₂) que se associam, ocorrendo sob os domínios de leucina em forma de zíper²⁰ (B). Na membrana Src homóloga-2 (SH₂), domínios de fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) se associam com sua subunidade catalítica e fosforilam a membrana de lípidos fosfatidilinositol-4-fosfato (PIP) e fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP 2). Além do efeito mitogênico, o fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3K) ativa ainda outra quinase: a via sinalizadora, proteína quinase serina/treonina (AKT) (Figura 3), que é responsável pela sobrevivência do braço antiapoptótico sinalizador do fator de crescimento derivado de plaqueta (FCDP)^{21,22} (B,A).

Gal 1 apresenta um núcleo dissacáride N-acetilactosamina, sendo uma molécula pleotrófica cuja função é mediar a regulação do crescimento celular com a ajuda da proteína GRB2, que se



PLC δ : fosfolipase C Gamma; PIP 2: fosfatidilinositol 4, 5 bifosfato; DAG: diacilglicerol; PI3K: fosfatidilinositol 3 quinase; PIP3: fosfatidilinositol 4 trifosfato; PDK1: fosfodiactilquinase 1; AKT: proteína quinase serina/treonina trifosfato.

Figura 2 - Estrutura da $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2$ (fórmula molecular: $\text{C}_{54}\text{H}_{90}\text{N}_3\text{O}_{41}$)



SHC: SH2 contendo proteína e GRB2; GRB2: proteína ligante do receptor do fator de crescimento; SOS: nucleotídeo extra, fator extra para Ras; GDP: guanidina difosfato; GTP: guanidina trifosfato; MAPKs: proteínas mitogênicas quinases ativadas; ERK: quinase regulada por sinal extracelular tipo que ocorre por ativação sequencial; MEKS: quinases MAP/ERK; MEKK1: quinase quinase 1 MAP/ERK; JNKs JNKs: quinases Jun N-terminal; ELK 1, cJun, cFas: fatores transcricionais nucleares; SRF: fator soro resposta; ATF2: fator 2 de transcrição ativada ou TER.

Figura 3 - Via de sinalização PI3K catalisando DAG e PIP3, ativando AKT e estimulando o fator derivado de plaqueta (QIAGEN®2009)

apresenta como ligante do receptor do fator de crescimento^{20,23} (B). Além disso, pode ser expressa nos músculos lisos, cardíacos e esqueléticos, estando presente em macrófagos, neurônios e até na placenta⁴ (B). Em cultura de células do músculo liso, anticorpos anti-integrina e Gal 1 marcado com iodo radioativo (¹²⁵I) puderam determinar o significativo aumento de Gal 1 na

superfície celular, favorecendo a adesão à mesma²⁴ (A). As células do músculo liso estão aumentadas na hipertrofia fisiológica da gravidez, e a expressão do FCDPA ocupa um papel central na regulação da função do trato reprodutivo feminino^{21,22} (B,A).

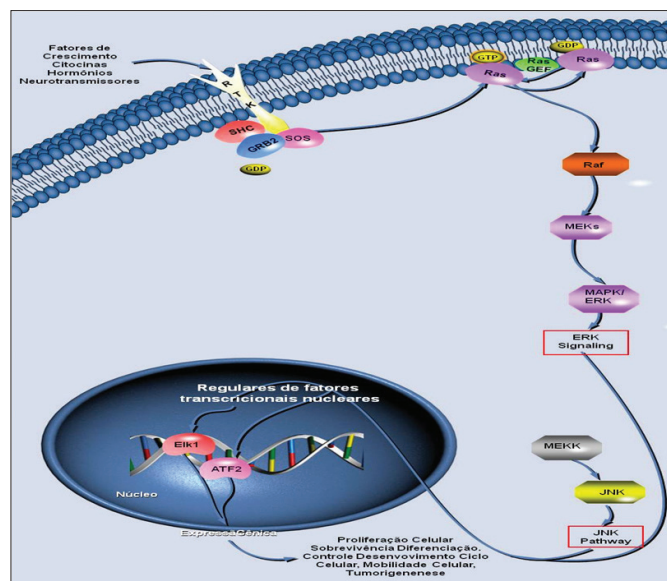
Fator de crescimento derivado de plaqueta

O FCDP é um péptide dimérico de cadeias polipeptídicas homólogas A e B que são aceitas como homodímeros (FCDPAA ou FCDPBB) ou heterodímeros (FCDPAB). FCDP regula suas funções biológicas por intermédio de suas ligações aos receptores específicos (alpha e beta) de alta afinidade com a superfície celular. O FCDPR-alpha se liga ao FCDPAA e se autofosforila em inúmeros resíduos de tirosina. Os locais tirosina-fosforilados são usados por FCDPR como locais âncoras para vários domínios SH₂ contendo proteínas. Essas proteínas recaem em duas categorias: as enzimas sinalizadoras como as PLC-gamma (fosfolipase-C-gamma), fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K), membros da família Src, a Ras-GAP (GTPase ativando a proteína de Ras e a tirosina fosfatase Syp/SH-PTP2) e o adaptador de moléculas, incluindo SHC (SH₂ contendo proteína e GRB2 — receptor do fator de crescimento ligado a proteína 2, na sigla em inglês), que está associado com o nucleotídeo extra, fator extra para Ras (SOS)^{21,22} (B,A).

O recrutamento do complexo GRB2→SOS pelo PDGFR ativado possibilita a conversão do Ras-GDP inativo em Ras-GTP ativo. A ativação de Ras leva à estimulação das proteínas mitogênicas quinases ativadas (MAPKs) da quinase regulada por sinal extracelular (ERK), tipo que ocorre por ativação sequencial de Raf 1, quinases MAP/ERK (MEKS), quinase quinase 1 MAP/ERK (MEKK1) e quinases Jun N-terminal (JNKs JNKs) (Figura 4). ERK ½ ativada provê uma ligação entre os receptores de membrana plasmática e o núcleo onde eles são translocados e serve como importante reguladora de fatores transcricionais nucleares, tais como ELK 1, cJun, cFas, fator soro resposta (SRF) e TRE ou fator 2 de transcrição ativada (ATF2)^{21,22} (B,A). Por outro lado, a inibição de Ras pode reduzir a expressão de Gal 1 em células tumorais. De acordo com Barkan et al., células transfectadas com dnRas exibem declínio da fosforilação de ERK, indicando a redução da ativação de Ras²⁵ (A).

Gal 1 e *T. vaginalis*

Na célula normal, Gal 1 é encontrada, em sua maioria, no núcleo e no citoplasma, sendo secretada apenas minimamente. À medida que a célula vai se ativando, Gal 1 vai sendo lançada ao espaço extracelular²⁶ (B). Os protozoários possuem um complexo de carboidratos em suas superfícies (exemplo:



SHC: SH2 contendo proteína e GRB2; GRB2: proteína ligante do receptor do fator de crescimento; SOS: nucleotídeo extra, fator extra para Ras; GDP: guanidina difosfato; GTP: guanidina trifosfato; MAPKs: proteínas mitogênicas quinases ativadas; ERK: quinase regulada por sinal extracelular tipo que ocorre por ativação sequencial; MEKs: quinases MAP/ERK; MEKK1: quinase quinase 1 MAP/ERK; JNKs JNKs: quinases Jun N-terminal; Elk 1, cJun, cFos: fatores transcricionais nucleares; SRF: fator soro resposta; ATF2: fator 2 de transcrição ativada ou TER

Figura 4 - Vias da ativação de Ras (QIAGEN®2009)

glicolipídeos, glicoproteínas e o fosfatidilinositol glicosilado lipídeo-ancorado – GPI) que desempenham um importante papel na invasão celular do hospedeiro e na evasão da resposta imunológica do mesmo²⁷ (A).

Há uma interação carboidrato-dependente específica entre Gal 1 e *T. vaginalis* que foi demonstrada por intermédio da cultura de uma cepa do parasito (B7RC2) incubada com 0,5 µg de Gal 1 e ainda 200 mM de lactose, sacarose ou um isolado da LPG contendo o tampão ligante que, além do glutamato de potássio, do cloreto de magnésio e Hepes, também possui um completo minikit de inibidores da protease, incluindo os da serina e da cisteína proteinase. Após a incubação de 30 minutos ao gelo, os parasitos que se ligaram à Gal 1 estiveram visivelmente aglutinados. Gal 1 não ligado, contido no sobrenadante, foi retirado e corrido em SDS-PAGE. O sedimento foi lavado várias vezes, depois incubado por mais 30 minutos no gelo com tampão lactose para a eluição dos tricômonas. Aqueles que haviam se aglutinado na presença da sacarose foram eluídos com o tampão lactose, demonstrando a habilidade de Gal 1 interagindo com *T. vaginalis* por uma via carboidrato mediada¹ (A). A interação de *T. vaginalis* com as células epiteliais é mediada por cadeias Gal-GlcNAc (LacNAc). Gal 1 se liga aos sítios poly-LacNAc (galactose e N-acetilglucosamina) e está relacionada com a aderência de *T. vaginalis* à célula humana. A afirmação foi conferida por intermédio de ensaios de aderência produzidos *in vitro*, onde a TvLG foi pré-incubada com células ectocervicais vaginais acrescidas das cepas B7RC2¹⁸ (A).

Gal 1: sinalização

DRCs são contidos em Gal 1, sendo estes responsáveis pela ligação com a β-galactosidase. Os DRCs são compostos de duas folhas beta (β) antiparalelas de 5 ou 6 fitas β arranjadas em um sanduíche de folhas β topologicamente semelhante a um rolo gelatinoso. Esses sítios são dois idênticos que se localizam nas extremidades finais das interfaces de Gal 1²³ (B).

Gal 1 pode se ligar à subunidade β-1 da proteína integrina na superfície celular de uma maneira β-galactosidase dependente e, assim, favorecer a adesão à mesma² (A). Em sua forma solúvel, Gal 1 pode interagir com uma unidade lactosamínica de um nucleoglicano 2O, que por sua vez está associado a glicoreceptores que incluem CD7, CD43 e CD45. Essa habilidade de intercruzamento é crucial para a indução de apoptose da célula T. Além disso, Gal 1 pode contribuir para a supressão da inflamação intestinal por meio da indução da apoptose pelas células T ativadas²⁷ (B).

Receptores pré-B (pré-BCR) nas pequenas células linfocitárias B podem ser alvo de ligação da lecitina Gal 1. A interação de Gal 1 com a região gama 5 (γ5) do receptor pré-B forma um complexo mediado por resíduos hidrofóbicos e por ligações eletrostáticas que envolvem duas argininas em γ5-UR e dois resíduos ácidos em Gal 1. O cocultivo de células pré-B (Nalm6) com Gal 1 em células estromais demonstra que a hidrofobia é fundamental na realocização dos receptores pré-B pelo complexo Gal 1-γ5²⁸ (A).

Gal 1, Fas e apoptose

Uma proteína de membrana, expressada em uma variedade de células epiteliais, denominada Fas, também denominada APO-1 ou CD95, constitui-se como membro da família dos receptores fator de crescimento tumoral (TNF) e fator de crescimento neural (FCN), que por sua vez são definidos pela presença de repetições de cisteína nos domínios extracelulares. A proteína Fas apresenta como ligante natural FasL, APO1L ou CD95L, que são proteínas transmembrana capazes de mediar a apoptose por meio da interligação de Fas em células-alvo sensíveis²¹ (B).

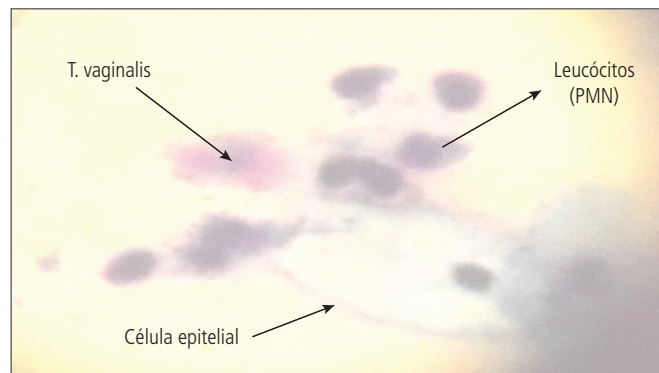
Secretada no meio extracelular, Gal 1 pode reconhecer os canais de poli-N-acetil-lactosamina em componentes da matriz extracelular (CME), tais como a laminina e a fibronectina, atuando como moduladora nas interações celulares. Apesar de essa lecitina ser capaz de atuar bloqueando a reorganização do citoesqueleto de actina celular, contribuindo para o desenvolvimento e a proliferação de células tumorais, Gal 1 é também capaz de ativar a morte celular programada (apoptose) em uma linhagem de células T linfoblásticoide. A característica de inibir a resposta imunológica confere à Gal 1 a propriedade de suprimir o processo inflama-

tório autoimune, emergindo e avançando nas estratégias para o tratamento das doenças produzidas pela autoimunidade^{29,4} (A,B).

A ativação de apoptose pode ser desencadeada tanto pela proteína de membrana Fas quanto pela lecitina receptora de membrana Gal 1. Entretanto, o mecanismo pelo qual Gal 1 é capaz de induzi-la parece se apresentar distinto do receptor Fas apoptótico nas células T⁴ (B).

T. vaginalis e apoptose

A morte de células epiteliais no trato genital feminino pode acarretar o infiltrado de células leucocitárias, caracterizando a leucorreia. Aderindo-se às membranas citoplasmáticas e secretando enzimas que podem ocasionar a ruptura do envoltório celular, *T. vaginalis* talvez seja capaz de fagocitar células epiteliais em meio vaginal (Figura 5). Consequentemente, o desaparecimento dessas células pode ocasionar um aumento leucocitário no fluido vaginal que, frequentemente, aparece representado em esfregaços de Papanicolaou exibindo restos celulares e aspecto “sujo”^{30,31} (A).



PMN: polimorfonucleares.

Figura 5 - *T. vaginalis* em contato com a célula epitelial e leucócitos polimorfonucleares

Estando presente em células epiteliais, principalmente de locais privilegiados pelo sistema imune, tais como a placenta, a córnea e a próstata, Gal 1 é capaz de contribuir para um estado de tolerância por meio da indução de apoptose em células inflamatórias e em células T ativadas que possam causar injúrias, danos autoimunes e/ou infecções⁴ (B).

Leituras suplementares

- Okumura CY, Baum LG, Johnson PJ. Galectin-1 on cervical epithelial cells is a receptor for the sexually transmitted human parasite *Trichomonas vaginalis*. *Cell Microbiol.* 2008;10(10):2078-90.
- Moiseeva EP, Williams B, Goodall, Samani NJ. Galectin-1 interacts with β -1 subunit of integrin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;310(3):1010-6.
- Kim HJ, Do IG, Jeon HK, Cho YJ, Park YA, Choi JJ, et al. Galectin 1 expression is associated with tumor invasion and metastasis in stage IB to IIA cervical cancer. *Hum Pathol.* 2013;44(1):62-8.
- Sotomayor CE, Rabinovich GA. Galectin-1 induces central and peripheral cell death: implications in T-cell physiopathology. *Dev Immunol.* 2000;7(2-4):117-29.
- Song HD, Lim YS, Moon SJ, Ahn MH, Ryu JS. Delayed human neutrophil apoptosis by *Trichomonas vaginalis* lysate. *Korean J Parasitol.* 2010;48(1):1-7.
- Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(2):300-17.
- Afzan MY, Suresh K. Phenotypic (variant) forms of *Trichomonas vaginalis* trophozoites from cervical neoplasia patients. *Exp Parasitol.* 2012;131(8):267-73.
- Maciel GP, Tasca T, De Carli GA. Aspectos clínicos, patogênese e diagnóstico de *Trichomonas vaginalis*. *J Bras Patol Med Lab.* 2004;40(3):152-60.
- Rey L. Parasitologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- Schmidt GD, Larry SR. Foundations of parasitology. 5th ed. Dubuque: Wm. C. Brown Publishers, 1996. 659 p.
- Upcroft JA, Delgadillo-Correa MG, Dunne RL, Sturm AW, Johnson PJ, Upcroft P. Genotyping *Trichomonas vaginalis*. *Int J Parasitol.* 2006;36(7):821-8.
- Singh S, Singh G, Sagar N, Yadav PK, Jain PA, Gautam B, et al. Insight into *Trichomonas vaginalis* genome evolution through metabolic pathways comparison. *Bioinformatics.* 2012;8(4):189-95.
- Ardalan S, Lee BC, Garber GE. *Trichomonas vaginalis*: the adhesins AP51 and AP65 bind heme and hemoglobin. *Exp Parasitol.* 2009;121(4):300-6.
- Kissinging P, Adamski A. Trichomoniasis and HIV interactions: a review. *Sex Transm Infect.* 2013;89(6):426-33.
- Queza MIP, Rivera WL. Diagnosis and molecular characterization of *Trichomonas vaginalis* in sex workers in the Philippines. *Pathog Glob Health.* 2013;107(3):136-40.
- Grana DF, Casarotti L da S, Morato MG, Silva LS, Mendonça DF, Limongi JE, et al. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* and risk factors in women treated at public health units in Brazil: a transversal study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013;107(9):584-91.
- Sign B, Hayes GR, Lucas JJ, Sommer U, Viseux N, Mirgorodskaya E, et al. Structural details and composition of *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan in relevance to the epithelial immune function. *Glycoconj J.* 2009;26(1):3-17.
- Ryan CM, Mehlert A, Richardson JM, Ferguson MAJ, Johnson PJ. Chemical Structure of *Trichomonas vaginalis* Surface Lipoglycan: a role for short galactose (β 1-4/3) n-acetylglucosamine repeats in host cell interaction. *J Biol Chem.* 2011;286(47):40494-508.
- Paschinger K, Hykollari A, Razzazi-Fazeli E, Greenwell P, Leitsch D, Walochnik J, et al. The N-glycans of *Trichomonas vaginalis* contain variable core and antennal modifications. *Glycobiology.* 2012;22(2):300-13.
- Cedeno-Laurent F, Dimitroff CJ. Galectin-1 research in T cell immunity: Past, present and future. *Clin Immunol.* 2012;142(2):107-16.
- Cox AD, Der CJ. Ras history: the saga continues. *Small GTPases.* 2010;1(1):2-27.
- Shimamura H¹, Terada Y, Okado T, Tanaka H, Inoshita S, Sasaki S. The PI3-kinase-Akt pathway promotes mesangial cell survival and inhibits apoptosis in vitro via NF-kappa B and Bad. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jun;14(6):1427-34.
- Camby I, Le Mercier M, Lefranc F, Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions. *Glycobiology.* 2006;16(11):137R-157R.
- López-Lucendo MF, Solís D, André S, Hirabayashi J, Kasai K, Kaltner H, et al. Growth-regulatory human galectin-1: crystallographic characterization of the structural changes induced by single-site mutations and their impact on the thermodynamics of ligand binding. *J Mol Biol.* 2004;343(4):957-70.
- Barkan B, Cox AD, Kloog Y. Ras inhibition boosts galectin-7 at the expense of galectin-1 to sensitize cells to apoptosis. *Oncotarget.* 2013;4(2):256-68.
- Astorgues-Xerri L, Riveiro ME, Tijeras-Raballand A, Serova M, Neuzillet C, Albert S, et al. Unraveling galectin-1 as a novel therapeutic target for cancer. *Canc Treat Rev.* 2013;40(2):307-19.
- Mizoguchi E. Roles of galectins in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(33):5133-7.
- Elantak L, Espeli M, Boned A, Bornet O, Bonzi J, Gauthier L, et al. Structural basis for Galectin-1-dependent Pre-B Cell Receptor (Pre-BCR) activation. *J Biol Chem.* 2012;287(53):44703-13.
- Wu MH, Hong TM, Cheng HW, Pan SH, Liang YR, Hong HC, et al. Galectin-1-mediated tumor invasion and metastasis, up-regulated matrix metalloproteinase expression, and reorganized actin cytoskeletons. *Mol Cancer Res.* 2009;7(3):311-8.
- Demirezen S, Safi Z, Beksaç S. The interaction of *Trichomonas vaginalis* with epithelial cells, polymorphonuclear leukocytes and erythrocytes on vaginal smears: light microscopic observation. *Cytopathology.* 2000;11(5):326-32.
- Lazenby GB, Soper DE, Nolte FS. Correlation of leukorrhea and *Trichomonas vaginalis* infection. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2323-7.

Obesidade materna e suas consequências na gestação e no parto: uma revisão sistemática

Maternal obesity and its consequences in pregnancy and birth outcomes: a systematic review

Jean Carl Silva¹

Augusto Radünz do Amaral²

Bruna da Silva Ferreira²

Izabela Karoline Michels Willeman²

Mariana Ribeiro e Silva²

Willian Barbosa Salles³

Palavras-chave

Obesidade

Gestação

Parto

Recém-nascido

Keywords

Obesity

Pregnancy

Parturition

Infant, newborn

Resumo

Introdução: O excesso de peso materno ocorre em 25 a 30% das gestações no Brasil. Entretanto, apenas recentemente tem-se avaliado o impacto da obesidade nos desfechos da gestação.

Objetivo: Avaliar, com base nas publicações nacionais e internacionais, as consequências da obesidade materna na gestação, no parto e nos desfechos neonatais. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura sobre obesidade na gravidez nas bases MEDLINE, LILACS, Embase e Cochrane. Os desfechos avaliados foram intercorrências maternas, intercorrências no parto e desfechos neonatais. **Resultados e discussão:** Dentre os 10.815 artigos inicialmente selecionados entre junho e dezembro de 2013, somente 23 estavam de acordo com os critérios estabelecidos. Desses, 1 apresentou grau de evidência A, 13 apresentaram B e 9 artigos, níveis de evidência C ou D. A maior parte das publicações selecionadas era referente às intercorrências maternas e no parto. Entretanto, o maior nível de evidência foi encontrado nos trabalhos que discorreram sobre desfechos neonatais.

Conclusão: A obesidade materna está associada ao aparecimento de distúrbios endócrinos, cardiovasculares e ocorrência de parto instrumental. Os desfechos neonatais incluem malformações congênitas, escore Apgar baixo, macrossomia e morte neonatal.

Abstract

Background: The maternal overweight occurs in 25–30% of pregnancies in Brazil. However, only recently have been evaluated the impact of obesity on pregnancy outcomes. **Objective:** To evaluate, based on national and international publications, the consequences of maternal obesity in pregnancy, childbirth and neonatal outcomes. **Methods:** A systematic review of the literature on obesity in pregnancy in MEDLINE, LILACS, Embase and Cochrane library. The outcomes assessed were maternal disorders, complications in childbirth and neonatal outcomes. **Results and discussion:** Among 10,815 articles initially selected between June and December 2013, only 23 were in accordance with the criteria set. Of these, 1 presented level of evidence A, 13, level of evidence B, and 9 articles, levels of evidence C or D. Most of the selected publications were referring to maternal complications and delivery. However, publications with the highest level of evidence assessed neonatal outcomes. **Conclusion:** Maternal obesity is associated with development of endocrine disorders, cardiovascular events and occurrence of instrumental delivery. Neonatal outcomes include congenital malformations, low Apgar scores, macrosomia and neonatal death.

¹Obstetra. Supervisor do Setor de Alto Risco, Maternidade Darcy Vargas; Professor Adjunto, Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) – Joinville (SC), Brasil.

²Acadêmico de Medicina, UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil.

³Doutorando em Saúde e Meio Ambiente, UNIVILLE – Joinville (SC), Brasil.

Endereço para correspondência: Jean Carl Silva – Rua Paulo Malschitzki, 10 – Zona Industrial Norte – Bom Retiro – CEP: 89219-710 – Joinville (SC), Brasil – E-mail: jean.carl@univille.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A obesidade caracteriza-se como um distúrbio metabólico crônico e multifatorial resultado de um desequilíbrio positivo entre ingestão calórica e gasto energético. A principal consequência dessa síndrome metabólica é o acréscimo do peso acima de valores considerados normais para determinada altura, tendo como mais evidente manifestação o excesso de tecido adiposo no organismo¹⁻³ (B).

Os índices de obesidade na população mundial vêm aumentando drasticamente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de adultos obesos em 2005 era de 400 milhões e a projeção para 2015 é de 700 milhões⁴ (A). No Brasil, o excesso de peso representa o problema nutricional de maior prevalência. Entre os anos de 1974 e 2009, a prevalência de obesidade aumentou mais de quatro vezes para homens (de 2,8 para 12,4%) e mais de duas vezes para mulheres (de 8,0 para 16,9%), considerando 20 anos ou mais⁵ (A). Quando associado às gestações, esse problema é enfrentado em 25 a 30% das gestações no Brasil⁶⁻⁸ (B,B,A).

Há algum tempo vem sendo estudada a relação entre obesidade materna e complicações durante a gestação, especialmente quanto aos distúrbios metabólicos específicos da gravidez. Entretanto, é relativamente recente a abordagem, em estudos de caráter científico, da associação entre obesidade materna e características neonatais⁹ (B).

O objetivo deste estudo foi discutir, com base nas publicações recuperadas da literatura nacional e internacional, as consequências da obesidade materna na gestação, no parto e nos desfechos neonatais.

Métodos

Identificação dos estudos

Realizou-se uma revisão seletiva da literatura entre os meses de junho e dezembro de 2013 sobre as consequências da obesidade materna na gestação e no parto. Os artigos publicados entre os anos de 2000 e 2013 foram extraídos das bases MEDLINE, LILACS, Embase e da biblioteca Cochrane.

Foram selecionados os descritores *obesity*, *pregnancy*, *outcomes* e *newborn* associados aos operadores booleanos “AND” e “OR”, de modo a obter artigos mais aderentes ao tema proposto.

Critérios de seleção

Os critérios para a inclusão dos artigos avaliados neste estudo foram os seguintes:

A. Delineamento do estudo

- revisões sistemáticas;
- ensaios clínicos controlados e randomizados;
- estudos de coorte;
- estudos de caso-controle;
- estudos transversais.

B. População

- gestantes com idade igual ou superior a 18 anos.

C. Critérios de exclusão

- artigos publicados em outros idiomas que não o português, o inglês ou o espanhol;
- artigos que abordaram obesidade em condições não gestacionais.

D. Desfechos avaliados

- intercorrências maternas;
- intercorrências no parto;
- desfechos neonatais.

Processo de seleção de referencial teórico para revisões sistemáticas

A partir da seleção inicial de publicações, somadas as bases escolhidas e os critérios propostos, obteve-se o número de 10.815 artigos. Em seguida, foi aplicado o processo de seleção de referencial para revisões sistemáticas (Figura 1) seguindo as etapas:

1. identificação de trabalhos repetidos;
2. leitura dos descritores;
3. leitura dos títulos;
4. leitura dos resumos;
5. análise metodológica.

Análise de cocitação de palavras-chave

Após a aplicação do processo de seleção de artigos para revisões sistemáticas, os 23 trabalhos resultantes (Tabela 1) foram então submetidos à análise bibliométrica de descritores, de modo a avaliar a frequência e a interação dos descritores presentes nos artigos selecionados. Dessa forma, a análise das palavras-chaves permitiu uma avaliação retrospectiva da qualidade do processo de seleção dos artigos utilizados nesta revisão sistemática, conforme a Figura 2.

Resultados e Discussão

Intercorrências maternas

Durante a gestação, o comportamento físico, psíquico e social da mulher está alterado devido às condições especiais próprias do estado gravídico. Uma vez que essas condições não podem ser classificadas como normais do ponto de vista fisiológico, tampouco anormais sob o aspecto clínico, deve-se encarar a gravidez como uma condição clínica especial¹⁰ (B).

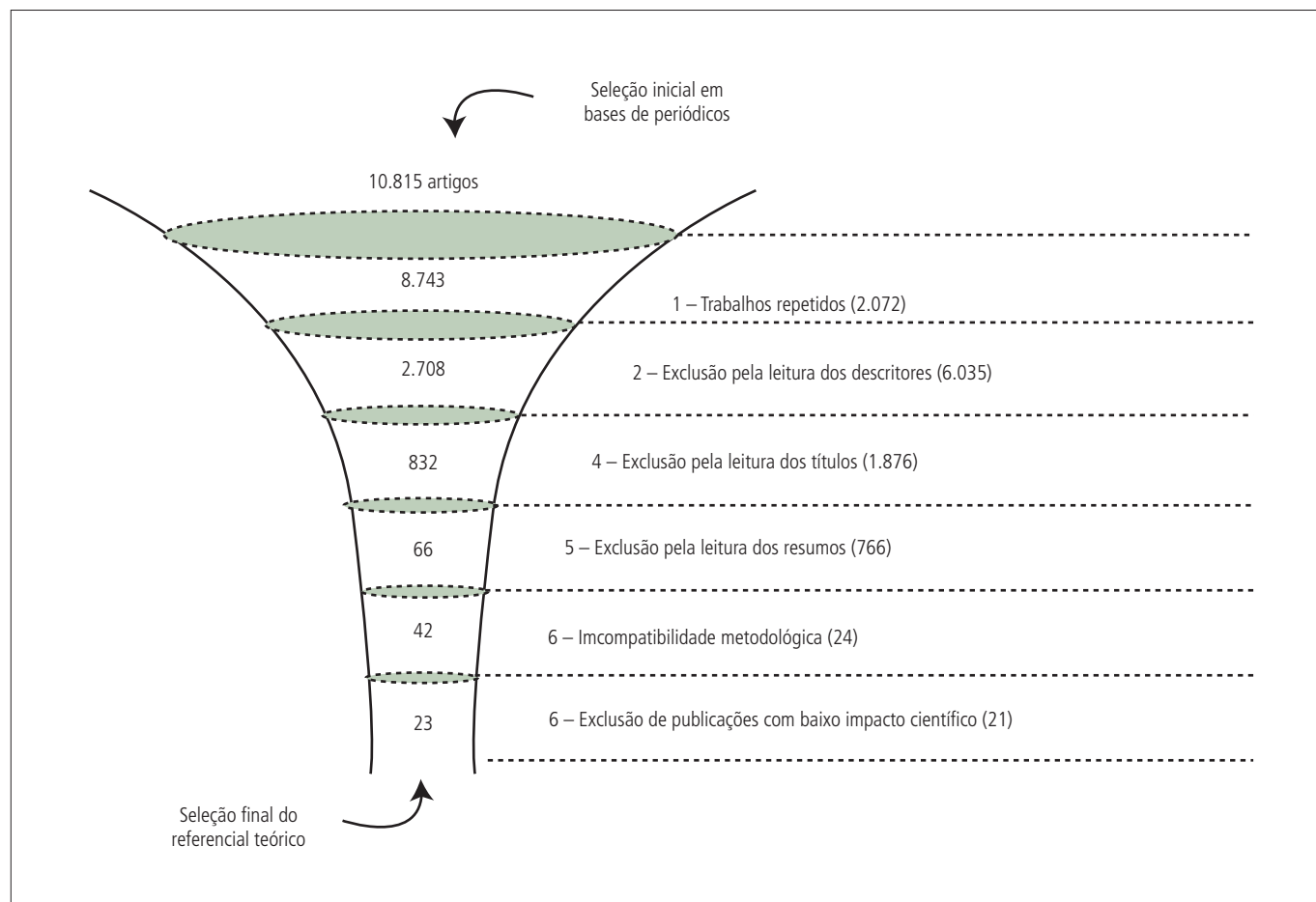


Figura 1 - Fluxo das atividades do processo de seleção de artigos

O ganho de peso materno, embora comum nas gestações, deve ser controlado para que não se torne excessivo. O acompanhamento da gestante e o controle do seu peso são imprescindíveis para que haja saúde materna e fetal¹¹ (B). Um desequilíbrio substancial entre a massa corporal da gestante e o ganho de peso pode levar a complicações ao longo de toda a gestação¹² (B).

No estudo realizado por Adamo et al., a presença de um índice de massa corpórea (IMC) pré-gestacional elevado e um ganho de peso excessivo durante a gravidez aumentaram a incidência de pré-eclâmpsia e o desenvolvimento do diabetes *mellitus* gestacional (DMG)¹³ (A). Em outro estudo, os autores também observaram um aumento na incidência de diabetes, hipertensão crônica e pré-eclâmpsia durante a gravidez em mulheres obesas, quando comparadas às normais¹⁴ (B). Além dessas complicações, Fraser ainda mencionou o maior risco de morte materna¹⁵ (D).

Em outro estudo, também se mostraram presentes DMG, infecções placentárias e eventos tromboembólicos¹⁶ (D).

A revisão de Davies et al. destacou, além dessas complicações, problemas cardíacos e pulmonares, e apneia obstrutiva do sono¹⁷ (D).

A obesidade durante a gestação aumentou também as chances de infecção no trato urinário. Entretanto, a anemia parece ocorrer em menor número nas gestantes com excesso de peso¹⁸ (D).

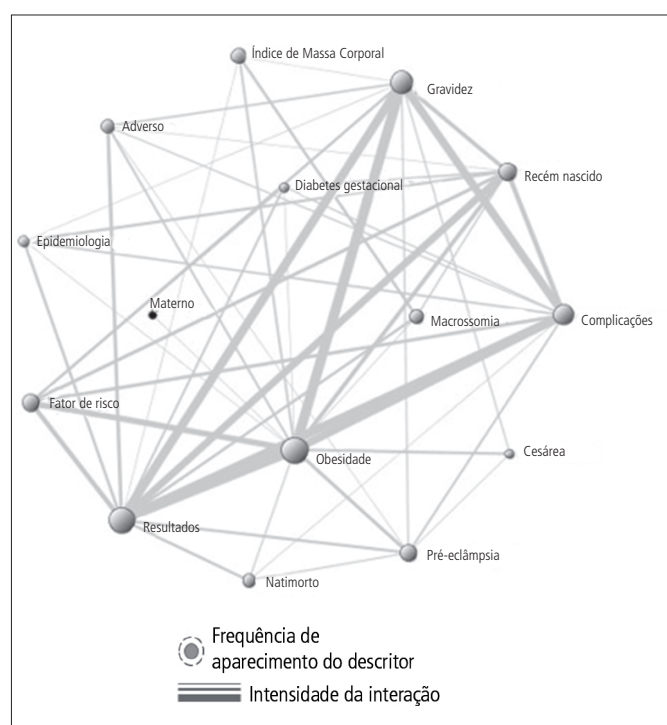
Intercorrências no parto

A obesidade materna é uma condição de grande relevância para os obstetras, especialmente em relação à morbidade operatória, devido a maiores riscos de perda excessiva de sangue, períodos mais longos de operação, endometrite e cicatrização das feridas¹⁹ (D).

Segundo alguns trabalhos, o parto é mais complicado entre as gestantes obesas^{20,21} (B). Em um desses estudos, o elevado IMC encontrado nessas mulheres aumentou os riscos de ocorrência de ruptura prematura de membranas²⁰ (B). Em outro, o sobrepeso esteve ligado a uma taxa mais lenta

Tabela 1 - Estudos sobre as consequências da obesidade durante a gestação (2000–2013)

Autores	Tipo do estudo (n)	Ano de publicação	População
Oliveira et al. ¹⁰	Corte transversal (87)	2012	Gestantes
Gaillard et al. ¹¹	Coorte prospectiva (6.959)	2013	Gestantes
Kominiarek et al. ¹²	Corte transversal (105)	2010	Gestantes
Adamo et al. ¹³	Ensaio clínico randomizado (60)	2013	Gestantes com excesso de peso
Salihu et al. ¹⁴	Coorte retrospectiva (461.729)	2009	Gestantes
Frasser et al. ¹⁵	Estudo de revisão	2006	Gestantes obesas
Bogaerts et al. ¹⁶	Estudo de revisão	2013	Gestantes obesas
Davies et al. ¹⁷	Estudo de revisão	2010	Gestantes obesas
Galtier-Dereure et al. ¹⁸	Estudo de revisão	2000	Gestantes com excesso de peso
Flenady et al. ¹⁹	Estudo de revisão	2011	Gestantes
Nohr et al. ²⁰	Coorte retrospectiva (62.167)	2007	Gestantes
Aliyu et al. ²¹	Corte transversal (311.422)	2010	Gestantes
Watkins et al. ²²	Caso-controle (975)	2003	Gestantes
Waller et al. ²³	Caso-controle (14.314)	2007	Gestantes
Stothard et al. ²⁴	Estudo de revisão	2009	Gestantes com excesso de peso
Fitzsimons et al. ²⁵	Estudo de revisão	2010	Gestantes obesas
Kither et al. ²⁶	Estudo de revisão	2012	Gestantes obesas
Kristensen et al. ²⁷	Coorte prospectiva (24.505)	2005	Gestantes
Kumari et al. ²⁸	Corte transversal (488)	2001	Gestantes
Aviram et al. ²⁹	Estudo de revisão	2011	Gestantes obesas
Sebire et al. ³⁰	Corte transversal (287.213)	2001	Gestantes
Kosa et al. ³¹	Corte transversal (354)	2011	Gestantes
Narchi et al. ³²	Coorte prospectiva (6.127)	2010	Gestantes

**Figura 2** - Análise de interação das palavras-chave mais relevantes

de progressão do trabalho de parto e a um maior número de complicações ligadas à cirurgia²¹ (B).

Adamo et al. relataram que a presença de IMC pré-gestacional elevado e ganho excessivo de peso durante a gestação está associada a um maior número de cesarianas e partos instrumentais¹³ (A). Aliyu e colaboradores também ressaltaram a associação entre obesidade e o maior número de cesarianas²¹ (B).

O estudo de Salihu, entretanto, apontou uma exceção à associação negativa obesidade-gravidez. Isso porque o risco de descolamento prematuro da placenta não foi maior entre as gestantes obesas. Nesse caso, grávidas com o peso normal foram as que mais tiveram experiências negativas. Esse resultado sugere que certos aspectos da obesidade podem reduzir o risco de intercorrências placentárias¹⁴ (B).

Desfechos neonatais

Os hábitos maternos durante a gravidez exercem uma grande influência nas características clínicas dos recém-nascidos²² (B). Adamo e seus colaboradores descreve-

ram o impacto da obesidade e do ganho de peso gestacional durante a gravidez. Isso porque ambos alteram o ambiente intrauterino e elevam o risco de obesidade infantil¹³ (A). Há também trabalhos que sugerem uma interferência no metabolismo fetal, em que neonatos de mães obesas desenvolveram resistência à insulina precocemente no útero materno^{13,21} (A,B).

Alguns trabalhos de acompanhamento de gestante relataram uma associação pouco conhecida entre obesidade e malformações congênitas do neonato. Watkins et al. destacaram o aparecimento de espinha bífida e onfalocele, assim como deformações cardíacas²² (B). Waller e seus colaboradores também relataram, em sua publicação, a associação entre obesidade materna e ocorrência de atresia anorretal, hipospádia, redução de membros e hérnia diafragmática²³ (B). Outros trabalhos ainda destacam anencefalia, fendas orofaciais e hidrocefalia²⁴ (D).

Dentre os diversos desfechos neonatais associados à obesidade materna, os mais frequentemente encontrados nesta revisão foram macrosomia, morte neonatal, hi-

poglicemia e score Apgar baixos ao primeiro ou quinto minuto^{12,15,21,25-30} (B,D,B,D,D,B,B,D,D).

Em relação às pesquisas sobre prematuridade, a associação entre obesidade materna e nascimento de prematuros é extremamente controversa. Em alguns estudos, a incidência de prematuridade em gestantes obesas foi maior³¹ (B); em outros, menor³⁰ (B); e houve também casos em que as diferenças entre os resultados não foram significativas³² (B).

Conclusão

A obesidade materna durante a gravidez está associada ao desenvolvimento do diabetes gestacional, ocorrência de doenças hipertensivas, intercorrências cardiovasculares, eventos tromboembólicos, cesarianas e complicações cirúrgicas no parto. Além disso, os recém-nascidos filhos de mães obesas apresentam maiores chances de malformações congênitas, score Apgar baixo, macrosomia, hipoglicemia e eventual morte neonatal.

Leituras suplementares

- Misra VK, Straughen JK, Trudeau S. Maternal serum leptin during pregnancy and infant birth weight: The influence of maternal overweight and obesity. *Obes (Silver Spring)*. 2013;21(5):1064-9.
- Zeng X, Pang H, Li X, Luo S, Jin S, Li S. Impact of obesity on endometrial blood flow in women without polycystic ovarian syndrome during intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11(1):57.
- Silva-del Valle MA, Sánchez-Villegas A, Serra-Majem L. Association between the adherence to the mediterranean diet and overweight and obesity in pregnant women in gran canaria. *Nutr Hosp*. 2013;28(3):654-9.
- World Health Organization. WHO technical report series 894. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2000.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
- Nucci LB, Schmidt MI, Duncan BB, Fuchs SC, Fleck ET, Santos Britto MM. Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes. *Rev Saude Publica*. 2001;35(6):502-7.
- Stulbach TE, Benício MHD, Andrezza R, Kono S. Determinantes do ganho ponderal excessivo durante a gestação em serviço público de pré-natal de baixo risco. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(1):99-108.
- Vitolo MR, Bueno MSF, Gama CM. Impact of a dietary counseling program on the gain weight speed of pregnant women attended in a primary care service. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(1):13-9.
- Tennant PWG, Rankin J, Bell R. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1501-11.
- Oliveira MR de, Dessen MA. Alterações na rede social de apoio durante a gestação e o nascimento de filhos. *Estud Psicol (Campinas)*. 2012;29(1):81-8.
- Gaillard R, Durmus B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obes (Silver Spring)*. 2013;21(5):1046-55.
- Kominiarek MA, Vonderheid S, Endres LK. Maternal obesity: do patients understand the risks? *J Perinatol*. 2010;30(7):452-8.
- Adamo KB, Ferraro ZM, Goldfield G, Keely E, Stacey D, Hadjiyannakis S, et al. The Maternal Obesity Management (MOM) Trial Protocol: a lifestyle intervention during pregnancy to minimize downstream obesity. *Contemp Clin Trials*. 2013;35(1):87-96.
- Salihu HM, Lynch O, Alio AP, Kornosky JL, Clayton HB, Mbah AK. Extreme obesity and risk of placental abruption. *Hum Reprod*. 2009;24(2):438-44.
- Fraser RB. Obesity complicating pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol*. 2006;16(5):295-8.
- Bogaerts A, Witters I, Van den Bergh BR, Jans G, Devlieger R. Obesity in pregnancy: Altered onset and progression of labour. *Midwifery*. 2013;29(12):1303-13.
- Davies GAL, Maxwell C, McLeod L, Gagnon R, Basso M, Bos H, et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32(2):165-73.
- Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5 Suppl):1242S-8S.
- Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377(9774):1331-40.
- Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(1):5-14.
- Aliyu MH, Luke S, Wilson RE, Saidu R, Alio AP, Salihu HM, et al. Obesity in older mothers, gestational weight gain, and risk estimates for preterm phenotypes. *Maturitas*. 2010;66(1):88-93.
- Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 2):1152-8.
- Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz A-M, Gallaway MS, Correa A; National Birth Defects Prevention Study. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(8):745-50.

24. Stothard KJ, Tennant PWG, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636-50.
25. Fitzsimons KJ, Modder J; Centre for Maternal and Child Enquires. Setting maternity care standards for women with obesity in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15(2):100-7.
26. Kither H, Whitworth MK. The implications of obesity on pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2012;22(12):362-7.
27. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG*. 2005;112(4):403-8.
28. Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Gynaecol Obs*. 2001;73(2):101-7.
29. Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: Implications for pregnancy outcome and long-term risks-a link to maternal nutrition. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;115(Suppl 1):S6-10.
30. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: A study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(8):1175-82.
31. Kosa JL, Guendelman S, Pearl M, Graham S, Abrams B, Kharrazi M. The association between pre-pregnancy BMI and preterm delivery in a diverse southern California population of working women. *Matern Child Health J*. 2011;15(6):772-81.
32. Narchi H, Skinner A. Overweight and obesity in pregnancy do not adversely affect neonatal outcomes: new evidence. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(7):679-86.

Conceitos atuais sobre avaliação da maturidade pulmonar fetal

Current concepts on the assessment of fetal lung maturity

Mário Dias Correa Junior¹
Lysia Muller Couri²
Josana Laignier Soares³

Palavras-chave

Doenças do prematuro
Nascimento prematuro
Síndrome do Desconforto
Respiratório do Recém-Nascido
Doença da Membrana Hialina

Keywords

Premature infant diseases
Premature birth, Respiratory
Distress Syndrome
Newborn
Hyaline membrane disease

Resumo

A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), também conhecida como Doença da Membrana Hialina, é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal. O principal fator associado à SDR é a produção insuficiente de surfactante pulmonar, o que geralmente está associada à prematuridade. Alguns protocolos internacionais recomendam que a confirmação da maturidade pulmonar fetal seja realizada em partos eletivos antes de 39 semanas de gestação. Diversos são os métodos capazes de avaliar a maturidade pulmonar fetal, como a Relação Lecitina/Esfingomielina, a Pesquisa de Corpos Lamelares, a Relação Surfactante/Albumina, o percentual de Fosfatidilglicerol, o Índice de Estabilidade da Espuma e o Shake Test ou Teste de Clements. Este estudo visa apresentar os principais métodos disponíveis e as recomendações atuais sobre quando realizar a avaliação da maturidade pulmonar fetal.

Abstract

The Respiratory Distress Syndrome (RDS), also known as hyaline membrane disease, is a major cause of neonatal morbidity and mortality. The main factor associated with RDS is the insufficient production of pulmonary surfactant, which is usually associated with prematurity. Some international guidelines recommend that the confirmation of fetal lung maturity is performed in elective deliveries before 39 weeks of gestation. There are several methods to assess fetal lung maturity, such as the Lecithin/Sphingomyelin ratio, the Lamellar Body Count, the Surfactant/Albumin ratio, the percentage of phosphatidylglycerol, the Foam Stability Index and the Shake Test or Clements test. This study aims to present the main available methods and current recommendations on when to conduct the evaluation of fetal lung maturity.

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

¹Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG; Coordenador Clínico da Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Residente de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³Médica Especialista em Pediatria pela UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Mário Dias Corrêa Júnior – Avenida Alfredo Balena, 190, sala 217 – Santa Efigênia – CEP: 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: mariodcorrea@ufmg.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR), também conhecida como Doença da Membrana Hialina, é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal¹ (D).

O principal fator associado à SDR é a produção insuficiente de surfactante pulmonar. Devido ao fato da maior produção de surfactante ocorrer no final da gestação, a SDR é associada muito frequentemente ao nascimento prematuro. A atelectasia causada pela deficiência de surfactante resulta em má ventilação alveolar, o que leva a hipóxia, hipercapnia e acidose² (D).

Outros fatores de risco para a SDR neonatal incluem baixo peso ao nascimento, idade materna avançada, cesariana eletiva, sexo masculino, diabetes e hipertensão maternas e raça branca³ (D).

Prevenir a prematuridade é a forma mais eficiente de prevenir a SDR. Outra forma seria a administração de corticosteroides à gestante, para acelerar a produção de surfactante. Caso o parto pré-termo não possa ser evitado, o tratamento do neonato imediatamente após o nascimento com surfactante exógeno por via endotraqueal pode ser efetivo² (D).

A presença dos fosfolípidios lecitina, esfingomielina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol e outras substâncias no líquido amniótico (LA), além da demonstração de que os mesmos eram provenientes do pulmão fetal, direcionou as pesquisas para a predição da maturidade pulmonar fetal⁴ (B).

Portanto, conhecer o grau de maturidade pulmonar torna-se extremamente importante na condução das gestações com risco de trabalho de parto prematuro. O ACOG (*American College of Obstetrics and Gynecologists*) recomenda que a confirmação da maturidade pulmonar fetal seja realizada em partos eletivos antes de 39 semanas de gestação⁵ (C). Vários são os métodos capazes de fazer tal avaliação. O presente estudo visa revisar os principais métodos disponíveis.

Metodologia

Foi realizada revisão bibliográfica pelo PUBMED utilizando as seguintes palavras-chave: “fetal lung maturity testing”

Foram identificados 120 artigos, publicados entre 1976 e 2013. Destes, 110 haviam sido realizados em humanos. A leitura dos abstracts identificou os 16 artigos que foram utilizados nessa revisão.

Definição

A SDR é definida pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios:

- 1) Evidência de comprometimento respiratório imediatamente após o nascimento (taquipnéia, retração, e/ou batimento de aleta nasal) e requerimento persistente de oxigênio por mais de 24 horas;
- 2) Administração de surfactante pulmonar exógeno;
- 3) Evidência radiográfica de doença da membrana hialina⁶ (C).

Epidemiologia

A SDR neonatal afeta aproximadamente 1% de todos os nascimentos, mas afeta 10 a 15% de todos os neonatos com peso abaixo de 2.500 g³ (D).

Quanto menor a Idade Gestacional ao nascimento, maior é o risco de desenvolvimento de SDR. Assim, com 29 semanas, o risco de SDR é >60%, 20% com 34 semanas e <5% com 37 semanas ou mais. Em 2003, o número de mortes nos EUA por SDR foi de 20 por 100.000 nascidos vivos² (D).

Observa-se diminuição da incidência de SDR após o aumento da utilização de corticoterapia antenatal em mulheres com risco de parto antes de 34 semanas de gestação³ (D).

A Figura 1 mostra o risco de SDR entre 32 e 37 semanas de gestação.

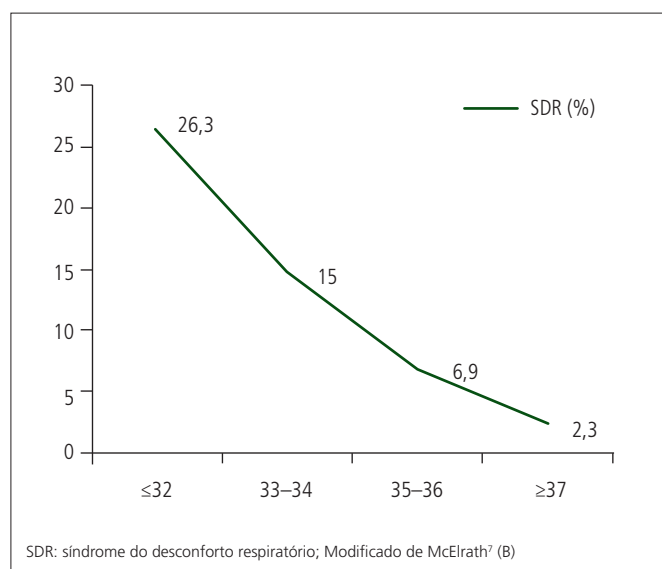


Figura 1 - Risco de síndrome do desconforto respiratório em crianças nascidas entre 32 e 37 semanas de gestação

Fisiologia da maturidade pulmonar

O pulmão fetal inicia seu desenvolvimento por volta da terceira semana de vida e, entre 16 e 24 semanas de gestação, ocorre aumento da angiogênese e diferenciação do epitélio cuboide que reveste os ácinosem pneumócitos do tipo I e II. O pneumócito do tipo I é uma célula com funções principalmente relacionadas ao revestimento alveolar. Já o pneumócito do tipo II é a célula responsável pela produção do surfactante² (D).

O surfactante é produzido pelos pneumócitos tipo II e armazenado em estruturas granulares chamadas de corpos lamelares (CL), que medem de 1 a 5 µm de diâmetro e são ricas em lipídios. Os CL aparecem no citoplasma dos pneumócitos por volta de 24 semanas de gestação, apesar do surfactante no líquido amniótico começar a aumentar após 32 semanas, sugerindo que a secreção de surfactante pelos CL não coincide com o seu aparecimento² (D).

O surfactante pulmonar é composto por aproximadamente 90% de fosfolipídios e 10 % de proteínas. Os fosfolipídios mais abundantes são fosfatidilcolina (ou lecitina) e o fosfatidilglicerol. Esfingomielina e outros fosfolipídios estão presentes em menor quantidade. A síntese de lecitina aumenta gradualmente a partir de 28 semanas de gestação até o parto, sendo o pico de produção com 36 semanas. O último fosfolipídio a aparecer no pulmão fetal é o fosfatidilglicerol, aparecendo com 36 semanas e aumentando até o termo² (D).

O surfactante pulmonar diminui a tensão superficial entre ar e líquido no interior dos alvéolos. Alterações na proporção, na quantidade ou na qualidade dos fosfolipídios que compõem o surfactante pulmonar resultam em colapso alveolar, ocasionando a SDR, também conhecida como doença pulmonar das membranas hialinas com consequente atelectasia progressiva, edema, alteração da relação ventilação/perfusão, levando à hipóxia tecidual^{2,8} (D,B).

Métodos disponíveis para a avaliação da maturidade pulmonar fetal

Como o líquido proveniente do pulmão fetal contribui para a formação do Líquido Amniótico, a quantidade de surfactante pulmonar fetal pode ser estimada ao mensurarmos o surfactante no líquido amniótico² (D).

Para ser clinicamente útil, um teste para avaliação da maturidade fetal deve ter alta sensibilidade para imaturidade e alto valor preditivo negativo (maturidade)² (D).

Os principais métodos utilizados para avaliar a maturidade pulmonar fetal serão descritos a seguir.

Relação Lecitina/Esfingomielina (L/E)

A relação lecitina/esfingomielina foi o primeiro teste bioquímico a ser relatado, em 1971. Como dito anteriormente, a lecitina é o fosfolipídio mais abundante na composição do surfactante e sua concentração aumenta a partir de 28 semanas até o parto. A relação L/E descreve a alteração relativa na concentração de lecitina em relação à esfingomielina no líquido amniótico através da técnica de cromatografia. Como a concentração de esfingomielina se mantém constante no último trimestre de gestação, ela serve como um padrão com o qual a concentração de lecitina pode ser comparada. Assim, quanto maior a idade gestacional, maior a relação L/E, o que se correlaciona com a maturidade do pulmão fetal. O ponto de corte frequentemente usado para indicar maturidade pulmonar fetal é 2,0² (D).

Muitos estudos têm demonstrado que a relação L/E tem boa sensibilidade, mas baixa especificidade. Os valores preditivos positivos variam de 33 a 50%, dependendo do estudo, e os valores preditivos negativos variam de 95 a 100%. Hunink et al. demonstraram que a acurácia da relação L/E melhora com o aumento da idade gestacional¹ (D).

A melhor forma de colher o líquido amniótico para analisar a relação L/E é através da amniocentese, uma vez que o líquido via vaginal após rotura prematura de membranas pode conter muco e bactérias que interferem na análise² (D). Um resultado referente à maturidade pulmonar com a presença de sangue no líquido amniótico pode ser útil clinicamente, mas um resultado de imaturidade não, pois a presença de sangue pode diminuir um resultado “maduro” e aumentar um resultado “imaturo”. A contaminação do líquido amniótico por mecônio interfere nos resultados do teste de relação L/E e, portanto, não deve ser utilizado^{2,3} (D).

O material para exame pode ser armazenado em temperatura ambiente por até 24 horas. Se congelado a -20°C, pode ser armazenado por até 12 meses² (D).

A relação L/E é considerada por muitos o teste padrão ouro para avaliação da maturidade pulmonar fetal, mas devido ao seu alto custo, tempo gasto (aproximadamente 4 horas) e dificuldade técnica para realizá-lo, muitos estudos

têm comparado a relação L/E com os demais testes para avaliar se há diferença estatisticamente significativa entre eles na predição da maturidade pulmonar³ (D).

Pesquisa de corpos lamelares

O surfactante é armazenado no citoplasma do pneumócito tipo II sob a forma de corpos lamelares, que são secretados no espaço alveolar. A similaridade do tamanho dos corpos lamelares (1,7 a 7,3 fL) com as plaquetas (5 a 7 fL) permite o uso de um contador automático de células hematológicas para quantificar a quantidade de corpos lamelares no líquido amniótico² (D).

O líquido amniótico não deve ser centrifugado para a análise, pois diminui a contagem de corpos lamelares (CL)² (D).

A contagem de corpos lamelares acima de 50.000/μL sugere maturidade, e abaixo de 15.000/μL, sugere imaturidade. Para valores intermediários, sugere-se o uso de um teste secundário para auxiliar na decisão do parto (geralmente a relação L/E)^{2,3} (D).

A contaminação do líquido amniótico com sangue ou mecônio interfere na contagem de corpos lamelares² (D).

É importante ressaltar que o ponto de corte para a contagem de corpos lamelares pode variar de acordo com o aparelho de análise, e cada laboratório deve realizar estudos para estabelecer o ponto de corte adequado^{2,9} (D,B). O material para exame pode ser armazenado em temperatura ambiente por até 10 dias. A 4°C, pode ser armazenado por até 2 semanas. O congelamento não é recomendado² (D).

Em estudo realizado por Wijnberger et al., conclui-se que em idade gestacional abaixo de 30 semanas, a relação L/E é superior à contagem de corpos lamelares, mas, acima de 30 semanas, o uso isolado dos CL parece ser suficiente¹⁰ (C).

Wijnberger et al., em estudo publicado em 2001, concluíram que ambos os testes, relação L/E e contagem de corpos lamelares, têm uma boa precisão na predição da SDR, com uma pequena vantagem para a contagem de corpos lamelares. Porém, essa diferença não foi estatisticamente significativa¹ (D).

Anouk et al., em estudo publicado em 2003, recomendam que a relação L/E seja substituída como padrão ouro pela contagem de corpos lamelares, uma vez que este é tecnicamente fácil de ser realizado, rápido, barato e pode ser feito em qualquer hospital, a qualquer hora do dia¹¹ (C).

Tsuda et al. fizeram um estudo sobre a contagem de corpos lamelares para avaliação da maturidade pulmonar

fetal em gestações gemelares. Este ainda é um assunto controverso. Neste estudo, conclui-se que o mesmo valor de corte para LBC pode ser utilizado tanto nas gestações únicas como nas gestações múltiplas. Porém, mais estudos são necessários¹² (B).

Relação Surfactante/Albumina

O ensaio TDx-FLMII usa luz polarizada para quantificar a ligação competitiva de uma sonda à albumina e ao surfactante no líquido amniótico, através de um analisador automático, sendo uma medida direta da concentração de surfactante³ (D). A polarização é alta quando a sonda se liga à albumina e baixa quando se liga ao surfactante² (D).

O resultado é expresso em miligramas de surfactante por grama de albumina. Uma taxa elevada tem sido correlacionada com a presença de maturidade pulmonar fetal, embora a presença de sangue e/ou mecônio no líquido amniótico possa interferir com a interpretação. O limiar para maturidade pulmonar é maior ou igual a 55 mg/g; medida menor que 40 mg/g pode ser considerada como imatura e níveis de 40 a 54 mg/g podem ser considerados indeterminados, requerendo um teste secundário para decidir se deve ou não prosseguir com o parto³ (D).

Resultados do TDx-FLMII têm se mostrado estáveis quando o líquido amniótico se encontra até 24 horas a 4°C e por 16 horas em temperatura ambiente. Resultados de amostras armazenadas a -20°C podem ser muito variáveis e diminuir com o tempo² (D).

Contaminação por sangue pode aumentar os resultados de amostras com TDx-FLMII < 39 mg/g. Entretanto, não parece ser clinicamente significativa, bem como nenhum resultado mudou a interpretação de imaturidade para maturidade² (D).

Estudos que examinaram o uso de amostras de líquidos via vaginal após rotura prematura de membrana das pesquisas com ensaio TDx-FLM II demonstraram que a taxa surfactante/albumina das amostras vaginais eram mais baixas que aquelas amostras de líquido amniótico colhido por amniocentese. Concluíram que o resultado de maturidade originado de amostras vaginais predizem a ausência de SDR com um alto grau de acurácia. Entretanto, uma amniocentese pode ser necessária nos casos em que amostras vaginais originam resultados de imaturidade ou indeterminados² (D).

Em um estudo comparando TDx-FLM II e taxa de L/E, não houve diferença na sensibilidade entre os dois (sensibi-

lidade de 100%). Entretanto, foi observada uma tendência a maior especificidade de L/S comparada à TDx-FLMII, que não foi estatisticamente significativa. Houve concordância dos resultados (predição de maturidade ou imaturidade em ambos os testes) em 79% dos testes realizados em mulheres que tiveram o parto dentro de 72 horas após coleta do líquido amniótico e em 76% de todos os resultados¹³ (B).

Haymond et al., em estudo publicado em 2006, demonstraram que a contagem de corpos lamelares e a de TDx-FLM II têm aplicabilidades clínicas semelhantes⁸ (B).

A medida da taxa surfactante/albumina através da polarização fluorescente é atualmente o método quantitativo mais comum para avaliar a maturidade pulmonar nos EUA. Vários estudos têm mostrado que o ensaio TDx-FLM II tem alta sensibilidade² (D). É um ensaio de fácil execução e rápido, além de medir quantitativamente o surfactante e ser facilmente reproduzível¹³ (B).

Fosfatidilglicerol

Este teste mede a presença ou ausência de fosfatidilglicerol no líquido amniótico.

O fosfatidilglicerol (FG) é um constituinte do surfactante que começa a aumentar algumas semanas após o aumento da lecitina³ (D). É o último surfactante a aparecer no pulmão fetal, aparecendo com 36 semanas e aumentando com a idade gestacional² (D). Como o fosfatidilglicerol aumenta a dispersão dos fosfolípides através do alvéolo, sua presença indica um estado avançado de desenvolvimento e função pulmonar do feto.

Uma vantagem deste teste é que a determinação do fosfatidilglicerol não é geralmente afetada por sangue, mecônio ou outros contaminantes, e assim, sua presença no líquido amniótico é um achado válido, mesmo se os resultados de L/E forem duvidosos^{2,3} (D).

Entretanto, assim como a L/E, é um teste demorado, caro, e não está disponível todo o tempo. Além disso, há variações na técnica que afetam sua reprodutibilidade, e a expressão de fosfatidilglicerol como uma porcentagem do total de fosfolípides pode subestimar o FG em espécies contendo grande quantidade de fosfolípides não surfactantes (como as contaminadas com sangue ou mecônio)² (D).

Em um estudo com 358 espécies de líquido amniótico, observou-se que a presença de PG >2%, em conjunto com uma taxa de L/E >2,0, foi 100% preditivo de ausência de SDR em 292 RN, comparado com 71% quando a taxa de L/E

foi >2,0, mas a PG foi indetectável. Notou-se ainda que 6 RN nasceram sem SDR quando a FG foi >2%, apesar da taxa L/E ter sido <2. Apesar de outros estudos mostrarem o contrário, a detecção de fosfatidilglicerol ainda permanece um indicador muito forte de que não ocorrerá SDR² (D).

Índice de Estabilidade da Espuma e *Shake Test* ou Teste de Clements

A capacidade de o surfactante manter a estabilidade da espuma é uma função da tensão superficial da interface ar-solvente. Clements et al. (1972) relataram um procedimento envolvendo a adição de líquido amniótico em um mesmo volume de etanol a 95%. Depois, a mistura era balançada (*shaked*) e um anel de bolhas se formava, indicando maturidade. Um ano depois da sua descrição, o *shake test* foi modificado por Edwards e Baillie, que usaram etanol 100%, alterando o volume final de etanol até 47,5 a 50%. Enquanto o método de Clements apresentava resultados falso-maduros em pacientes que desenvolviam SDR, o método de Edwards e Baillie demonstrou 100% de sensibilidade.

O índice de estabilidade da espuma diferencia do *shake test* por utilizar múltiplos volumes de etanol, apresentando excelente sensibilidade (98%), porém com especificidade de 85%. Adiciona-se 0,5 de líquido amniótico em frascos contendo diluições seriadas de etanol. O teste indica maturidade pulmonar quando a estabilidade da espuma persiste utilizando uma diluição de etanol a 47% ou mais. Apresenta como vantagens o baixo custo e a rapidez com que é realizado. Contaminação com sangue ou mecônio pode produzir resultados falso-maduros^{2,3} (D).

A Tabela 1 faz uma comparação entre os testes disponíveis para avaliar a maturidade pulmonar fetal.

A Tabela 2 mostra a aplicabilidade dos testes de avaliação de maturidade pulmonar fetal no líquido amniótico por via vaginal, e com a presença de sangue ou mecônio.

Conclusão

A SDR é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal e afeta aproximadamente 1% de todos os nascimentos. É associada muito frequentemente ao nascimento prematuro, e quanto menor a idade gestacional ao nascimento, maior é o risco de desenvolvimento de SDR. O principal fator associado à SDR é a produção insuficiente

Tabela 1 - Testes para avaliar maturidade pulmonar

Teste	Cut-off Maduro	Cut-off Imaturo	VPN maturidade	VPP imaturidade	Custo
L/E	>2,0	<2,0	95–100	33–50	Alto
Fosfatidilglicerol	Positivo	Negativo	95–100	23–53	Alto
TDx-FLM	≥55 mg	≤39 mg	96–100	47–61	Moderado
FSI	≥47%	<47%	95	51	Baixo
CL	>50.000/μL	<15.000/μL	97–98	29–35	Baixo

Modificado de Luo e Norwitz³ (D). VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo; L/E: Relação lecitina/esfingomielina; TDx-FLM: teste que avalia a relação albumina/surfactante; FSI: índice de estabilidade da espuma; CL: corpúsculos lamelares.

Tabela 2 - Aplicabilidade dos testes de avaliação de maturidade pulmonar no líquido amniótico por via vaginal após rotura prematura das membranas

Teste	LA Vaginal	Sangue	Mecônio
L/E	OK	OK se maduro	Não
Fosfatidilglicerol	OK	OK	OK
TDx-FLM	OK	OK se maduro	Não ?
FSI	OK	?	?
CL	OK (não realizar se houver muco)	Menos confiável se Ht>1%	Aumenta contagem (±5000)

Modificado de Luo e Norwitz³ (D). LA: líquido amniótico; L/E: Relação lecitina/esfingomielina; TDx-FLM: teste que avalia a relação albumina/surfactante; FSI: índice de estabilidade da espuma; CL: corpúsculos lamelares.

de surfactante pulmonar, e como a maior produção ocorre no final da gestação, prevenir a prematuridade é a forma mais eficiente de prevenir SDR.

Conhecer o grau de maturidade pulmonar torna-se extremamente importante na condução das gestações com risco de trabalho de parto prematuro. Myers et al. estudaram o custo-benefício de três estratégias para prevenir a SDR em trabalho de parto prematuro: tocólise e corticoterapia de rotina; teste para maturidade pulmonar e tratamento de acordo com o resultado; e ausência de teste e de tratamento. Concluíram que deve-se tratar todos os casos abaixo de 34 semanas, realizar o teste entre 34 e 36 semanas e não testar nem tratar quando idade gestacional fosse superior a 36 semanas³ (D). O ACOG recomenda que a confirmação da maturidade pulmonar fetal seja realizada em partos eletivos antes de 39 semanas de gestação.

A presença dos fosfolipídios lecitina, esfingomielina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol e outras substâncias no líquido amniótico (LA), além da demonstração de que os mesmos eram provenientes do pulmão fetal, direcionou as pesquisas para a predição da maturidade pulmonar fetal.

A importância dos testes de avaliação de maturidade pulmonar fetal consiste em prevenir a Síndrome do Desconforto

Respiratório em partos eletivos ou prematuros e prevenir o uso desnecessário de corticoide para maturação pulmonar.

Vários são os métodos capazes de fazer a avaliação da maturidade pulmonar fetal. O entendimento da fisiologia da produção do surfactante e do mecanismo utilizado por cada teste para avaliá-la ajuda na escolha do melhor teste para determinar a presença de maturidade pulmonar. Assim, a Figura 2 mostra, de forma simplificada, o parâmetro avaliado por cada teste de acordo com as etapas envolvidas na síntese de surfactante pulmonar fetal.

Segundo recente publicação do ACOG, a amniocentese para determinação da maturidade pulmonar fetal em gestações com idade gestacional bem definida não deve ser usada como um referencial para o momento do parto. Essa decisão deve ser individualizada nos casos de parto pré-termo tardio (34 semanas a 36 semanas e 6 dias) e “termo recente” (37 semanas a 38 semanas e 6 dias). Segundo o ACOG (2013), devem ser avaliados os riscos maternos e neonatais do parto pré-termo tardio e termo recente e os riscos de se dar continuidade à gestação. Os argumentos utilizados são: caso haja indicação bem definida para o parto em benefício materno e/ou fetal, o parto deve ocorrer independentemente do teste de maturidade pulmonar; além disso, a amniocentese não

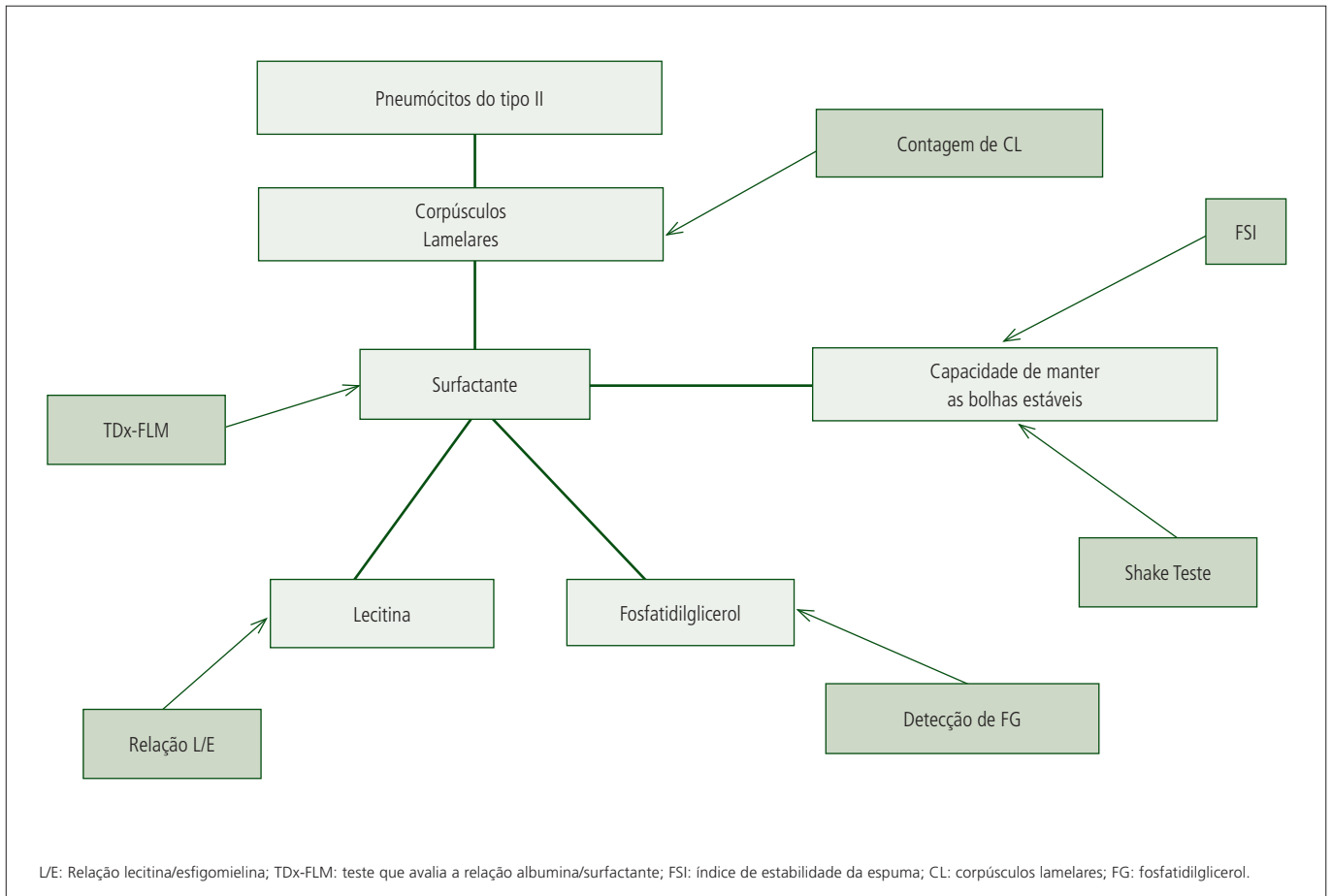


Figura 2 - Relação dos testes utilizados na avaliação da maturidade pulmonar fetal com a fisiologia da produção do surfactante

necessariamente reflete a maturidade dos outros órgãos além dos pulmões¹⁵ (D).

Porém, outros autores consideram que os testes para avaliação da maturidade pulmonar não devem ser abando-

nados. Deve-se considerá-los em casos de parto pré-termo tardio e termo recente, nos quais não está clara a decisão entre realizar o parto imediatamente ou aguardar um tempo a mais¹⁶ (D).

Leituras suplementares

- Wijnberger LD, Huisjes AJ, Voorbij HA, Franx A, Bruinse HW, Mol BW. The accuracy of lamellar body count and lecithin/sphingomyelin ratio in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *BJOG*. 2001;108(6):583-8.
- Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity. *ClinBiochem*. 2006;39(1):1-10.
- Luo G, Norwitz ER. Revisiting amniocentesis for fetal lung maturity after 36 weeks' gestation. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(2):61-8.
- Gil BM, Souza Ed, Silva CA, Figueiredo CP. Evaluation of fetal lung maturity by lamellar bodies counting in amniotic fluid. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(3):112-7.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Assessment of fetal lung maturity. ACOG Educational Bulletin 230. Washington, DC: ACOG; 1996.
- Melanson SE, Berg A, Jarolim P, Tanasijevic MJ, McElrath TF. Validation of a formula that calculates the estimated risk of respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol*. 2006;108(6):1471-6.
- McElrath TF, Colon I, Hecht J, Tanasijevic MJ, Norwitz ER. Neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and an assay for surfactant-to-albumin ratio. *ObstetGynecol*. 2004;103(3):463-8.
- Haymond S, Luzzi VI, Parvin CA, Gronowski AM. A direct comparison between lamellar body counts and fluorescent polarization methods for predicting respiratory distress syndrome. *Am J ClinPathol*. 2006;126(6):894-9.
- Štimac T, Petrović O, Krajina R, Prodan M, Bilić-Zulle L. Lamellar body count as a diagnostic test in predicting neonatal respiratory distress syndrome. *CroatMed J*. 2012;53(3):234-8.
- Wijnberger LD, de Kleine M, Voorbij HA, Arabin B, Bruinse HW, Visser GH, et al. Prediction of fetal lung immaturity using gestational age, patient characteristics and fetal lung maturity tests: a probabilistic approach. *ArchGynecol Obstet*. 2010;281(1):15-21.
- Besnard AE, Wirjosekarto SA, Broeze KA, Opmeer BC, Mol BW. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2013;169(2):177-83.
- Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Kawabata I, Takahashi Y, Iwagaki S, et al. Validity of lamellar body count as a fetal lung maturity assessment in twin pregnancy. *Twin Res Hum Genet*. 2012;15(4):547-9.

13. Winn-McMillan T, Karon BS. Comparison of the TDx-FLM II and lecithin to sphingomyelin ratio assays in predicting fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):778-82.
14. Karcher R, Sykes E, Batton D, Uddin Z, Ross G, Hockman E, et al. Gestational age-specific predicted risk of neonatal respiratory distress syndrome using lamellar body count and surfactant-to-albumin ratio in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1680-4.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):908-10.
16. Towers CV, Freeman RK, Nageotte MP, Garite TJ, Lewis DF, Quilligan EJ. The case for amniocentesis for fetal lung maturity in late-preterm and early-term gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):95-6.

A regeneração do colo uterino após tratamentos excisionais das neoplasias intraepiteliais cervicais: repercussões futuras

Uterine cervix regeneration after excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia: future implications

Cibele Feroldi Maffini¹
Rita Maira Zanine²

Palavras-chave

Regeneração
Colo do Útero
Neoplasia Intraepithelial Cervical

Keywords

Regeneration
Cervix Uteri
Cervical Intraepithelial Neoplasia

Resumo

Os tratamentos excisionais para as neoplasias intraepiteliais cervicais podem ter como consequência o trabalho de parto prematuro e a colposcopia inadequada em decorrência da estenose do canal cervical, além da possibilidade de comprometimento da resposta imune aferente contra novas lesões. Algumas escolhas feitas pelo cirurgião podem otimizar o processo cicatricial e minimizar esses efeitos. São elas: evitar o tratamento desnecessário das lesões, as cauterizações profundas e as suturas em demasia, bem como orientar a paciente sobre o período de tempo que deverá ser aguardado antes de uma possível gestação.

Abstract

Excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasia may result in preterm labor and inadequate colposcopy, as a consequence of cervical canal stenosis, in addition to the possibility of reducing the afferent immunologic response against new lesions. Some choices made by the surgeon can optimize the healing process and minimize these effects, such as: avoiding unnecessary treatment of the lesions, deep cauterizations and excessive sutures, as well as advising the patient about the proper time to wait before a possible pregnancy.

Estudo realizado no Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

¹Médica Colaboradora do Departamento de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

²Professora Associada da Disciplina de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Cibele Feroldi Maffini – Rua Desembargador Otávio do Amaral, 738, apto. 182 – Bigorrião – CEP: 80730-400 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: cimaffini@gmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O carcinoma de colo de útero é a segunda neoplasia que mais acomete a mulher brasileira, com cerca de 5.160 óbitos registrados em 2011 e sendo esperados 15.590 novos casos em 2014. A história natural desta doença é longa e tem seu início com as formas pré-invasoras, as quais são passíveis de abordagens terapêuticas conservadoras, com uma taxa de cura em torno de 97%. A conização é o procedimento de escolha para o tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais. Sua realização sob a forma de cirurgia de alta frequência é a forma mais frequentemente utilizada. Entretanto, a conização com bisturi frio é a modalidade mais apropriada nos casos de doença glandular e microinvasora, quando a avaliação das margens é fundamental¹ (B).

Nos meses subseqüentes ao tratamento, um complexo e pouco elucidado processo de cicatrização e de regeneração se desenrola. Ao término deste, o colo deve ser capaz de reassumir seu papel no futuro reprodutivo da paciente, ter o seu sistema imune competente, evitando o surgimento de novas lesões, além de possibilitar a coleta de um esfregaço citológico e um exame colposcópico adequados para a identificação precoce de novas lesões.

Uma análise criteriosa de algumas variáveis que atuam diretamente no procedimento cirúrgico se faz necessária para que não ocorram consequências nefastas, tanto no âmbito da esfera reprodutiva, quanto no que concerne ao rastreo do câncer de colo de útero.

A presente revisão tem como objetivo identificar as principais consequências de um processo cicatricial não ideal após procedimentos excisionais utilizados para o tratamento das lesões intraepiteliais cervicais, bem como estabelecer o papel que cada variável cirúrgica desempenha neste processo.

Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada ao longo do ano de 2013, de publicações entre 1986 e 2013, utilizando as seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System onLine (MEDLINE), por meio do Public MEDLINE (PubMed), Scientific Electronic Library (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe e Ciências da Saúde (LILACS). Para alcançar os objetivos deste estudo, foram pesquisadas as seguintes palavras-chave “*Cervix Regeneration*”, “*Cervix Healing*”, “*LEEP Complications*”, “*Conization and Preterm Birth*”, “*Cervix Stenosis*” “*Cervix and Langerhans Cells*”.

Resultados

Ao todo foram localizados 51 artigos correlacionados ao tema. Desses, 25 foram selecionados e estudados, entre eles um *guideline* e duas revisões sistemáticas. Na ausência de revisões sistemáticas e metanálises, vários artigos de revisão foram encontrados, dentre os quais foram selecionadas quatro que se adequavam melhor ao tema. Além desses, foram avaliados ainda quatro estudos caso-controle e dois estudos de coorte. Demais estudos observacionais, sendo três retrospectivos e sete prospectivos analíticos, também foram incluídos na avaliação. Além disso, foram considerados comentários e citações contidos em livros consagrados de colposcopia.

Discussão

Trabalho de Parto Prematuro

Tradicionalmente, o histórico de conização se correlaciona com prematuridade e com aumento da morbidade perinatal²⁻⁴ (A).

Os principais fatores apontados para isso são a falta de sustentação mecânica, questões imunológicas e, recentemente, a expressão da qualidade do colágeno (principalmente o colágeno tipo I) do tecido cicatricial^{3,5,6} (B).

A sustentação mecânica está diretamente relacionada ao volume cervical, cujo processo de regeneração depende diretamente da quantidade de tecido excisado. Dessa forma, o comprimento do cone, o volume excisado e a espessura do espécime são frequentemente apontados como fatores de risco para prematuridade em diferentes trabalhos^{4,7} (A).

Conforme o volume excisado, dentro de um período de 6 a 12 meses após a conização, a regeneração terá recuperado parcialmente ou completamente o comprimento cervical⁸⁻¹⁰ (B). Alguns autores apontam o tempo entre a Exérese da Zona de Transformação (EZT) e a gestação como um fator de risco para trabalho de parto prematuro, dizendo ser recomendável aguardar um período de 12 meses para uma gestação^{4,7,11,12} (B).

A redução do muco cervical, causada pela remoção das glândulas endocervicais no procedimento cirúrgico, leva à modificação da microbiota vaginal e redução dos mecanismos antimicrobianos de defesa^{13,14} (B). Apesar de não haver estudos avaliando especificamente a resposta imunológica em um colo previamente conizado, sabe-se que um ambiente inflamatório cervical relativamente hiporesponsivo no início da gravidez leva a um risco maior de trabalho de parto prematuro¹⁵ (B).

Colposcopias e Citologias Insatisfatórias

A amostragem cervical para citologia oncológica fica prejudicada nos casos em que a cicatrização cervical evolui para estenose importante, pois esse fator muitas vezes impossibilita a coleta de material endocervical.

Dunn et al. avaliaram a citologia de 1.190 mulheres submetidas a EZT e encontraram ausência de células endocervicais em 13,64%, na primeira consulta de seguimento. Ao comparar com citologias do grupo controle provenientes de mulheres da população geral, a taxa de ausência de células endocervicais foi de 7%¹⁶ (B).

Algumas alterações do colo uterino decorrentes de intervenções excisionais podem causar problemas para o exame colposcópico pela dificuldade na visualização da junção escamo-colunar, causada pela fibrose do tecido conjuntivo.

A literatura relata maiores taxas de estenose de canal cervical decorrentes da conização com bisturi de lâmina fria. Este fato se deve provavelmente às suturas que fixam a mucosa vaginal sobre o leito da cratera e levam a junção escamo-colunar para dentro do canal cervical. Esse efeito pode ser minimizado quando tais suturas não são realizadas. É o que Rimailho et al. evidenciaram ao não realizar suturas em 118 procedimentos, obtendo hemostasia pelo uso de tampão vaginal embebido em solução de Monsel. No seguimento, 6 meses depois, conseguiram uma taxa de 90% de colposcopias adequadas¹⁷ (B).

Da mesma forma, o epitélio regenerativo que recobre o colo do útero poderá causar dificuldades no exame colposcópico pela presença de células com núcleos grandes e cromatina densa, que se traduzirão em imagens acetobranças, passíveis de erros de interpretação¹⁸ (B).

Estenoses e Escleroses

A esclerose se forma após um processo inflamatório importante que tenha provocado uma necrose, quando então a reparação dos tecidos é feita às expensas de modificações do tecido conjuntivo com alterações na vascularização do mesmo, sendo que o epitélio que se encontra acima deste tecido terá menor aporte de nutrientes, o que causará uma fragilidade epitelial acompanhada de ulcerações frequentes. Ao longo de vários anos, a esclerose fará aparecer a estenose progressiva do orifício cervical externo¹⁹ (D).

Os procedimentos excisionais requerem a hemostasia do coto cirúrgico, que geralmente é realizada através da eletrocauterização, sendo que os danos térmicos decorrentes desta etapa são imprevisíveis em todos os tecidos. O epitélio glandular, por possuir uma única camada celular, é mais vulnerável a qualquer tipo de agressão. Devido a esta característica do epitélio, o dano térmico atinge maiores proporções.

A estenose cervical assume importância particular, tanto pelas repercussões clínicas a ela associadas (hematometra e

infertilidade), como pelas limitações no rastreamento do câncer de colo de útero.

A incidência da estenose é variável, pois é dependente da técnica cirúrgica empregada. Além disso, a sua real incidência é muito controversa na literatura, pois os estudos são na maioria retrospectivos, com uma amostragem pequena, além de não obedecerem a um padrão regular de medidas do que seria reconhecido como estenose. Alguns autores se utilizam de critérios clínicos para o diagnóstico desta entidade, enquanto outros levam em conta a medida do diâmetro do canal cervical através do uso das velas de Hegar, sendo considerado a de número 2 como ponto de corte. Deste modo, a incidência estimada de estenose na literatura varia de 1 a 7,66%^{18,20} (B).

Monteiro et al. não encontraram nenhum fator de risco específico para o processo estenótico do colo uterino, porém observaram um nível de significância limítrofe em relação às complicações hemorrágicas peri- e pós-operatórias²⁰ (B).

A influência específica dos fatores hormonais na gênese deste achado é ainda incerta. Porém, a relação estrogênio-progesterona tem grande influência na arquitetura do tecido conjuntivo, pois quanto maior for esta relação, mais permeável é a cérvice, tornando o tecido conjuntivo mais frouxo.

Nesta linha de pensamento, Martorosian et al. entrevistaram 257 mulheres submetidas a EZT quanto ao método contraceptivo utilizado. Foram incluídas 127 dessas pacientes, pois completaram um mínimo de 1 ano e 6 meses de seguimento. Dessas, 22 faziam uso de medroxiprogesterona de depósito, e 105 usavam outros métodos contraceptivos. A incidência de estenose cervical no grupo de usuárias de medroxiprogesterona de depósito foi de 41%, enquanto no grupo das não usuárias, foi de apenas 16%²¹ (B).

Resposta Aferente Contra Novas Lesões

Após o processo de cicatrização cervical estar completo, o mesmo deve ser capaz de manter um ambiente imunológico favorável para o combate a novas lesões causadas pela infecção pelo HPV.

As células de Langerhans são o componente aferente da resposta imune, e Bonilla et al. sugerem que a densidade das células de Langerhans desempenhem um papel fundamental contra a gênese do câncer cervical, e que sua supressão favorece o desenvolvimento desta doença^{22,23} (B).

Campaner et al. compararam a densidade de células de Langerhans em áreas correspondentes a neoplasia intraepitelial cervical grau 3 (NIC 3) e em regiões de epitélio sadio da mesma peça cirúrgica. Como grupo controle, utilizaram amostras cervicais provenientes de úteros histerectomizados por miomatose uterina, com colposcopia oncológica e colposcopia negativas prévias à cirurgia. Seus resultados encontraram uma densidade significativamente maior

nas áreas de NIC 3 do que nos controles. Os autores acreditam que as células de Langerhans migram para as áreas de alteração epitelial em uma tentativa de inibir a evolução da neoplasia intraepitelial. O tabagismo não pareceu interferir nesta migração²⁴ (B).

Camara e Simões demonstraram que a densidade de células de Langerhans pós-cauterização cervical é significativamente menor do que na pré-cauterização²⁵ (B).

Considerações Finais

Após cuidadosa análise das múltiplas variáveis envolvendo os procedimentos de conização, podemos concluir que determinadas condutas por parte do cirurgião poderiam otimizar o processo cicatricial do colo uterino:

- Evitar o tratamento desnecessário ou o muito agressivo, pois quanto menor a quantidade de tecido excisado, melhor e mais completo será o processo regenerativo do colo uterino, e as alterações do comprimento deste serão mínimas, não interferindo de maneira negativa no prognóstico obstétrico da paciente.

- Evitar o uso eletrocoagulações excessivas, principalmente no canal cervical, onde a extensão do dano térmico é mais profunda no tecido conjuntivo. Este tem relação direta com a piora do ambiente imunológico cervical contra futuras infecções virais, pela diminuição da densidade das células de Langerhans.
- Realizar apenas as suturas hemostáticas necessárias, de forma a reduzir o tempo cirúrgico e o percentual de colposcopias inadequadas no seguimento.
- Orientar a paciente a aguardar o término do período de cicatrização da cérvix uterina, que será de cerca de um ano, antes de uma próxima gestação.

Dessa forma, os danos permanentes no colo causados pelos tratamentos excisionais poderiam ser minimizados e, com eles, suas consequências no futuro reprodutivo da paciente. No entanto, mais estudos são necessários para mensurar o real efeito positivo dessas posturas na regeneração e na restauração das funções cervicais após uma conização.

Leituras suplementares

1. Brasil. Ministério da saúde. Instituto nacional de câncer [internet]. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Inca; 2011 [cited 2013 nov 20]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/inca/arquivos/diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf>
2. Bruinsma fj, quinn ma. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. 2011;118(9):1031-41.
3. Gomez r, ghezzi f, romero r, muñoz h, tolosa je, rojas i. Premature labor and intra-amniotic infection. Clinical aspects and role of the cytokines in diagnosis and pathophysiology. *Clin perinatol*. 1995;22(2):281-342.
4. Kyrgiou m, kolipoulos g, martin-hirsch p, arbyn m, premdville w, paraskevaids e. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-98.
5. Svare ja, andersen lf, langhoff-roos j, madsen h, jensen et, bruun bg et al. Relation between cervical conization, microbial colonization and threatening preterm labor. *Ugeskr laeger*. 1994;156(24):3636-8.
6. Phadnis sv, atilade a, bowring j, kyrgiou m, young mpa, evans h et al. Regeneration of cervix after excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a study of collagen distribution. *Bjog*. 2011;118(13):1585-91.
7. Khalid s, dimitriou e, conroy r, paraskevaids e, kyrgiou m, harrity c, et al. The thickness and volume of ILETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *Bjog*. 2012;119(6):685-91.
8. Gentry dj, baggish ms, brady k, walsh pm, hungler ms. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: implications for pregnancy. *Am j obstet gynecol*. 2000;182(3):516-20.
9. Paraskevaids e, bilirakis e, kolipoulos g, lolis ed, kalandaridou s, paschopoulos m, et al. Cervical regeneration after diathermy excision of cervical intraepithelial neoplasia as assessed by transvaginal sonography. *Eur j obstet gynecol reprod biol*. 2002;102(1):88-91.
10. Papoutsis d, rodolakis a, mesogitis s, sotiropoulou m, antsaklis a. Regeneration of uterine cervix at 6 months after large loop excision of the transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia. *Bjog*. 2012;119(6):678-84.
11. Himes kp, simhan hn. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. *Obstet gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):314-9.
12. Jolley ja, wing da. Pregnancy management after cervical surgery. *Curropinobstet gynecol*. 2008;20(6):528-33.
13. Ragni g, goisis f, wyssling h, bestetti o, de lauretis l, guercilena s. Changes in cervical mucus after diathermocoagulation of the cervix. *Int j fertil*. 1988;33(1):36-9.
14. Becher n, adams waldorf k, hein m, uldbjerg n. The cervical mucus plug: structured review of the literature. *Acta obstet gynecol scand*. 2009;88(5):502-13.
15. Simhan hn, krohn mae. First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. *Am j obstet gynecol*. 2009;200(4):377.E1-4.
16. Dunn ts, landry e, ring c, martin c. Absent endocervical cells on pap smears after loop electrosurgical excision procedure. *J low genit tract dis*. 2007;11(3) 138-40.
17. Rimailho j, puyuelo l, escourrou g, hoff j. Value of cold-knife conization without hemostatic sutures. *J gynecol obstet biol reprod*. 1994;23(2):145-8.
18. Anderson m, jordan j, morse a, sharp f. A text and atlas of integrated colposcopy; for colposcopists, histopathologists and cytologists. 2nd edition. New york; chappman & hall medical: 1996.
19. Cartier, r. Colposcopia prática. 2ª edição. São paulo; roca: 1986.
20. Monteiro ac, russomano fb, camargo mj, silva ks, veiga fr, oliveira rg. Estenose cervical após conização eletrocirúrgica. *São paulo med j*. 2008;126(4):209-14.
21. Martorosiente, smith sc, baras as, darracott m. M. Depot medroxyprogesterone acetate: a risk factor for cervical stenosis after loop electrosurgical excisional procedure management of cervical intraepithelial neoplasia? *J low genit tract dis*. 2010;14(1):37-42.
22. Bonilla-munsoles f, castells a, simón c, serra v, pellicer a, ramírez a, et al. Importance of langerhans cells in the immune origin of carcinoma of the uterine cervix. *Eur j gynaecol oncol*. 1987;8(1):44-60.
23. Jimenez-flores r, mendez-cruz r, ojeda-ortiz j, muñoz-molina r, balderas-carrillo o, de la luz diaz-soberanes m, et al. High-risk human papilloma virus infection decreases the frequency of dendritic langerhans' cells in the human female genital tract. *Immunology*. 2006;117(2):220-8.
24. Campaner ab, nadais rf, galvão ma, santos re, aoki t. Evaluation of density of langerhans cells in human cervical intraepithelial neoplasia. *Acta obstet gynecol scand*. 2007;86(3):361-6.
25. Camara pad, simoes m. Aspectos histopatológicos e imunopatológicos do colo uterino antes e após eletrocauterização. *Rev bras ginec obstet*. 1994;16(2):59-67.

Impacto da ingestão dietética e do estresse oxidativo em pacientes com doença trofoblástica gestacional

Impact of dietary intake and oxidative stress in patients with gestational trophoblastic disease

Leda Ferraz¹
Marcelo Burlá¹
Patrícia de Fátima Lopes²
Antônio Braga³

Palavras-chave

Mola hidatiforme
Dieta
Estresse oxidativo

Keywords

Hydatidiform mole
Diet
Oxidative stress

Resumo

A doença trofoblástica gestacional (DTG) é um termo aplicado a um grupo de tumores relacionados à gestação, caracterizando formas benignas (mola hidatiforme - MH) e malignas (neoplasia trofoblástica gestacional - NTG). O estresse oxidativo, a ingestão dietética e o estado nutricional da gestante constituem possíveis fatores de risco para a ocorrência da MH e sua progressão para NTG. A presente revisão tem como objetivo abordar a relação entre essas entidades. Apesar de haver evidências mostrando que a ingestão dietética e o estresse oxidativo possam ter papéis relevantes na etiopatogênese da DTG, ainda são necessários muitos estudos para uma melhor investigação da atuação desses agentes na gravidez molar e suas sequelas malignas e proliferativas.

Abstract

The gestational trophoblastic disease (GTD) is a term applied to a rare group of pregnancy related tumors of benign forms (hydatidiform mole - HM) as well as malignant ones (gestational trophoblastic neoplasia - GTN). Oxidative stress, dietetic intake and nutritional status of pregnant women are possible risk factors for the occurrence of HM and its progression to GTN. This review aims to address the relationship between these entities. Besides the evidences supporting that dietetic intake and oxidative stress may have important roles in the GTD etiopathogenesis, many studies are needed to better investigate the role of these agents in molar pregnancy and their proliferative and malignant sequelae.

Estudo realizado no Centro de Doenças Trofoblásticas do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil.
¹Doutorando no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

²Professora Adjunta Doutora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UFF – Niterói (RJ), Brasil.

³Professor Adjunto Doutor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFF e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Antônio Braga – Centro de Doença Trofoblástica Gestacional do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense – Rua Marquês do Paraná, 303 – Centro – CEP: 24033-900 – Niterói (RJ), Brasil – E-mail: bragamed@yahoo.com.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A doença trofoblástica gestacional (DTG) constitui um grupo de tumores relacionados à gestação e originários do tecido trofoblástico placentário, cujo marcador biológico-hormonal é a gonadotrofina coriônica humana (hCG)¹.

A DTG é classificada em dois grupos de importância clínica: a forma benigna, representada pela mola hidatiforme (MH), e neoplasia trofoblástica gestacional (NTG), que é a forma maligna da doença, caracterizada pela mola invasora, o coriocarcinoma, o tumor trofoblástico do sítio placentário e o tumor trofoblástico epitelióide¹⁻⁴.

Embora incomum, a DTG apresenta complicações clínicas importantes com alta taxa de mortalidade antes do advento da quimioterapia. A melhora no prognóstico é evidente nas últimas décadas e foi alcançada graças à criação de centros de referência⁵, avanços nas técnicas de dosagem de hCG e no tratamento quimioterápico⁶.

Existem inúmeras dificuldades no estudo da epidemiologia da DTG, uma vez que não há uniformidade metodológica na descrição dos casos^{7,8}. Para o cálculo das taxas de incidência, o número total de gestações seria o denominador mais apropriado. Entretanto, é impossível estimar-se o número real de gravidezes, o que torna o cálculo da incidência da DTG impreciso e, não raro, discordante⁹. Estudos epidemiológicos têm relatado uma ampla variedade regional na incidência mundial da DTG³.

Nos países asiáticos e da América Latina, a incidência de DTG é três a seis vezes maior que a reportada na Europa ou América do Norte^{10,11}. Infelizmente, grande parte dessa casuística não reflete dados populacionais, e sim base de registro hospitalar, proveniente dos serviços que acompanham mulheres com essa doença.

Apesar de a etiologia da DTG ser desconhecida, sua origem parece estar associada a gametogênese e fertilização anormais, determinando crescimento anárquico das vilosidades coriais, com diferentes graus de remissão, invasão e malignização^{12,13}. São fatores de risco para a ocorrência dessa contrafação reprodutiva a idade materna¹⁴⁻¹⁶, histórico reprodutivo de gravidez molar¹⁷, etnia, aspectos genéticos e o estado nutricional da paciente¹⁸.

Sabe-se que a gestação é um período de profundas alterações no metabolismo materno, em que se observa aumento das necessidades nutricionais a fim de garantir o adequado crescimento e desenvolvimento fetal. As adaptações nutricionais, se não ajustadas, podem provocar deficiências nutricionais de macro e micronutrientes¹⁹, alterações no perfil oxidativo e levar ao aparecimento de diversas alterações obstétricas, dentre elas, a DTG²⁰.

Diante do exposto, a presente revisão tem como objetivo discutir a relação entre a ingestão alimentar e o estresse oxidativo na ocorrência de MH e sua progressão para NTG.

Mola hidatiforme

A MH é uma anomalia caracterizada por aumento anormal das vilosidades coriônicas acompanhadas de proliferação trofoblástica, apresentando hiperplasia variável e focal do cito e sinciotrofoblasto. Consiste na forma clínica mais comum de DTG, apresentando duas entidades clínicas distintas: mola hidatiforme completa (MHC) e mola hidatiforme parcial (MHP), com base nas suas diferenças morfológicas, histopatológicas e genéticas¹⁸. O estudo da MH é importante por sua capacidade de evoluir para a NTG, em incidência que varia de 18 a 28% nos Estados Unidos¹⁰ e de 7 a 25% no Brasil^{14,17,21,22}.

Dentre os fatores de risco etiológicos para o desenvolvimento da MH, destacam-se os extremos de idade materna e gravidez molar anterior^{3,14-16}. Em caso de história de abortamento espontâneo, o risco de gravidez molar aumenta de duas a três vezes. A dieta também é considerada fator etiológico importante — a diminuição da ingestão de betacaroteno e de gordura animal, por exemplo, estaria relacionada com aumento da incidência de gravidez molar²³.

Correlação entre ingestão dietética e a ocorrência de mola hidatiforme e neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar

A gestação é um período no qual o estado físico e mental materno influenciam diretamente a saúde da mãe e do feto. Nesse período, o metabolismo energético é afetado pelo crescimento fetal e pelas necessidades do organismo materno que se adapta à gravidez¹⁹. O estado nutricional é determinado, principalmente, pela ingestão de nutrientes, portanto, um inadequado aporte energético da gestante pode levar a uma competição entre a mãe e o feto, limitando a disponibilidade dos nutrientes necessários ao adequado crescimento fetal²⁴.

No passado, acreditava-se que a deficiência proteica determinava a ocorrência de DTG. Tentando verificar tal associação, foi realizada a análise das concentrações sanguíneas de ureia, creatinina, proteína total e albumina de 25 pacientes com MH²⁵. Os níveis de ureia e creatinina estavam elevados e a proteína total e albumina apresentaram-se significativamente diminuídas em relação ao grupo controle de grávidas sem anormalidades clínicas. Os autores²⁵ sugeriram que os resultados encontrados eram indicativos do catabolismo resultante de alimentação

inadequada, mas que poderiam também ser consequência da própria MH. Entretanto, o estudo não avaliou a história alimentar das pacientes.

As deficiências nutricionais encontradas nas pacientes com MH podem estar relacionadas a fatores dietéticos, psicológicos e socioculturais. Muitos estudos associam as deficiências nutricionais a um fator socioeconômico, tendo em vista que a incidência da MH é significativamente menor em países desenvolvidos²⁶.

A ingestão alimentar pobre em proteínas, gordura animal, vitaminas hidro e lipossolúveis, notadamente os carotenoides e ácido fólico tem sido também relacionada à gênese da DTG^{27,28}, pois promoveria uma alteração na defesa antioxidante do organismo. A instalação e manutenção de condição pró-oxidante na MH poderia levar à progressão para NTG²⁹.

Estudo realizado em 2004³⁰ relatou que níveis séricos aumentados de vitamina B12, por longo período de tempo, estariam associados à ocorrência de MHC, salientando que não apenas as hipovitaminoses, como também o excesso de vitaminas estão arrolados na etiopatogênese da gravidez molar. Ao revés, observou-se que o folato poderia desempenhar papel protetor no surgimento da gravidez molar. Assim, as estratégias nutrológicas, quer por suplementação, quer por ajustes da ingestão dietética recomendada, poderiam reduzir o risco de MHC e o aparecimento da NTG^{30,31}.

Quando os níveis séricos de vitamina A de pacientes com MH foram avaliados, observou-se que eram menores do que em gestantes com gravidez normal e que baixos níveis dessa vitamina ou de retinol podem ser um dos fatores causais da proliferação de células trofoblásticas na MH³². Sabe-se que o nível persistentemente diminuído de retinol pode ser responsável pela proliferação de células trofoblásticas após o esvaziamento uterino do tecido molar, determinando o surgimento de NTG³³.

Em estudo duplo-cego, 67 pacientes pós-esvaziamento molar receberam suplementação de 200.000 UI de vitamina A/dia ou placebo, mantendo idêntico seguimento pós-molar para todas as pacientes³³. Foi observada incidência de NTG de 28,6% no grupo controle e de 6,3% naquele que recebeu vitamina A, mostrando que essa suplementação reduziu significativamente a evolução de NTG pós-molar — resultados dos mais auspiciosos entre aqueles que lidam com esses trofoblastomas.

In finis, o balanço entre agentes oxidantes/antioxidantes em mulheres grávidas pode ser usado para a determinação precoce da gestação molar e a suplementação de antioxidantes poderia ser usada no seu tratamento²⁷. Por isso, são necessários mais estudos que investiguem os efeitos da ingestão dietética na ocorrência de MH, não apenas para sua prevenção primária, como também para a prevenção secundária das sequelas malignas da DTG.

Correlação entre estresse oxidativo e a ocorrência de mola hidatiforme e neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar

O estresse oxidativo (EO) é uma condição metabólica caracterizada por um desequilíbrio entre as moléculas pró e antioxidantes. Fundamental na compreensão do EO é o conhecimento da espécie reativa de oxigênio (ERO), que agrupa não somente os radicais de oxigênio, mas também alguns não radicais derivados do oxigênio. Radical livre é definido como qualquer composto químico capaz de apresentar existência independente (daí o termo “livre”) que contém um ou mais elétrons desemparelhados (Tabela 1)³⁴.

Essa relação pode ser alterada pelo aumento dos níveis de EROs, associada ou não a uma capacidade antioxidante diminuída. Esse processo leva à oxidação de biomoléculas com perda de suas funções biológicas, gerando danos celulares e teciduais, cuja cronicidade implica no estabelecimento de diversas doenças³⁵.

A presença e gravidade do EO pode ser avaliada por vários biomarcadores produzidos a partir de interação das EROs com os lipídeos, proteínas, ácidos nucleicos, óxido nítrico, glutatona etc. Ademais, a expressão e a atividade das moléculas sensíveis ao balanço oxidativo celular, tais como as enzimas antioxidantes, podem servir como biomarcadores do EO³⁶.

O sistema antioxidante natural consiste de numerosos componentes endógenos (produtos metabólicos) e exógenos (adquiridos pela dieta) e enzimas antioxidantes que são capazes de inativar as EROs. As principais enzimas participantes do processo de redução do EO são a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutatona peroxidase (GPx) (Quadro 1).

A SOD tem a função de catalisar a dismutação de ânions superóxido ($O_2^{\cdot-}$) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), sendo essa espécie menos reativa que a anterior (Figura 1). O H_2O_2 ainda possui a capacidade de oxidação e pode difundir no

Tabela 1 - Espécies reativas de oxigênio

Espécies Reativas de Oxigênio	
Radicais	Não radicais
Superóxido ($O_2^{\cdot-}$)	Peróxido de hidrogênio (H_2O_2)
Hidroxi-peróxido (HO_2^{\cdot})	Peroxinitrito (ONOO)
Hidroxila (OH^{\cdot})	Ácido peroxinitroso (ONOOH)
Peroxila (RO_2^{\cdot})	Nitrosoperoxycarbonato (ONOOCO ₂)
Alcoxila (RO^{\cdot})	Ácido hipocloroso (HOCl)
Carbonato ($CO_3^{\cdot-}$)	Ácido hipobromoso (HOBr)
Dióxido de carbono ($CO_2^{\cdot-}$)	Ozônio (O_3)
Singlete (O_2^{\cdot} , $^1Zg^+$)	Oxigênio singlete ($^1\Delta gO_2$)

Fonte: modificado de Halliwell e Gutteridge³⁴.

citossol e pelas membranas celulares. Para reduzir essa ação, é necessária a presença das enzimas CAT e GPx, que possuem a capacidade de converter essa espécie reativa em água e oxigênio molecular. As SODs fazem parte de uma família ubíqua de enzimas e podem ser caracterizadas por três isoenzimas presentes no organismo de todos os mamíferos: SOD1 (ou

CuZn-SOD), encontrada principalmente no citoplasma das células e também no núcleo; SOD2 (ou Mn-SOD), localizada nas mitocôndrias, e SOD3 (EC-SOD), presente no espaço extracelular³⁷.

A GPx é uma enzima tetramérica que contém selênio. Não só é responsável pela redução de H_2O_2 , mas também transforma lipoperóxidos e outros hidroperóxidos orgânicos em seus respectivos compostos hidroxilados. Para isso, a GPx usa a glutatona reduzida (GSH) como doador de íon hidrogênio (H^+) e, após a reação, torna-se glutatona oxidada (GSSG)³⁸ (Figura 1). A GPx é encontrada no citoplasma e na matriz mitocondrial celular; além disso, ela possui uma forma insolúvel que está associada à membrana, atuando na neutralização dos hidroperóxidos lipídicos³⁹.

A CAT age junto com a GPx para inativar peróxidos e também usa doadores de H^+ para facilitar a redução de hidroperóxidos orgânicos³⁸. Essa enzima está presente em níveis mais elevados nos peroxissomos e vesículas ligadas à membrana plasmática, além de ser encontrada em outros locais em níveis consideráveis, principalmente no fígado e nos eritrócitos³⁹.

Quadro 1 - Defesa antioxidante enzimática e não enzimática

Defesa antioxidante
Enzimática
Superóxido dismutase (SOD)
Catalase (CAT)
Glutathione peroxidase (GPx)
Não enzimática (origem dietética)
Vitamina A (β -caroteno)
Vitamina C (ácido ascórbico)
Vitamina E (α -tocoferol)
Cobre (Cu)
Zinco (Zn)
Carotenoides
Fitoquímicos (resveratrol, catequinas, ácidos fenólicos)

Fonte: modificado de Barbosa et al.³⁵.

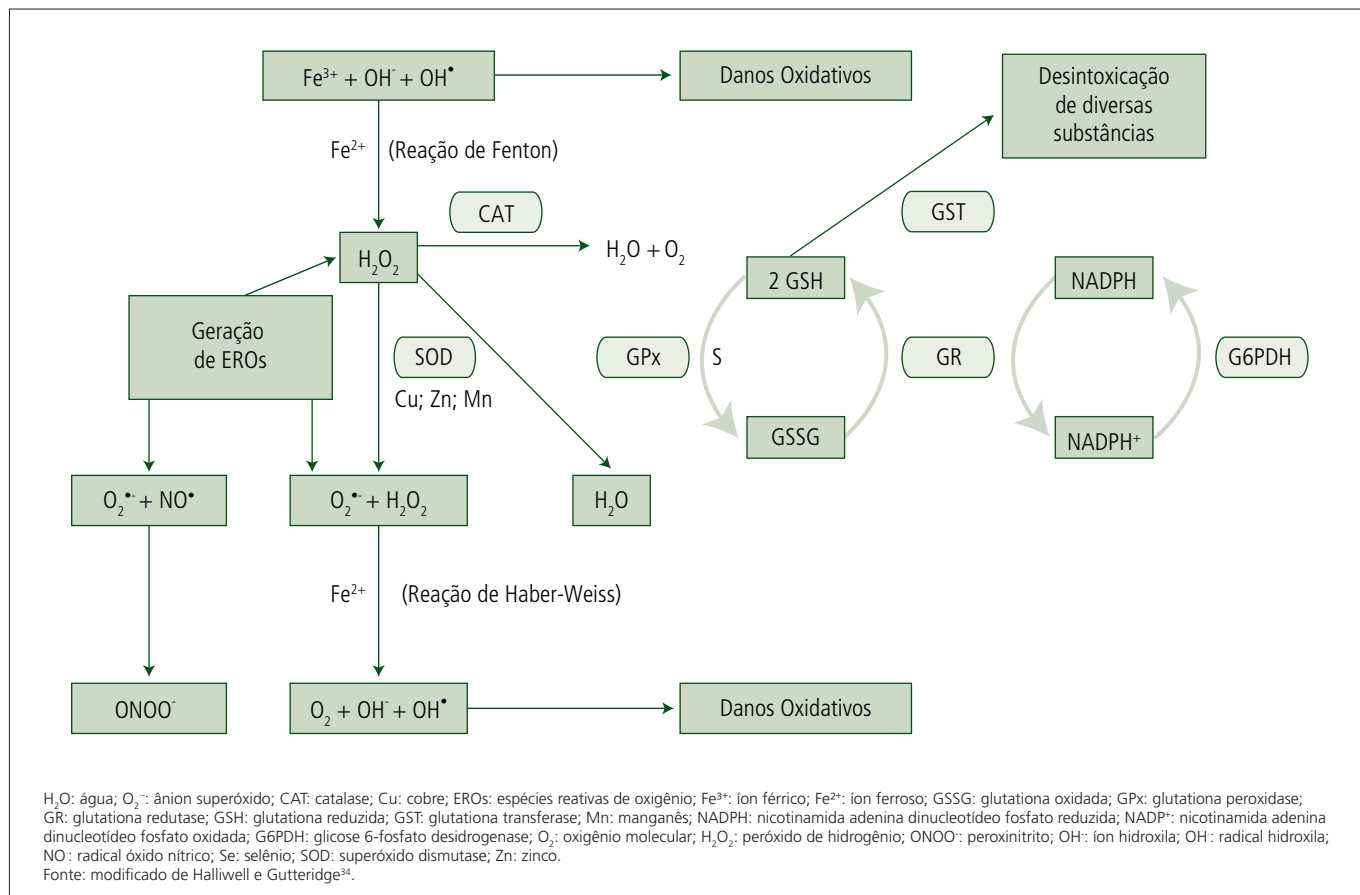


Figura 1 - Reações envolvidas no estresse oxidativo

O sistema de defesa exógeno (não enzimático) inclui, em especial, os compostos antioxidantes de origem dietética, destacando-se as vitaminas, os minerais e os compostos fenólicos. As vitaminas C, E e A são compostos potencialmente antioxidantes. Dentre os minerais, destacam-se zinco, cobre, selênio e magnésio⁴⁰⁻⁴².

O zinco e o cobre são metais que participam como cofatores enzimáticos na defesa antioxidante. Vários estudos *in vitro* têm mostrado que metais, em especial o zinco, podem modular a atividade da telomerase, uma enzima considerada responsável pela proliferação ilimitada de células cancerígenas. O zinco também é conhecido por induzir a síntese de metalotioneína, proteína que se acredita ser indispensável para preservar a integridade estrutural da célula; além disso, a deficiência de zinco parece estar envolvida na transformação maligna em ratos⁴².

Níveis aumentados de zinco e baixos de cobre foram encontrados em pacientes com MHC comparadas aos controles (grávidas sem comorbidades)⁴². Sabe-se que as células citotrofoblásticas do primeiro trimestre gestacional são capazes de comportamento invasivo durante a diferenciação resultante da secreção de endopeptidases dependentes de zinco. Isso significa que, durante o primeiro trimestre, essas células comportam-se como células metastáticas. Assim, é possível que as anormalidades na função ou ação dos eventos metabólicos dependentes de zinco estejam ligadas à patologia da MH. Os níveis elevados de zinco em pacientes com MHC sugerem que esse metal induz a proliferação trofoblástica anormal ou que seja um resultado da síntese aumentada de metaloproteínas na tentativa de manter a integridade celular sob condições adversas. Os baixos níveis séricos de cobre poderiam ser um reflexo do metabolismo associado à DTG.

A avaliação do potencial antioxidante *in vivo* dos compostos não enzimáticos depende de variáveis como absorção e biodisponibilidade em condições fisiológicas; concentração plasmática ideal para o desempenho de sua atividade antioxidante; tipos de radicais livres gerados no processo oxidativo; em qual compartimento celular foram gerados e como foram gerados³⁵. O EO pode ser modulado pela dieta (vitaminas, minerais e adequação da ingestão energética), atividade física, tabagismo, álcool, radiações ionizantes e metais pesados³⁵.

Não apenas as EROs são importantes na ocorrência do EO. As espécies reativas de nitrogênio (ERNs), que agrupam os radicais contendo nitrogênio, incluem o radical óxido nítrico (NO•) e o dióxido de nitrogênio (NO₂), além de espécies reativas como peroxinitrito (ONOO•) e nitrosaminas⁴³. Nos mamíferos, as ERNs são derivadas principalmente de NO•, formado em condições aeróbicas a partir de L-arginina. A reação do NO• com o ânion superóxido forma o peroxinitrito⁴⁴ (Figura 1).

O NO• é um radical livre e uma importante molécula de sinalização celular envolvida em muitos processos fisiológicos, dentre eles: vasodilatação (atuando como fator de relaxamento endotelial); inibição da agregação plaquetária; distribuição da perfusão renal; broncodilatação; neurotransmissão; armazenamento de memória e citotoxicidade do sistema imune⁴⁵.

A síntese de NO• pode ocorrer de duas formas: (i) tendo como precursor a L-arginina na presença de óxido nítrico sintase (NOS) e oxigênio; (ii) a partir da redução de nitrato e nitrito provenientes da dieta. Uma deficiência na produção de NO• ou de sua disponibilidade é a marca registrada de várias doenças, sugerindo que ele possa ser usado como biomarcador⁴⁶.

Sabe-se que o NO• possui atividade antipatogênica, antitumoral e ainda atividade antioxidante por reagir com EROs, formando ERNs, controlando os níveis destas e diminuindo os possíveis efeitos negativos causados pelo aumento das EROs. Embora o efeito vasodilatador do NO• possa ser terapêutico, a excessiva produção de ERNs pode afetar a estrutura e função de proteinase; portanto, pode causar alterações na atividade catalítica de enzimas, alterar a organização do citoesqueleto e prejudicar a transdução de sinais celulares²⁹.

O estudo do EO pode ser realizado não apenas por processos bioquímicos, como também por métodos biofísicos. Para tal, a avaliação da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) permite estimar indiretamente a ação do NO• endotelial. Trata-se de técnica ultrassonográfica, não invasiva e subclínica de avaliação vascular. Tem sido demonstrado que a DILA é, predominantemente, dependente do NO• derivado do endotélio. Na execução do teste vascular, é induzida uma hiperemia reativa, com consequente aumento no fluxo sanguíneo, estimulando a atividade da NOS endotelial e aumentando a produção de NO•, que é difundido para as células musculares lisas da camada média, causando vasodilatação. Devido a sua praticidade, baixo custo e aplicabilidade, a DILA vem despertando o interesse de pesquisadores nas mais diferentes áreas. Vários estudos têm sido realizados com gestantes com pré-eclâmpsia visando ao acesso à função endotelial⁴⁷, porém não há estudos sendo feitos em pacientes com DTG.

Uma hipótese sobre a patogênese da MH relata o envolvimento de danos induzidos pelo EO, como estados inflamatórios caracterizados por níveis elevados de citocinas (TNF- α e interleucina-6, por exemplo). Os defeitos da placenta na MH podem decorrer de danos induzidos pelo EO, já tendo sido evidenciada a diminuição da resposta antioxidante nessas pacientes⁴⁸. Os danos provocados ao DNA estão relacionados com a capacidade antioxidante total (TAC) diminuída em pacientes com MHC⁴⁹, podendo estar relacionada à sua maior propensão de evolução para NTG.

Muitos estudos vêm demonstrando que os marcadores de EO estão aumentados e os níveis de antioxidantes endógenos tendem a estar reduzidos em grávidas com comorbidades, interferindo nos mecanismos anômalos relacionados a desfechos adversos da gestação⁵⁰.

Em 2009, foram avaliados os níveis de CAT em gestantes com MHC, comparando-os aos níveis de gestantes com gravidez normal e de mulheres não grávidas²⁷. O estudo mostrou que os valores de CAT foram significativamente menores nas gestantes com MH do que nos outros grupos ($p < 0,001$).

O aumento da geração de EROs pode depletar um ou mais antioxidantes. A perda de antioxidantes individuais ou a geração dos produtos de oxidação a partir deles podem ser usadas para mensurar o índice do EO. A depleção do sistema antioxidante não significa que houve dano oxidativo, mas que os mecanismos de defesa removeram as EROs e protegeram o sistema. A determinação da TAC em fluidos corporais permite entender o que está acontecendo com cada componente da rede de defesa antioxidante. Em 2003⁴⁹, observou-se que a TAC era menor nas pacientes com MHC do que naquelas com gestação normal (511,9 *versus* 571,7 μmol de Trolox equivalente/L, respectivamente), mostrando que pacientes com MHC são expostas ao EO e que este tem um papel importante na patogênese da doença.

No estudo que investigou a relação entre o desenvolvimento da MHC e os níveis plasmáticos de NO^{\cdot} em pacientes com MHC, foram encontradas concentrações plasmáticas de NO^{\cdot} significativamente maiores no grupo com MH em relação às gestantes normais (35,84 *versus* 29,54 μM , $p < 0,001$), aumentando o risco da ocorrência de gravidez molar⁵¹.

Embora o perfil oxidativo seja considerado importante na etiologia da MH, poucas informações sobre tais marcadores estão disponíveis na literatura.

Considerações finais

A MH é uma doença que apresenta diversos fatores de risco para sua ocorrência. Apesar de haver evidências mostrando que a ingestão dietética e o EO possam ter papéis relevantes na etiopatogênese dessa doença, ainda são necessários novos estudos para uma melhor investigação da atuação desses agentes.

Acredita-se que o presente trabalho possa contribuir para o maior conhecimento acerca desse assunto e que a descoberta de correlações mais profundas entre a ingestão dietética e o EO promova ações futuras de intervenção nutricional no período perigestacional, podendo, assim, minimizar o desenvolvimento de MH e sua progressão para NTG.

Leituras suplementares

- Maestá I, Braga A. Challenges of the treatment of patients with gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(4):143-6.
- Belfort P, Braga A, Freire NS. Malformação arteriovenosa uterina após doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(2):112-21.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531-9.
- Braga A, Obeica B, Moraes V, da Silva EP, Amim-Junior J, Rezende-Filho J. Doença trofoblástica gestacional. *Rev HUPE.* 2014;13(3):54-60.
- Dantas PR, Maestá I, Cortés-Charry R, Growdon WB, Braga A, Rudge MV, et al. Influence of hydatidiform mole follow-up setting on postmolar gestational trophoblastic neoplasia outcomes: a cohort study. *J Reprod Med.* 2012;57(7-8):305-9.
- Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):251-8.
- Kohorn EI. The trophoblastic tower of Babel: classification systems for metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1995;56(2):280-8.
- Soares PD, Maestá I, Costa OL, Charry RC, Dias A, Rudge MV. Geographical distribution and demographic characteristics of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 2010;55(7-8):305-10.
- Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):541-56.
- Garner EI, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(1):112-22.
- Cortés-Charry R. Presentation and management of molar pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia in Latin America. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS. *Gestational trophoblastic disease.* 3rd edition. Connecticut: ISSTD; 2009. p. 407-19.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol.* 2009;112(3):654-62.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Current advances in the management of gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):3-5.
- Braga A, Growdon WB, Bernstein M, Maestá I, Rudge M, Goldstein DP, et al. Molar pregnancy in adolescents. *J Reprod Med.* 2012;57(5-6):225-30.
- Elias KM, Shoni M, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. Complete hydatidiform mole in women aged 40 to 49 years. *J Reprod Med.* 2012;57(5-6):254-8.
- Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(4):406-11.
- Belfort P, Braga A. Mudanças na apresentação clínica da gravidez molar. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(6):483-8.
- Belfort P, Grillo BM, Madi JM, Viggiano M. Neoplasia trofoblástica gestacional: controvérsias. Rio de Janeiro: Rubio; 2007.
- Dias M, Catalani L [Internet]. Projeto Diretrizes: terapia nutricional na gestação. Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Associação Brasileira de Nutrologia. 2011;1-9 [cited 2014 sep 20]. Disponível em: http://www.projetoDiretrizes.org.br/9_volume/terapia_nutricional_na_gestacao.pdf
- Harma M, Harma M. Defective placentation and resultant oxidative stress play a similar role in complete hydatidiform mole to that in preeclampsia and early pregnancy loss. *Med Hypothesis.* 2006;66(1):100-2.
- Maestá I, Dalben I, Pedrazzani CD, Uemura G, Consonni M, Rudge MVC. Doença trofoblástica gestacional em um centro de referência terciário: estudo retrospectivo de 10 anos (1991 a 2000). *Acta Oncol Bras.* 2003;23(2):421-31.
- Braga A, Uberti E, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers: results after 12 years since International FIGO 2000 Consensus. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):241-7.
- Parazzini F, La Vecchia C, Mangili G, Caminiti C, Negri E, Cecchetti G, et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(1):93-9.
- Kramer M. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD000032.
- Pour-Reza M, Agheli N, Vaghefi SB. Serum creatinine, urea, and protein level changes in hydatidiform mole. *JAMA.* 1974;230(4):580-1.

26. Tiezzi DG, Andrade JM, Reis FJC, Lombardi W, Marana HRC. Fatores de risco para doença trofoblástica gestacional persistente. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(6):331-9.
27. Kulusari A, Adali E, Kurdoglu M, Yildizhan R, Cebi A, Edirne T, et al. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, vitamin A, vitamin D and vitamin E levels in hydatidiform mole. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009;36(2):102-4.
28. Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jorgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(12):1357-67.
29. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:1-31.
30. Harma M, Kocyigit A, Yurtseven S, Demir N. Serum levels of folate, vitamin B12 and homocysteine in complete hydatidiform mole. *J Reprod Med*. 2004;49(4):285-8.
31. Kokanali MK, Öztürkkan D, Ünsal N, Möroy P, Güngör T, Mollamahmutoğlu L. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels in hydatidiform moles and histopathological subtypes. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(6):531-4.
32. Andrijono A, Kurnia K, Asikin N. A case-control study of vitamin A level in hydatidiform mole. *Med J Indonesia*. 1997;6(3):153-7.
33. Andrijono A, Muhilal M. Prevention of post-mole malignant trophoblastic disease with vitamin A. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(2):567-70.
34. Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*. 4th edition. Oxford: Oxford University Press; 2007.
35. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr*. 2010;23(4):629-43.
36. Nafar M, Sahraei Z, Salamzadeh J, Samavat S, Vaziri ND. Oxidative stress in kidney transplantation: causes, consequences, and potential treatment. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(6):357-72.
37. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(3):337-49.
38. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009;84(21):705-12.
39. Martinez-Hervas S, Fandos M, Real JT, Espinosa O, Chaves FJ, Saez GT, et al. Insulin resistance and oxidative stress in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):384-9.
40. Bianchi MLP, Antunes LMG. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Rev Nutr*. 1999;12(2):123-30.
41. Prasad AS, Beck FW, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):837-44.
42. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Keles H. Serum levels of zinc and copper in hydatidiform mole. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;271(4):304-6.
43. Rosselli M, Keller R, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update*. 1998;4(1):3-24.
44. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;25(3):287-99.
45. Hord NG, Tang Y, Bryan NS. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):1-10.
46. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111(3):363-8.
47. Sierra-Laguado J, Garcia R, Lopez-Jaramillo P. Flow-mediated dilatation of the brachial artery in pregnancy. *Int J Gynecol Obst*. 2006;93(1):60-1.
48. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3(28):1-21.
49. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(41-42):563-6.
50. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Exp Biol Med*. 1999;222(3):222-35.
51. Harma M, Kocyigit A, Demir N. Role of plasma nitric oxide in complete hydatidiform mole. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;25(3):333-5.

AGENDA

2015

MARÇO

05 a 07 de março de 2015

Birth BRAZIL – Clinical Challenges in Labor and Delivery

Local: Centro de Eventos do Ceará – Fortaleza - Brasil

Informações: www.birth2015brazil.org

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

17 a 19 de junho de 2015

4º Congresso Goiano de Ginecologia e Obstetrícia

40ª Jornada Goiana de Ginecologia e Obstetrícia

Informações: (62) 3285-4607 – ginecologia@sggo.com.br – www.sggo.com.br

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/>

