

Femina

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Novembro/Dezembro 2014 | Vol 42 | nº 6

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

Olímpio Barbosa de Moraes Filho (PE)

Vice-presidente da região Centro-Oeste

Paulo Roberto Dutra Leão (MT)

Vice-presidente da região Sudeste

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

Vice-presidente da região Sul

Jorge Abi Saab Neto (SC)

Assessora Especial de Diretoria

Hitomi Miura Nakagawa (DF)

Presidência e Secretaria Executiva

Avenida das Américas, 8.445, sala 711 –

Barra da Tijuca

CEP 22793-081 – Rio de Janeiro/RJ

Tel.: (21) 2487-6336

Fax: (21) 2429-5133

www.febrasgo.org.br

presidencia@febrasgo.org.br

femina@febrasgo.org.br

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

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

Tiragem: 100 exemplares



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 (Italia)
Laudelino Marques Lopes (Canadá)
Kypros Nicolaidis (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 Nardoza (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)
Olímpio 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 (metassumariação), 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 devem ser enviados exclusivamente por meio eletrônico, para o e-mail femina@febrasgo.org.br, juntamente de carta de submissão (escaneada) assinada por todos os autores e com a declaração de que:

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

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.

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 3 cm de cada lado, no topo e no pé de cada página. Todas as páginas, exceto 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:

1. O título do trabalho, também na versão em inglês, deverá ser conciso e não exceder 75 caracteres ou uma linha.
2. Nome, sobrenome do autor e instituição a qual pertence o autor.
3. Nome e endereço da instituição onde o trabalho foi realizado.
4. 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.
5. 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/bsscsm/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 | Novembro/Dezembro 2014 | vol 42 | nº 6

Editorial

247 **The fall and rise of home deliveries**

Gerard H. A. Visser

Revisão

251 **Atuação da fisioterapia no tratamento de incontinência urinária de esforço**

Thais Eduarda Carvalho Guerra, Carla Rossato, Erica Feio Carneiro Nunes, Gustavo F. Sutter Latorre

255 **Lúpus eritematoso sistêmico e terapia de reposição hormonal: atualização**

Vanilla Citadini Zanette, Carla Monteiro Almeida, Ana Paula Curi Spadella Navaro, Rita de Cássia Maio Dardes

261 **Uso de hipoglicemiantes orais em pacientes com Diabetes Mellitus gestacional**

Livia Murta Tanure, Sabrina de Souza Alves, Henrique Vítor Leite, Antônio Carlos Vieira Cabral, Augusto Henriques Fulgêncio Brandão

265 **Uso de suturas uterinas compressivas na hemorragia pós-parto**

Álvaro Luiz Lage Alves, Lucas Barbosa da Silva, Victor Hugo Melo

277 **Hidropisia fetal não imune**

Carlos Antonio Barbosa Montenegro, Cristos Pritsivelis, Jorge de Rezende Filho

283 **Impacto da cesárea eletiva no desfecho neonatal gemelar: revisão sistemática**

Daniela Natália Rodrigues, Poliana Morais de Araújo Costa, Luiza Emylce Pelá Rosado

289 **Prevalência da infecção pelo HPV em cânceres não anogenitais: uma revisão sistemática**

Oliver Vilela Gomes, Sabrina Nascimento do Carmo, Rosane Ribeiro Figueiredo-Alves

295 **Prevalência de lesões precursoras para o câncer de colo do útero nas regiões do Brasil e sua relação com a cobertura do programa de rastreamento**

Mozer Carvalho Figueiredo, Joel Moreira de Melo Júnior, Kelly Deyse Segati

I Agenda

The fall and rise of home deliveries*

A queda e a ascensão dos partos domiciliares

Gerard H. A. Visser¹

Home deliveries have for long been a national relic of the Netherlands, whereas they became distinct in all other Western countries since the mid-1950s. Currently, the incidence of home deliveries in the Netherlands is rapidly decreasing; however, they are being reintroduced in many other countries. Why do these opposite trends occur?

The dutch system of obstetric care

The disappearance of home deliveries in the Western world was not based on randomized controlled trials, but on the belief that they were hazardous and less safe than those in hospital. In the Netherlands, there was the view that birth is essentially a physiological event and that home delivery can prevent unnecessary obstetrical interventions, which might increase the risk to the mother and fetus¹. Indeed, studies conducted around the 1970s showed that the perinatal mortality rate in the Netherlands remained one of the lowest in the world, whereas those of instrumental vaginal delivery and Caesarean section were much lower than in neighbouring countries². Moreover, Dutch studies showed that obstetricians who attended low-risk deliveries were more liberal in the use of oxytocic drugs, instrumental deliveries, and episiotomies than general practitioners or midwives³. Neurological outcomes of newborns were identical in the three groups of care providers. In the early 1990s, it was shown that midwives attending low-risk deliveries in hospitals encountered more complications than they did at home deliveries⁴.

The Dutch system of obstetric care is based on the assumption that pregnancy and delivery are physiological events, and should therefore preferably be attended by midwives and general practitioners in order to prevent unnecessary interventions. The system is further based on a continuous assessment of risk. Women are referred to the most appropriate caregiver according to their risk category: low-risk patients are cared for by a midwife or general practitioner, while those in the high-risk group are seen by an obstetrician in a hospital setting. Patient selection is first made in early pregnancy, usually by the general practitioner, and the patient continues with the assigned care provider throughout pregnancy, delivery, and puerperium. In the event of complications during pregnancy, an obstetrician is consulted and further care, if necessary, is provided in a hospital. A fixed list of general medical and obstetric complications

¹PhD in Obstetrics, University Medical Center, Utrecht – The Netherlands.

Endereço para correspondência: Gerard H. A. Visser – Lundlaan 6, 3584EA Utrecht, the Netherlands – E-mail: g.h.a.visser@umcutrecht.nl

*This is a shortened and updated version of an article written for the Journal of Obstetrics and Gynaecology of Canada in 2012.

is used to indicate whether referral to an obstetrician is necessary. Such regulation is essential, given that three distinct health care occupations are involved, but adequate communication and respect between these caregivers are of the greatest importance, since regulations will never cover all possible clinical circumstances. In this context, it is also important that in the Netherlands midwives are independent practitioners. Insurance companies favoured home deliveries by making them the cheapest birthing option; low-risk patients who wanted to deliver in a hospital under the care of a midwife or a general practitioner had to pay extra money, and low-risk women who wanted to have their care provided by an obstetrician had to pay most of the cost themselves.

In the second half of the last decade, the Dutch system of obstetric care came under pressure. This occurred after the first and second data publications from the European PERISTAT project on perinatal mortality in various European countries, with the Netherlands ranked (more or less) at the list bottom^{5,6}. The maternal mortality was also found to be relatively high^{7,8}. More than 50% of low-risk healthy nulliparous women who started labour at home were transferred to hospital during labour due to failure to progress or signals of fetal asphyxia¹. Therefore, what had gone wrong? Most likely, the first-line caregivers and obstetricians had become too expectant in their approach, with a general belief in a favourable outcome. The high referral rate of healthy nulliparous women during labour happened possibly due to the fact that care at labour — the stronghold of midwives in the early days — had been neglected because of busy working days and financial restrictions leading to fewer specially trained maternity home care assistants. Thus, it left the majority of women labouring at home with no real support, with a midwife visiting only once every two to four hours. Studies with doulas have shown the importance of the continuous presence of a companion or caregiver for the delivery outcome^{9,10}. Women classify the level of satisfaction of having a delivery at home as “high,” but they also consider the stress of requiring a referral during labour as “high”¹¹.

Hence, in the Netherlands, we had lost important aspects of care (not only at home, but also in hospital) and had persisted in a too conservative approach towards risk factors during pregnancy and delivery.

At present, the incidence of home deliveries is rapidly decreasing with about 1 to 2% per year to about 15% in 2012. It is likely that this trend will continue because of the recent negative publicity regarding the safety of home delivery; because midwives are required to counsel their patients on the high referral rates during labour (which did not always take place in the past); because of the high proportion of immigrants who are not familiar with home delivery; and because there is an increasing demand for epidural anaesthesia. The system is being adjusted to this change by institutionalizing birthing centres led by midwives and located in or adjacent to hospitals, thereby avoiding transport from home to hospital if there is a need for referral.

Recent Dutch data have shown that home deliveries remain relatively safe, with low interventions and maternal morbidity. However, they have a slightly increased risk of delivery-related perinatal death, and the same risk of admission to a neonatal intensive care unit as infants of pregnant women at high risk whose labour started in secondary care under the supervision of an obstetrician^{12,13}.

There are similar data from the United Kingdom and similar conclusions from a meta-analysis from the USA^{14,15}.

Reintroduction of home deliveries in many western countries

When Dutch obstetricians are asked to talk on home deliveries, for instance in countries like the Czech Republic, Italy, Sweden, Canada, the USA and recently Brazil, it becomes clear that the world is changing. Home deliveries reappear and obstetricians are opposing this trend through the act of writing articles like “Planned homebirth; not a Dutch treat for export”¹⁶. Nonetheless, the Dutch are not exporting, but other countries are — illegally — importing.

In these countries, women opting for a home delivery are likely to be the most motivated ones, since the health care system is not adjusted to the phenomenon of home deliveries. Hereby, they regularly ignore risk factors, such as breech presentation, twins, previous Caesarean delivery and advanced maternal age^{17,18}. Moreover, the distance to hospitals is generally larger than in the Netherlands. Data from Australia, from the 1980s, have already demonstrated that perinatal risks are increased in such circumstances, with inadequate training of midwives, lack of postgraduate education and criteria for risk assessment and too motivated patients and caregivers who are ignoring risks¹⁹.

Therefore, the question arises as to why these women decide to have their babies at home. It is important to ask them using structured questionnaires, however I am not aware of the existence of such studies. In my opinion, the reappearance of home deliveries in these countries may well be a sign of discontent with the current birthing system, with labour wards resembling operation theatres, lots of cure with high intervention rates but no care. In some countries, Caesarean delivery rates have reached 50% or more and that cannot be explained by dramatic increases in risk factors, but seems more likely to be the consequence of financial incentives and medical-legal issues^{20,21}. In the USA, a vaginal birth after a Caesarean delivery (VBAC) has become almost impossible in some areas, which results in Caesarean deliveries in all subsequent pregnancies. Clear benefits of increasing Caesarean delivery rates have never been shown. Disadvantages, such as placenta praevia and accrete in subsequent pregnancies and an increase in autoimmune diseases and obesity in the offspring of women delivered abdominally become more and more clear²¹.

Thus, it is time that obstetricians start listening their clients and midwives. According to my discussions with midwives in several countries, calls for a reintroduction of home delivery seem to be more a reaction against the over-medicalized birth environment and high intervention rates in hospitals than a plea for home delivery per se. Home deliveries in a setting that is not equipped to this kind of care may increase perinatal risks, and do not seem to be the best option. But the current system of hospital deliveries has to be adapted towards more care and less cure. There is the need for a more human approach. The development of low-risk delivery units connected to hospitals and run by midwives may serve such purpose.

References

1. Visser GH. Obstetric care in the Netherlands: relic or example? *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(10):971-5.
2. Scherjon S. A comparison between the organization of obstetrics in Denmark and The Netherlands. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(7):684-9.
3. Berghs GA, Spanjaards E. De normale zwangerschap, bevalling en beleid. PhD thesis on normal pregnancy and delivery. Nijmegen University; 1988.
4. Wiegers TA, Keirse MJ, van der Zee J, Berghs GA. Outcome of planned home and planned hospital births in low risk pregnancies: prospective study in midwifery practices in The Netherlands. *BMJ.* 1996;313(7068):1309-13.
5. Zeitlin J, Wildman K, Bréart G, Alexander S, Barros H, Blondel B, et al. PERISTAT: indicators for monitoring and evaluating perinatal health in Europe. *Eur J Public Health.* 2003;13(3 Suppl):29-37.
6. Peristat II: EURO-PERISTAT project. [Internet] European perinatal health report. Better statistics for better health for pregnant women and their babies in 2004 and 2008. [cited 2012 July 25]. Available at: www.europeristat.com.
7. Steegers EA. Plasma volume expansion and delaying delivery in pre-eclampsia. *BJOG.* 2005;112(10):1337-8.
8. Schutte JM, Schuitemaker NW, van Roosmalen J, Steeger EAP; Dutch Maternal Mortality Committee. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. *BJOG.* 2008;115(6):732-6.
9. Scott KD, Berkowitz G, Klaus M. A comparison of intermittent and continuous support during labour: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(5):1054-9.
10. Hodnett ED, Gates S, Hofmeyr GJ, Sakala C. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD003766.
11. Rijnders M, Baston H, Schonbeck Y, van der Pal K, Prins M, Green J, et al. Perinatal risk factors related to negative or positive recall of birth experience in women 3 years postpartum in the Netherlands. *Birth.* 2008;35:107-16.
12. De Jonge A, Mesman JA, Mannien J, Zwart JJ, van Dillen J, van Roosmalen J. Severe adverse maternal outcomes among low risk women with planned home versus hospital births in the Netherlands: nationwide cohort study. *BMJ.* 2013;346:f3263.
13. Evers AC, Brouwers HA, Hukkelhoven CW, Nikkels PG, Boon J, van Egmond-Linden A, et al. Perinatal mortality and severe morbidity in low and high risk term pregnancies in the Netherlands: prospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c5639.
14. Birthplace in England Collaborative Group. Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d7400.
15. Wax JR, Lucas FL, Lamont M, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J. Maternal and newborn outcomes in planned home birth vs planned hospital births: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):e7-13.
16. Chervenak FA, McCullough LB, Arabin B, Brent RL, Levene MI, Grunebaum A. Planned homebirth: not a Dutch treat for export. *BJOG.* 2015;122(5):730.
17. Chu S, Chervenak F, Grunebaum A. Are planned home births really low risk. *Obstet Gynecol.* 2014;123 Suppl 1:44S.
18. Grünebaum A, McCullough LB, Brent RL, Arabin B, Levene MI, Chervenak FA. Perinatal risks of planned home births in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):350.e1-6.
19. Bastian H, Keirse MJ, Lancaster PA. Perinatal death associated with planned home births in Australia: population based study. *BMJ.* 1998;317(7155):384-8.
20. Rebelo F, da Rocha CM, Cortes TR, Dutra CL, Kac G. High caesarean prevalence in an national population-based study in Brazil: the role of private practice. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):903-8.
21. Visser GH. Women are designed to deliver vaginally and not by Cesarean section: an obstetrician's view. *Neonatology.* 2015;107(1):8-13.

Atuação da fisioterapia no tratamento de incontinência urinária de esforço

Role of physical therapy in the treatment of urinary incontinence of effort

Thais Eduarda Carvalho Guerra¹
Carla Rossato¹
Erica Feio Carneiro Nunes²
Gustavo F. Sutter Latorre³

Palavras-chave

Incontinência urinária
Fisioterapia
Incontinência urinária de esforço.

Keywords

Urinary incontinence
Physical therapy specialty
Urinary incontinence, stress

Resumo

A incontinência urinária de esforço é caracterizada por toda perda involuntária de urina causada por uma força excessiva sobre a musculatura do assoalho pélvico. A fisioterapia urológica tem como objetivo reabilitar essa musculatura através de exercícios do assoalho pélvico, *biofeedback*, eletroestimulação e cones vaginais. O objetivo desta pesquisa foi revisar e apontar a importância da reabilitação fisioterapêutica em paciente com incontinência urinária de esforço. Este estudo foi realizado com base na revisão literária, obedecendo aos critérios de inclusão. Verificou-se a importância da fisioterapia urológica em pacientes com incontinência urinária de esforço, pelos métodos utilizados nessa reabilitação, assim proporcionando ao paciente uma melhor opção de tratamento.

Abstract

Stress urinary incontinence is characterized by involuntary loss of urine caused by excessive force on the muscles of the pelvic floor. Neurological physiotherapy aims to rehabilitate the musculature through pelvic floor exercises, biofeedback, electrical stimulation and vaginal cones. The objective of this research is to review and point out the importance of Physiotherapeutic Rehabilitation in patients with Stress urinary incontinence. This study was conducted as a literary review, obeying the criteria of inclusion. It was observed the importance of neurological physiotherapy in patients with urinary incontinence of effort, by methods used in rehabilitation, thus giving the patient a better treatment option.

Estudo realizado na Faculdade Inspirar – Curitiba (PR), Brasil.

¹Pós graduanda do curso de Fisioterapia Pélvica da Faculdade Inspirar – Curitiba (PR), Brasil.

²Mestre em Ciências da Motricidade Humana. Docente da Universidade do Estado do Pará (UEPA) – Belém (PA), Brasil.

³Professor Mestre da Faculdade Inspirar – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Gustavo Sutter Latorre – Rua Silva Jardim 307 – Centro – CEP: 88020-200 – Florianópolis (SC), Brasil – E-mail: gustavo@perineo.net

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A incontinência urinária (IU) é definida, pela *International Continence Society* (ICS), como a perda involuntária de urina, constituindo um problema social ou higiênico¹.

De acordo com a ICS, o tipo de IU mais prevalente na mulher é a incontinência urinária de esforço (IUE)², que é conceituada como toda perda involuntária de urina durante a tosse, espirro ou exercícios físicos, bem como esportes que promovam a mudança súbita de posição³. A IUE pode ser identificada urodinamicamente, quando existe perda de urina durante o aumento da pressão intravesical, excedendo a pressão uretral máxima na ausência de contração do músculo detrusor. Estima-se que 49% das mulheres com sintomas de incontinência urinária apresentam a IUE⁴.

O tratamento da IU pode ser conservador ou cirúrgico. Visto que o tratamento cirúrgico tem o custo mais elevado e, por ser mais invasivo, poderá ocasionar complicações, além de ser contraindicado em alguns casos e, muitas vezes, ser rejeitado pela própria paciente⁵.

Entre as modalidades clínicas para o tratamento da IUE destacam-se as técnicas comportamentais, exercícios perineais, a eletroestimulação do assoalho pélvico, a terapia com cones vaginais e *biofeedback*⁶.

Atualmente, vem aumentando o interesse por tratamento conservador fisioterapêutico, portanto, o objetivo desse estudo é analisar a atuação da fisioterapia no tratamento de IUE.

Metodologia

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão bibliográfica. Para analisar o conjunto de publicações relacionadas com o tratamento conservador fisioterapêutico de incontinência urinária de esforço, foram realizadas pesquisas, no período de dezembro de 2013 a maio de 2014, nas bases eletrônicas de dados SciELO, Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e consultas através do site da Biblioteca Regional da Medicina (Bireme).

As palavras chaves utilizadas como estratégia de busca na base de dados foram “incontinência urinária”, “incontinência urinária de esforço”, “tratamento conservador”, “tratamento fisioterapêutico”. As buscas foram realizadas utilizando as palavras-chave na língua portuguesa e inglesa.

Foram incluídos artigos em língua inglesa, espanhola ou portuguesa que abordassem temas relacionados ao tratamento conservador de incontinência urinária de esforço. Excluíram-se os artigos que enfatizam incontinência urinária masculina e infantil, incontinência fecal, tratamentos conservador através de medicamentos. Também foram excluídos os artigos duplicados nas bases de dados.

Devido à escassez de publicações de ensaio clínico randomizado nesta área, foram adicionados nesta revisão os estudos prospectivos e experimentais, publicados nos últimos 15 anos (1999–2014). Foram aplicados os graus de recomendação de força e evidência, conforme classificação da Associação Médica Brasileira (AMB).

Resultados

A busca bibliográfica resultou em 97 artigos (13 artigos na base de dados LILACS, 10 no MedLine, 41 na SciELO, 33 na Bireme). Após a exclusão dos artigos repetidos, dos que não se tratavam de ensaios clínicos controlados e randomizados, e dos que não incluíam IUE feminina, restaram 19 artigos (Quadro 1). As formas completas de três destes não estavam disponíveis ou a língua de origem não era o inglês, o português ou o Espanhol, sendo excluídos da análise final. O grau de evidência de acordo com classificação da AMB, para cada artigo, é apresentado na coluna “GRAU” do Quadro 1.

Exercícios do Assoalho Pélvico

Em 1948, Arnold Kegel criou uma série de exercícios direcionados para a musculatura do assoalho pélvico, realizados com contração voluntária que ocasiona o fechamento uretral, favorecendo a continência através do fortalecimento da musculatura perineal⁷. Esses exercícios têm como objetivo básico aumentar a resistência uretral e melhorar os elementos de sustentação dos órgãos pélvicos, além de hipertrofiar principalmente as fibras musculares estriadas tipo II dos diafragmas urogenital e pélvico⁸.

Moreno⁹ diz que a abordagem inicial é feita através da avaliação da força de contração e da manutenção do tônus muscular. O tipo de exercício a ser indicado, depende da força muscular do assoalho pélvico, da capacidade de reconhecimento da musculatura e do grau da IUE. Constituem em uma opção simples e barata; porém, é preciso salientar a necessidade de motivação para a obtenção de bons resultados¹⁰.

Eletroestimulação

Polden e Mantle¹⁰ (D) falam sobre a descrição feita a mais de 40 anos por Caldwell. Os exercícios pélvicos associados a estimulação elétrica permitem que o paciente tome consciência da existência dos músculos do assoalho pélvico e, desse modo, a ter maior controle da função vesical. A estimulação transvaginal, na dependência do tipo de frequência de corrente utilizada, inibe o músculo detrusor, diminuindo, assim, o número de micções. Além disso, pode determinar o aumento da força de contração do músculo elevador do ânus, melhorando transmissão da pressão abdominal. Essa técnica vem apresentando resultados promissores e eficiência no tratamento da IUE, é pouco invasiva e seus efeitos colaterais são raros. Acredita-se

Quadro 1 - Artigos relacionados à atuação da fisioterapia no tratamento de incontinência urinária de esforço

Autor/Ano	Grau	Objetivos	Resultados / Conclusão
Hay-Smith et al., 2001 ¹⁵	A	Estudo sobre efeito do treinamento do MAP em mulheres com IUE, IUU e IUM, em comparação tratamento placebo e outro tratamentos.	Foram analisados vários estudos falando sobre vários tratamentos para IUE e IUM e não conseguiram achar resultados expressivos para essa comparação pois os estudos analisados não apresentavam clareza.
Oliveira e Garcia, 2001 ¹⁶	B	O efeito da cinesioterapia, alívio dos sinais e sintomas, e verificar o impacto da cinesioterapia na qualidade de vida das idosas com IU.	Foram realizados avaliações no começo e fim do tratamento onde foram feitos exercícios nos MAP. E constatou-se ao fim que houve melhora sobre a perda de urina diária e alívio dos sinais e sintomas e na QV.
Glashan et al., 2002 ⁹	C	Estudar a influência das intervenções comportamentais (IC) e de exercícios perineais no manejo da IUE em idosas.	Foram orientadas 20 idosas com um programa de diário miccional, hábitos alimentares, exercícios de kegel, contração e sustentação com o aparelho biofeedback, após o término do tratamento, todas relataram melhora com nota de 70 a 100 de escala visual.
Herrmann et al. 2003 ¹¹	B	Verificar o efeito da eletroestimulação transvaginal no tratamento de mulheres com IUE.	Foram avaliadas e tratadas 22 mulheres com eletroestimulação transvaginal e 18 delas estavam satisfeitas, onde concluiu-se que é um tratamento efetivo e seguro pra mulheres com IUE.
Capelini et al., 2006 ¹²	B	Esse estudo mostra os benefícios do fortalecimento do assoalho pélvico associado ao biofeedback para o tratamento da IUE.	Quatorze mulher com diagnóstico de IUE foram avaliadas e tratadas e os resultados foram significativos no peso do teste pad, no número de episódios de perda e de frequência urinária, o exame urodinâmico, na capacidade, no volume da bexiga no primeiro desejo, e na qualidade de vida.
Zanetti et al., 2007 ¹⁴	A	foi comparado o tratamento da IUE feminina com exercícios do MAP com ou sem supervisão do fisioterapeuta.	Foram divididas em dois grupos, o grupo supervisionado apresentou melhora significativamente maior que o grupo controle com 23,8% de melhora referida no grupo controle e no grupo supervisionado apresentou 66,8% de melhora, concluindo que exercícios com supervisão é mais eficaz.
Arruda et al., 2007 ¹³	A	Avaliar e comparar os efeitos da oxibutinina, da eletroestimulação e dos exercícios perineais no tratamento da hiperatividade do detrusor.	As pacientes foram divididas em 3 grupos de tratamento onde foram avaliadas antes e depois do procedimento. Concluindo que todos os tratamentos eficazes na diminuição da perda urinária.
Dreher et al., 2009 ⁷	C	Foi avaliado a eficácia do tratamento de IUE com cones vaginais, no fortalecimento do MAP em domicílio.	Relato de caso: foi avaliado uma mulher com perda significativa de urina ao esforço, foi feito um programa de reabilitação com cones vaginais e ao fim do estudo reavaliou-se e não houve perda.

MAP: musculatura do assoalho pélvico; IUE: incontinência urinária de esforço; IUU: incontinência urinária de urgência; IUM: incontinência urinária mista; IU: incontinência urinária; QV: qualidade de vida

que o estímulo elétrico além de melhorar a pressão intrauretral, também aumenta a o fluxo sanguíneo para os músculos da uretra e do assoalho pélvico, restabelece as conexões neuromusculares e melhora a função da fibra muscular¹¹ (B).

Biofeedback

Capelini et al.¹² (B) relatam que o objetivo do tratamento é promover uma pré-contratação da musculatura do assoalho pélvico com a elevação da pressão intra-abdominal e aumentar o suporte pélvico por meio do aumento do tônus e da hipertrofia da musculatura. Sendo assim, para alcançar tais objetivos, o tratamento com *biofeedback* permite que o paciente manipule as respostas eletrofisiológicas da musculatura do assoalho pélvico de acordo com sinais visuais e auditivos. Para o tratamento ser efetivo, deve ser associado aos exercícios de fortalecimento do assoalho pélvico e, com essa associação, é possível fortalecer e promover a contração correta dos músculos responsáveis pela continência¹³ (A).

Cones Vaginais

Zanetti et al.¹⁴ (A) falam que os cones vaginais são considerados um método complementar para a consolidação dos resultados dos exercícios de fortalecimento da musculatura pélvica em razão da facilidade de execução e do baixo custo. O princípio está baseado no

estímulo do recrutamento da musculatura pubo-coccígea e auxiliar periférica, que devem reter os cones progressivamente mais pesados.

Discussão

Próximo dos anos 1950, Arnold Kegel, médico ginecologista, foi o primeiro a introduzir o treinamento da musculatura do assoalho pélvico feminino para tratar a incontinência urinária. Em seu primeiro estudo, ele obteve 84% de cura de mulheres com incontinência urinária, onde o protocolo incluía palpação vaginal e observação clínica da contração voluntária da musculatura do assoalho pélvico¹⁰.

Os exercícios de fortalecimento do assoalho pélvico, os cones vaginais e a eletroestimulação intravaginal têm apresentado resultados expressivos para a melhora dos sintomas de IU em até 85% dos casos^{11,15} (B,A).

Os programas de exercícios devem ter uma prescrição apropriada e que resulte em melhora da função muscular. Os exercícios utilizados como tratamento baseiam-se na hipótese de que os músculos se adaptam as sobrecargas a que são submetidos. Desta forma, para que ocorra um aumento na força, este músculo deve ser requisitado repetidamente contra uma resistência cada vez maior, sem produzir trauma. O propósito final de um programa de exercícios é melhorar a função ou atuação de um músculo ou grupo muscular^{2,14,16} (D,A,B).

Segundo Souza¹⁷ (D), a cinesioterapia para o assoalho pélvico é isenta de efeitos colaterais e morbidade, ao contrário das cirurgias. Por isso, hoje, o tratamento fisioterapêutico está sendo cada vez mais utilizado devido ao seu resultado positivo no tratamento da incontinência urinária feminina. Porém, ele depende de uma boa avaliação do paciente e da escolha da técnica e parâmetro de tratamento para cada tipo de patologia que será tratada.

A atuação do fisioterapeuta na reeducação perineal do assoalho pélvico tem como finalidade melhorar a força de contração das fibras musculares, promover a reeducação abdominal e um rearranjo estático lombo-pélvico através de exercícios, aparelhos e técnicas. Assim, estes poderão ajudar a fortalecer os músculos necessários para manter a continência urinária¹⁶ (B).

A cinesioterapia é um tratamento efetivo, pois promove a melhora ou cura de várias pacientes com efeito duradouro⁵ (D).

Para Souza¹⁷ (D), a eletroestimulação é uma modalidade que os índices de cura variam de 30 a 50%. Independentemente da frequência utilizada (média ou baixa), promove uma redução significativa das perdas urinárias.

Os cones vaginais, a eletroestimulação e o biofeedback são complementos para os exercícios de fortalecimento da musculatura do assoalho pélvico. Essas técnicas devem ser aplicadas em sessões alternadas¹⁸ (D).

Em um pesquisa feita por Zanetti et al.¹⁴ (A), foi realizado um estudo randomizado, prospectivo e controlado, composto

por 44 mulheres com IUE, divididas em dois grupos, um com acompanhamento fisioterapêutico (Grupo 1) e outro sem acompanhamento (Grupo 2), submetidas a cinesioterapia por três meses consecutivos. No final do tratamento, o Grupo 1 teve melhores resultados quando comparado com o Grupo 2.

No estudo realizado por Rodrigues et al.¹⁹ (C), foi observado uma redução das perdas miccionais nas três pacientes estudadas, após a intervenção fisioterapêutica, comprovando que o fortalecimento perineal é eficaz na melhora clínica de portadoras de IUE.

De acordo com Berghmans²⁰ (A), antes de iniciar o tratamento fisioterapêutico, é necessário abordar as pacientes com um programa educativo que aborde os conceitos de incontinência urinária, assoalho pélvico, função vesical e contração da musculatura do assoalho pélvico. Para que os resultados sejam satisfatórios é fundamental que inicialmente se conheça a função atual do assoalho pélvico, e que a paciente seja capaz contrair e relaxar esta musculatura.

Conclusão

A atuação da fisioterapia no tratamento da incontinência urinária é efetiva tanto na reeducação das perdas urinárias quanto da qualidade de vida das portadoras, independente da terapêutica aplicada. No entanto, novos estudos devem ser realizados abordando esses temas, a fim de comprovar e divulgar essa terapia conservadora pouco difundida entre os demais profissionais da saúde.

Leituras suplementares

- Abrams, Cardoso L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmstenu et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the international continence society. *Urology*. 2003;61(1):37-49.
- Klüber L, Moriguchi E, Cruz IBM. A influência da fisioterapia na qualidade de vida de mulheres com incontinência urinária: revisão. *R Méd PUCRS*. 2002;12(3):243-9.
- Fonseca ESM, Fonseca MCM. Incontinência urinária feminina e qualidade de vida. In: Moreno AL. *Fisioterapia em Uroginecologia*. 1 ed. São Paulo: Manole; 2004. p. 95-8.
- Felicíssimo MF, Carneiro MM, Souza ELBL, Alípio VG, Franco MRCF, Silva RGO, et al. Fatores limitadores à reabilitação da musculatura do assoalho pélvico em pacientes com incontinência urinária de esforço. *Acta Fisiatr*. 2007;14(4):233-6.
- Guarda RI, Gariba M, Nohama P. Tratamento conservador da incontinência urinária de esforço. *Femina*. 2007;35(4):219-27.
- Fall M, Lindström S. Functional electrical stimulation: physiological basis and clinical principle. *Int Urogynecol J*. 1994;5(5):296-304.
- Dreher DZ, Berlezi EM, Strassburger SZ, Ammar MZ. O fortalecimento do assoalho pélvico com cones vaginais: programa de atendimento domiciliar. *Sci Med*. 2009;19(1):43-9.
- Glashan RQ.; Lelis MAS, Fera P, Bruschini H. Intervenções comportamentais e exercícios perineais no manejo da incontinência urinária em mulheres idosas. *Sinopse de Urol*. 2002;6(5):102-6.
- Moreno AL. A cinesioterapia do assoalho pélvico. In: Moreno AL. *Fisioterapia em Uroginecologia*. 1ed. São Paulo: Manole; 2004. p.115-20.
- Polden M, Mantle J. *Fisioterapia em Ginecologia e Obstetria*. São Paulo: Santos; 2002.
- Herrmann V, Potrik BA, Palma PCR, Zanettini CL, Marques A, Netto Júnior NR. Eletroestimulação transvaginal do assoalho pélvico no tratamento da incontinência urinária de esforço: avaliações clínica e ultra-sonográfica. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):401-5.
- Capelini MV, Riccetto CL, Dambros M, Tamanini JT, Herrmann V, Muller V. Pelvic floor exercises with biofeedback for stress urinary incontinence. *Inte Bras J Urol*. 2006;32(4):462-9.
- Arruda RM, Sousa GO, Castro RA, Sartori MGF, Barcat ECH, Girão MJBC. Hiperatividade do detrusor: comparação entre oxibutinina, eletroestimulação funcional do assoalho pélvico e exercícios perineais. Estudo randomizado. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(9):452-8.
- Zanetti MRD, Castro RA, Rotta AL, Santos PD, Sartori M, Girão MJBC. Impact of supervised physiotherapeutic pelvic floor exercises for treating female stress urinary incontinence. *São Paulo J Med*. 2007;125(5):265-9.
- Hay-Smith EJ, Bo Berghmans LC, Hendriks HJ, De Bie RA, Van Waalwijk Vandoorn ES. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD001407.
- Oliveira JR, Garcia RR. Cinesioterapia no tratamento da incontinência urinária em mulheres idosas. *Rev Bras Geriat Gerontol*. 2011;14(2):343-51.
- Souza ELBL. A reeducação da musculatura do assoalho pélvico como método de tratamento conservador da Incontinência Urinária. Rio de Janeiro: Medsi; 2002.
- Castro AP, Pereira VS, Serrão PRMS, Driusso P. Eficácia do biofeedback para o tratamento da incontinência urinária de esforço: uma revisão sistemática. *Sci Med*. 2010;20(3):257-63.
- Rodrigues NC, Scherma D, Mesquita RA, Oliveira J. Exercícios perineais, eletroestimulação e correção postural na incontinência urinária – estudo de caso. *Ver Fisioter Movimen*. 2005;18(3):23-9.
- Berghmans B. El papel del fisioterapeuta pélvico. *Actas Urol Esp*. 2006;30(3):110-22.

Lúpus eritematoso sistêmico e terapia de reposição hormonal: atualização

Lupus erythematosus systemic and hormonal replacement therapy: update

Vanilla Citadini Zanette¹
Carla Monteiro Almeida²
Ana Paula Curi Spadella Navaro³
Rita de Cássia Maio Dardes⁴

Palavras-chave

Lúpus Eritematoso Sistêmico
Terapia de reposição hormonal
Fogachos

Keywords

Lupus erythematosus, systemic
Hormone replacement therapy
Hot flashes

Resumo

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, de maior prevalência no sexo feminino, multissistêmica e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos que evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. Este artigo consistiu de revisão da literatura realizada pela consulta de seis bases de dados em busca de artigos nacionais e internacionais que relataram o evento tromboembólico e cardíaco nas pacientes lúpicas usuárias de terapia hormonal (TH), buscou relatos sobre o efeito da TH na prevenção da osteoporose nestas pacientes, e saber se o estrogênio pode ser fator etiológico no aparecimento da doença ou causando exacerbação de mulheres lúpicas expostas à TH. Como resultado, conclui-se que terapia hormonal pode ser usada na ausência de atividade da doença e sem agudizações por alguns anos, em mulheres com anticorpo anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico negativo e com doses terapêuticas de glicocorticóide baixa e que se deve preferir baixa dose de estrogênio transdérmico combinado com progesterona natural, micronizada ou derivados pregnanos, por apresentar menor potencial trombogênico. E, naquelas pacientes com atividade da doença em controle e ainda com sintomas vasomotores, um agente não-estrogênico (antidepressivo ou progesterona) deve ser a primeira linha de tratamento.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic multisystemic inflammatory disease, more prevalent in women. It is considered an autoimmune disease, characterized by the presence of several autoantibodies. Its clinical presentation is polymorphic, characterized by exacerbation and remissions periods. It was performed an extensive literature research in six databases searching for articles related to the thromboembolic and cardiac events in female SLE patients exposed to replacement hormone therapy (HT). Furthermore, it was searched articles on the effects of HT in the prevention of osteoporosis, as well as if estrogen therapy could be an etiologic factor in the emergence or exacerbation of LES in female patients. HT can be safely used in the absence of disease activity, in patients without exacerbation for some years, in women with no evidence of anticardiolipin or lupus anticoagulant antibodies, and using low corticoid doses. When the use of HT is necessary it is preferable to use low dose of transdermical estrogen combined with natural progesterone, micronised or pregnane derivatives that have less thrombogenic potential. In addition, in patients with LES activity controlled that maintain hot flashes a non-estrogenic therapy (antidepressant or progesterone) should be the first treatment line.

¹Médica formada em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); Especialização em Ginecologia Endócrina e Climatério pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

²Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (TEGO); Especialização em Ginecologia Endócrina e Climatério pela Universidade Federal São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

³Pós-graduanda na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Médica assistente do Departamento de Ginecologia Endócrina e Climatério da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.

⁴Professora doutora da Disciplina de Endocrinologia Ginecológica e Climatério da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – São Paulo (SP), Brasil.
Endereço para correspondência: Vanilla Citadini Zanette – Rua Campos Salles, 65 – CEP: 88803-080 – Michel – Criciúma (SC), Brasil – E-mail: vanillazanette@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos autoanticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos (Hidralazina, procainamida, isoniazida, inibidor da enzima de conversão da angiotensina, hidroclorotiazida, beta-bloqueadores, sinvastatina, carbamazepina, fenitoína, clorpromazina, lítio e propiltiouracil)¹ (A). A doença manifesta-se, geralmente, entre 15 a 40 anos e tem incidência preponderante no sexo feminino, numa razão de, aproximadamente, 10:1² (A)

A patogênica do LES é caracterizada pela exuberante formação de auto-anticorpos que, em pacientes susceptíveis, se fixarão nas células do próprio corpo, lesando-as como uma reação alérgica. Uma das características do sistema imune normal é sua capacidade de reagir a uma grande variedade de micro-organismos, mas não contra cada antígeno próprio do indivíduo^{2,3} (B).

Na prática, para o diagnóstico de LES são utilizados os critérios de classificação propostos em 1982 pelo *American College of Rheumatology* e revisados em 1997. O diagnóstico se fundamenta na presença de, pelo menos, quatro dos 11 critérios⁴ (A) descritos no Quadro 1.

Os critérios acima foram desenvolvidos com o objetivo de uniformizar os estudos científicos da doença. A avaliação laboratorial pode auxiliar o diagnóstico por ocasião da constatação de alterações hematológicas (leucopenia e/ou linfopenia e/ou plaquetopenia e/ou anemia hemolítica) e alterações do sedimento urinário. Embora raro, é possível pacientes com lúpus que não apresentem quatro dos critérios de classificação; principalmente, quando apresentam anticorpo específico de LES (anti-DNA nativo em títulos moderados/altos ou anti-Sm) e apenas uma manifestação clínica. De particular importância para o diagnóstico é a pesquisa de anticorpos ou fatores antinucleares por imunofluorescência indireta, utilizando como substrato as células HEp-2, conforme proposta do II Consenso Brasileiro sobre Laudos de Fator Antinuclear em células (FAN). A positividade desse teste, embora não específico, serve como triagem em razão de sua sensibilidade (maior que 95%), sendo altamente improvável a presença da doença se o teste concluir negativo. A pesquisa de anticorpos, como anti DNA nativo, anti-Sm e antinucleossomo, pode contribuir para melhor caracterização laboratorial do quadro. Nos raros casos da doença com pesquisa de FAN negativa, particularmente com lesões cutâneas fotossensíveis, recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSa¹ (A).

Este artigo teve por objetivo atualizar informações sobre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e terapia hormonal (TH),

Quadro 1 - Critérios diagnósticos do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Presença de quatro ou mais critérios:	
1. Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, poupando a região nasolabial.
2. Lesão discoide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriztrófica.
3. Fotossensibilidade	Eritema cutâneo resultante de reação incomum à luz solar, por história do paciente ou observação do médico.
4. Úlcera oral ou nasal	Ulceração oral ou nasofaríngea.
5. Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.
6. Serosite	Pleurite - história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural. Pericardite.
7. Alteração renal	Proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3 g/dia. Cilindros celulares.
8. Alteração neurológica	Convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos). Psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas.
9. Alterações hematológicas	Anemia hemolítica com reticulocitose. Leucopenia de menos de 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões. Linfopenia de menos de 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões. Trombocitopenia de menos de 100.000/mm ³ na ausência de uso de fármacos causadores.
10. Alterações imunológicas	Presença de anti DNA nativo. Presença de anti-Sm. Achados positivos de anticorpos antifosfolípidios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo, por pelo menos seis meses e confirmado por FTA-Abs negativo.
11. Anticorpo antinuclear (FAN)	Título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico, e diretrizes terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico. PORTARIA Nº 100, 2013.

pela revisão de literatura com busca de artigos científicos em bases de dados que relatam:

- evento tromboembólico e cardíaco nas pacientes usuárias de TH;
- o efeito da TH na prevenção da osteoporose nas pacientes lúpicas;
- saber se o estrogênio pode ser fator etiológico no aparecimento da doença ou causa exacerbação de mulheres lúpicas expostas à TH;
- como manejar a TH nas pacientes lúpicas de acordo com a atividade da doença.

Metodologia

Este trabalho consistiu de revisão da literatura realizada pela consulta das seguintes bases de dados: MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO, Bireme, Biblioteca Cochrane, em busca de artigos nacionais e internacionais e das melhores evidências científicas disponíveis. Foram utilizados os descritores lúpus eritematoso sistêmico e terapia hormonal, lúpus eritematoso sistêmico e estrogênio, doença autoimune e terapia hormonal, seus correspondentes na língua inglesa e espanhola.

A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionados ao assunto, buscou-se o texto completo. Todos os artigos foram candidatos à inclusão, não havendo critério de exclusão quanto ao desenho do estudo, tendo em vista a necessidade de revisão abrangente. Os artigos utilizados nesta pesquisa se restringiram aos idiomas inglês, espanhol e português. A pesquisa foi realizada no período de março a junho de 2014, sendo encontrados 30 artigos publicados nos últimos cinco anos. Destes, foram selecionadas 19 referências, por mais se adequarem ao tema proposto.

Resultados e discussão

Lúpus Eritematoso Sistêmico e Terapia Hormonal

A patogenia do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) se deve, principalmente, às lesões teciduais provocadas por reações imunológicas, com presença de imunocomplexos e sob a fixação de complemento e ação de anticorpos citotóxicos dirigidos contra células sanguíneas periféricas⁵ (A). Apresenta, assim, quadro clínico amplo, compreendendo sintomas gerais, alterações renales, geniturinário, dermatológicas, articulares, neurológicas, pulmonares e hematológicas² (B).

Devido aos polimorfismos no gene de Receptores Estrogênicos (RE), comuns em pacientes lúpicas, há aumento na frequência de úlceras bucais, serosite e rashes. Essas alterações na estrutura ou função dos RE determinam a atividade biológica final de estrogênio nas células imunes e aumentam em

três vezes o risco no desenvolvimento de LES em idade precoce⁵ (B). Porém, existem evidências que sugerem associação no desenvolvimento ou agravamento da doença em pacientes expostas ao estrogênio: a incidência aumenta após a puberdade e as agudizações são comuns no período pré-menstrual e durante a gestação, momento em que há aumento dos níveis de estrogênio, ao passo que a amamentação, que cursa com hipoestrogenismo, parece proteger a paciente da reagudização ou aparecimento da doença⁶ (B).

Curiosamente, a exacerbação precoce de LES foi relacionada à idade precoce na menopausa natural. Mas ainda não há dados convincentes de que as pacientes com doenças autoimunes sistêmicas, como o lúpus, têm maiores taxas de falência ovariana prematura ou que a idade média de início da menopausa natural é uniformemente mais cedo do que a da população em geral. No entanto, não está claro se estas associações representam modulação hormonal de risco da doença, o efeito autoimune em função ovariana, ou outra interação ainda não identificada⁶ (B).

O uso de TH tem demonstrado aumento no risco de desenvolver LES. Em um grande estudo de coorte, publicado em 2007 foi relatado que o risco relativo para desenvolvimento de LES em pacientes expostas à TH foi de 2,1 (IC95% 1,1–4,0)⁷ (A). Em um estudo caso-controle retrospectivo publicado em 1999 utilizando o *UK General Practice Database* com total de 41 casos, o risco do desenvolvimento de LES e lúpus discoide (uma classificação do LES cutâneo crônico caracterizado inicialmente por placa eritematosa e hiperpigmentada que lentamente evolui na sua periferia, deixando uma cicatriz central hipopigmentada com atrofia, sendo preferencialmente encontrada em face, couro cabeludo, pavilhão auricular e pescoço)⁸ entre as usuárias que foram expostas por dois anos ou mais ao hormônio teve aumento de 2,8 (IC95% 1,3–5,8)⁶ (B).

A diferença foi encontrada entre usuárias de longo prazo de estrogênio isolado e nas usuárias de terapia combinada comparada a não usuárias. Então, conclui-se que usuárias de longo prazo de TH parecem relacionar-se à etiologia de LES e lúpus discoide, enquanto o progestogênio pode reduzir o efeito do estrogênio. Estes dois estudos não questionaram se a TH pode exacerbar um LES pré-existente, mas sugeriam que a TH pode mascarar o LES nas mulheres com doença subclínica ou que tenham suscetibilidade genética para o desenvolvimento de LES⁵ (A).

Nas pacientes com LES, a massa óssea, geralmente, está comprometida pelo uso crônico de corticosteróides, pela inatividade física e pelo hipoestrogenismo resultante da menopausa precoce, que, frequentemente, se instala em decorrência do uso de ciclofosfamida e/ou à deposição de imunocomplexos na zona pelúcida de folículos maduros e atresicos, levando a uma espécie

de “ooforite membranosa”, e o uso de corticoterapia crônica aumenta taxas de osteoporose⁶ (B).

O tratamento medicamentoso no LES deve ser individualizado, pois dependerá dos órgãos ou sistemas acometidos, bem como de sua gravidade. A dose de corticóide é bastante variável e são indicados para o controle rápido do processo inflamatório, mas deve-se evitar o uso crônico. Habitualmente, associam-se os imunossuppressores, antimaláricos e anti-inflamatórios de ação lenta para reduzir a necessidade de corticoide^{1,9} (B).

Terapia Hormonal na doença ativa do Lúpus Eritematoso Sistêmico

A atividade do LES pode diminuir após o início da menopausa, devido a baixos níveis de estrógenos. De acordo com estudo observacional prospectivo, foi descrito um curso de doença é mais branda em pacientes que manifestaram a primeira exacerbação da doença em idade tardia (após 50 anos) comparado àquelas que tiveram manifestações em idade mais jovem² (B).

Em um estudo observacional retrospectivo chinês, 40 de 250 pacientes com LES (16%) apresentaram exacerbações da doença após os 50 anos, e estas pacientes tiveram uma menor incidência de nefrite, artrite, eritema malar e fotossensibilidade; porém, uma maior incidência de miosite foi evidenciada. A apresentação foi insidiosa: o tempo do início dos sintomas até o diagnóstico foi de cinco anos para pacientes com mais de 50 anos, enquanto que em pacientes mais jovens o tempo foi de três anos² (B).

A presença de LES é uma contraindicação relativa à TH. Os estrogênios tradicionalmente têm sido evitados em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico pela possibilidade de maior ativação da doença¹⁰ (A).

O estudo que melhor avaliou os efeitos do uso da TH em pacientes com LES foi o *SELENA Trial*. As pacientes incluídas receberam, por um ano, placebo ou estrogênio conjugados (0,625 mg diários) associados a medroxiprogesterona (5 mg por 12 dias ao mês), ambos por via oral. Foram critérios de exclusão para este estudo, pacientes com títulos elevados de anticorpo anticardiolipina, anticoagulante-lúpico ou com história prévia de trombose. Foi observada maior incidência de períodos de atividade leve a moderada, sem alteração nas taxas de atividade severa. Houveram quatro eventos trombóticos no grupo da TH e um evento no grupo placebo. Portanto, devido a este aumento nos períodos de atividade leve a moderada no grupo usuário de hormônio, o emprego de TH nas mulheres com LES deve ser prescrito com cuidado, com base nos sintomas individuais¹¹ (A).

Em estudo de revisão francês publicado em 2009 foi recomendado que no LES em atividade, a primeira linha de tratamento de escolha para diminuir sintomas climatéricos (fogachos) seja os antidepressivos, de preferência os inibidores da recaptação

de serotonina, como a paroxetina e fluoxetina. Pode-se associar fitoestrogênios como terapia complementar e utilizar agentes progestínicos para aliviar fogachos e beneficiar pacientes com distúrbio do sono. Na paciente com atividade da doença branda deve-se tentar o uso de agentes não estrogênicos como primeira linha de tratamento e, caso não haja melhora de sintomas, um agente transdérmico de menor dose pode ser utilizado. Já nas pacientes com atividade de doença ausente, anticorpo antifosfolípide negativo, tratamento com corticóide em baixa dose por um ano ou mais e sintomatologia climatérica que prejudica sua qualidade de vida pode-se oferecer a menor dose possível transdérmica de estrogênio combinado com progesterona natural^{12,13} (B).

A Sociedade Norte Americana de Menopausa em março de 2012 (*Position Statement-The North American Society*) recomenda para a prática clínica que a terapia com estrógenos (E) ou estrogênio mais progestagênio (E+P), deverá ser dada quando os sintomas vasomotores forem de intensidade moderada a severa. E salienta, dentre as contraindicações absolutas à hormonioterapia, o Lúpus Eritematoso Sistêmico com presença de anticorpos antifosfolípidos, pois pode desencadear modificações na cascata de coagulação predispondo à trombose¹⁰ (A).

Terapia Hormonal e risco tromboembólico no Lúpus Eritematoso Sistêmico

O estudo de LUMINA examinou a influência da terapia hormonal com a incidência de eventos vasculares trombóticos (arterial ou venoso) em mulheres lúpicas na pós-menopausa. Foram selecionadas 62 pacientes com anticorpo antifosfolípide negativo; 32 pacientes utilizaram TH e 40 ficaram de grupo placebo. Ao final do estudo notou-se evento vascular arterial mais frequente em não usuárias da TH ($p=0,029$) e não houve significância estatística na taxa de trombose venosa ($p=0,725$) nos dois grupos. Não houve comparação do risco de base nos dois grupos. As usuárias de TH tiveram menor atividade da doença e menores escores de danos que as não usuárias. Após ajuste de variáveis, concluíram que a terapia hormonal não foi associada com alguma significância estatística na taxa de eventos tromboembólicos ($p=0,064$; *Odds Ratio*=0,183)¹⁴ (A).

O LES também está associado com aterosclerose precoce. Os anticorpos antifosfolípidos são importantes fatores de risco para trombose em pacientes com LES. Outros mecanismos, como a inflamação, a deficiência adquirida de proteína S e micropartículas também contribuem para o risco de trombose entre as pacientes com LES. Em um grande estudo observacional retrospectivo sueco do período de 1964–2008 em pacientes hospitalizados com 33 doenças autoimunes diferentes, o risco para a doença foi particularmente elevada durante o primeiro ano

após o diagnóstico de uma desordem auto-imune em comparação com a população em geral. Assim como, no estudo observacional inglês de pacientes internados no período de 1999–2008 com lúpus eritematoso sistêmico, o risco de trombose foi 3,7 vezes maior em comparação com um grupo de referência de pacientes, mostrando, então, uma forte evidência de associação do LES com o aumento da trombose venosa¹⁵ (B).

Terapia Hormonal e doença cardíaca no Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES é considerado um fator de risco independente e adicional para doença coronária segundo os fatores de Framingham⁶ (A).

Em um estudo de coorte retrospectivo publicado em 2007, foi relatado que, ao controlar mulheres lúpicas com os fatores de risco de Framingham, foi verificado que estas mulheres são de cinco a dez vezes mais propensas a desenvolver doença coronariana arterial (CAD) do que a população em geral. A idade média para a paciente com lúpus ter um infarto agudo do miocárdio fica em torno dos 49 anos, enquanto o pico de incidência na população feminina em geral é em torno dos 65–74 anos¹⁶ (A).

Segundo estudo prospectivo publicado em 2009, os autores estudaram 114 pacientes lúpicas usuárias de TH, sem história prévia de doença coronariana comparando com 227 pacientes não usuárias de TH como grupo controle. Ambos os grupos eram similares em relação à dose de corticóide usada, fator de risco cardíaco, anticoagulante lúpico e anticorpo antifosfolípide negativos. A porcentagem de pacientes que desenvolveram CAD no grupo controle foi de 13,7%, enquanto que no grupo das usuárias de TH foi de 11,4%. Logo, não teve significância estatística no desenvolvimento de CAD. Quando avaliado somente idade ($p=0,0001$; HR=1,11; IC95% 1,05–1,17) e SLEDAI-2K ($p=0,0001$, HR=1,10; IC95% 1,05–1,16) teve significância estatística no risco de CAD¹⁶ (A).

Terapia Hormonal e osteoporose no Lúpus Eritematoso Sistêmico

As mulheres com LES apresentam alto risco para osteoporose, devido à própria doença e ao uso de corticóide. Tais pacientes apresentam um risco de fratura cinco vezes maior que a população geral. Houve um estudo que sugeriu que terapia hormonal de curto prazo em pacientes pós-menopausa precoce pode beneficiar a prevenção da perda óssea e fraturas osteoporóticas¹⁷ (B).

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo estudou o efeito da terapia de estrogênio transdérmica por um ano sobre a densidade mineral óssea (DMO) e os marcadores bioquímicos de remodelação óssea (osteocalcina e degradação de colágeno tipo I) em mulheres osteopênicas na pós-menopausa com LES. As pacientes com LES foram aleatoriamente distribuídas ao tratamento (estradiol, 50 ug transdérmica 17 β -estradiol,

n=15) ou placebo (n=17) grupo. Houve diferença significativa no percentual de variação de DMO em seis meses entre os dois grupos ($103,24\pm 3,74\%$ (grupo estradiol) *versus* $98,99\pm 3,11\%$ (grupo placebo), $p<0,005$), e uma diminuição significativa no grupo estradiol nos marcadores bioquímicos em todas as visitas subsequentes ($p<0,05$). Não houve diferença significativa no índice de atividade da doença do LES durante o período de estudo. Logo, concluíram que o estradiol transdérmico pode prevenir a perda óssea em mulheres pós-menopáusicas com LES na coluna lombar e colo do fêmur, sem aumentar a atividade da doença⁶ (A).

Um estudo de revisão francês publicado em 2007 sugere que, no LES sob atividade plena, os bifosfonatos devem ser prescritos com associação à vitamina D e exercício físico. O ranelato de estrôncio aumenta o risco de evento tromboembólico e devem ser contraindicado¹² (A).

Devido à elevada frequência do uso de glicocorticoide (GC) e ao aumento da morbidade e da mortalidade relacionadas a seu uso, diversas recomendações elaboradas por várias sociedades internacionais têm sido descritas na literatura. Porém, não há consenso entre elas. Recentemente, o *American College of Rheumatology* (ACR) publicou um novo consenso, que utiliza a ferramenta FRAX[®] (*WHO Fracture Risk Assessment Tool*) para analisar o fator de risco de cada indivíduo. No entanto, a FRAX não pode ser completamente utilizada pela população brasileira. Então, a Sociedade Brasileira de reumatologia em conjunto com a Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação e a Associação Médica Brasileira implementaram uma diretriz baseando-se em revisão bibliográfica de artigos científicos¹⁸ (B).

Há fatores de riscos que contribuem para determinar se o risco do paciente é baixo, médio ou alto de desenvolver osteoporose induzida por glicocorticoide (OPIG). Dentre os fatores de risco maiores incluem-se história pessoal de fratura na vida adulta, história de fratura em parente de primeiro grau, tabagismo atual e baixo peso (<57 kg). Como fatores de risco menores, listamos idade avançada, deficiência de estrogênio (menopausa antes dos 45 anos), baixa ingestão de cálcio durante a vida, atividade física inadequada, alcoolismo (três ou mais unidades de álcool/dia), quedas recentes, demência, déficit de visão e saúde fragilizada¹⁸ (B).

A dose mínima de GC que indica risco de fratura é de 5 mg/dia, e o período mínimo é de três meses de uso. Com base nisto, as sociedades americana e japonesa recomendam que pacientes que iniciarão GC (prevenção) em uma dose de pelo menos 5 mg/dia de prednisona ou equivalente por pelo menos três meses são indivíduos de risco, e devem instituir medicação farmacológica e mudança de estilo de vida. As diretrizes belga e holandês recomendam essa prevenção em doses $\geq 7,5$ mg/dia. Por outro lado, as diretrizes da

UK Bone Research Society, National Osteoporosis Society e Royal College of Physician não especificam a dose¹⁸ (B).

A maioria das diretrizes especifica iniciar a prevenção óssea para pacientes que forem utilizar glicocorticóide por pelo menos três meses. Em relação a pacientes que já fazem uso de GC (tratamento), sociedades americana e japonesa recomendam realizar tratamento para OPIG quando a dose de GC for ≥ 5 mg/dia. A Sociedade Belga recomenda tratamento quando GC for $\geq 7,5$ mg/dia¹⁸ (B).

O tratamento baseia-se na remoção e redução de fatores de risco modificáveis, tais como fumo, ingestão de álcool (< 3 unidades diárias), sódio (principalmente em caso de hipercaleiúria), sedentarismo, baixo peso, e cuidado especial com o idoso frágil, pois este apresenta risco com significância estatística de quedas recorrentes, além do exercício físico principalmente de resistência com carga, associado ao tratamento medicamentoso com cálcio e vitamina D^{18,19} (A).

Conclusão

A principal indicação de Terapia Hormonal (TH) no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) deve ser no intuito de tratar sintomas vasomotores e melhorar a qualidade de vida dessas pacientes climatéricas¹³.

A terapia hormonal pode ser usada na vigência da ausência de atividade da doença e sem agudizações por alguns anos, em mulheres com anticorpo anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico negativo e com doses terapêuticas de corticóide baixa¹³.

Deve-se preferir baixa dose de estrogênio transdérmico combinada com progesterona natural, micronizada ou derivados pregnanos, por apresentar menor potencial trombogênico¹³.

Para pacientes com atividade da doença em controle e ainda com sintomas vasomotores, um agente não-estrogênico (antidepressivo ou progesterona) deve ser a primeira linha de tratamento. Caso não seja efetivo, uma baixa dose de TH transdérmica pode ser usada desde que haja monitorização da atividade da doença³ e da ausência de anticorpos antifosfolípides, trombose prévia, tabagismo e hipertensão arterial⁶.

Para pacientes com falência ovariana prematura, deve-se oferecer TH até o de menopausa natural desde que não haja contra-indicação, pois a terapia hormonal irá evitar a reabsorção óssea e mantém o benefício estrogênico para o sistema cardiovascular¹³.

Em relação à osteoporose o uso de estradiol transdérmico previne a perda óssea em mulheres pós-menopausa com LES sem aumentar a atividade da doença. E nas pacientes lúpicas sob atividade plena, os bisfosfonatos devem ser prescritos com associação à vitamina D e exercício físico^{6,17}.

Leituras suplementares

- Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, Silva NA, Zimmerman AF, et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras Reumatol. 2008;48(4):196-207.
- Samaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. Autoimmunity Rev. 2012;11(6-7):A430-A6.
- Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. Genes Immun. 2009;10:373-9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 100, 7 de fevereiro de 2013. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do lúpus eritematoso sistêmico [cited 2014 Jun 20]. Available from: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0100_07_02_2013.html>
- Holroyd CR, Edwards CJ. The effects of hormone replacement therapy on autoimmune disease: rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Climateric. 2009;12(5):378-86.
- Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. J Autoimmunity. 2012;38(2-3):J170-6.
- Sanchez-Guerrero J, Craviotto MC, Durand-Carbajal M, Jiménez-Santana L, Lara-Reyes P, Seuc AH. Efficacy of Estrogen Plus Progestin on menopausal symptoms in women with systemic Lupus Erythematosus: a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(12):1654-63
- Vianna R, Simões MJ, Inforzato HCB. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Revista Ceciliania. 2010;2(1):1-3.
- Assis MR, Baaklini CE. Lupus eritematoso sistêmico. RBM Rev Bras Med. 2009;66(9):274-85.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2012 position statement of the North American Society. Menopause. 2012;19(3):257-71.
- Bulaj ZJ, Franklin MR, Phillips JD, Miller KL, Bergonia HA, Ajioka RS, et al. Transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women previously treated for porphyria cutanea tarda. J Lab Clin Med. 2000;136(6):482-8.
- Gompel A, Piette JC. Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy. Menopause Int. 2007;13(2):65-70.
- Li RH, Gebbie AE, Wong RW, Ng EH, Glasier AF, Ho PC. The use of sex hormones in women with rheumatological diseases. Hong Kong Med J. 2011;17(6):487-91.
- Fernandez M, Calvo-Alen J, Bertoli AM, Bastian HM, Fessler BJ, McGwin Jr G, et al. Systemic Lúpus Erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA L II): relationship between vascular events and the use of hormone replacement therapy in postmenopausal women. J Clin Rheumatol. 2007;13(5):261-5.
- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. Am J Cardiovasc Dis. 2012;2(3):171-83.
- Hochman J, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. Lupus. 2009;18(4):313-17.
- Askane DA. Estrogen therapy in systemic Lupus Erythematosus. Treat Endocrinol. 2004;3(1):19-26.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(11):1515-26.
- Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, Halim AG, Soehardy Z, Rahimah I, et al. A comparison of calcium and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009;35(12):2344-7.

Uso de hipoglicemiantes orais em pacientes com Diabetes Mellitus gestacional

Oral hypoglycemic in patients with gestational Diabetes Mellitus

Lívia Murta Tanure¹
 Sabrina de Souza Alves¹
 Henrique Vítor Leite²
 Antônio Carlos Vieira Cabral³
 Augusto Henriques Fulgêncio Brandão⁴

Palavras-chave

Metformina
 Hipoglicemiantes
 Diabetes gestacional

Keywords

Metformin
 Hypoglycemic agents
 Gestational diabetes

Resumo

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido como intolerância a carboidratos com início ou diagnóstico durante a gestação. Em gestantes com DMG, é importante o controle da glicemia a fim de reduzir ou evitar efeitos adversos como abortamento, malformações congênitas e crescimento fetal anormal. Tradicionalmente, a insulina é usada como medicamento de escolha, segura para mãe e feto e eficaz no sentido de controlar os valores glicêmicos maternos. A Metformina é um hipoglicemiante oral que age aumentando a sensibilidade dos tecidos à insulina. Nos estudos disponíveis, quando comparada à insulina, a Metformina mostra uma menor taxa de hipoglicemia neonatal grave, porém, não foi observada diferença significativa em relação a outros resultados perinatais, tal como prematuridade. A gliburida é um hipoglicemiante que aumenta a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. É uma droga bem tolerada e apresenta baixa taxa de hipoglicemia materna, em torno de 1,5% das pacientes. A gliburida mostrou eficácia semelhante à insulina em diversos estudos no controle glicêmico. Mais estudos clínicos randomizados se fazem necessários no momento atual de discussão sobre os reais benefícios e riscos dessas drogas, a fim de definir seu papel efetivo no tratamento do DMG, consolidando ou não, sua recomendação e seu uso amplo.

Abstract

Gestational Diabetes (GMD) is defined as carbohydrate intolerance with onset or first recognition during pregnancy. In pregnant, with GMD the glucose control is important to minimize the risk of miscarriage, fetal congenital malformations and macrosomia. Traditionally, insulin is used, since it does not cross the placenta, being considered safe for the woman and the fetus. Metformin is a hypoglycemic agent that acts as an insulin sensitizer, inhibits gluconeogenesis, suppresses hepatic glucose output and increase intestinal glucose absorption. It crosses the placenta, but it is not considered teratogenic. When compared with insulin, Metformin shows a lower incidence of severe neonatal hypoglycemia, with no difference in rates of other perinatal complications, as prematurity. Glyburide is a hypoglycemic that increases insulin secretion by pancreatic beta cells and sensitivity in peripheral tissues and reducing hepatic clearance of insulin. It shows similar efficacy of insulin on glucose control with a lower rate of maternal hypoglycemia, around 1.5% of patients. The glyburide showed similar efficacy to insulin in several studies in glycemic control. It is still suggested that the use of agent hypoglycemic on DMG can induce a lower maternal weight gain and more treatment adherence. More randomized clinical studies are required to ensure the real benefits and risks of these drugs, in order to define its use on GMD treatment.

¹Médica Residente em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

²Professores Adjuntos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

³Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

⁴Professor Convidado do Programa de Pós-graduação em Perinatologia. Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Augusto Henriques Fulgêncio Brandão – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Maternidade Otto Cirne-Hospital das Clínicas (HC) – Avenida Professor Alfredo Balena, 110 – 4º andar – CEP: 30130-100 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: augustohbrandao@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é definido como intolerância a carboidratos, resultando em hiperglicemia com início ou diagnóstico durante a gestação¹ (C). É comorbidade comum na gravidez, afetando de 1 a 14% das gestantes, dependendo da população estudada e dos critérios diagnósticos^{2,3} (C).

O DMG é caracterizado por níveis de insulina insuficientes para suprir as demandas necessárias, ocasionando o aparecimento de hiperglicemia, a qual é prejudicial à mãe e ao feto. Ela está associada ao aumento das taxas de abortamento, malformações congênitas no primeiro trimestre e crescimento fetal anormal no terceiro trimestre de gestação. Este crescimento anormal leva à macrossomia e deposição de gordura em locais atípicos, aumentando o risco de ocorrência de parto operatório, distócia de ombro e tocotraumatismo. Há uma relação linear entre hiperglicemia materna e desfechos fetais e neonatais desfavoráveis^{4,5} (B,C). Dessa forma, é importante o controle da glicemia materna em gestantes com DMG a fim de reduzir ou evitar tais desfechos, benefício já demonstrado na literatura mundial^{6,7} (C).

O tratamento inicial das pacientes diagnosticadas com diabetes gestacional é baseado, inicialmente, em medidas não farmacológicas de redução da glicemia, incluindo dieta e exercícios físicos. O acompanhamento do tratamento é realizado através do auto-monitoramento da glicemia capilar periodicamente⁸ (D). Como aproximadamente 50% das gestantes não conseguem alcançar o alvo terapêutico desse modo, a terapia farmacológica se faz necessária⁹ (B). Tradicionalmente, a insulina é usada como medicamento de escolha, uma vez que se apresenta como droga que não atravessa a barreira placentária, segura para mãe e feto e eficaz no sentido de controlar os valores glicêmicos maternos¹⁰⁻¹² (C,C,D).

Entretanto, a insulino terapia apresenta inconvenientes. Pode-se destacar a necessidade de múltiplas injeções diárias e capacitação inicial na sua aplicação e manuseio. A internação hospitalar para manejo da dose, necessária devido ao risco de hipoglicemia materna com consequências graves ao feto, leva a aumento dos gastos com saúde. Ainda como limitações do uso da insulina, citam-se dor no local de aplicação e necessidade de refrigeração da medicação, o que restringe muitas vezes seu armazenamento e transporte.

Uma opção para o controle glicêmico no DMG consiste no uso de hipoglicemiantes orais, com menor custo global, dispensabilidade de aplicação de injeções e menor risco de hipoglicemia¹³ (A). No entanto, existem grandes preocupações em recomendar esses agentes pelo fato de sabidamente atravessarem a barreira placentária, atingindo a circulação fetal e, dessa forma, poder apresentar risco de teratogênese, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e policitemia¹⁴ (D).

O objetivo dessa revisão é apresentar os hipoglicemiantes orais, metformina e gliburida, como opção terapêutica para gestantes com diabetes gestacional, demonstrando seu perfil de segurança, eficácia e comparando com a droga tradicionalmente usada: a insulina.

Metodologia

No período de janeiro a março de 2014, uma revisão de literatura dos artigos publicados na base de dados do Pubmed/Medline foi realizada. Usaram-se como descritores os termos: “diabetes gestacional”; “gliburida”; “metformina, hipoglicemiantes orais”; e “gravidez”. Aplicaram-se como limites, textos publicados nas línguas Inglesa e Portuguesa, nos últimos dez anos. Foram encontrados um total de 563 artigos, sendo que, após análise de títulos e resumos, 21 foram selecionados para confecção do texto, com base no grau de recomendação e qualidade do estudo. Outros quatro artigos com data de publicação prévia à anteriormente estabelecida foram incluídos na revisão por particular importância ao tema.

Panorama sobre o uso dos hipoglicemiantes

A fisiopatologia do diabetes gestacional é explicada pela elevação de hormônios contrarreguladores da insulina, pelo estresse fisiológico imposto pela gravidez e a fatores predeterminantes (genéticos ou ambientais). O principal hormônio relacionado com a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário e outros hormônios como cortisol, estrógeno, progesterona e prolactina também são hiperglicemiantes.

Estes hormônios contribuem para a alteração do metabolismo materno de glicose e para a mobilização de ácidos graxos livres, gera uma resposta hiperinsulinêmica à estimulação com glicose, parece estimular diretamente a secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas e contribui para a resistência periférica à insulina, típica da gestação¹⁵ (D).

As sulfoniluréias tem como mecanismo de ação o estímulo da secreção pancreática de insulina. Reduzem o débito hepático e aumentam a utilização periférica de glicose. A classe das biguanidas, por sua vez, não estimula a liberação de insulina, mas age reduzindo a glicose nos tecidos periféricos através dos seguintes mecanismos: inibição da neoglicogênese, melhora da sensibilidade periférica à ação da insulina, redução da insulinemia e redução do *turnover* de glicose no leito esplâncnico. No nível celular, aumenta a atividade do receptor de insulina, estimula a síntese de glicogênio e aumenta os níveis séricos do estimulador endógeno da secreção de insulina¹⁶ (C).

Metformina

A Metformina é um hipoglicemiante oral da classe das biguanidas, geralmente utilizado no tratamento do Diabetes tipo 2. Age basicamente aumentando a sensibilidade dos tecidos à insulina, inibindo a gliconeogênese hepática e aumentando a captação de glicose pelo músculo esquelético¹⁷ (C).

Como aumenta a sensibilidade à insulina e não sua produção, apresenta um baixo risco de hipoglicemia. A dose preconizada é de 1.500 a 2.500 mg por dia, sendo geralmente bem tolerada. Os efeitos colaterais são principalmente relacionados ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos e desconforto abdominal¹⁸ (C).

A segurança em relação ao uso dos hipoglicemiantes na gestação é uma questão relevante. A Metformina atravessa a barreira placentária, porém, não há relato de efeitos fetais graves ou anomalias congênitas com o seu uso. É um medicamento seguro para uso no período pré-concepcional. Alguns estudos, inclusive, mostram uma redução de mais de dez vezes na incidência de diabetes gestacional em mulheres tratadas neste período¹⁹ (B).

Quando comparada à insulina, a Metformina mostra uma menor taxa de hipoglicemia neonatal grave, porém, não foi observada diferença significativa em relação a outros resultados perinatais, tais como prematuridade, necessidade de fototerapia ou tocotraumatismos¹⁸ (C).

O controle glicêmico com o uso da Metformina é comparável ao obtido com o uso da insulina, apesar de aproximadamente 26% das mulheres tratadas com Metformina necessitarem de posterior complementação com insulinoterapia. Porém, quando a insulina se faz necessária, as doses são menores do que quando se utiliza a insulina em monoterapia²⁰ (C).

Gliburida

O uso da Gliburida na gravidez cresceu proporcionalmente à realização de estudos que demonstraram benefícios significativos desta medicação, validando sua utilização como alternativa segura e eficaz no período gestacional. É um hipoglicemiante oral da classe das sulfonilurêias de segunda geração. Seu mecanismo de ação consiste no aumento da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, mas atua, também, aumentando a sensibilidade periférica e reduzindo o *clearance* hepático de insulina. Tem um pico de ação em três horas, com duração de oito horas¹⁹ (B).

É uma droga que atravessa a barreira placentária, de modo que sua concentração no sangue fetal gira em torno de 70% da concentração do sangue materno. Entretanto, não se demonstra associação entre o seu uso e a ocorrência de anomalias congênitas²⁰ (C).

No que diz respeito aos possíveis efeitos impingidos no bem estar fetal, a ocorrência de certos eventos, tais como macrosomia, hipoglicemia neonatal grave e necessidade de admissão em terapia intensiva não são diferentes do que quando se utiliza a insulina²¹ (C). É uma droga bem tolerada e apresenta baixa taxa de hipoglicemia materna, em torno de 1,5% das pacientes²¹ (C).

O bom controle glicêmico é uma meta desejável ou mesmo imprescindível seja qual for a terapêutica utilizada, uma vez que implica em maior chance de sucesso da gestação e em melhores resultados perinatais. Neste quesito, a gliburida mostrou eficácia semelhante à insulina em diversos estudos²² (C).

Outros hipoglicemiantes

Os antidiabéticos orais são, ainda, representados por aqueles que reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfa-glicosidases) e aqueles que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas). Existem, ainda, os agentes que aumentam a secreção de insulina glicose-dependente e que diminuem a secreção de glucagon: os inibidores da DPP-IV (gliptinas). Esses, ainda pouco elucidados na gravidez¹³ (A).

Vantagens dos hipoglicemiantes orais sobre a insulina

No Brasil, em 2012, Silva et al.²³ (B) estudaram os impactos perinatais da Metformina e da gliburida no tratamento da diabetes gestacional, demonstrando que a mãe que usou metformina ganhou menos peso durante a gravidez (7,78 *versus* 9,84; $p=0,04$). Não houve diferença ($p>0,05$) nos seguintes desfechos perinatais: porcentagem de cesarianas, idade gestacional do parto, número de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG), hipoglicemia neonatal e admissão em unidade de cuidados intensivos ou morte perinatal. Encontraram diferenças no peso (3.193 *versus* 3.387 g; $p=0,01$) e índice ponderal (2,87 *versus* 2,96; $p=0,05$) dos recém nascidos, e nos níveis de glicemia neonatal na 1ª e 3ª hora de vida (61,53 *versus* 55,89; $p=0,01$) entre os grupos da metformina e da gliburida, respectivamente.

Rowan et al.²⁴ (A) fizeram um ensaio clínico randomizado e aberto realizado na Austrália e Nova Zelândia (2002 a 2006) e publicado em 2008 que demonstrou que as mulheres preferiram metformina para o tratamento em relação à insulina. Os desfechos primários considerados foram hipoglicemia neonatal, desconforto respiratório, necessidade de fototerapia, tocotraumatismo, Apgar de 5 minutos inferior a sete e prematuridade. Os desfechos secundários incluíram medidas antropométricas neonatais, controle glicêmico materno, complicações hiperten-

sivas maternas, tolerância à glicose no pós-parto e aceitabilidade ao tratamento. A taxa de desfecho primário composto foi de 32,0% no grupo atribuído a metformina e 32,2% no grupo da insulina (risco relativo – RR: 0,99; IC95% 0,80–1,23). Mais mulheres no grupo da metformina que no grupo de insulina afirmaram que optariam por receber o tratamento que lhe foi atribuído novamente (76,6% *versus* 27,2%; $p < 0,001$). As taxas dos resultados secundários não diferiram significativamente entre os grupos. Não houve efeitos adversos graves associados ao uso de metformina. Em mulheres com DMG, a metformina (sozinha ou suplementada por insulina) não foi associada ao aumento de complicações perinatais em comparação com a insulina.

Em se tratando de eficácia, comparando a metformina à insulina no DMG, Spaulonci et al.²⁰ (C) promoveram um estudo randomizado com 94 mulheres, 47 em cada grupo. Os resultados demonstram que, depois da introdução da droga, níveis mais baixos de glicemia foram observados no grupo que fez uso da metformina ($p = 0,020$), especialmente em função de níveis mais baixos após o jantar ($p = 0,042$). Mulheres que usaram metformina apresentaram menor ganho de peso ($p = 0,020$) e menor frequência de hipoglicemia neonatal ($p = 0,032$).

Em meta análise de 2013, Gui et al.²⁵ (A) avaliaram ensaios clínicos randomizados envolvendo 1.270 participantes e detec-

taram que o ganho de peso médio durante a gestação era mais baixo no grupo da metformina ($n = 1.006$; $p = 0,003$; SMD = 20,47; IC95% 20,77–20,16); a incidência de hipertensão induzida pela gravidez foi significativamente menor no grupo tratado com metformina ($n = 1.110$; $p = 0,02$; OR = 0,52; IC95% 0,30–0,90). Os níveis séricos de glicose de jejum foram significativamente menores no grupo da metformina em comparação com o grupo que precisou de insulina suplementar ($n = 478$; $p = 0,0006$; SMD = 20,83; IC95% 21,31 – 20,36).

Conclusão

A partir do exposto na presente revisão, sugere-se que o uso do hipoglicemiante oral no controle do DMG possa levar o menor ganho de peso materno durante a gestação, menor taxa de hipoglicemia neonatal, melhor controle glicêmico e mais facilidade na adesão ao tratamento. Tais possibilidades favorecem o aprofundamento no conhecimento acerca dos hipoglicemiantes orais nessa terapêutica. Mais estudos clínicos randomizados se fazem necessários no momento atual de discussão sobre os reais benefícios dessas drogas, a fim de definir seu papel efetivo no tratamento do DMG, consolidando, ou não, sua recomendação e seu uso amplo.

Leituras suplementares

- Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):989–997.
- American Diabetes Association. Summary of Revisions for the 2009. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2009;32(Suppl):S62-7.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and its Complications from Preconception to the Postnatal Period.* London: RCOG Press; 2008.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002.
- Kalra B, Gupta Y, Singla R, Kalra S. Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: a pragmatic approach. *N Am J Med Sci.* 2015;7(1):6-12.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352:2477-86.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1339-48.
- American Diabetes Association: diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(suppl 1):S62–S69.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Roberts SA. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352:2477–2486.
- Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice bulletin no. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122:406-16.
- Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1998;21(suppl 2):B91–8.
- Homko CJ, Reece EA. Insulins and oral hypoglycemic agents in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(11):679-86.
- Meira PFO. Antidiabéticos orais (Metformina e Gliburida) no tratamento da diabetes mellitus gestacional (DMG): revisão sistemática com metanálise (dissertation). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
- Hague WM, Davoren PM, McIntyre D, Norris R, Xiaonian X, Charles B. Metformin crosses the placenta: a modulator for fetal insulin resistance? *BMI.* 2003;327:880..
- American Diabetes Association. Gestational Mellitus Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(Suppl 1):S103-S105.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415-28.
- Holt RIG, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabet Med.* 2014;31(3):282-91.
- Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Metabolism.* 2013;62(11):1522-34.
- Berggren EK, Boggess KA. Oral Agents for the Management of Gestational Diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):827-36.
- Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):34.e1-7.
- Caritis SN, Herbert MF. A Pharmacologic Approach to the Use of Glyburide in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1309-12.
- Tempe A, Mayanglambam RD. Glyburide as treatment option for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(6):1147-52.
- Silva JC, Fachin DR, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2012;40(3):225-8.
- Rowan JA; MiG Investigators. Um julgamento em andamento: diabetes gestacional (tratamento com metformina em comparação com a insulina - Metformina em Diabetes Gestacional (MiG)). *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 2):S214-9.
- Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e64585.

Uso de suturas uterinas compressivas na hemorragia pós-parto

Use of uterine compression sutures in postpartum hemorrhage

Álvaro Luiz Lage Alves¹
Lucas Barbosa da Silva²
Victor Hugo Melo³

Palavras-chave

Hemorragia pós-parto
Histerectomia
Complicações do trabalho de parto
Mortalidade materna

Keywords

Postpartum hemorrhage
Hysterectomy
Obstetric labor complications
Maternal mortality

Resumo

A hemorragia pós-parto é uma complicação presente em mais de 18% dos nascimentos e é responsável por cerca de 25 a 30% das mortes maternas no mundo. Nas últimas décadas, várias técnicas conservadoras visando o controle hemorrágico no período pós-parto têm sido relatadas, com destaque para as ligaduras vasculares, suturas uterinas compressivas, embolização arterial, balões intrauterinos e a interrupção do ato operatório com laparostomia, empacotamento pélvico e posterior abordagem cirúrgica. O presente artigo apresenta uma revisão das suturas uterinas compressivas, com destaque para a cronologia de criação das técnicas de execução, e as publicações em periódicos. São descritas as suturas de Schnarwyler, B-Lynch, Cho, Hayman, Bhal, Pereira, Ouabha, Hackethal, Meydanli, Marasinghe-Condous, Matsubara-Yano, Zheng e a técnica de Halder. Foram detalhadas também as indicações, as técnicas associadas e as complicações.

Abstract

Postpartum hemorrhage is present in over 18% of births and accounts for 25 to 30% of maternal deaths worldwide. In the last decades, several conservative techniques direct at controlling hemorrhage in the postpartum period have been reported, principally vascular ligatures, uterine compression sutures, arterial embolization, intrauterine balloons and surgery interruption with laparostomy, pelvic packing and subsequent surgical intervention. This article presents a review of uterine compression sutures, especially the chronology of creation of the execution techniques and publications in journals. Schnarwyler, B-Lynch, Cho, Hayman, Bhal, Pereira, Ouabha, Hackethal, Meydanli, Marasinghe-Condous, Matsubara-Yano, Zheng and Halder sutures were reviewed. Indications, associated techniques and complications were also detailed.

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

¹Médico Especialista em Ginecologia e Obstetria. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Médico Especialista em Ginecologia e Obstetria. Ginecologista do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³Médico Especialista em Ginecologia e Obstetria. Professor do Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Álvaro Luiz Lage Alves – Rua Caraça, 507 / 400 – Serra – CEP: 30220-260 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: alvarolalves@task.com.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A hemorragia pós-parto (HPP) é uma complicação presente em mais de 18% dos nascimentos e é responsável por cerca de 25 a 30% das mortes maternas¹ (D). É conceituada como uma perda sanguínea superior a 500 mL no parto vaginal ou a 1 L na cesárea. A atonia uterina é a etiologia em 75 a 90% dos casos. A taxa de óbitos nos países em desenvolvimento é estimada em 1 para 1.000 nascimentos² (B).

O controle da HPP deve ser efetuado por uma sucessão de procedimentos farmacológicos e cirúrgicos antes de se recorrer à histerectomia. Várias técnicas conservadoras têm sido relatadas, com destaque para as ligaduras vasculares, suturas uterinas compressivas, embolização arterial, balões intrauterinos e a interrupção do ato operatório, efetuada através da laparostomia associada ao empacotamento pélvico e posterior abordagem cirúrgica³ (C).

Diante de instabilidade hemodinâmica ou da falha no controle hemorrágico com massagem uterina, uterotônicos, balões intrauterinos ou embolização arterial, as abordagens cirúrgicas se encontram indicadas. Nas últimas décadas as suturas uterinas compressivas passaram a integrar o arsenal terapêutico conservador para o controle da HPP observando-se o surgimento de diversas técnicas. Entretanto, ainda não existe consenso quanto à melhor estratégia. Por serem técnicas novas, os dados relativos à segurança ainda são limitados⁴ (B). O presente artigo apresenta uma revisão das suturas uterinas compressivas, com destaque para as técnicas de execução e as cronologias de invenção e publicações.

Metodologia

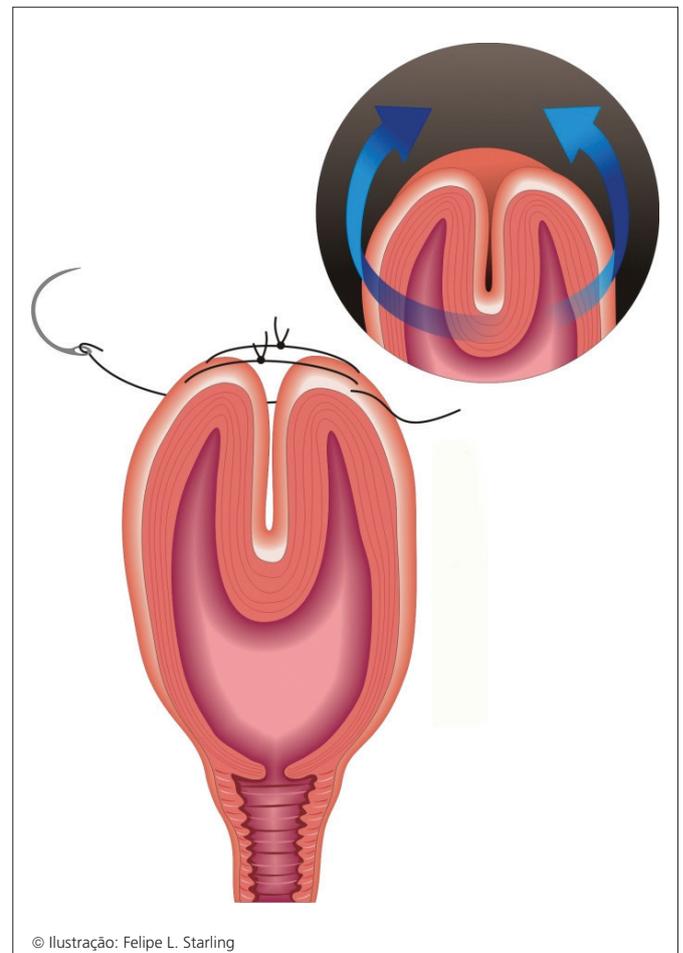
Foi realizada uma busca bibliográfica utilizando a base de dados MEDLINE, disponibilizada pelo PubMed, e a base de dados Cochrane. O termo selecionado para busca em português foi “sutura uterina compressiva” com descritor correspondente em inglês “*uterine compression sutures*”. Foram encontrados 90 artigos publicados em periódicos científicos. Adicionalmente, foram realizadas consultas em sites de colégios de especialistas, em anais de eventos científicos e na Internet, em busca de outros documentos, *guidelines* e de inquéritos confidenciais, o que resultou na aquisição de mais 2 documentos adicionais, totalizando 92 divulgações científicas. A busca das melhores evidências científicas disponíveis foi realizada entre essas publicações, que ocorreram entre 2005 e 2013, e que foram classificadas de acordo com seu nível e grau de recomendação.

A seleção inicial dessas publicações foi realizada com base em seus títulos e resumos e, quando relacionados ao assunto, buscou-se o texto completo. Deu-se prioridade às mais recentes, aquelas com o maior nível de evidência, as revisões narrativas e os consensos de sociedades médicas baseados em evidências. Alguns artigos mais antigos foram mantidos, devido à sua relevância para o tema. Para a presente revisão foram selecionadas 50 publicações.

Descrição dos tipos de suturas uterinas compressivas mais utilizadas na hemorragia pós-parto

Sutura de Schnarwyler

A primeira técnica de sutura uterina compressiva foi relatada em 1996 por Schnarwyler et al. em Zurique, na Suíça⁵ (C). Aplicando várias suturas invertidas no fundo uterino, eles evitaram a histerectomia em uma paciente com atonia uterina grave (Figura 1).



© Ilustração: Felipe L. Starling

Figura 1 - Sutura uterina compressiva de Schnarwyler. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

Sutura de B-Lynch

Em 1997, Christopher B-Lynch descreveu sua técnica, que se apresenta hoje como a mais popular e com maior acúmulo de publicações^{6,7} (C,B). Sua eficácia tem sido exaustivamente comprovada por meio de estudos de séries de casos e observacionais⁸ (B).

A técnica preconiza a exteriorização uterina seguida de compressão bimanual, no intuito de prever o sucesso da sutura através da observação simultânea do sangramento. Inclui também a execução de histerotomia segmentar transversa para retirada dos coágulos e facilitação da aplicação da sutura. A parede anterior é transfixada 3 cm abaixo da borda inferior da histerotomia, a 3 cm da margem lateral direita do útero e emerge 3 cm acima da borda superior da histerotomia, a 4 cm da margem lateral direita uterina. O fio percorre externamente o corpo do útero, no sentido longitudinal, e passa a aproximadamente 3 a 4 cm do corno uterino direito. Na face posterior, o fio desce longitudinalmente até o nível da histerotomia. A parede posterior é transfixada do lado direito para o esquerdo. O fio sobe pela face posterior esquerda do útero, percorre externamente o trajeto inverso ao do lado direito, contorna 3 a 4 cm do corno uterino esquerdo e desce longitudinalmente à face anterior. No sentido inverso, a parede anterior é novamente transfixada 3 cm acima da borda superior da histerotomia, a 4 cm da margem lateral esquerda do útero, e emerge 3 cm abaixo da borda inferior da histerotomia, a 3 cm da margem lateral esquerda do útero. A compressão bimanual deve ser mantida durante todas as etapas. A sutura é finalizada com um nó duplo seguido de dois nós simples e histerorrafia (Figuras 2 e 3)⁶ (C). A recomendação é para uso do fio

Monocryl[®] 1 (polyglecaprone 25) montado em agulha manual cilíndrica de 70 mm, fabricado especificamente para o procedimento, e cujo perfil de absorção é de 60% da força original após 7 dias, 20% após 14 dias, 0% após 21 dias e absorção máxima entre 90 e 210 dias⁹ (C).

Para pacientes com placenta prévia, recomenda-se a aplicação independente de pontos em figura de oito ou de pontos transversos no segmento uterino baixo. Esses pontos devem ser aplicados no compartimento anterior, no posterior ou em ambos, a depender da localização placentária⁶ (C).

O princípio da sutura de B-Lynch é o mesmo da massagem uterina, pois promove o dobramento das paredes uterinas em direção ao segmento uterino, sem atravessá-las no sentido anteroposterior⁹ (C).

Um número elevado de pequenas séries de casos foi publicado, sendo a atonia uterina a etiologia da maioria^{7,10} (B,C). As maiores séries são as de Elhassan et al. com 37 casos e a de Enriquez et al. com 150 casos^{11,12} (C). Também já foram divulgadas várias pequenas séries em que a sutura foi aplicada para o controle hemorrágico oriundo de placentas prévias e/ou de acretismo placentário nos seus diversos graus⁷ (B).

Sutura de Cho

Inclui a inserção de múltiplos quadrados hemostáticos utilizando uma agulha reta. A proposta é aproximar as paredes uterinas, comprimindo-as até que nenhum espaço seja deixado nos locais de sangramento intenso. Cada quadrado é construído pela aplicação de um ponto que atravessa a parede uterina inteira, da serosa da parede anterior à serosa da parede posterior. Outro ponto é sucessivamente aplicado 2 a 3 cm lateralmente

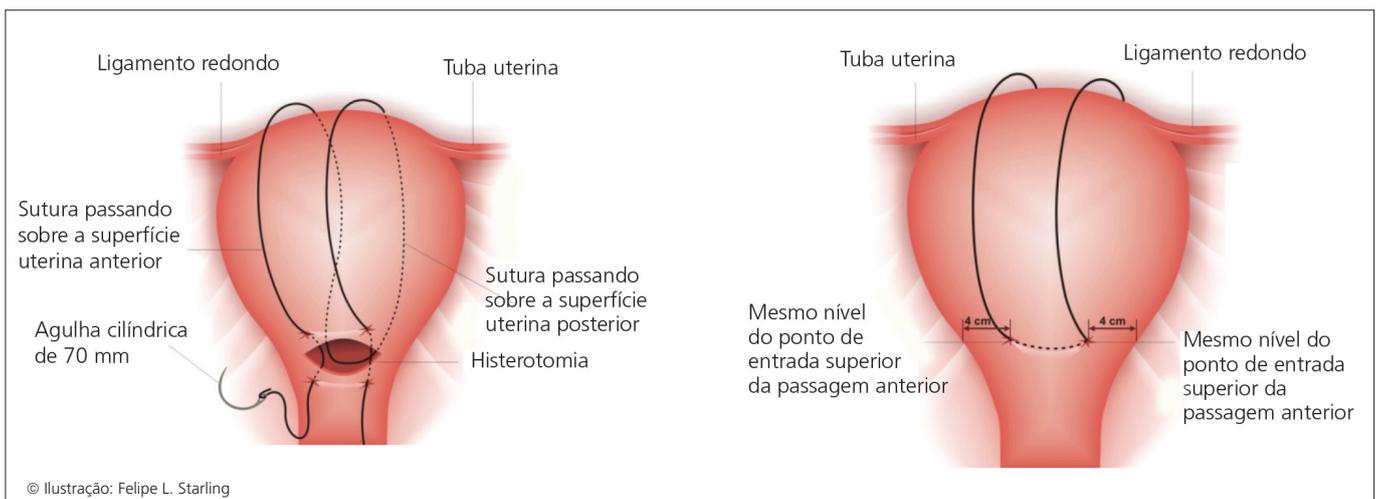


Figura 2 - Técnica de aplicação da sutura uterina compressiva de B-Lynch. Visões anterior e posterior do útero. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

e acima ou abaixo do primeiro, e toda parede uterina é novamente transfixada, da face posterior para a anterior. Esse passo é repetido mais duas vezes fazendo com que os pontos adquiram a figura de um quadrado. Para atonia uterina, quatro a cinco quadrados são colocados uniformemente, do fundo ao segmento uterino (Figura 4). No acretismo, os quadrados são aplicados nas duas ou três áreas mais hemorrágicas do local de implantação placentária. Na placenta prévia, a bexiga é rebatida e os quadrados aproximam as paredes do segmento uterino. Como os quadrados são inseridos apenas nas áreas de sangramento importante, a cavidade uterina não é completamente obliterada, propiciando drenagem sanguínea¹³ (C).

A série de casos incluiu 23 pacientes com HPP em cesáreas, tratadas com 100% de sucesso. Todas tiveram retorno menstrual fisiológico, seis apresentaram histeroscopias ou histerosalpingografias de seguimento inalteradas e quatro engravidaram¹³ (C).

Em uma série de 539 casos de HPP, Palacios-Jaraquemada encontrou eficácia de 100% da sutura de Cho no controle da hemorragia proveniente do colo uterino e/ou no terço superior da vagina. Adaptada para o trato genital baixo, a técnica foi efetuada pela via abdomino-pélvica em 289 pacientes da série, apresentou tempo de realização entre 5 e 10 minutos, obteve excelente eficácia no controle hemorrágico (92,7%) e foi considerada de dificuldade média (Figura 5). Apresentou exigência de agulha específica e abertura do peritônio vesico-uterino

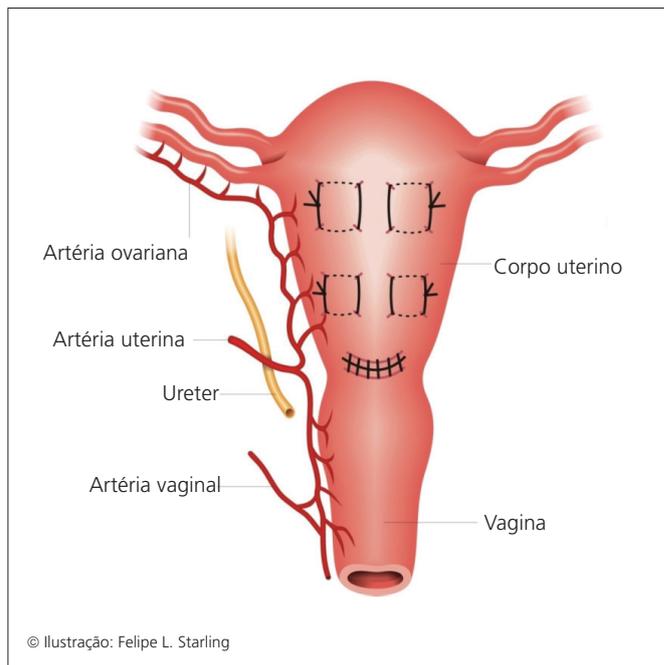


Figura 4 - Sutura uterina compressiva de Cho. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

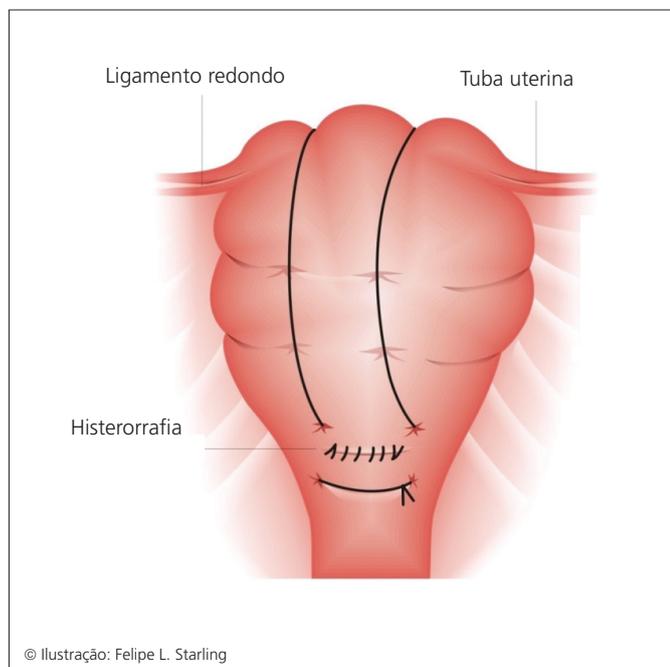


Figura 3 - Aspecto final da sutura uterina compressiva de B-Lynch. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

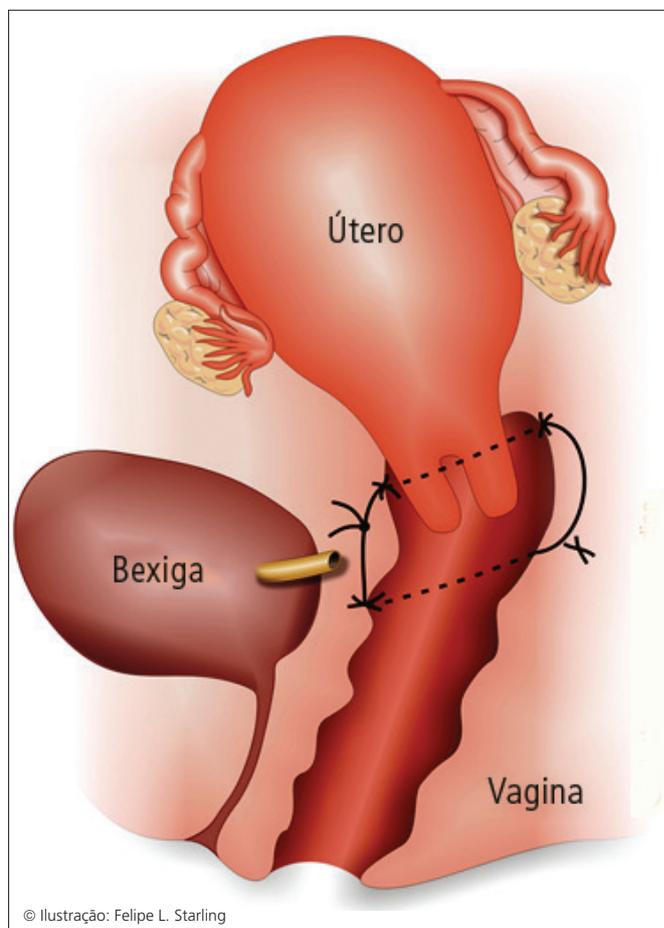


Figura 5 - Sutura uterina compressiva de Cho no colo uterino e terço superior da vagina. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

como manobra adicional. Ele concluiu que a sutura de Cho é simples e efetiva para o controle hemorrágico proveniente do trato genital baixo¹⁴ (C).

Hwu et al. simplificaram a técnica de Cho propondo a aplicação de suturas verticais simples, com apenas um ponto ao invés de quatro (Figura 6). Indicaram a técnica para hemorragia proveniente do segmento uterino baixo e descreveram uma série de 14 casos de placenta prévia (um com acretismo associado) em que foram aplicadas duas suturas paralelas verticais no segmento uterino baixo, comprimindo as paredes anterior e posterior entre si. Houve sucesso total no controle hemorrágico, não foram observadas complicações e todas as pacientes tiveram retorno menstrual fisiológico¹⁵ (C).

Sutura de Hayman

Foi descrita para o controle da HPP secundária a placentas prévias aderentes. Utilizando uma agulha reta, duas ou mais suturas em “braço simples” são inseridas da parede uterina anterior para a posterior, sem exigência de histerotomia. O local de entrada dos pontos deve ser logo acima da reflexão vesical, 3 cm abaixo do local de realização da histerotomia e 2 cm medial da borda do segmento uterino. Se necessário, dois pontos istmo-cervicais em U são inseridos para controlar o sangramento proveniente do segmento baixo e/ou do colo uterino (Figura 7). Para propiciar drenagem sanguínea, duas pinças arteriais fechadas podem ser inseridas entre as margens mediais das duas suturas istmo-cervicais¹⁶ (C).

As séries de casos publicadas são pequenas. A de Hayman et al. incluiu três casos tratados com sucesso¹⁶ (C). A série de Mukherjee e Biswas incluiu sete casos e demonstrou a versatilidade da técnica.

Em cinco pacientes com atonia uterina foram aplicados apenas os braços simples. Em uma paciente com placenta prévia, apenas a aposição istmo-cervical foi executada. No outro caso foram aplicadas a sutura istmo-cervical e os braços simples¹⁷ (C).

Sutura de Bhal

Na técnica de Bhal, duas alças são construídas com fios independentes e unidas com dois nós efetuados na margem anteroinferior

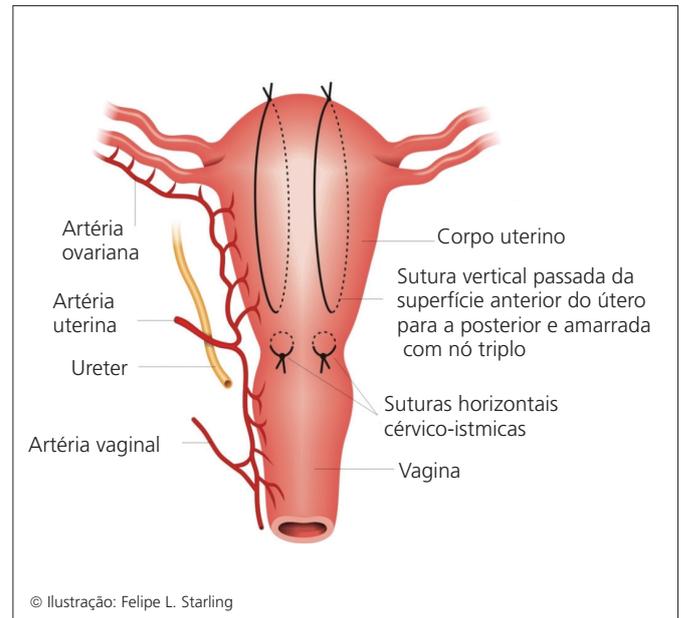


Figura 7 - Aspecto final da sutura uterina compressiva de Hayman. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

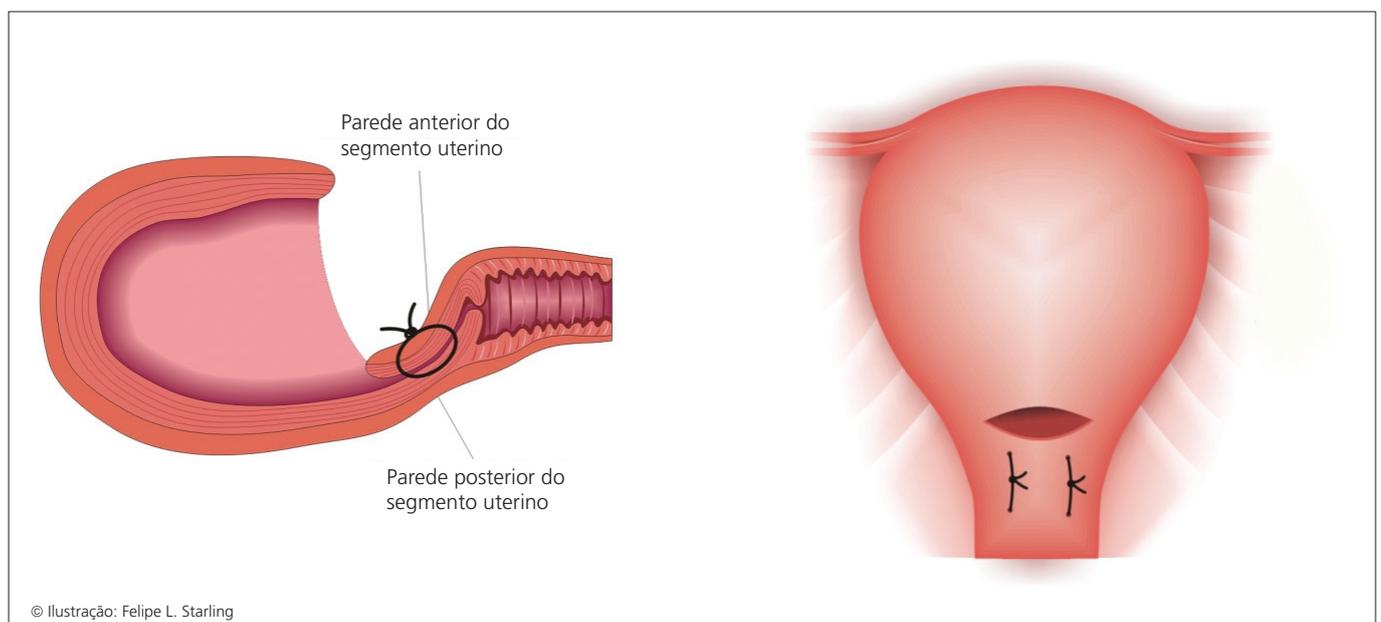


Figura 6 - Sutura uterina compressiva de Cho modificada por Hwu et al. para hemorragia proveniente do segmento uterino baixo¹⁵. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

do segmento uterino (Figura 8). A série original incluiu 11 casos de HPP em cesarianas. A sutura falhou em apenas um caso e foi comentado que a aplicação de duas alças não produz diferença na eficácia em relação ao procedimento de B-Lynch¹⁸ (C).

Sutura de Pereira

Inclui suturas transversas e longitudinais aplicadas envolvendo o útero. Os pontos são executados sucessivamente na serosa e no miométrio subseroso, sem penetração na cavidade uterina. Inicialmente, são aplicadas duas ou três suturas circulares transversas. Cada sutura transversa inicia na face anterior do útero, cruza o ligamento largo em direção à face posterior e retorna no lado oposto para ser amarrada na face anterior (Figura 9). A combinação de várias suturas adicionais, longitudinais e/ou transversas, propicia o colapso dos ramos ascendentes das artérias uterinas e uma distribuição uniforme da pressão no útero. Pelo fato dos pontos não penetrarem a cavidade uterina, o risco de infecção se encontra supostamente reduzido. Uma vez que as apreensões são pequenas, outra possível vantagem é a redução da probabilidade de aprisionamento intestinal e de aderência omental ao útero com sua involução¹⁹ (C).

A série de casos original incluiu sete nulíparas com atonia uterina, seis após cesáreas e uma após parto vaginal cujo tratamento pela técnica atingiu 100% de eficácia¹⁹ (C).

Sutura de Ouabha

Na técnica de Ouabha quatro suturas são aplicadas, sendo uma transversa no corpo uterino, uma transversa no segmento baixo e uma oblíqua próxima de cada corno uterino (Figura 10)²⁰ (C).

A série de casos original incluiu 20 pacientes com atonia uterina não responsiva à terapia farmacológica. A taxa de sucesso

foi de 95%, não ocorreram complicações, todas tiveram retorno fisiológico do fluxo menstrual e 75% das que tentaram conceber pariram fetos a termo²⁰ (C).

Sutura de Hackethal

Na técnica de Hackethal são aplicados 6 a 16 pontos simples em U interrompidos (Figura 11)²¹ (C). Os pontos são inseridos desde o fundo até o colo uterino, executados através de passagem da agulha da parede uterina anterior para a posterior seguida de retorno à anterior, e finalizados com nós duplos.

A série de casos original incluiu sete pacientes tratadas com sucesso por HPP após cesarianas. O padrão menstrual retornou

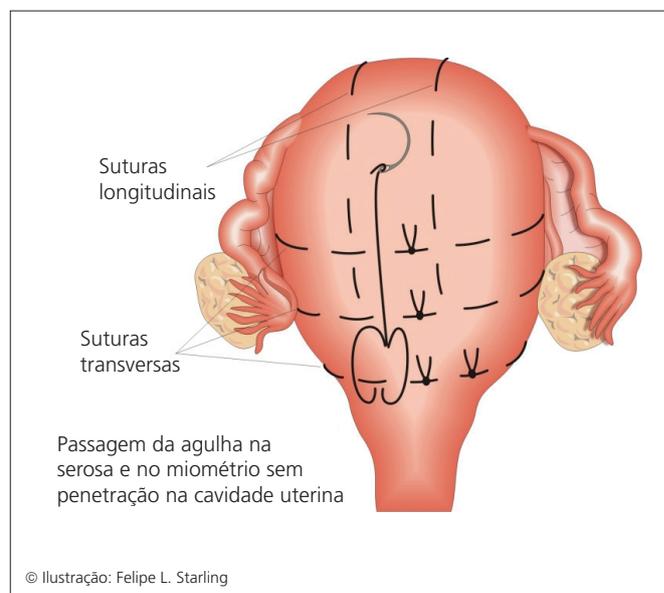


Figura 9 - Sutura uterina compressiva de Pereira. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

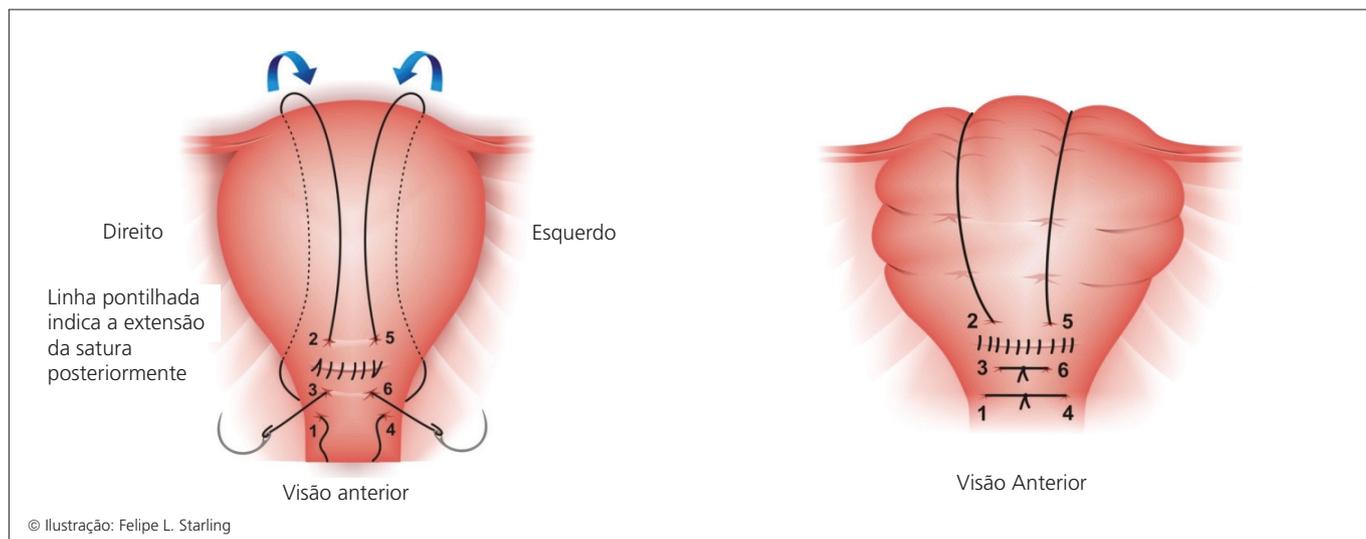


Figura 8 - Sutura uterina compressiva de Bhal. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

ao normal nas cinco pacientes acompanhadas e não foram registradas morbidades cirúrgicas²¹ (C).

Sutura de Meydanli

A sutura de Meydanli comprime as paredes uterinas entre si através de passagens do fio da face uterina anterior para a posterior e vice-versa, tanto no segmento baixo como na porção superior do corpo uterino. O útero é transfixado em quatro pontos (Figura 12). A parede anterior é transfixada a 3 cm abaixo da histerotomia, a 3 cm da margem lateral direita do útero e emerge na face posterior na mesma altura. O fio percorre externamente

a face posterior do útero, no sentido longitudinal, e transfixa a porção superior do corpo uterino, da face posterior para a anterior. No lado contralateral e na mesma altura, o corpo do útero é novamente transfixado no sentido inverso. O fio percorre externamente a face posterior uterina e transfixa o segmento baixo da face posterior para a anterior, nas mesmas distâncias do lado contralateral. A sutura é finalizada através da tração das extremidades do fio e aplicação do nó²² (C).

A série de casos de Meydanli et al. incluiu sete casos de HPP por acretismo placentário, com taxa de sucesso de 85% no controle hemorrágico²² (C).

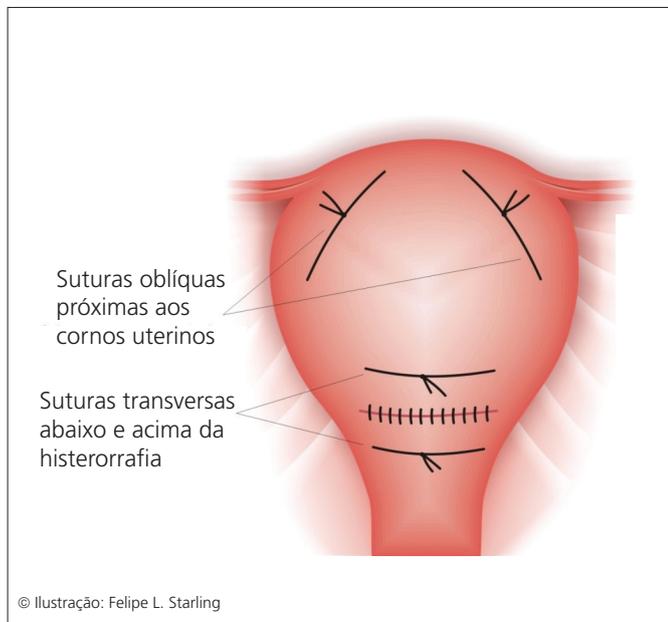


Figura 10 - Sutura uterina compressiva de Ouabha. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

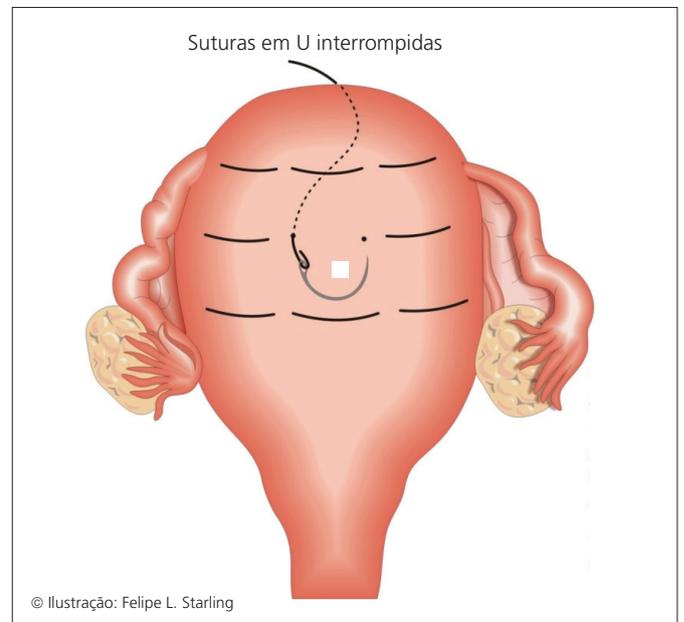


Figura 11 - Sutura uterina compressiva de Hackethal. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

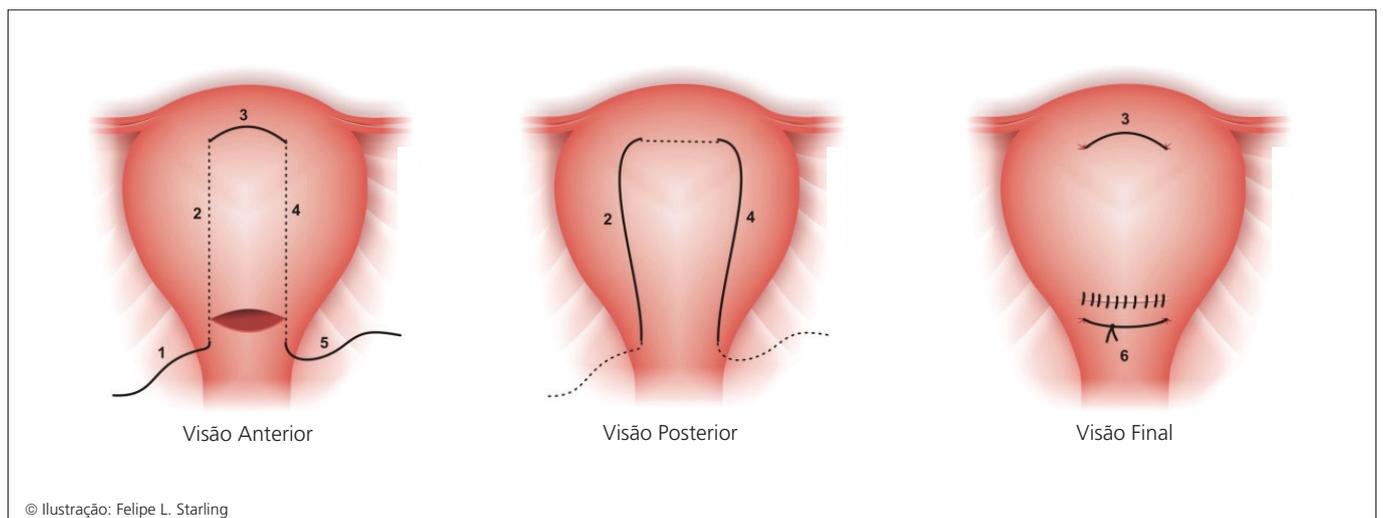


Figura 12 - Sutura uterina compressiva de Meydanli. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

Sutura de Marasinghe-Condous

Essa sutura é executada com dois fios separados sem realização obrigatória de histerotomia. A técnica oblitera a cavidade uterina através da aposição das paredes uterinas. Na intenção de impedir o deslizamento lateral da sutura, cada fio é ancorado a cerca de 4 a 5 cm do fundo uterino (Figura 13).

A maior série de casos incluiu 17 pacientes com atonia uterina, cuja taxa de sucesso no controle hemorrágico foi de 76%. O acompanhamento de dez delas revelou retorno inalterado dos ciclos menstruais e duas gestações subsequentes²³ (C).

Sutura de Matsubara-Yano

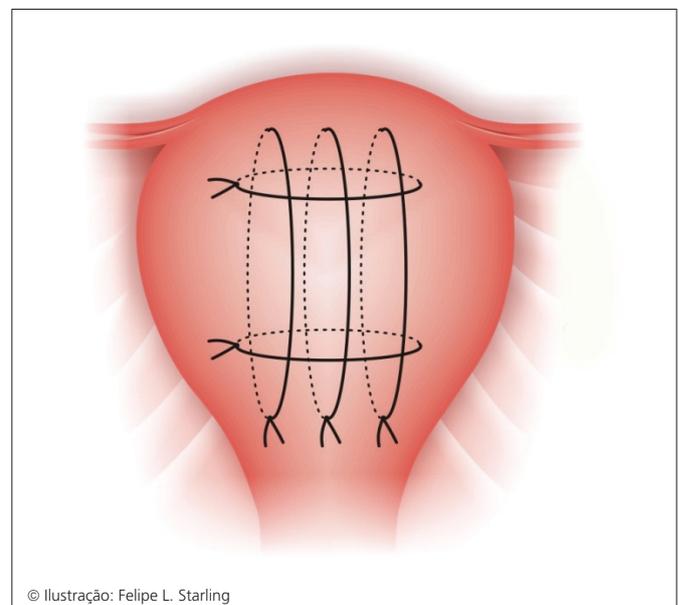
Na sutura de Matsubara-Yano, cinco alças simples são aplicadas, sendo três no sentido longitudinal e duas no transversal. Todas as alças são ancoradas e promovem a aposição das paredes uterinas, obliterando a cavidade uterina. As alças transversas são aplicadas externamente às extremidades das alças longitudinais, envolvendo-as (Figura 14).

Essa sutura foi descrita para o tratamento da atonia uterina, na prevenção da recorrência de inversão uterina e em associação ao balão intrauterino^{24,25} (C,D). A série de Matsubara incluiu sete casos de atonia uterina em cesáreas com taxa de sucesso do tratamento de 100%²⁴ (C). Outra publicação de Matsubara e Yano incluiu duas pacientes com inversão uterina, sete com atonia e duas com placenta prévia, também com taxa máxima de sucesso no controle hemorrágico²⁶ (C).

Sutura de Zheng

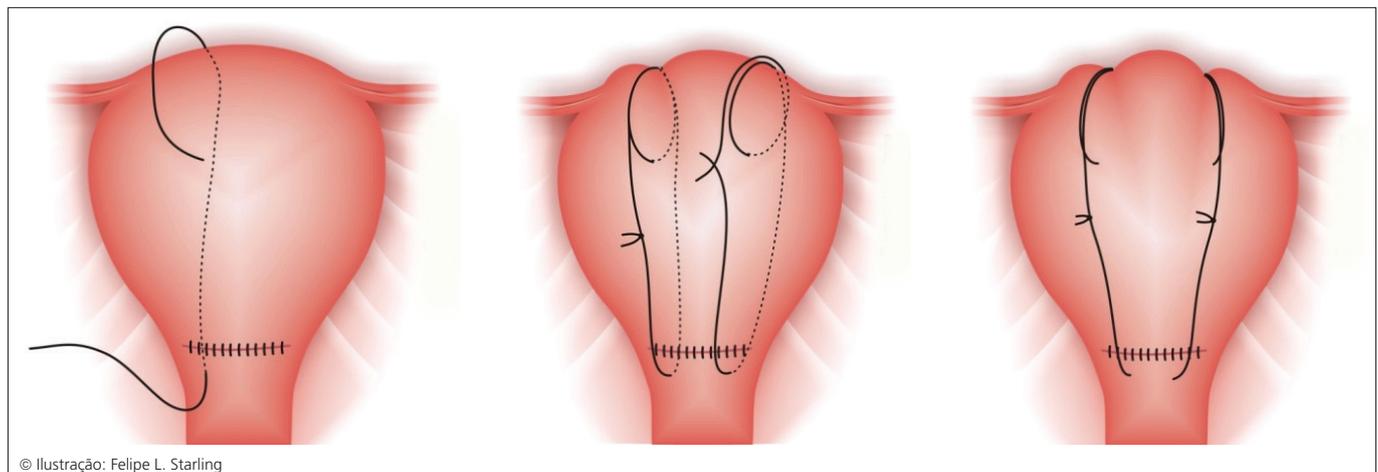
Essa técnica inclui duas alças que são duplamente aplicadas e não promove justaposição das paredes uterinas. A sutura é iniciada com entrada anterior da agulha 2 cm abaixo do nível da histerotomia e saída 2 cm acima, a 3 cm medial da borda lateral

direita do útero. O fio percorre externamente a face anterior direita do útero, em direção superior, e uma ancoragem de 2 cm de extensão é aplicada no fundo uterino, a 4 cm medial da borda lateral direita uterina. A aplicação prossegue com o fio percorrendo externamente a face posterior uterina, em direção inferior. Uma nova passagem de 3 cm de extensão é aplicada na parede posterior do segmento baixo, a 2 cm medial da borda lateral direita uterina. As passagens da agulha não penetram a cavidade uterina, porém envolvem toda a espessura das paredes. As duas extremidades do fio são firmemente amarradas sobre o fundo uterino e uma alça idêntica é aplicada no lado esquerdo (Figura 15). Compressão bimanual do útero deve ser efetuada durante toda a execução da técnica e a histerotomia pode ser dispensada²⁷ (C).



© Ilustração: Felipe L. Starling

Figura 14 - Sutura uterina compressiva de Matsubara-Yano. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).



© Ilustração: Felipe L. Starling

Figura 13 - Sutura uterina compressiva de Marasinghe-Condous. Visões anteriores do útero ao início e durante a aplicação da sutura e o aspecto final da técnica. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

A série de Zheng et al. incluiu nove casos de atonia uterina. A taxa de sucesso no controle hemorrágico foi de 100% e eventos isquêmicos não foram observados dentro de 18 meses de seguimento²⁷ (C).

Indicações das suturas uterinas compressivas

A principal indicação das suturas uterinas compressivas é o controle hemorrágico da atonia uterina não responsiva aos métodos mais conservadores. Outras indicações são placenta prévia e acretismo placentário, etiologias frequentemente associadas⁷ (B). As suturas de Matsubara-Yano e Hayman foram também aplicadas para a profilaxia de recorrência de inversão uterina, logo após a reposição do útero com a manobra de Hutington^{26,28} (C). Suturas compressivas também já foram utilizadas com sucesso no controle da hemorragia da primeira metade da gestação, secundárias à perfuração uterina, sepse e coagulopatia²⁹ (C). El-Hamamy e B-Lynch também recomendaram a aplicação profilática diante de placentas prévias e acretismo placentário e aconselharam a oferta de explicações sobre os benefícios e os riscos do procedimento nessas situações e a prévia aquisição de consentimento informado³⁰ (B).

O *guideline* do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) para HPP reporta que a técnica de B-Lynch é um novo procedimento para a interrupção do sangramento excessivo oriundo de atonia uterina³¹ (D). O Inquérito Confidencial em Mortes Maternas do Reino Unido recomendou a sutura de B-Lynch para o manejo do sangramento oriundo de placenta prévia e o treinamento formal para essa técnica³² (D). O *guideline* do Colégio Real de Obstetras e Ginecologistas (RCOG) para HPP recomenda essa sutura para o manejo cirúrgico dos casos de placenta prévia e acretismo placentário³³ (D).

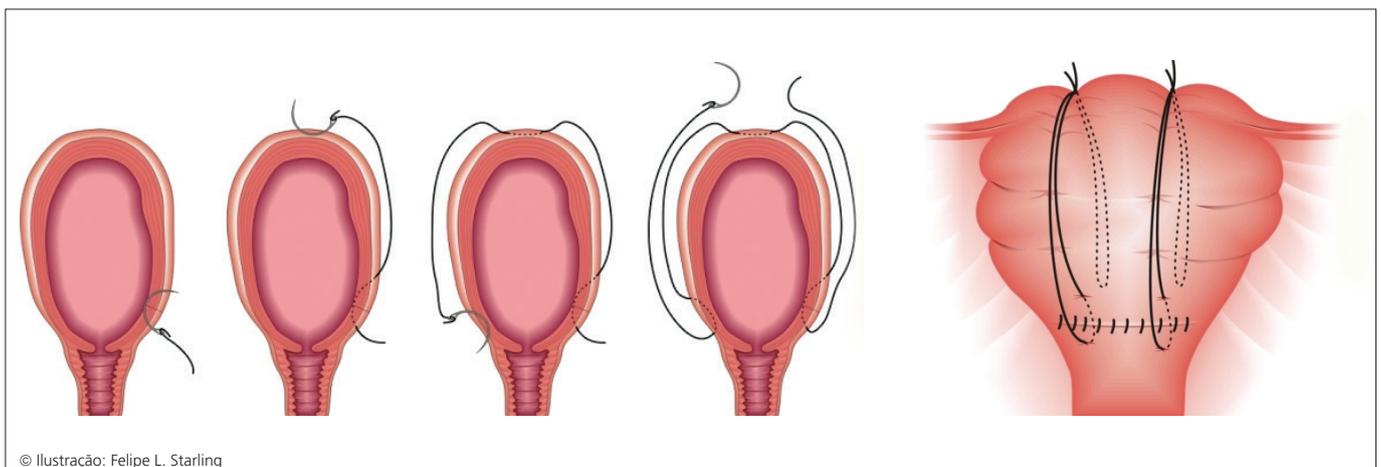
Associação de suturas uterinas compressivas a outras técnicas

Ainda persistem dúvidas se as suturas uterinas compressivas combinadas à embolização, ligaduras vasculares ou balão intrauterino elevam a eficácia terapêutica. Os relatos não especificaram a sequência dos diferentes procedimentos. O espectro varia desde a aplicação profilática e concomitante das técnicas até a adoção sequencial de diferentes técnicas após falha parcial da primeira⁴ (B).

A embolização das artérias uterinas foi associada com sucesso às suturas uterinas compressivas³⁴ (C).

As ligaduras vasculares associadas incluem as das artérias uterinas e/ou hipogástricas e as plicaturas dos ligamentos redondo, útero-ovariano e infundíbulo-pélvico³⁵ (D). Um exemplo é a técnica de Halder, que associa ligadura bilateral dos ramos ascendentes das artérias uterinas e sutura compressiva bilateral³⁶ (C). Nessa técnica, a passagem do fio cirúrgico ocorre por completo na musculatura do fundo uterino, anulando o deslizamento das alças (Figura 16). As séries publicadas variaram de 8 a 15 casos^{37,38} (C). Entretanto, em revisão sistemática de suturas uterinas compressivas, Fotopoulou e Dudenhausen comentaram que quando as suturas são combinadas a ligaduras vasculares parece existir uma tendência maior a complicações isquêmicas e inflamatórias⁴ (B).

As suturas uterinas compressivas associadas a balões intrauterinos se intitulam técnica do “sanduíche uterino”. As publicações relatam, principalmente, aplicação das suturas de B-Lynch e de Hayman, com taxas de até 100% de sucesso^{39,40} (C). Devido à compressão efetuada pela sutura, a quantidade de solução salina infundida no balão deve ser inferior à habitual. O volume infundido variou muito entre as publicações (70 a 300 mL) e os casos complicados por necrose uterina reforçam a necessidade dessa definição^{40,41} (C).



© Ilustração: Felipe L. Starling

Figura 15 - Sutura uterina compressiva de Zheng. Passos para aplicação e aspecto final da técnica. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

Complicações das suturas uterinas compressivas

Parece existir uma tendência maior a complicações relacionadas à isquemia e inflamação nas suturas uterinas compressivas combinadas a ligaduras vasculares⁴ (B). As principais complicações são piométrio, necrose uterina isquêmica, erosão da sutura com persistência de sulcos na parede uterina, aderências pélvicas, sinéquias intrauterinas, obstrução do fluxo menstrual, risco de obstrução intestinal e rotura uterina em gestações subsequentes^{9,42-46} (C).

Uma revisão de 29 publicações concluiu que as sinéquias intrauterinas são a principal complicação e recomendou o registro detalhado da sutura efetuada, o acompanhamento das pacientes com exames de imagem e histeroscopia e a cesariana como via de escolha nos partos subsequentes⁴⁷ (B).

Aparentemente, as complicações se associam mais à aplicação incorreta das técnicas ou ao uso indevido de fios não absorvíveis ou de absorção lenta. Já as complicações infecciosas e as sinéquias com subseqüente infertilidade parecem se relacionar mais às técnicas oclusivas^{8,9,43} (B,C,C). Entretanto, injúria de órgãos adjacentes ou mortes relacionadas a suturas compressivas ainda não foram relatadas^{4,8,9} (B,B,C).

Discussão

HPP grave e resistente a tratamento médico conservador é a maior causa mundial de histerectomia periparto, mesmo em mulheres jovens com um desejo real de fertilidade futura. Sua incidência está aumentando devido ao avanço da idade das

gestantes, da elevação do peso médio fetal, do aumento das taxas de cesáreas, do acretismo placentário e da gemelaridade vinculada ao sucesso das técnicas de fertilização⁴⁸ (B).

Agravando o cenário, o aumento do número de mortes por essa etiologia se relaciona a recentes mudanças no processo de formação médica. A redução do treinamento obstétrico em prol da tendência à subspecialização faz com que residentes com interesse especial em obstetrícia não necessariamente adquiram alto desenvolvimento nas habilidades cirúrgicas. Além disso, as terapias não são adotadas uniformemente, mesmo diante da disponibilidade de *guidelines*. Sendo assim, é necessário disseminar informações sobre a taxa de sucesso das terapias inovadoras para o controle da HPP, promover a adoção de protocolos robustos com consenso entre os profissionais e especialistas, oferecer treinamento intenso nas habilidades específicas e difundir as estratégias já desenvolvidas que utilizam metodologias ativas para o aprimoramento das competências na abordagem sistemática da HPP^{7,32,49} (B,D,B).

As suturas uterinas compressivas são mais fáceis do que as demais técnicas utilizadas no controle da HPP, tais como histerectomia e ligadura das artérias hipogástricas. Apresentam a vantagem de apresentar menor risco de lesão vascular e ureteral e não se associam a impactos significativamente negativos na fertilidade ou nos resultados fetais e maternos de futuras gestações^{4,8} (B).

O mecanismo básico de controle hemorrágico das suturas é a compressão mecânica no seio vascular uterino sem oclusão simultânea das artérias uterinas. Analisando a heterogeneidade das técnicas, o que muda é a figura na qual a sutura é aplicada, o número de conjuntos de suturas longitudinais e/ou transversas e se a cavidade uterina é ou não penetrada e/ou ocluída⁴ (B).

Para a execução das técnicas devem ser utilizados fios absorvíveis. Os de absorção tardia (poligalactina – Vicryl[®], polidioxanona – PDS II[®]) são menos desejáveis do que o poliglecaprone (Monocryl[®]). Esse, por ser de absorção mais rápida, tem provado ser ideal para a proposta das suturas⁷ (B). Cautela se encontra recomendada quando as suturas são associadas a ligaduras vasculares, uma vez que parece existir um risco potencial de necrose isquêmica uterina e inflamação⁴ (B). Como algumas complicações parecem se associar à oclusão da cavidade uterina, estratégias de drenagem sanguínea, tais como inserção de pinças no canal cervical, são recomendadas nas suturas que atravessam o útero no sentido anteroposterior⁸ (B).

A eficácia para todas as suturas tem sido estimada em 91,7%, com pequena variação entre as mesmas^{8,50} (B). A su-

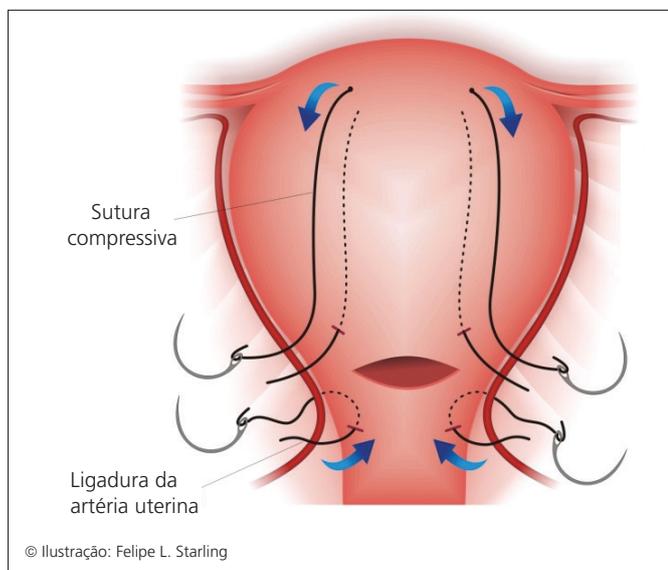


Figura 16 - Técnica de Halder. Ligadura bilateral das artérias uterinas e sutura compressiva uterina. Ilustração de Felipe Lage Starling (autorizada).

tura de B-Lynch se tornou, indubitavelmente, a mais popular. Suas vantagens incluem a simplicidade de aplicação, o potencial para salvar a vida, a relativa segurança, a capacidade de preservação da fertilidade, o alcance imediato de hemostasia, a redução da força de tensão da sutura dentro de 48 horas sem dano permanente ao útero, a manutenção da hemostasia em pacientes hipotensas após normalização da pressão de pulso e a abertura do útero favorecendo a realização da sutura mediante visão direta e remoção de debris infectantes e/ou material inflamatório^{7,30} (B).

O impacto das suturas uterinas compressivas no retorno dos ciclos menstruais e na fertilidade são encorajadores. Não existem relatos de infertilidade por possível oclusão ou injúria da junção tubo-uterina. Também nenhum risco de prematuridade, anormalidade de placentação ou redução do suprimento sanguíneo materno ou fetal foi descrito, mesmo após combinação de suturas com ligaduras vasculares. Várias gestações não complicadas foram descritas dentro de três anos da execução das suturas⁴ (B). Entretanto, ainda são necessários estudos prospectivos mais longos, invariavelmente dificultados pela relutância por uma

nova gestação entre as mulheres com história pregressa de HPP tratadas com essas técnicas⁸ (B).

Como não existem estudos randomizados prospectivos comparando as diferentes suturas, nenhuma conclusão pode ser tomada com base em relato ou série de casos que afirmam que determinada técnica é a mais efetiva ou de menor morbidade. Sendo assim, a experiência e a habilidade dos cirurgiões permanecem como os fatores que devem determinar a seleção da sutura a ser realizada⁴ (B).

Conclusões

Podemos concluir que as suturas uterinas compressivas são técnicas que revolucionaram o manejo terapêutico da HPP grave. Dezoito anos após a primeira descrição, os benefícios em longo prazo excedem as complicações dessas técnicas conservadoras. Sendo assim, são alternativas que devem sempre ser consideradas nas situações críticas de HPP, principalmente diante do desejo de preservação da fertilidade na falha da terapia farmacológica e/ou da inserção de balões intrauterinos.

Leituras suplementares

1. Devine PC. Obstetric hemorrhage. *Primary Perinatol.* 2009;33(2):76-81.
2. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1:CD003249.
3. Chandraran E, Arulkumar S. Surgical aspects of postpartum haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(6):1089-102.
4. Fotopoulou C, Dudenhause JW. Uterine compression sutures for preserving fertility in severe postpartum haemorrhage: an overview 13 years after the first description. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(4):339-49.
5. Schnarwyler B, Passweg D, von Castelberg B. Successful treatment of drug refractory uterine atony by fundus compression sutures. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1996;56(3):151-3.
6. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(3):372-5.
7. El-Hamamy E, Wright A, B-Lynch C. The B-Lynch suture technique for postpartum haemorrhage: a decade of experience and outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(4):278-83.
8. Saroja CSM, Nankani A, El-Hamamy E. Uterine compression sutures, an update: review of efficacy, safety and complications of B-Lynch suture and other uterine compression techniques for postpartum haemorrhage. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(4):581-8.
9. B-Lynch C. Partial ischemic necrosis of the uterus following a uterine brace compression suture. *Br J Obstet Gynaecol.* 2005;112:126.
10. Keriakos R, Chaudhuri S. Operative interventions in the management of major postpartum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(1):14-25.
11. Elhassan EM, Mirghani AO, Adam I. The B-Lynch surgical technique for control of postpartum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(1):94.
12. Enriquez M, Maruri G, Ezeta G, Hidalgo L, Pérez-López FR, Chedraui P. The B-Lynch technique for the management of intraoperative uterine atony. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(4):338-41.
13. Cho JH, Jun HS, Lee CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2000;96(1):129-31.
14. Palacios-Jaraquemada JM. Efficacy of surgical techniques to control obstetric hemorrhage: analysis of 539 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(9):1036-42.
15. Hwu YM, Chen CP, Chen HS, Su TH. Parallel vertical compression sutures: a technique to control bleeding from placenta praevia or accreta during caesarean section. *BJOG.* 2005;112(10):1420-3.
16. Hayman RG, Arulkumar S, Steer PJ. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2002;99(3):502-6.
17. Mukherjee P, Biswas P. Compression suture in postpartum haemorrhage: our experience. *Obstet Gynecol India.* 2003;53:158-9.
18. Bhal K, Bhal N, Mulik V, Shankar L. The uterine compression suture: a valuable approach to control major haemorrhage at lower segment caesarean section. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25(1):10-4.
19. Pereira A, Nunes F, Pedroso S, Saraiva J, Retto H, Meirinho M. Compressive uterine sutures to treat postpartum bleeding secondary to uterine atony. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):569-72.
20. Ouahba J, Piketty M, Huel C, Azarian M, Feraud O, Luton D, et al. Uterine compression sutures for postpartum bleeding with uterine atony. *BJOG.* 2007;114(5):619-22.
21. Hackethal A, Brueggmann D, Oehmke F, Tinneberg HR, Zygmunt MT, Muenstedt K. Uterine compression U-sutures in primary postpartum hemorrhage after cesarean section: fertility preservation with a simple and effective technique. *Hum Reprod.* 2008;23(1):74-9.
22. Meydanli MM, Türkçüoğlu I, Engin-Ustün Y, Ustün Y, Kafkaslı A. Meydanli compression suture: new surgical procedure for postpartum hemorrhage due to uterine atony associated with abnormal placental adherence. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(6):964-70.
23. Marasinghe JP, Condous G, Seneviratne HR, Marasinghe U. Modified anchored B-Lynch uterine compression suture for post partum bleeding with uterine atony. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(3):280-3.
24. Matsubara S. Uterine compression suture may be useful not only for hemostasis in postpartum hemorrhage but also for prophylaxis of acute recurrence of uterine inversion. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(6):1081-2.
25. Matsubara S. A new compression suture to prevent 'uterine sandwich' from sliding off. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(5):638-9.
26. Matsubara S, Yano H. Uterine compression suture for acute recurrence of puerperal uterine inversion: Hayman suture? *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(10):1272-3.
27. Zheng J, Xiong X, Ma Q, Zhang X, Li M. A new uterine compression suture for postpartum haemorrhage with atony. *BJOG.* 2011;118(3):370-4.

28. Mondal PC, Ghosh D, Santra D, Majhi AK, Mondal A, Dasgupta S. Role of Hayman technique and its modification in recurrent puerperal uterine inversion. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(2):438-41.
29. El Daief SG, Kirwan J. The B-Lynch suture at 16 weeks: its use to conserve a perforated uterus. *BJOG.* 2007;114(3):369-71.
30. El-Hamamy E, B-Lynch C. A worldwide review of the uses of the uterine compression suture techniques as alternative to hysterectomy in the management of severe post-partum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25(2):143-9.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):1039-47.
32. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Why Mothers Die 2000-2002. Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press; 2004.
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 52. Prevention and management of postpartum haemorrhage. London: RCOG; 2011 Apr. Available from: <<http://www.rcog.org.uk/guidelines>>
34. Mechsner S, Baessler K, Brunne B, Albrecht T, Hopp H, Dudenhausen JW. Using recombinant activated factor VII, B-Lynch compression, and reversible embolization of the uterine arteries for treatment of severe conservatively intractable postpartum haemorrhage: new method for management of massive haemorrhage in cases of placenta increta. *Fertil Steril.* 2008;90(5):2012.e1-5.
35. Morel O, Malartic C, Muhlstein J, Gayat E, Judlin P, Soyser P, et al. Pelvic arterial ligations for severe post-partum hemorrhage. Indications and techniques. *J Visc Surg.* 2011;148(2):e95-102.
36. Halder A. A new uterine suture technique to control PPH in congenitally malformed uterus during caesarean section. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(5):402-4.
37. Wohlmuth CT, Gumbs J, Quebral-Ivie J. B-Lynch suture: a case series. *Int J Fertil Womens Med.* 2005;50(4):164-73.
38. Sentilhes L, Gromez A, Razzouk K, Resch B, Benoit R, Verspyck E, et al. B-Lynch suture for massive persistent postpartum hemorrhage following stepwise uterine devascularization. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(10):1020-6.
39. Price N, Whitelaw N, B-Lynch C. Application of the B-Lynch brace suture with associated intrauterine balloon catheter for massive haemorrhage due to placenta accreta following a second-trimester miscarriage. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(3):267-8.
40. Yoong W, Ridout A, Memtsa M, Stavroulis A, Aref-Adib M, Ramsay-Marcelle Z, et al. Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade ('uterine sandwich') for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):147-51.
41. Lodhi W, Golara M, Karangaokar V, Yoong W. Uterine necrosis following application of combined uterine compression suture with intrauterine balloon tamponade. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(1):30-1.
42. Dadhwal V, Sumana G, Mittal S. Hematometra following uterine compression sutures. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(3):255-6.
43. Reyftmann L, Nguyen A, Ristic V, Rouleau C, Mazet N, Dechaud H. Partial uterine wall necrosis following Cho hemostatic sutures for the treatment of postpartum hemorrhage. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009;37(6):579-82.
44. Kumara YVS, Marasinghe JP, Condous G, Marasinghe U. Pregnancy complicated by a uterine fundal defect resulting from a previous B-Lynch suture. *BJOG.* 2009;116(13):1815-7.
45. Goojha CA, Case A, Pierson R. Development of Asherman syndrome after conservative surgical management of intractable postpartum hemorrhage. *Fertil Steril.* 2010;94(3):1098e1-5.
46. Higgins L, Chan KL, Tower C. Uterine rupture following previous uterine compression suture. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(6):544.
47. Amorim-Costa A, Mota R, Rebelo C, Silva PT. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: is routine postoperative cavity evaluation needed? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(7):701-6.
48. Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, Reed SD. Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):115-23.
49. Quinn KH, Mackey A, Cohen J, Smith SJ. A curriculum to teach and evaluate resident skills in the management of postpartum hemorrhage. *J Perinat Med.* 2012;40(6):635-9.
50. Doumouchtsis SK, Papageorghiou AT, Arulkumaran S. Systematic review of conservative management of postpartum haemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(8):540-7.

Hidropisia fetal não imune

Non-immune fetal Hydrops

Carlos Antonio Barbosa Montenegro¹
Cristos Pritsivelis²
Jorge de Rezende Filho³

Palavras-chave

Diagnóstico
Hidropisia Fetal
Aneuploidia

Keywords

Diagnosis
Hydrops Fetalis
Aneuploidy

Resumo

A hidropisia fetal não imune é a presença de duas ou mais (≥ 2) coleções de líquido no feto na ausência de aloimunização Rh. As mais comuns etiologias incluem anormalidades cardiovasculares, cromossômicas e hematológicas, seguidas por anomalias estruturais fetais, complicações da gemelaridade, infecção, e patologia placentária. A avaliação da hidropisia começa com o teste de Coombs indireto para verificar se é verdadeiramente não imune, avaliação do feto e da placenta, incluindo a ecocardiografia (arritmia), exame da artéria cerebral média para identificar a anemia, assim como o cariótipo/microarranjo cromossômico, mesmo que não seja constatada anomalia estrutural fetal. O tratamento recomendado depende da etiologia subjacente e da idade da gravidez; o parto pré-termo será proposto apenas por indicações obstétricas, incluindo a síndrome do “espelho”. São candidatos à avaliação anteparto e ao corticoide, casos idiopáticos ou com etiologia passível de tratamento pré-natal ou pós-natal. Essas gestações devem ser interrompidas em um centro terciário com UTI neonatal capaz de tratar recém-nascidos criticamente comprometidos. A aneuploidia confere um mau prognóstico e, mesmo na sua ausência, a sobrevida neonatal é frequentemente $< 50\%$. A síndrome do “espelho” é uma forma grave de pré-eclâmpsia que pode se desenvolver com a hidropisia fetal e na maioria dos casos necessita da interrupção da gravidez.

Abstract

The nonimmune hydrops is the presence of two or more (≥ 2) fluid collections in the fetus in the absence of Rh alloimmunization. The most common causes include cardiovascular, chromosomal and hematological abnormalities, followed by fetal structural abnormalities, complications of twin pregnancy, infection, and placental pathology. The evaluation of hydrops begins with the indirect Coombs test to see if it is really not immune, evaluation of the fetus and placenta, including echocardiography (arrhythmia), examination of the middle cerebral artery to identify anemia, and karyotyping/chromosomal microarray even if it is not detected fetal structural anomalies. The recommended treatment depends on the underlying etiology and gestational age; preterm birth should be proposed only for obstetric indications, including the “mirror” syndrome. The antepartum evaluation and corticosteroids are indicated in idiopathic cases or etiology capable of prenatal or postnatal treatment. These pregnancies should be discontinued in a tertiary center with neonatal intensive care units capable of treating critically compromised newborns. The aneuploidy confers a poor prognosis and even in the absence of aneuploidy neonatal survival is often $< 50\%$. The “mirror” syndrome is a severe form of preeclampsia that can be developed with fetal hydrops and in most cases requires the interruption of pregnancy.

¹Membro Emérito da Academia Nacional de Medicina. Diretor Científico do Hospital da Mulher Mariska Ribeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Médico da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Chefe das Enfermarias 27ª e 33ª (Maternidade) da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Cristos Pritsivelis – Rua Carvalho Alvim, 475/401 – CEP: 20510-100 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: cristos.pritsivelis@me.ufrj.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A hidropisia fetal é um termo que descreve o acúmulo patológico de líquido nos tecidos moles e cavidades serosas do feto¹. Essas alterações são diagnosticadas pelo ultrassom e são definidas pela presença de duas ou mais (≥ 2) coleções de líquidos anormais. Isto inclui ascite, derrame pleural, pericárdico (> 2 mm) e anasarca, edema generalizado na pele e no tecido subcutâneo (definido como espessura > 5 mm), particularmente no couro cabeludo e no tórax. Outros achados sonográficos frequentes são o espessamento da placenta ≥ 4 cm no 2º trimestre ou ≥ 6 cm no 3º trimestre, e o polidrâmnio. A hidropisia fetal não imune (HFNI) refere-se, especificamente, aos casos não relacionados à aloimunização Rh. Com o uso generalizado da imune globulina Rh(D), a prevalência da doença hemolítica perinatal (DHPN) e a hidropisia associada caíram drasticamente. Em consequência, a HFNI é, atualmente, responsável por mais de 90% dos casos de hidropisia, com a prevalência de 1:1.700–3.000 gestações.

Patogênese

A hidropisia fetal é um desequilíbrio entre a regulação que movimenta líquido entre os espaços intersticiais e o vascular, com aumento na produção do líquido intersticial, ou uma redução no retorno linfático.

Os três mecanismos primários associados à hidropisia fetal são o aumento da pressão venosa central (insuficiência cardíaca), baixa da pressão oncótica no plasma (hipoproteinemia) e redução do fluxo linfático².

Os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o desenvolvimento da hidropisia estão descritos no Quadro 1, de acordo com a etiologia.

Causas

A HFNI pode resultar de um grande número de patologias subjacentes (Quadro 1). Embora trabalhos antigos considerassem muitos casos como idiopáticos, séries mais recentes apontam que uma causa pode ser encontrada em aproximadamente 65% dos casos no pré-natal e em 85% quando o diagnóstico pós-natal for incluído. As etiologias mais comuns referem causas cardiovasculares, anomalias cromossômicas e desordens hematológicas. Outras condições associadas com a HFNI incluem as malformações fetais, particularmente anormalidades torácicas, síndrome de transfusão gêmeo-gemelar (STGG), infecção

congenita, patologia placentária, tumores fetais e desordens genéticas ou metabólicas (Quadro 1).

No global, as anormalidades cardiovasculares constituem as causas mais comuns de HFNI, responsáveis por cerca de 20% dos casos. O prognóstico da HFNI devido a anormalidades cardíacas estruturais é pobre, com mortalidade combinada fetal e neonatal de 92%, especialmente em decorrência de defeitos graves que levam à insuficiência cardíaca congestiva *in utero*.

Tanto as taquiarritmias como as bradiarritmias podem determinar HFNI. As taquiarritmias mais comuns são as taquicardia supraventricular e o flutter atrial; e ambas são tratadas com sucesso através de drogas anti-arrítmicas administradas à mãe e que atravessam a barreira placentária.

A bradicardia fetal é mais comumente causada pelo bloqueio cardíaco congênito secundário à etiologia imune, como é comum ocorrer em doenças autoimunes maternas, com passagem transplacentária de anticorpos SS-A (Ro) e SS-B (La)². O tratamento com corticoide não tem sido compensador.

Anormalidades cromossômicas, particularmente a síndrome de Turner (45,X) e a síndrome de Down, são também causas comuns de HFNI, responsáveis por 13% dos casos. A síndrome

Quadro 1 - Etiologia da hidropisia fetal não imune

Causas	%	Mecanismo
Cardiovascular	17–35	Aumento da pressão venosa central
Cromossomial	7–16	Anomalias cardíacas, displasia linfática, mielopoiese anormal
Hematológica	4–12	Anemia, insuficiência cardíaca de débito alto, hipoxia (alfatalassemia)
Infecçiosa	5–7	Anemia, anoxia, lesão da célula endotelial, aumento da permeabilidade capilar
Torácica	6	Obstrução da veia cava ou aumento da pressão intratorácica com retorno venoso prejudicado
STGG	3–10	Hipervolemia com aumento da pressão venosa central
Urinária	2–3	Ascite urinária, síndrome nefrótica com hipoproteinemia
Gastrointestinal	0,5–4	Obstrução do retorno venoso, obstrução e infarto gastrointestinal com perda de proteína e diminuição da pressão coloidosmótica
Displasia linfática	5–6	Retorno venoso prejudicado
Tumores (incluindo corioangioma)	2–3	Anemia, insuficiência cardíaca por débito alto, hipoproteinemia
Displasias esqueléticas	3–4	Hepatomegalia, hipoproteinemia, retorno venoso prejudicado
Sindrômica	3–4	Vários
Erros inatos do metabolismo	1–2	Visceromegalia e obstrução do retorno venoso, diminuição da eritropoiese e anemia e/ou hipoproteinemia
Miscelânea	3–15	
Idiopática	15–25	

STGG: síndrome de transfusão gêmeo-gemelar.
Fonte: SMFM, 2015¹.

de Turner está associada em 80% dos casos com o higroma cístico. A HFNI também tem sido encontrada com outras aneuploidias, incluindo as trissomias 13 e 18 e a triploidia.

A anemia fetal inclui etiologias, tais como hemoglobinopatias, mas também causas adquiridas, hemorragia fetomaterna e infecção pelo parvovírus B19.

Entre as hemoglobinopatias, a mais comum é a alfatallassemia, que pode ser rastreada nos pais pelo volume corpuscular médio <80 fL nos progenitores com traço alfatalassêmico.

Quando ambos os pais têm o traço alfatalassêmico, cada gravidez tem 25% de chance de desenvolver a doença de Bart (alfatallassemia com hidropisia fetal)² (Figura 1). Aqui, não há transferência das cadeias α para a hemoglobina fetal (HbF), normalmente $\alpha\gamma_2$, e as cadeias γ combinam-se formando a hemoglobina de Bart (γ_4).

A anemia fetal também pode ocorrer em consequência da hemorragia fetomaterna, avaliada na mãe pelo teste de Kleihauer-Berke ou pela citometria de fluxo, infelizmente nenhum deles realizados entre nós.

A HFNI tem sido relatada em associação com doenças infecciosas, incluindo parvovírus, citomegalovírus (CMV), sífilis e toxoplasmose. As doenças infecciosas podem ser responsáveis por 5 a 10% das HFNI.

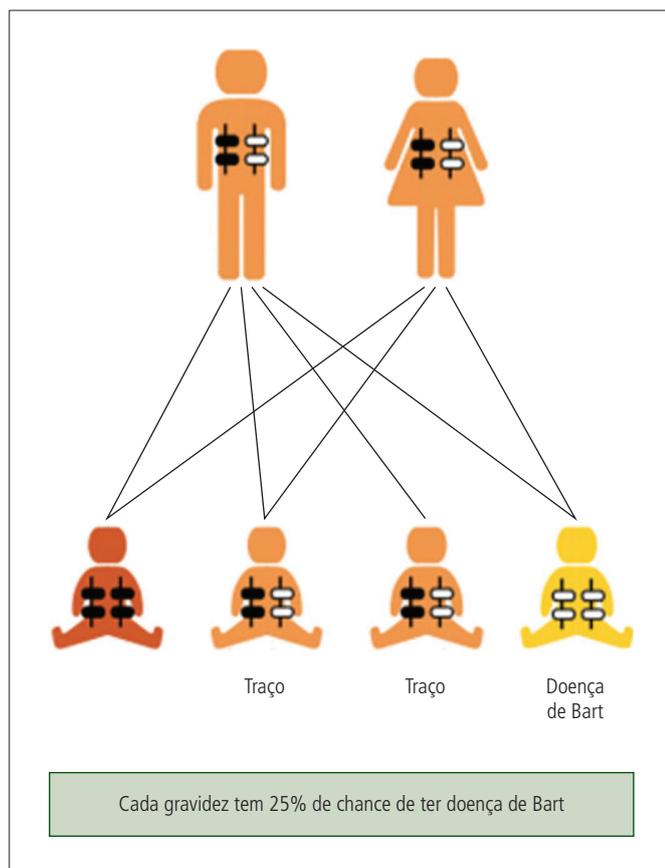


Figura 1 - Doença de Bart (responsável pela alfatalassemia com hidropisia fetal)

A parvovirose é a causa infecciosa mais frequentemente relatada de HFNI. No feto, o vírus tem predileção pelas células progenitoras dos eritroides, levando à inibição da eritropoiese e subsequente anemia. O risco de prognóstico adverso fetal é maior quando a infecção congênita ocorre com <20 semanas de gestação.

O risco de morte fetal tem sido relatado como de 13% em infecções ocorridas antes de 20 semanas da gestação e de 0,5% após 20 semanas³. Na maioria dos casos, a hemorragia é transitória e a TIV suporta a crise aplástica.

As anomalias torácicas fetais estão representadas, principalmente, pela malformação adenomatóidea cística (MAC). A hidropisia ocorre em apenas 5% dos fetos com MAC, mas confere um mau prognóstico se não corrigida. A lesão macrocística é tratada com a drenagem ou a colocação de um *shunt* toracoamniótico. O tipo microcístico tem hoje no corticoide o tratamento de 1ª linha.

A etiologia mais comum de um derrame isolado levando à HFNI é o quilotórax, causado por obstrução linfática.

Nos casos graves de STGG, um ou ambos gêmeos podem desenvolver HFNI, embora mais comumente o receptor seja o afetado. O tratamento é a lasercoagulação ou a redução seletiva pela coagulação bipolar do cordão umbilical do feto hidrópico². Na sequência, para a perfusão arterial reversa do gemelar (TRAP), o tratamento é a ablação por radiofrequência (RAF).

Tumores fetais, como por exemplo o teratoma sacrococcígeo, também podem causar HFNI.

O corioangioma placentário é relativamente comum, ocorrendo em 1% das gestações. Enquanto pequenas lesões são, via de regra, não significantes clinicamente, aquelas medindo >5 cm podem agir como um *shunt* arteriovenoso de alto volume, levando à hidropisia devido à insuficiência cardíaca de débito alto.

As displasias esqueléticas, incluindo a acondroplasia, acondrogênese, osteogênese imperfeita e displasia tanotofórica, podem estar associadas à HFNI.

Os erros inatos do metabolismo estão historicamente associados a 1–2% dos casos de HFNI. Os erros inatos do metabolismo mais tipicamente relacionados à HFNI são as doenças de armazenamento dos lisossomas.

Diversas síndromes, entre as quais a de Noonan e a do pterígio múltiplo, também podem determinar HFNI.

Diagnóstico

A discrepância entre o tamanho uterino e a idade gestacional costuma ser a principal indicação para o exame pelo ultrassom².

A identificação sonográfica da hidropisia fetal não é difícil. O desafio diagnóstico é estabelecer a etiologia, o tratamento apropriado (se disponível) e a época do parto.

O diagnóstico da hidropisia fetal é confirmado pela identificação de duas ou mais cavidades com coleção líquida ou um derrame associado a anasarca (Figuras 2 a 4)².

Tem sido relatado que a causa da hidropisia pode ser determinada em cerca de 60 a 85% dos casos, embora isso inclua a avaliação pós-natal.



Figura 2 - Ascite fetal



Figura 3 - Derrame pleural fetal

A Figura 5¹ esquematiza as várias etapas na avaliação diagnóstica do feto hidrópico. É indispensável afastar a DHPN pelo teste de Coombs indireto. É especialmente importante identificar as causas tratáveis, mas também as genéticas pela sua possível recorrência.

A investigação da infecção pelo parvovírus faz parte da rotina diagnóstica dos casos com hidropisia fetal ou morte intrauterina³. A infecção virótica materna determina hidropisia em 2,9% dos casos.

Desordens genéticas transmitidas são responsáveis por cerca de 1/3 dos casos da HFNI e incluem anormalidades cromossômicas, hemoglobinopatias, displasias esqueléticas, desordens metabólicas do armazenamento e enzimopatias dos eritrócitos (G6PD, piruvato cinase).

Riscos maternos

Mulheres com HFNI podem desenvolver a síndrome do “espelho”, uma complicação incomum na qual a mãe apresenta edema que mimetiza a hidropisia fetal. A síndrome do “espelho” pode representar uma forma de pré-eclâmpsia, e é caracterizada por edema em 90% dos casos, hipertensão em 60% e proteinúria em 40%. A maior morbidade materna é o edema de pulmão, que ocorre em cerca de 40% dos casos. A resolução da síndrome se dá pelo tratamento da hidropisia ou pela interrupção da gravidez.



Figura 4 - Anasarca fetal

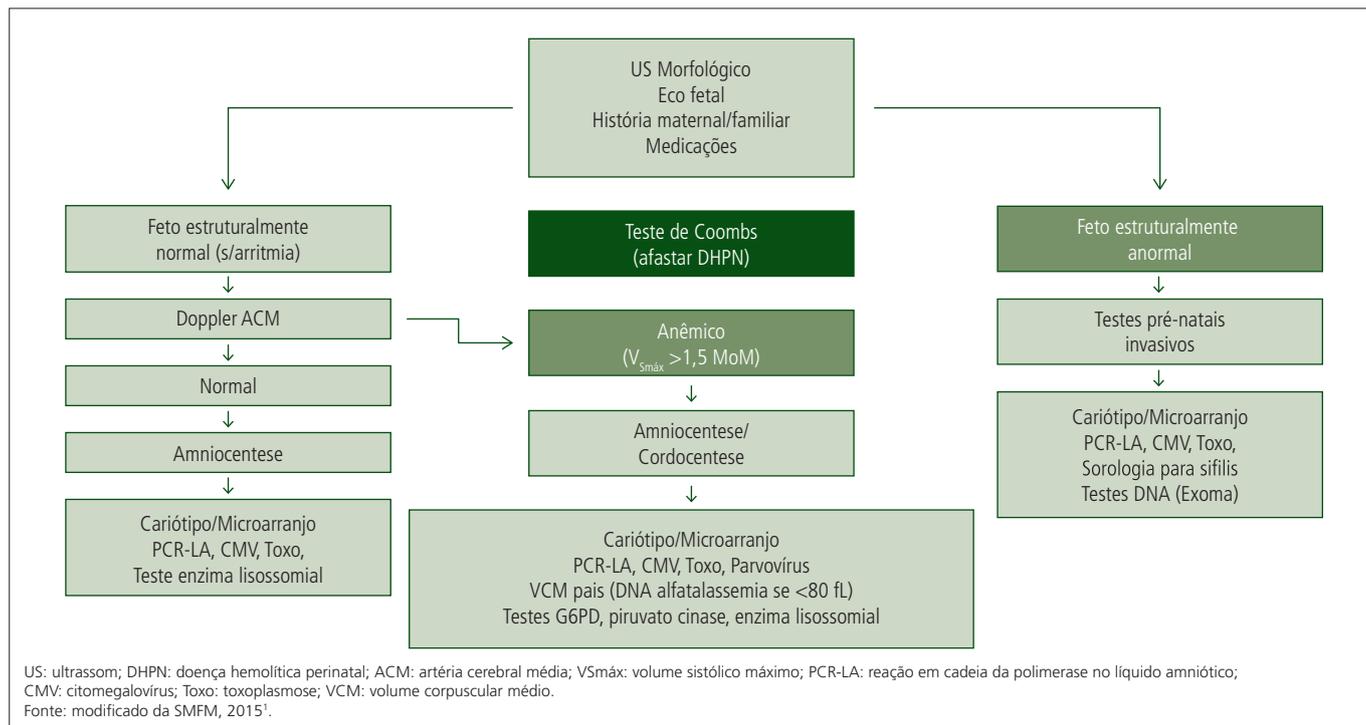


Figura 5 - Testes diagnósticos na hidropisia fetal não imune

Complicações obstétricas

O polidrâmnio e o parto pré-termo ocorrem frequentemente com a HFNI, com incidência, respectiva, de 29 e 66%.

Prognóstico

Quase metade das HFNI diagnosticadas com <24 semanas tem aneuploidia, com péssimo prognóstico de sobrevivência. Nas gestações que vão além de 20 semanas, portanto excluindo muitas com aneuploidia, a sobrevivência fetal é de 50%, mas apenas 25% vingam sem maior morbidade. Entre os recém-nascidos vivos, a mortalidade neonatal é tão elevada quanto 60%.

Conduta obstétrica

A conduta obstétrica depende da etiologia, em particular se a causa é tratável, e da idade da gravidez na qual a HFNI é diagnosticada.

Dado o mau prognóstico, a interrupção da gravidez pode ser oferecida se a HFNI for identificada antes da viabilidade.

Não há evidências de que o parto pré-termo melhore o prognóstico fetal. A idade da gravidez de 34 semanas pode ser uma boa opção para o parto.

Se o feto for potencialmente tratável, considerado viável e houver deterioração na sua vitalidade, a cesárea pode estar indicada.

Dependendo das condições dos derrames e do anasarca, a drenagem é uma opção terapêutica, dado o potencial de distócia no parto.

Tratamento fetal

Etiologias selecionadas nas quais o tratamento pode ser considerado estão listadas no Quadro 2.

Acompanhamento fetal anteparto

Fetos com HFNI podem ser candidatos ao acompanhamento anteparto se:

1. a causa da hidropisia não for considerada letal,
2. a gravidez puder alcançar a viabilidade fetal¹.

Gestações com HFNI são candidatas à terapia com corticoide se a idade gestacional estiver entre 24 e 34 semanas, e desde que a causa da hidropisia não seja considerada letal.

Local da interrupção

A gravidez deve ser interrompida em um centro terciário com UTI neonatal capaz de tratar neonatos criticamente comprometidos^{1,4}.

Quadro 2 - Tratamento de algumas etiologias da hidropisia fetal não imune

Etiologia	Tratamento
Taquiarritmia cardíaca, taquicardia supraventricular, flutter ou fibrilação atrial	Administração materna de anti-arrítmicos
Anemia secundária à parvovirose ou à hemorragia fetomaterna	Cordocentese/ Transfusão intravascular (TIV)
Hidrotórax, quilotórax ou grande derrame pleural associado ao sequestro broncopulmonar	Drenagem ou shunt toracoamniótico
Malformação adenomatóidea cística (MAC)	Macrocística: drenagem ou shunt toracoamniótico; microcística: corticoide - betametasona 12,5mg IM a cada 24h x 2 doses ou dexametasona 6,25 mg IM a cada 12h x 4 doses
STGG ou TAPS	Lasercoagulação ou redução seletiva (coagulação bipolar)
Seqüência TRAP	Ablação por radiofrequência (RAF)

STGG: síndrome de transfusão gêmeo-gemelar; TAPS: seqüência anemia-policitemia do gemelar; TRAP: perfusão arterial reversa do gemelar.
Fonte: SMFM, 2015¹.

Recomendações

As recomendações relativas à HFNI estão apresentadas no Quadro 3.

A autópsia deve ser recomendada em todos os casos de morte fetal ou neonatal ou de interrupção da gravidez⁴.

Quadro 3 - Recomendações da *Society for Maternal-Fetal Medicine* - 2015 para a hidropisia fetal não imune¹

Recomendações
Nós recomendamos que a avaliação inicial da hidropisia inclua um teste de Coombs indireto para afastar a DHPN, sonografia morfológica com ecocardiografia para avaliar anomalias fetais e placentárias, exame da ACM para diagnóstico de anemia e cariótipo/microarranjo fetal, independente da presença ou não de defeito estrutural;
Nós recomendamos o tratamento fetal, decisão baseada na etiologia, particularmente sea causa é tratável, e na idade gestacional na qual foi identificada a HFNI;
Como a prematuridade piora o prognóstico, nós recomendamos que o parto pré-termo seja indicado apenas por razões obstétricas;
Nós recomendamos que as gestações com HFNI decorrentes de etiologias não letais e potencialmente tratáveis, sejam candidatas à corticoideterapia e à avaliação anteparto e interrompidas em centros terciários capazes de tratar recém-nascidos criticamente comprometidos;
Nós recomendamos que na maioria dos casos, o desenvolvimento da síndrome do "espelho" seja uma indicação para o parto.

HFNI: hidropisia fetal não imune; DHPN: doença hemolítica perinatal; ACM: artéria cerebral média.

Leituras suplementares

1. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(2):127-39.
2. Montenegro CAB, Rezende Filho J. *Rezende Obstetrícia Fundamental*, 13ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2014.
3. Crane J, Mundle W, Boucoiran I; Maternal Fetal Medicine Committee, Gagnon R, Bujold E, et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(12):1107-16.
4. Désilets V, Audibert F; Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. Investigation and management of non-immune fetal hydrops. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(10):923-38.

Impacto da cesárea eletiva no desfecho neonatal gemelar: revisão sistemática

Impact of elective cesarean on the outcome of twin newborn: a systematic review

Daniela Natália Rodrigues^{1,2}
Poliana Morais de Araújo Costa¹
Luiza Emylce Pelá Rosado³

Palavras-chave

Gravidez de gêmeos
Parto obstétrico
Ensaio clínico
Cesárea

Keywords

Pregnancy, twin
Delivery, obstetric
Clinical trial
Cesarean section

Resumo

Esta revisão teve como objetivo buscar ensaios randomizados publicados nos últimos 30 anos que analisaram a assistência ao parto nas gestações gemelares e sua relação com o desfecho fetal e neonatal, com o intuito de, possivelmente, estabelecer a via de parto mais adequada. Segundo critérios preestabelecidos, foram incluídos dois artigos, o primeiro de um único centro e o segundo multicêntrico, num total de 2.864 mulheres randomizadas para cesárea eletiva ou parto vaginal planejado. Ainda que verificadas algumas diferenças entre os estudos, ambos concluem que em casos selecionados de gestação gemelar a cesárea eletiva não influenciou significativamente o risco de óbito fetal ou neonatal ou a morbidade neonatal severa em relação ao parto vaginal planejado.

Abstract

This review aimed to search for randomized trials published in the last 30 years that analyzed the relation between type of delivery in twin pregnancies and their relationship to fetal and neonatal outcome in order to probably determine the most appropriate route of delivery. According to established criteria, two articles were included; the first from a single-center and the second was a multicenter trial, with a total of 2,864 women randomized either to elective cesarean section or planned vaginal birth. Although there were some differences between studies, both found that in selected cases of twin pregnancy, elective caesarean section did not significantly influence the risk of fetal or neonatal death or severe neonatal morbidity compared to planned vaginal birth.

Estudo realizado no Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/Goiás) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Acadêmica de Medicina da PUC/Goiás – Goiânia (GO) – Brasil.

²Psicóloga pela PUC/Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

³Médica Ginecologista e Obstetra pelo Hospital Geral de Goiânia; Professora Adjunta de Reprodução Humana do Departamento da PUC/Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Luiza Emylce Pelá Rosado – Rua 5A n 130, C 301 – Setor Aeroporto – CEP: 74430-010 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: luizahmi@terra.com.br

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Seguindo a tendência mundial, observa-se no Brasil um aumento significativo das gestações gemelares¹⁻⁴ (B,D,B,A). Dados do DATASUS de 2009 a 2011 demonstram que esse aumento correspondeu a 3,8% no país, e só na região Centro-Oeste, neste mesmo período, observou-se um aumento de 9,4%, o que torna o estudo desse tipo de gestação cada vez mais importante⁵ (C).

Vários fatores podem ser aventados para explicar o aumento da frequência das gestações múltiplas, como o uso cada vez mais prolongado de contraceptivos e o fato de grande parte das mulheres estarem postergando o momento da primeira gestação, aliados ao advento e à propagação das técnicas de reprodução assistida^{1-4,6-9} (B,D,B,A,D,A,D,D).

Comparada à gestação única, tem-se observado que a gestação gemelar apresenta maiores riscos maternos e fetais^{1-3,6-9} (B,D,B,D,A,D,D), estando frequentemente associada ao parto pré-termo, crescimento intrauterino restrito e outras complicações, como a síndrome da transfusão feto-fetal, o que agrava o prognóstico especialmente do segundo gemelar^{2,6,9,10} (D,D,D,B).

Como grande parte dos estudos observacionais e caso-controle retrospectivos tem sugerido que a cesárea eletiva poderia reduzir os riscos de complicações no segundo gemelar, houve aumento expressivo na indicação de cesáreas nesse tipo de gestação^{6,7,9-12} (D,A,D,B,B,A). Entretanto, a maioria dos estudos até a presente data apresentava sérios vieses de seleção, tornando essa indicação sem adequado embasamento científico^{1,6,10} (B,D,B).

Por esse motivo, a via de parto ideal na gestação gemelar permanece controversa, e a escassez de estudos randomizados sobre o assunto dificulta ainda mais a existência de um consenso sobre o tema^{1,6,7,10,12} (B,D,A,B,A).

Em contrapartida, naquelas gestações em que o primeiro gemelar encontra-se em apresentação pélvica ou córmica e nas gestações monoamnióticas existiria um consenso de que a cesárea seria a melhor via de parto em decorrência dos riscos de acidentes de cordão umbilical, impactação gemelar e outras complicações. Apenas em situações privilegiadas nas quais não houvesse nenhuma evidência de entrelaçamento de cordão umbilical ou outras contra-indicações o parto vaginal poderia ser considerado⁹ (D).

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática de estudos randomizados sobre a via de parto nas gestações gemelares dos últimos 30 anos, que tenham analisado os resultados perinatais ou neonatais, suscitando novamente o questionamento da possível existência de uma via de parto mais adequada para o nascimento de gemelares, especialmente em relação à redução da morbimortalidade do segundo gemelar.

Metodologia

Foram consultados os bancos de dados das seguintes bases: MEDLINE-PubMed, BIREME e biblioteca Cochrane em busca das melhores evidências científicas disponíveis nos últimos 30 anos, as quais foram classificadas de acordo com seu nível de evidência e grau de recomendação.

Utilizaram-se os seguintes unitermos: “*twin*” and “*delivery*” and “*cesarean*” and “*trial*” (Cochrane); “*twin birth*” and “*delivery*” and “*randomized trial*” (PubMed/BIREME), por meio dos quais foi obtido um total de 112 artigos. Além dos estudos selecionados por palavra-chave, foram analisados também estudos que constavam nas referências bibliográficas dos artigos encontrados e/ou que foram considerados relevantes pelos autores.

Utilizaram-se como critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos 30 anos (de 1984 a 2014), gestações duplas com o primeiro gemelar em posição cefálica, com idade gestacional maior ou igual a 32 semanas e que analisaram o desfecho dos recém-nascidos (RN). Dos artigos previamente selecionados, apenas dois preencheram totalmente os critérios de inclusão.

Foram considerados como critérios de exclusão: inclusão sistemática do primeiro gemelar em apresentação não cefálica ou de gestações gemelares monoamnióticas.

Conforme Figura 1, dos 112 artigos iniciais, excluiu-se 36 que se encontravam repetidos entre as bases. Os 76 restantes tiveram seus resumos lidos e analisados por 2 revisores independentes, que excluíram 63 artigos os quais não apresentavam os critérios de inclusão ou não se relacionavam ao tema proposto. Os 13 estudos restantes foram lidos na íntegra e avaliados, também, por um terceiro revisor. Deu-se preferência aos ensaios clínicos randomizados e às revisões sistemáticas. Os artigos utilizados nesta pesquisa se restringiram aos idiomas inglês, espanhol e português.

Conforme normas do CONEP, por ser um artigo de revisão, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUC Goiás¹³ (B).

Utilizou-se para discussão as diretrizes de sociedades e artigos de revisão que auxiliassem na compreensão e enriquecimento do tema.

Resultados e discussão

Com o aumento da incidência de gestações gemelares em todo o mundo, e visto que apresentam mais complicações que as gestações de feto único, seu estudo se tornou também mais relevante. Estudos demonstraram que as complicações de tal tipo de gestação estão também intimamente relacionadas ao aumento da idade gestacional especialmente acima de 36 semanas¹⁴ (A) e são mais evidentes no segundo gemelar^{1,2,7,10} (B,D,A,B).

A via de parto ideal para gestações gemelares sempre foi uma polêmica no meio obstétrico. Mesmo que as gestações duplas envolvam cerca de 1 a 3% de todas as gestações, são responsáveis por aproximadamente 10% da mortalidade perinatal² (D).

Após extensa busca nas bases de dados selecionadas, apenas dois estudos randomizados preencheram todos os critérios de inclusão da presente revisão.

O primeiro estudo foi de Rabinovici et al.¹² (A), realizado no Hospital Israelense Chaim Sheba Medical Center, no período de março de 1983 a setembro de 1985. Nele foram randomizadas 60 gestantes de gemelares com o objetivo de analisar a via de parto, cesárea eletiva *versus* parto vaginal planejado, nos casos em que o segundo gemelar encontrava-se em apresentação não cefálica¹² (A).

Apresentaram os seguintes critérios de inclusão: gestação gemelar; trabalho de parto espontâneo ou induzido com ambos os gemelares vivos, sendo o primeiro feto em apresentação cefálica e o segundo em apresentação pélvica ou transversa; idade gestacional estimada entre 35 e 42 semanas, sem malformações aparentes, sem sinais sugestivos de insuficiência placentária aguda ou descolamento prematuro da placenta; volume amniótico normal; batimentos fetais normais; dilatação do colo inferior a 7 cm e sem indicação obstétrica para um determinado tipo de parto¹² (A).

A randomização era realizada por uma terceira pessoa, não envolvida na avaliação da gestante, e a alocação foi feita numa sequência temporal¹² (A).

O seguimento intraparto de ambos os fetos foi realizado mediante monitorização ultrassônica externa contínua e cardiocotografia interna após a ruptura de membranas. Após o parto do primeiro gemelar e antes da ruptura da bolsa amniótica do segundo, a posição do segundo gemelar foi confirmada clinicamente e por ultrassonografia (USG). Em caso de feto transverso ou oblíquo, foram tentadas manobras de versão interna ou extração pélvica completa. Os RN foram examinados imediatamente após o parto por um pediatra não envolvido no estudo que determinou o Apgar e avaliou os demais parâmetros clínicos¹² (A).

Das 60 pacientes randomizadas no estudo, 27 mulheres foram alocadas para o grupo de cesárea planejada (CP) e 33 para o grupo de assistência ao parto, priorizando o parto vaginal (PV). Não foram randomizadas gestações abaixo de 35 semanas (Tabela 1)¹² (A).

Em razão do fato de a análise estatística utilizada não ser por intenção de tratamento, foram excluídas da análise 6 pacientes do grupo PV, sendo 2 que necessitaram ser submetidas à cesárea e 4 que, após o parto vaginal do primeiro gemelar, tiveram mudança espontânea de apresentação do segundo gemelar, de

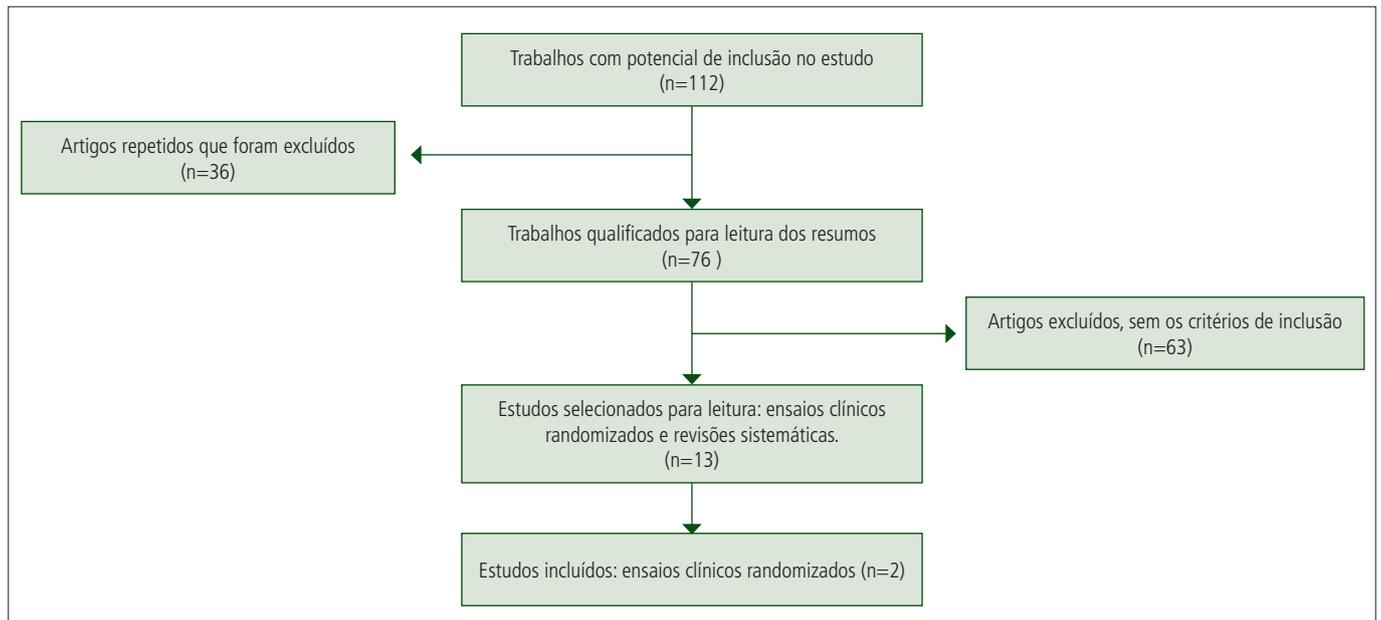


Figura 1 - Fluxograma da pesquisa de artigos nas bases de dados disponíveis

Tabela 1 - Características gerais dos estudos

Autor	Ano	Número de participantes	Alocação adequada	Cesárea planejada	Parto vaginal planejado	Idade gestacional*
Rabinovici [#]	1987	60	Sim	27	27	35–42
Barrett	2013	2.804	Sim	1.393	1.393	32–38 + 6 dias

*Foram excluídas 6 pacientes do grupo parto vaginal planejado. *Houve perda de seguimento anteparto de 5 mulheres no grupo de cesárea planejada e 13 mulheres no grupo parto vaginal planejado.

transverso para cefálico, totalizando 27 pacientes por grupo (dados não especificados na tabela)¹² (A).

Quanto à apresentação fetal, os primeiros gemelares eram todos cefálicos, enquanto entre os segundos gemelares havia 18 pélvicos e 9 transversos no grupo CP e 21 pélvicos e 12 transversos no grupo PV¹² (A).

O segundo estudo, de Barrett et al., foi multicêntrico, randomizado e selecionou pacientes que se enquadravam nos seguintes critérios de inclusão: gestação gemelar entre 32 semanas e 38 semanas e 6 dias, com o primeiro feto em apresentação cefálica e ambos os fetos vivos e com peso estimado entre 1.500 e 4.000 g confirmados por USG⁷ (A).

Foram considerados como critérios de exclusão do estudo: gêmeos monoamnióticos, antecedentes de redução fetal a partir da décima terceira semana gestacional, diagnóstico de anomalia fetal letal e presença de contraindicação ao trabalho de parto e/ou parto vaginal⁷ (A).

A randomização foi realizada por um sistema computadorizado localizado no *Centre for Mother, Infant, and Child Research* no *Sunnybrook Health Sciences Centre* em Toronto, Canadá, com seleção por blocos de acordo com paridade e idade gestacional, no período de dezembro de 2003 a abril de 2011. A análise estatística foi realizada com base na intenção de tratamento⁷ (A).

Foi solicitado como pré-requisito aos centros participantes monitoramento contínuo do bem-estar fetal e, caso necessário, estes deveriam estar preparados para a realização de uma cesárea em até 30 minutos, bem como dispor de uma equipe apta a uma possível reanimação fetal⁷ (A).

No desenho do estudo foi considerado como resultado principal uma somatória dos óbitos fetais ou neonatais associados aos casos de morbidade fetal ou neonatal severa, com o feto ou RN como unidade de análise para comparação estatística, ou seja, mesmo que um feto tenha apresentado mais de um critério, foi considerado como apenas um caso, e os óbitos foram excluídos da análise de morbidade grave⁷ (A).

Foram considerados critérios de morbidade fetal grave: toco-traumatismo grave, Apgar <4 no 5º minuto, rebaixamento persistente do nível de consciência, mais que 2 crises convulsivas nas primeiras 72 horas pós-parto, ventilação endotraqueal assistida ≥24 horas, sepse neonatal precoce, enterocolite necrotizante e leucomalácia cística periventricular. Como análise secundária, também foram comparados resultados maternos entre os grupos, os quais não serão relatados na presente revisão⁷ (A).

Conforme Tabela 1, foram incluídas naquele estudo 2.804 mulheres em 106 centros de 25 países, com idade gestacional entre 32 e 38 semanas e 6 dias, tendo sido alocadas 1.398 mulheres no grupo CP e 1.406 mulheres no grupo PV planejado⁷ (A).

Das 1.393 mulheres randomizadas para CP, 89,9% realizaram cesárea para ambos os fetos, 9,3% realizaram parto vaginal para ambos os fetos e 0,8% foram submetidas a parto vaginal e cesárea. No grupo das randomizadas para PV, 56,2% realizaram parto vaginal para os dois fetos, 39,6% realizaram cesárea para os dois fetos e 4,2% realizaram parto vaginal e cesárea. Excetuando-se as perdas de seguimentos de seis RN no total, foram obtidos dados de 2.783 RN do grupo randomizado para CP e 2.782 RN do grupo randomizado para PV⁷(A).

O fluxograma de randomização, alocação e número de gestantes e fetos analisados por Barrett et al. encontra-se demonstrado na Figura 2⁷ (A).

Em relação à apresentação dos fetos incluídos, mesmo que um dos critérios de inclusão fosse estar o primeiro gemelar em apresentação cefálica, no momento do parto, 3,7% (51) no grupo CP e 2,9% (41) no grupo de PV encontravam-se em apresentação não cefálica. Já entre os segundos gemelares no grupo da CP, 43,1% encontravam-se não cefálicos, sendo 364 pélvicos e 237 transversos ou oblíquos; no grupo VP, 43,8% eram não cefálicos, 380 pélvicos e 230 transversos ou oblíquos (dados não incluídos em tabela)¹⁵.

Tanto Rabinovici et al. quanto Barrett et al. apresentaram características gerais maternas e fetais semelhantes nos dois grupos analisados^{7,12} (A). Entretanto, no estudo canadense, o intervalo entre a randomização e o parto foi em média um dia a menos no grupo CP em relação ao PV (média de dias, 12,4 X 13,3; p = 0,04), o que repercutiu na idade gestacional ao nascimento⁷ (A).

No estudo de Rabinovici et al., em um total de 54 RN de parto vaginal e 54 de parto cesárea, apenas os segundos gemelares apresentaram o Apgar de 1º minuto significativamente menor que os valores encontrados nos primeiros gemelares, independentemente da via de parto. Não foi registrada diferença entre os grupos em relação à morbidade neonatal, bem como não houve relato de óbitos fetais. Foram considerados como morbidade neonatal hipoglicemia, taquipneia transitória, apneia secundária, hiperglicemia e Apgar ≤4 no 5º minuto⁷ (A) (Tabela 2).

A média de idade à randomização foi de 34,9 (DP±1,8) semanas, enquanto a média de idade ao parto foi de 36,8 (DP±1,5). Houve diferença estatisticamente significativa no intervalo interpartal, em minutos, entre os gêmeos em relação aos grupos CP e PV (3,6±9,3 X 10,0±16,7), p<0,0001.

Naquele estudo, entre todos os RN analisados, apenas 2 do grupo CP e 7 do grupo PV planejado apresentaram Apgar <4 no 5º minuto. Com relação à morbidade neonatal, foram citadas 36 ocorrências no grupo CP, e 35 no grupo PV planejado apresentaram critérios de morbidade neonatal grave (considerada como: toco-traumatismo grave, Apgar <4 no 5º minuto, rebaixamento persistente do nível de consciência, mais que 2 crises convulsivas

nas primeiras 72 horas pós-parto, ventilação endotraqueal assistida ≥ 24 horas, sepse neonatal precoce, enterocolite necrotizante e leucomalácia cística periventricular)⁷ (A).

A mortalidade geral apresentada pelo estudo foi de 24 (0,9%) RN no grupo de cesárea planejada e 17 (0,6%) no grupo de parto vaginal planejado, sendo o componente neonatal de 11 (0,4%) no primeiro grupo e 8 (0,3%) no segundo, o que não apresentou diferença estatística. O resultado principal composto por óbito fetal e neonatal associado à morbidade fetal grave do grupo de CE *versus* PV foi: 2,2 *versus* 1,9%; OR=1,16%; IC95% 0,77–1,74; p=0,49⁷ (A) (Tabela 2).

A idade gestacional à randomização foi a única variável que esteve associada ao resultado principal, independentemente do tipo de assistência, a *Odds Ratio* do grupo de 32 semanas a 33 semanas e 6 dias *versus* o grupo de 37 semanas a 38 semanas e 6 dias foi de 3,36. Entretanto comparando-se os grupos de CP *versus* PV a faixa etária de 37 a 38 semanas, ao contrário das demais, foi a única com tendência de piora de resultados para o grupo de parto vaginal planejado (2 (0,4%) X 7 (1,4%), porém sem diferença estatística^{7,15} (A).

Comparando-se os dois estudos incluídos nessa revisão, pode-se notar primeiramente a divergência quanto à forma de

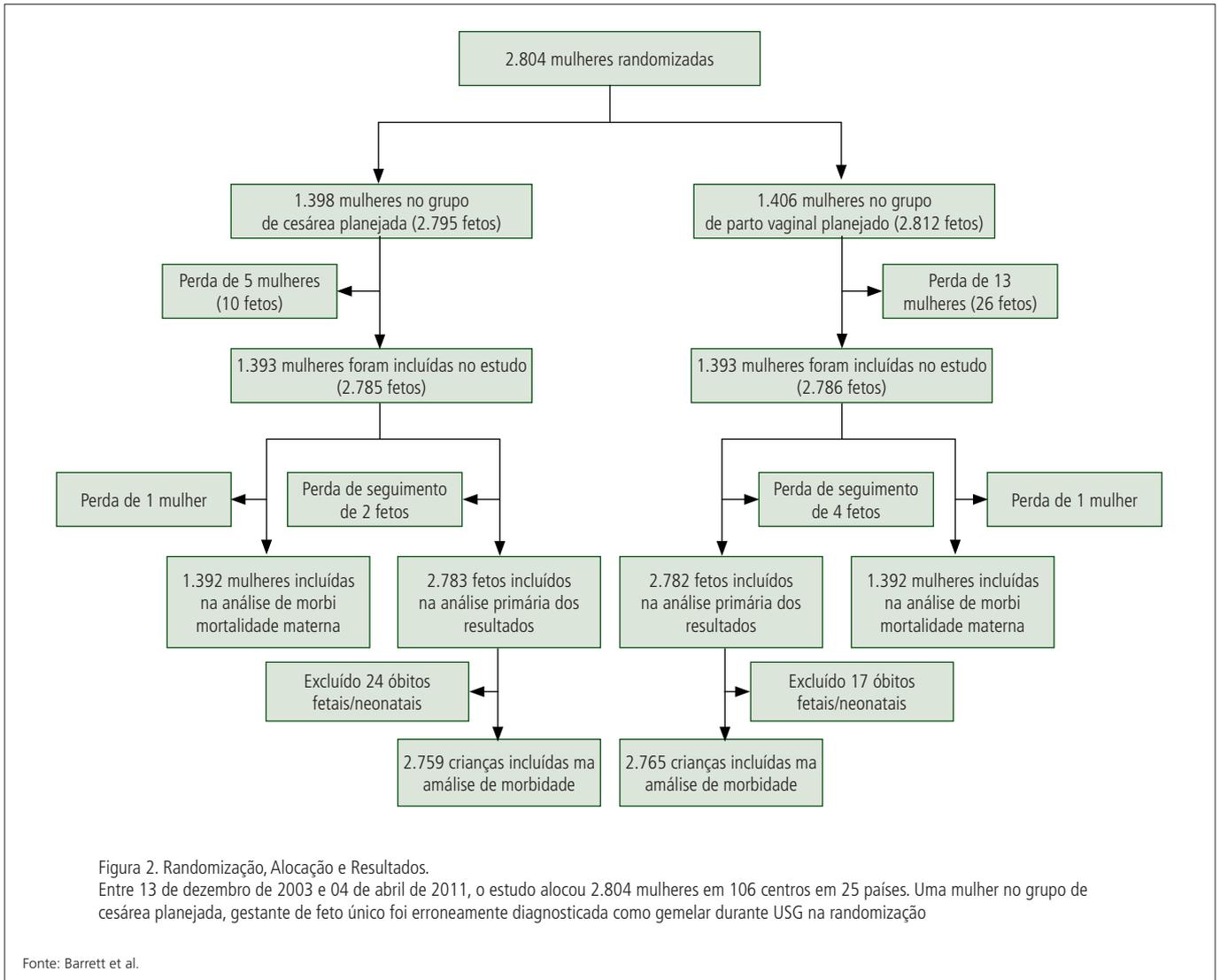


Figura 2 - Randomização, alocação e indivíduos analisados

Tabela 2 - Resultados perinatais

Autor/ Parto	APGAR ≤ 4 no 5'			Morbidade fetal grave			Mortalidade [#]		
	Cesárea planejada n (%)	Vaginal planejado n (%)	Valor p	Cesárea planejada n (%)	Vaginal planejado n (%)	Valor p	Cesárea planejada n (%)	Vaginal planejado n (%)	Valor p
Rabinovici	0,0	0,0	NS	18 (33,3)	14 (25,9)	NS	0,0	0,0	NS
Barrett*	2 (0,1)	7 (0,3)	NS	36 (1,3)	35 (1,2)	NS	24 (0,9)	17 (0,6)	NS

*Fetos analisados: 2.759 no grupo de cesárea planejada e 2.765 no grupo de parto planejado. Resultado primário composto por óbito fetal e neonatal associado à morbidade fetal grave: 2,2 *versus* 1,9%; OR=1,16%; IC95% 0,77–1,74; p=0,49. [#]Índice de mortalidade neonatal foi de 0,4% (11) e 0,3% (8).
NS: não significativa (p \geq 0,05).

randomização. Enquanto o trabalho de Rabinovici et al. foi unicêntrico, com amostragem menor de pacientes e a randomização realizada por uma pessoa (ainda que não envolvida no estudo), Barret et al. realizou um estudo multicêntrico, com um total de pacientes superior e randomização central e computadorizada. Entretanto, não se pode desmerecer Rabinovici et al., pois realizou seu estudo na década de 1980, e foram necessárias três décadas para se realizar novo estudo randomizado sobre o tema⁷ (A).

Ao analisarmos apenas o trabalho de Rabinovici et al., que sugeriu que os segundos gemelares pélvicos ou transversos não teriam resultados neonatais influenciados pela via de parto, poder-se-ia questionar que a limitada amostragem teria influenciado esses resultados e se realmente a CP seria de fato a via de parto mais adequada, conforme sugerido por estudos retrospectivos⁹ (D).

Entretanto, após o estudo de Barrett, observamos que mesmo com um grande estudo multicêntrico, com adequada randomização e número expressivo de pacientes, não houve diferença estatística nos resultados neonatais dos grupos de cesárea planejada e parto vaginal planejado (60 *versus* 52 e OR = 1,16; IC95% 0,77–1,74)⁷ (A).

Mesmo que estudos de coorte retrospectivos tenham demonstrado que a cesárea eletiva poderia ser a melhor via de parto para o segundo gemelar, especialmente sendo esse pélvico, o estudo de Barret et al. aponta que o fato de terem evitado vieses de seleção, garantindo a presença de um obstetra experiente e o grande número de gemelares pré-termo limítrofes (entre 32 e 36 semanas) envolvidos no estudo (82%), pode ter sido determinante para um resultado mais favorável ao PV planejado⁷ (A). Isso poderia ser provavelmente justificado pelo fato de gemelares >36 semanas apresentarem um maior risco de sofrimento fetal e mortalidade periparto¹⁴ (A).

Barrett et al. defende a força do seu estudo justificando os critérios de randomização e amostragem já mencionados, mas

ressalta que tais resultados só podem ser generalizáveis para os centros que tiverem manejo obstétrico definido por protocolo específico, devendo incluir a disponibilidade de realização de uma cesárea de emergência em até 30 minutos caso necessário⁷ (A).

Além de tais considerações, é levantada a necessidade da realização de um estudo específico em gemelares entre 37 e 38 semanas, considerando-se as diferenças clínicas que poderiam haver entre este subgrupo e aquele com idade gestacional inferior, e tendo em vista que o percentual deste subgrupo (17,5%) não foi tão expressivo em seu estudo⁷ (A).

Dessa forma, esses resultados não se aplicam a qualquer gestação gemelar e não querem dizer que deva ser realizado o parto vaginal em todos os casos, uma vez que os obstetras que participaram do estudo canadense, no seguimento do trabalho de parto, julgaram ser necessária a cesárea em aproximadamente 40% dos casos⁷ (A).

O que esta revisão demonstra é que, em casos selecionados, o parto vaginal planejado, em mãos experientes, é razoavelmente seguro. Entretanto, mesmo com os resultados acima, é discutível que haja grandes mudanças na prática diária, com desvio da frequência de partos vaginais nas gestações gemelares, não apenas em nosso país mas também nos demais, uma vez que se observa crescente perda de habilidade, entre os novos obstetras, em realizar partos pélvicos, partos instrumentais e versões internas, dificultando uma mudança radical na indicação da via de parto nas gestações gemelares.

Conclusão

Essa revisão sistemática demonstra que em casos selecionados de gestação gemelar, com adequada assistência intraparto, a cesárea eletiva não influenciou significativamente o risco de óbito fetal ou neonatal ou a morbidade neonatal severa em relação ao parto vaginal planejado.

Leituras suplementares

- Barrett JF. Delivery of the term twin. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(4):625-30.
- Pope RJ, Weintraub AY, Sheiner E. Vaginal delivery of vertex-nonvertex twins: a fading skill? *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(2):117-20.
- Duccini dal Colletto GM, de Mattos Segre CA, Beiguelman B. Twinning rate in a sample from a Brazilian hospital with a high standard of reproductive care. *São Paulo Med J*. 2001;119(6):216-9.
- Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Rouse DJ, Caritis SN, et al. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm, and term. *Am J Perinatol*. 2010;27(7):537-42.
- DATASUS - SINASC [Internet]. Nascimentos por ocorrência por Unidade da Federação no período de 2009 - 2011 [cited 2014 Apr 07]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
- Steins Bisschop CN, Vogelvang TE, May AM, Schuitemaker NWE. Mode of delivery in non-cephalic presenting twins: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:237-47.
- Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1295-305.
- Nakamura-Pereira M, Cunha AA, Montenegro CAB. Considerações sobre o parto na gestação gemelar diamniótica. *FEMINA*. 2009;37(8):437-42.
- Souza ASR, Amorim MMR, Porto AMF. Indicações de cesariana baseadas em evidências: parte II. *FEMINA*. 2010;38(9):459-68.
- Bjelic-Radisic V, Pristauz G, Haas J, Giuliani A, Tamussino K, Bader A, et al. Neonatal outcome of second twins depending on presentation and mode of delivery. *Twin Res Hum Genet*. 2007;10(3):521-7.
- Odeh M, Tarazova L, Wolfson M, Oettinger M. Evidence that women with a history of cesarean section can deliver twins safely. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(7):663-6.
- Rabinovici J, Barkai G, Reichman B, Serr DM, Mashich S. Randomized management of the second nonvertex twin: vaginal delivery or cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(1):52-6.
- Ministério da Saúde. Resolução CNS nº 196 de outubro de 1996 [Internet]. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [cited 2015 March]. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/arquivos/resolucoes/resolucoes.htm>
- Dodd JM, Crowther CA, Haslam RR, Robinson JS. Timing of birth for women with a twin pregnancy at term: a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:68.
- Barrett JFR, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013;369(14):1295-305.

Prevalência da infecção pelo HPV em cânceres não anogenitais: uma revisão sistemática

Prevalence of HPV infection in non-anogenital cancers: a systematic review

Oliver Vilela Gomes¹
Sabrina Nascimento do Carmo¹
Rosane Ribeiro Figueiredo-Alves²

Palavras-chave

Papillomavirus humano
Neoplasias da mama
Neoplasias pulmonares
Neoplasias da bexiga urinária
Neoplasias orofaríngeas
Neoplasias de cabeça e pescoço

Keywords

Human papillomavirus
Breast neoplasms
Lung neoplasms
Urinary bladder neoplasms
Oropharyngeal neoplasms
Head and neck neoplasms

Resumo

O papilomavírus humano (HPV), uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns no mundo, tem um papel estabelecido na patogênese de cânceres genitais, bem como no câncer anal. Essa infecção também foi implicada na oncogênese de outros cânceres, como os de cabeça e pescoço. Existem evidências do aumento de incidência dos cânceres de orofaringe associados à infecção pelo HPV. Além disso, parece haver melhor prognóstico desses cânceres associados ao HPV, comparados aos não associados. Por outro lado, existem também alusões na literatura à associação da infecção pelo HPV a outros tipos de cânceres, como os cânceres de esôfago, de bexiga, de pulmão e de mama. Essas informações têm aplicação potencial para eventuais programas de triagem em subgrupos de risco. Atualmente, a vacinação contra o HPV, aprovada para a prevenção do câncer do colo uterino, poderia ter papel potencial na prevenção de outros cânceres associados a essa infecção. Além disso, há interesse no desenvolvimento de tratamentos especificamente dirigidos ao subgrupo de cânceres associados ao HPV. Nesta revisão, foi discutido o possível papel da infecção pelo HPV em cânceres não anogenitais.

Abstract

Human papillomavirus (HPV), one of the most common sexually infection transmitted worldwide, has an established role in the pathogenesis of genital and anal malignancies. The HPV has also been implicated in the oncogenesis of other cancers, including head and neck malignancies. There are evidences that the increase of oropharyngeal cancer's incidence is associated with HPV infection. Besides, these cancers, which are associated to HPV, show improved outcomes compared of those not associated with HPV infection. On the other hand, there are also references regarding the association of HPV infection with other cancers, as the esophagus, bladder, lung and breast cancers. This information has potential implications for the eventual screening of high-risk groups. While HPV vaccination is currently approved for the prevention of cervical cancers, it also has potential in the prevention of all HPV-associated malignancies. Moreover, there is interest in designing treatments specifically for this HPV-positive subgroup. In this review, the role of HPV in non-anogenital cancers was discussed.

Estudo realizado no Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/Goiás) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Acadêmicos do Departamento de Medicina da PUC/Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

²Professora Adjunta Doutora do Departamento de Medicina da PUC/Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Rosane Ribeiro Figueiredo-Alves – Avenida Universitária, 1069 – Setor Universitário – CEP: 74605-010 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: rosanefalves@gmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV), considerada a infecção de transmissão sexual mais comum no mundo, é adquirida pelo contato epitelial durante as relações sexuais, mas pode ser contraída também por outras formas de contato¹.

Mais de 200 tipos de HPV foram descritos. Aproximadamente 130 foram identificados e classificados em grupos de baixo e alto risco oncogênico². A incidência e a taxa de resolução espontânea da infecção no colo uterino são elevadas, principalmente em jovens, nas quais menos da metade persiste após 6 a 12 meses e na maioria desaparece de um a dois anos, sem manifestações clínicas. A persistência da infecção, considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer, é maior para os tipos de alto risco oncogênico, especialmente para o HPV-16³.

O DNA do HPV foi detectado em 99,7% dos cânceres do colo uterino, em 90% dos cânceres anais, em 65% dos cânceres de vagina e em 50% dos de vulva⁴. Atualmente, existem alusões na literatura à participação da infecção pelo HPV em cânceres não anogenitais. Dessa forma, a infecção pelo HPV pode estar associada a mais cânceres em humanos do que por qualquer outro vírus.

A disponibilidade atual de vacinas com elevada eficácia para a prevenção da infecção pelos dois tipos de HPV com maior potencial oncogênico vislumbra a possibilidade de a proteção estender-se também a esses outros cânceres. Nesta revisão, foi discutido o papel da infecção pelo HPV nos cânceres não anogenitais, que incluem os cânceres de cabeça e pescoço, esôfago, pulmão, bexiga e mama.

Metodologia

Revisão de literatura e extração de dados

A revisão da literatura e a seleção dos artigos foi realizada no banco de dados do PubMed, que possui como base de dados o MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e o NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), em um período de cinco anos (2009 a 2014), com o objetivo de identificar os estudos que avaliaram a associação entre a infecção pelo HPV e os cânceres de cabeça e pescoço, esôfago, pulmão, mama e bexiga. Essa busca foi realizada em cinco etapas, uma para cada tipo de tumor. As palavras-chave empregadas foram: *Breast Cancer and HPV*, *Lung Cancer and HPV*, *Bladder Cancer and HPV*, *Oropharynx Cancer and HPV*, *Head and Neck Cancer and HPV*, *HPV and non-genital cancers*, *Human Papillomavirus and non-genital cancers*. Desta procura, 498 publicações foram identificadas.

Seleção de resumos e artigos completos

A análise do título dos artigos permitiu selecionar 236 artigos relacionados ao tema em estudo. Foram incluídos estudos de

prevalência, caso-controle e coorte, disponíveis gratuitamente, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, que avaliaram a associação entre o HPV e os cânceres não anogenitais por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) em fragmentos de tumor congelados ou fixados em formalina. Foram excluídos os relatos de caso, os estudos que avaliaram a associação por outros métodos laboratoriais que não a PCR e que empregaram espécimes biológicos diferentes de fragmentos teciduais de tumor congelados ou fixados em formalina, como os esfregaços citológicos. Os resumos e os artigos completos foram submetidos à análise independente por dois avaliadores. As divergências entre revisores foram resolvidas por um terceiro avaliador.

Resultados

A análise do título, do resumo e, posteriormente, do artigo completo, acrescido das normas de publicação da revista, permitiu incluir 50 e 21 publicações, respectivamente (Figura 1).

As evidências sobre a associação da infecção pelo HPV e o câncer de cabeça e pescoço, esôfago, pulmão, mama e bexiga, incluídas nesta revisão, estão resumidas no Quadro 1.

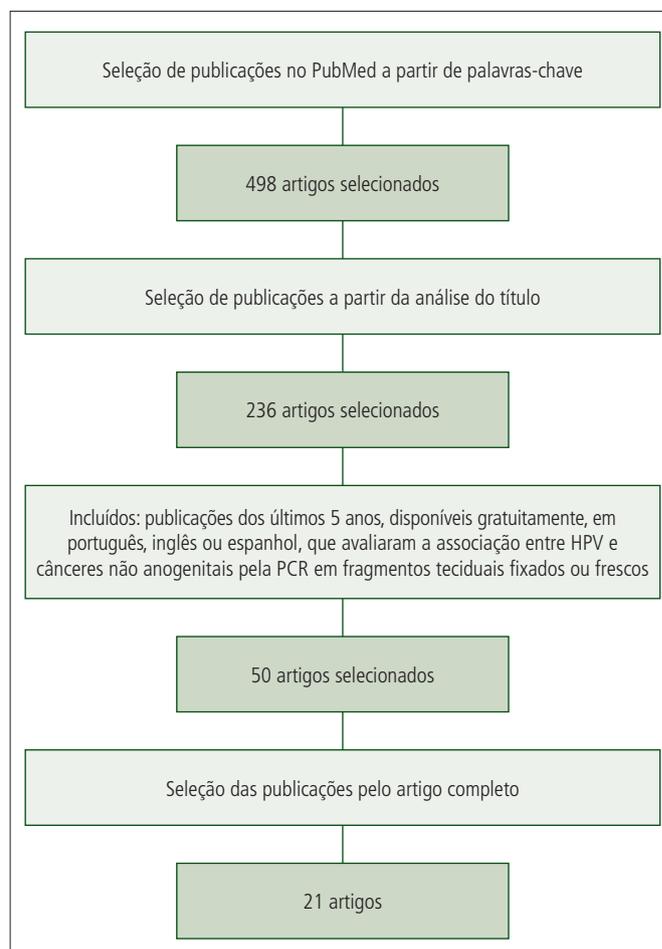


Figura 1 - Fluxograma da seleção de resumos e artigos completos

Discussão

Infecção pelo HPV em cânceres de cabeça e pescoço

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço ocupa o quinto lugar em prevalência no mundo, com cerca de 600.000 casos diagnosticados a cada ano⁵. O tabagismo e o etilismo são fatores de risco conhecidos para esse tipo de câncer⁶. Atualmente, existem evidências sobre a participação da infecção pelo HPV na indução dos cânceres de cabeça e pescoço.

De acordo com os estudos incluídos nesta revisão, a prevalência da infecção pelo HPV variou de 3,1 a 80%. Nesses estudos, o tipo mais prevalente foi o HPV-16, seguido pelo HPV-18⁷⁻¹² (B). A ampla variação na prevalência da infecção pelo HPV pode ser em razão das diferentes técnicas de amostragem do espécime biológico e da sensibilidade dos métodos de detecção. Há também que se considerar a dificuldade na extração do DNA pela técnica PCR quando se emprega fragmento tecidual fixado em formalina⁷, o que pode reduzir

Quadro 1 - Características dos estudos que avaliaram a associação entre a infecção pelo HPV e os cânceres de cabeça e pescoço, esôfago, pulmão, mama e bexiga, pela PCR em fragmento de tumor fixado em formalina ou congelado

Primeiro autor/ano publicação	Região geográfica	Número de espécimes histológicos	Tipo de estudo	Prevalência do DNA do HPV	Tipos mais frequentes	Prognóstico do câncer associado ao HPV
Infecção pelo HPV em cânceres de cabeça e pescoço						
Ribeiro KB/2011	Europa Central e América do Sul	2.214 casos e 3.319 controles; 196 biópsias para detecção do HPV	Caso-controle	Prevalência HPV-16 nos tumores Global: 3,1% Hipofaringe/laringe: 3,8% Cavidade oral: 0%	HPV-16	–
Rotnáglová E/2011	Europa (República Tcheca)	109 casos de câncer de tonsila	Coorte histórica	Câncer de tonsila: 65%	HPV-16	Melhora
Laco J/2012	Europa (República Tcheca)	92 cânceres orofaringe e cavidade oral	Coorte histórica	Orofaringe: 80% Cavidade oral: 15%	HPV-16	Melhora
Sethi S/2012	América do Norte (EUA)	385 cânceres de cabeça e pescoço	Coorte histórica	Global: 29,4% orofaringe: 50,6%	HPV-16	Melhora
Evans M/2013	Europa (Reino Unido)	138 cânceres de cabeça e pescoço	Coorte histórica	Câncer de orofaringe: 55%	HPV-16	Melhora
Rietbergen M/2013	Europa (Holanda)	240 cânceres de cabeça e pescoço	Coorte histórica	Câncer de orofaringe: 29%	–	–
Infecção pelo HPV em cânceres de esôfago						
Herrera-Goepfert R/2009	América do Norte (México)	60	Série de casos	25%	HPV-16 HPV-18	–
Antonsson A/2010	Oceania (Austrália)	222 casos 55 controles	Caso-controle	Casos: 3,6% Controles: 0%	HPV-16 HPV-35	–
Koshiol J/2010	Ásia (China)	272	Série de casos	0,37%	HPV-89	–
Herbster S/2012	América do Sul (Brasil)	264	Série de casos	Global: 13% Sul: 23% Sudeste: 8%	HPV-16	–
Infecção pelo HPV em cânceres de pulmão						
Koshiol J/2010	Europa (Itália)	399	Série de casos	0%	–	–
Galvan A/2012	Europa (Itália e Reino Unido)	100	Série de casos	0%	–	–
Ragin C/2014	Américas do Norte, do Sul e Central; Ásia; Europa	3 249	Meta-análise 27 estudos	Américas Central e do Sul: 21,9%; Ásia: 4,6%; América do Norte: 3,8% Europa: 3,0%	HPV-16 HPV-18	–
Infecção pelo HPV em cânceres de mama						
Heng B/2009	Oceania (Austrália)	28 casos 28 controles	Caso-controle	Casos: 28,5% Controles 18%	HPV-18 HPV-16	–
Hedau S/2011	Ásia (Índia)	228	Série de casos	0	–	–
Sigaroodi A/2012	Oriente Médio (Irã)	79 casos 51 controles	Caso-controle	Casos: 25,9% Controles: 2,4%	HPV-16 HPV-18	–
Manzouri L/2014	Oriente Médio (Irã)	55 casos 51 controles	Caso-controle	Casos: 18,2% Controles: 13,7%	HPV-16	–
Infecção pelo HPV em cânceres de bexiga						
Ben Selma W/2010	África (Tunísia)	125	Série de casos	0%	–	–
Cai T/2011	Europa (Itália)	78 cânceres de bexiga 79 amostras sem câncer	Caso-controle	Câncer: 34,6% Controle: 10,1%	HPV-18 HPV-16	–
Yavuzer D/2011	Europa / Ásia (Turquia)	70	Série de casos	0%	–	–
Barghi MR/2012	Oriente Médio (Irã)	82	Série de casos	29,3%	HPV-18 HPV-16	–

falsamente a prevalência dessa associação. A possibilidade de contaminação deve ser descartada, com emprego de cuidados metodológicos precisos na detecção do HPV.

A ampla variação na prevalência dos cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV também pode dever-se à variação geográfica e temporal na prevalência da infecção. Um grande estudo caso-controle conduzido na Europa Central e América do Sul, coordenado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), demonstrou a baixa prevalência de cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV nessas regiões geográficas⁹(B). Outro grande estudo tipo coorte histórica conduzidos na Holanda evidenciou aumento progressivo e significativo na incidência de cânceres de cabeça e pescoço associados à infecção pelo HPV nas últimas décadas¹⁰(B). Assim, estudos conduzidos em diferentes regiões geográficas e em diferentes períodos de tempo podem mostrar uma prevalência mais baixa ou mais elevada da infecção pelo HPV nesses cânceres.

Os estudos tipo caso-controle e coorte histórica incluídos nesta revisão fornecem evidências sobre a ligação etiológica entre HPV e um subgrupo de cânceres de cabeça e pescoço⁷⁻¹². No estudo caso-controle coordenado pela IARC, a infecção pelo HPV associou-se a risco muito elevado de câncer de orofaringe (OR=179,0; IC95% 35,8–899,0) e elevado de câncer de hipofaringe/laringe (OR=14,9; IC95% 2,92–76,1)⁹(B).

Esses estudos também evidenciaram que os pacientes portadores de cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV são mais jovens, mais frequentemente do sexo masculino, menos frequentemente tabagistas e alcoólatras, e apresentaram algum tipo de comportamento sexual de risco, comparados aos portadores desse câncer não associado ao HPV^{8,11}(B).

Os estudos tipo coorte histórica incluídos neste estudo demonstraram que o câncer de cabeça e pescoço, principalmente os de cavidade oral e orofaringe, associado à infecção pelo HPV representa entidade clínica distinta comparada àqueles negativos para o vírus. Os resultados do tratamento desse subgrupo são mais favoráveis, com sobrevida mais longa^{7,8,11,12}(B). Esses dados sugerem que o *status* HPV do tumor poderia ser incorporado à clínica com o objetivo de melhorar prognóstico, pelo desenvolvimento de terapias direcionadas a este subgrupo, como redução da dose de radiação e omissão ou redução da quimioterapia adjuvante^{8,11}(D).

Infecção pelo HPV em cânceres de esôfago

O câncer de esôfago é o oitavo câncer mais comum no mundo, com 456 mil novos casos estimados para 2012⁵. Embora a maioria dos casos de carcinoma de células escamosas do esôfago tenha como fatores de risco o tabagismo intenso, a ingestão

exagerada de álcool e de alimentos a elevadas temperaturas⁶, agentes infecciosos como a infecção pelo HPV foram admitidos como possivelmente associados. No entanto, o papel da infecção pelo HPV no câncer esofágico é controverso. Estudos conduzidos em diferentes populações, incluídos neste estudo, mostraram uma variação na prevalência do DNA do HPV nesses cânceres de 0 a 25%¹³⁻¹⁶.

A maior prevalência foi encontrada em estudo de série de 60 casos de câncer de esôfago conduzido no México. Diferente de outros estudos, neste a prevalência da infecção atingiu 25%. Os tipos 16 e 18 do HPV foram os mais frequentes¹⁴(C).

Taxas intermediárias de prevalência foram encontradas em estudo conduzido nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, que detectou o DNA do HPV em 13% dos 264 espécimes histológicos de câncer de esôfago¹⁵(C). Neste estudo, a prevalência da infecção pelo HPV foi significativamente maior (23%) na região Sul, considerada de elevada prevalência para esse câncer, comparada à região Sudeste (8%), de prevalência intermediária. Esse estudo sugeriu que a associação entre a infecção pelo HPV e o câncer de esôfago seria maior em regiões de elevada prevalência¹⁵(C). Todavia, um estudo conduzido em 60 espécimes histológicos no México, região de baixa prevalência, detectou o DNA do HPV em 25% das amostras. Dessa forma, este estudo sugeriu que a hipótese de que a prevalência dos tumores associados ao HPV seja mais frequente em regiões de elevada prevalência do câncer não é válida¹⁴(C).

Por outro lado, as menores taxas de prevalência foram encontradas em outros estudos que relataram o emprego de controle laboratorial rigoroso para evitar contaminação. Tais estudos foram conduzidos tanto em regiões de elevada prevalência, como a China¹⁶(C), quanto naquelas de baixa prevalência, como a Austrália¹³(B). Nesses estudos, o número total de amostras histológicas de câncer de esôfago foi de 494, e a prevalência da infecção pelo HPV variou de 0,3 a 3,6%^{13,16}.

Infecção pelo HPV em cânceres de pulmão

O câncer de pulmão é considerado o de maior prevalência no mundo. A incidência estimada para 2012 foi de 1,8 milhão de casos, correspondendo a 12,9% do total de casos de cânceres⁵. Embora o tabagismo seja o principal fator de risco, o câncer de pulmão também ocorre em não fumantes⁶. Entre as hipóteses aventadas para explicar a carcinogênese nesse grupo, inclui-se a infecção pelo HPV.

A prevalência do DNA do HPV no câncer de pulmão variou de 0 a 21,9% dos estudos incluídos nesta revisão¹⁷⁻¹⁹. Da mesma forma, uma meta-análise recente, de 27 estudos de corte transversal publicados entre 1989 e 2012, evidenciou grande variabilidade

na prevalência do DNA do HPV nos cânceres de pulmão¹⁸ (A). Nas Américas Central e do Sul, a prevalência foi de 21,9%. Porém, na Ásia, na América do Norte e na Europa, foi de 4,6, 3,8 e 3,0%, respectivamente¹⁸ (A). Apesar de a prevalência ter sido maior na América Central e do Sul, essa meta-análise incluiu apenas dois estudos dessas regiões. Portanto, tais achados terão de ser confirmados por estudos adicionais e terá que ser avaliado se a presença do DNA do HPV encontrada nos casos de câncer de pulmão reflete uma relação causa e efeito.

Por outro lado, uma sugestão da não participação do HPV nos cânceres de pulmão vem do estudo de Koshiol et al. e de Galvan et al., que envolveu uma amostragem total de 499 amostras histológicas de câncer de pulmão. Esses estudos referem o emprego de técnica sensível de biologia molecular e controle laboratorial rigoroso para evitar contaminação. Nestes o DNA do HPV não foi detectado em nenhum dos espécimes histológicos^{16,17} (C).

Poderiam explicar a variabilidade nas taxas de detecção do DNA do HPV as diferenças na localização geográfica; o pequeno número de casos incluídos nos artigos originais e mesmo nos artigos incluídos na meta-análise de Ragin et al.¹⁸ (A); o comportamento sexual dos participantes; a predisposição genética; o tipo histológico do tumor; além da possibilidade de contaminação. Há necessidade de mais estudos para avaliar tal associação.

Infecção pelo HPV em cânceres de mama

O câncer de mama é o segundo câncer mais comum no mundo, com incidência de 1,67 milhão de casos novos em 2012³. Existem fatores de risco bem estabelecidos para o câncer de mama, como idade, história familiar e aqueles relacionados com a produção de estrogênio⁶. No entanto, em muitos casos, os fatores de risco não são identificados, o que suscitou a tentativa de identificar novos fatores associados, como uma infecção viral.

Nesta revisão, foram avaliados 4 estudos referentes à prevalência do DNA do HPV em amostras histológicas de cânceres de mama. A prevalência nos estudos incluídos nesta revisão variou de 0 a 28,5%. Os tipos mais frequentes foram o HPV-16 e o HPV-18²⁰⁻²³. Nos estudos caso-controle, embora o percentual de espécimes de câncer de mama positivos para o DNA do HPV tenha sido maior que em tecidos mamários normais, com prevalência variando de 18,2 a 28,5%^{20,22,23} (B), o número total de amostras foi pequeno para conclusões definitivas. No entanto, reforça a hipótese da não participação do HPV no câncer de mama a não detecção do DNA do HPV tanto no tumor quanto no sangue de pacientes com câncer de mama, em estudo conduzido na Índia, com amostra de 257 espécimes teciduais, a maior amostra para esse câncer, incluída nesta revisão²¹ (C).

Infecção pelo HPV em cânceres de bexiga

O câncer de bexiga é a sétima causa de câncer no mundo, sendo mais comum em homens do que mulheres e apresentando uma prevalência estimada de 1 milhão e 319 mil casos nos últimos 5 anos⁵. O tabagismo, os nitratos derivados das dietas industrializadas e o arsênico são considerados os fatores de riscos mais importantes para o desenvolvimento dessa neoplasia⁶.

Nesta revisão, foram avaliados 4 estudos referentes à prevalência do DNA do HPV em amostras histológicas de cânceres de bexiga. A prevalência nos estudos incluídos nesta revisão variou de 0 a 34,6%. Nos cânceres positivos para o DNA do HPV, os tipos mais frequentes foram os HPV-18 e HPV-16²⁴⁻²⁷.

Na presente revisão, a maior prevalência do DNA do HPV foi descrita em estudo caso-controle, conduzido na Itália, envolvendo 78 amostras teciduais de câncer de bexiga e 79 amostras teciduais sem câncer. A prevalência do DNA do HPV nas amostras de câncer foi de 34,6% e nos controles de 10,1%. A diferença foi estatisticamente significativa²⁶ (B). Da mesma forma, em uma série de 82 casos de câncer de bexiga proveniente do Irã, a prevalência foi elevada, atingindo 29,3% dos cânceres²⁵ (C). Por outro lado, em duas séries de casos, envolvendo um total de 195 espécimes histológicos, conduzidas na Tunísia e na Turquia, o DNA do HPV não foi detectado em nenhum dos espécimes^{24,27} (C). Dessa forma, as evidências disponíveis até o momento são insuficientes para confirmar ou afastar o envolvimento da infecção pelo HPV no câncer de bexiga.

Conclusões

Existem evidências de que os HPV de alto risco desempenham papel na etiologia de um grupo de cânceres escamosos de cabeça e pescoço. Esses cânceres positivos para o DNA do HPV representam entidade clínica distinta, comparada àqueles negativos para o vírus. Os resultados do tratamento são mais favoráveis, com sobrevida mais longa. Dessa forma, o desenvolvimento de terapias direcionadas a esse subgrupo de pacientes deveria ser considerado.

Para os cânceres de esôfago, pulmão, mama e bexiga, as evidências são insuficientes para confirmar ou excluir a participação da infecção pelo HPV na carcinogênese. A grande variabilidade na prevalência do DNA do HPV nos tipos de câncer estudados poderia ser explicada pelas diferenças na localização geográfica; pelo pequeno número de casos incluídos nos artigos originais; pelo comportamento sexual dos participantes; pela predisposição genética; pelo tipo histológico do tumor; além da possibilidade de contaminação.

A proporção crescente de tumores associados ao HPV e a variação geográfica na distribuição destes aponta para a importância de se conhecer o potencial protetor da vacinação contra o HPV em diferentes regiões. O monitoramento futuro dos dados de incidência dos diferentes tipos de câncer, após a implementação da vacinação contra o HPV em base

populacional, para homens e mulheres, fornecerá evidências adicionais, de fundamental importância, sobre a participação ou não do HPV em cânceres não anogenitais. Até que isso ocorra, deve-se manter e aprimorar, dentre as medidas de prevenção, o combate ao tabagismo e alcoolismo, importantes fatores de risco carcinogênico para esses cânceres.

Leituras suplementares

- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32(1):16-24.
- zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology.* 2009;384:260-5.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-42.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124:1626-36.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:359-86.
- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Evans M, Newcombe R, Fiander A, Powell J, Rolles M, Thavaraj S, et al. Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. *BMC cancer.* 2013;13:220.
- Laco J, Nekvindova J, Novakova V, Celakovsky P, Dolezalova H, Tucek L, et al. Biologic importance and prognostic significance of selected clinicopathological parameters in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma, with emphasis on smoking, protein p16(INK4a) expression, and HPV status. *Neoplasma.* 2012;59(4):398-408.
- Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M, Koifman S, Matos E, Eluf-Neto J, et al. Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. *Int J Epidemiol.* 2011;40(2):489-502.
- Rietbergen MM, Leemans CR, Bloemena E, Heideman DA, Braakhuis BJ, Hesselink AT, et al. Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated test algorithm. *Int J Cancer.* 2013;132(7):1565-71.
- Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S, Struijk L, van Doorn LJ, Quint W, et al. Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: a cancer registry-based study. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1179-86.
- Rotnáglová E, Tachezy R, Salakova M, Prochazka B, Kosl'ábova E, Vesela E, et al. HPV involvement in tonsillar cancer: prognostic significance and clinically relevant markers. *Int J Cancer.* 2011;129(1):101-10.
- Antonsson A, Nancarrow DJ, Brown IS, Green AC, Drew PA, Watson DI, et al. High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer epidemiol, biomarkers Prev.* 2010;19(8):2080-7.
- Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-García A, Becker-D'Acosta M. Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. *World J Gastroenterol.* 2009;15(25):3142-7.
- Herbster S, Ferraro CT, Koff NK, Rossini A, Kruel CD, Andreollo NA, et al. HPV infection in Brazilian patients with esophageal squamous cell carcinoma: interpopulational differences, lack of correlation with surrogate markers and clinicopathological parameters. *Cancer Lett.* 2012;326(1):52-8.
- Koshiol J, Wei WQ, Kreimer AR, Chen W, Gravitt P, Ren JS, et al. No role for human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in China. *Int J Cancer.* 2010;127(1):93-100.
- Galvan A, Noci S, Taverna F, Lombardo C, Franceschi S, Pastorino U, et al. Testing of human papillomavirus in lung cancer and non-tumor lung tissue. *BMC Cancer.* 2012;12:512.
- Ragin C, Obikoya-Malomo M, Kim S, Chen Z, Flores-Obando R, Gibbs D, et al. HPV-associated lung cancers: an international pooled analysis. *Carcinogenesis.* 2014;35(6):1267-75.
- Koshiol J, Rotunno M, Gillison ML, Van Doorn LJ, Chaturvedi AK, Tarantini L, et al. Assessment of human papillomavirus in lung tumor tissue. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):501-7.
- Heng B, Glenn WK, Ye Y, Tran B, Delprado W, Lutze-Mann L, et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *B J Cancer.* 2009;101(8):1345-50.
- Hedau S, Kumar U, Hussain S, Shukla S, Pande S, Jain N, et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC cancer.* 2011;11:27.
- Manzouri L, Salehi R, Shariatpanahi S, Rezaie P. Prevalence of human papilloma virus among women with breast cancer since 2005-2009 in Isfahan. *Adv Biomed Res.* 2014;(27)3:75.
- Sigaroodi A, Nadjji SA, Naghshvar F, Nategh R, Emami H, Velayati AA. Human papillomavirus is associated with breast cancer in the north part of Iran. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:837191.
- Ben Selma W, Ziadi S, Ben Gacem R, Amara K, Ksiaa F, Hachana M, et al. Investigation of human papillomavirus in bladder cancer in a series of Tunisian patients. *Pathol Res Pract.* 2010;206(11):740-3.
- Barghi MR, Rahjoo T, Borghei M, Hosseini-Moghaddam SM, Amani D, Farrokhi B. Association between the evidence of human papilloma virus infection in bladder transitional cell carcinoma in men and cervical dysplasia in their spouses. *Arch Iran Med.* 2012;15(9):572-4.
- Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Nesi G, Geppetti P, Malossini G, et al. Human papillomavirus and non-muscle invasive urothelial bladder cancer: potential relationship from a pilot study. *Oncol Rep.* 2011;25(2):485-9.
- Yavuzer D, Karadayi N, Salepci T, Baloglu H, Bilici A, Sakirahmet D. Role of human papillomavirus in the development of urothelial carcinoma. *Med Oncol.* 2011;28(3):919-23.

Prevalência de lesões precursoras para o câncer de colo do útero nas regiões do Brasil e sua relação com a cobertura do programa de rastreamento

The prevalence of Precursor lesions for cervical cancer in regions of Brazil it's relations hip with the screening program

Mozer Carvalho Figueredo¹
Joel Moreira de Melo Júnior¹
Kelly Deyse Segati²

Palavras-chaves:

Teste de Papanicolaou/citologia
Neoplasia Intraepitelial Cervical
Diagnóstico

Keywords:

Papanicolaou test/cytology
Cervical Intraepitelial Neoplasia
Diagnosis

Resumo

O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento de publicações existentes em periódicos que avaliam lesões precursoras do câncer de colo do útero e sua taxa de cobertura nas regiões brasileiras. Os resultados do levantamento de publicações já existentes apontam que os dados das lesões precursoras e o câncer de colo do útero são desconhecidos em todas as regiões, este fato nos atentou para a realização do cálculo da cobertura aproximada. Baseado nos registros publicados pelo DATASUS, a cobertura por região foi de aproximadamente 8,5% no Sudeste (sendo a melhor cobertura entre as regiões do Brasil); Nordeste, 7,5%; Sul, 6,8%; Centro-Oeste, 6,4%; e Norte, 5,9%, sendo essa a pior cobertura entre as regiões brasileiras. Concluímos que a deficiência no sistema de rastreamento do câncer de colo do útero é um problema que atinge todas as regiões; logo, faz-se necessário a intensificação do programa de rastreamento para atingir o maior contingente de mulheres.

Abstract

The objective of this study was to search of any existing publication in the literature that evaluates precursor lesions of cervical cancer and its rate in the Brazilian regions. The results of the researched publications already existing pointed to the data of precursor lesions of cervical cancer to be inexistent on all the regions, this fact brought up the attention to calculate the approximate coverage. Based in records published by DATASUS, the coverage by region was approximately 8.5% in the Southeast (being the best coverage of Brazil), Northeast, 7.5%; South, 6.8%; Central-West, 6.4% and 5.9% in the North, which was the worst of all the Brazilian areas. We conclude that a deficiency during the tracking research of the cervical cancer is a problem that affects all regions, so naturally it is necessary to intensify a tracking program to achieve and reach a larger number of women.

Estudo realizado no Centro Universitário de Anápolis (UniEvangélica) – Anápolis (GO), Brasil.

¹Acadêmico do curso de graduação em Farmácia no UniEvangélica – Anápolis (GO), Brasil.

²Docente do curso de graduação em Farmácia no UniEvangélica. Laboratório de Análises Clínicas e Citopatologia – Anápolis (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Kelly Deyse Segati – Laboratório de Análises Clínicas – UniEvangélica – Avenida universitária, km 3,5 – Bloco D – Cidade Universitária – CEP: 75070-290 – Anápolis (GO), Brasil – E-mail: kellysegati@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O câncer do colo do útero é segunda neoplasia maligna mais incidente entre as brasileiras, representando 15% do total dos cânceres feminino. Em geral, ela começa a partir de 30 anos, aumentando seu risco rapidamente até atingir o pico etário entre 50 e 60 anos. Esse câncer foi responsável pelo óbito de 265 mil mulheres em 2012; desses, 87% ocorreram em países em desenvolvimento¹. Na América Latina e Sudeste Asiático, as taxas de incidências geralmente são elevadas, diferente da América do Norte, Austrália, Norte e Oeste Europeu².

O câncer de colo do útero se desenvolve a partir de lesões precursoras, que possuem potencialidade para progressão se não são detectadas e tratadas precocemente. Os programas de rastreamento ou *screening* da população feminina por meio do exame citológico do colo do útero, também conhecido como exame de Papanicolaou, têm sido uma das estratégias públicas mais efetivas, seguras e de baixo custo para detecção precoce desse câncer³.

O alto índice nos países em desenvolvimento e em outros lugares, entre populações carentes, é em grande parte devido à deficiência nos programas de rastreio, que permite a detecção de lesões pré-cancerosas e câncer em estágio inicial⁴.

Para o ano de 2014, foram estimados 15.590 novos casos de câncer do colo do útero, o que representa uma taxa de incidência de 15,33 casos a cada 100 mil mulheres¹. A análise das taxas ajustadas de mortalidade no período de 1979-2004 indica que as mesmas continuam estáveis, não apresentando alterações significativas: em 1979, a taxa era de 4,97/100 mil, ao passo que, em 2004, era de 4,74/100 mil⁵.

Na rede pública de saúde, verifica-se que apenas 15% das mulheres que possuem mais de 20 anos de idade realizam o exame de Papanicolaou. Diante da importância do diagnóstico, esta frequência não é considerada satisfatória⁶.

A estratégia recomendada pelo Ministério da Saúde é o exame citopatológico em mulheres de 25 a 64 anos. Para a efetividade do programa de controle do câncer do colo do útero, faz-se necessário garantir a organização, a integralidade e a qualidade dos serviços e ações da linha de cuidado, bem como o tratamento e o seguimento das pacientes¹.

O Brasil apresenta grande variabilidade demográfica, assim sendo, também hábitos e costumes diversos em suas regiões. O acesso ao serviço de saúde também se apresenta de maneira distinta. Desta forma os dados referentes às lesões precursoras do câncer do colo de útero nas diversas regiões brasileiras apresentam-se de maneira desencontradas. Diante do exposto, faz-se necessário a investigação das taxas de

prevalência das lesões precursoras do câncer do colo do útero nas regiões brasileiras, bem como a cobertura aproximada do programa de rastreamento realizado pelo Ministério da Saúde.

O objetivo deste estudo é realizar um levantamento de publicações existentes em periódicos que avaliem as lesões precursoras do câncer de colo do útero e sua taxa de cobertura nas regiões brasileiras.

Materiais e métodos

Este é um estudo de origem descritiva realizado no primeiro semestre do ano de 2014. Realizamos um levantamento a partir das bases de dados *Pubmed* (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), *Google Acadêmico*, *Medline* (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) e *Scielo* (Biblioteca Eletrônica Científica). Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves (em português e as respectivas traduções em inglês): “Papanicolaou”, “citopatologia”, “lesões precursoras”, “câncer do colo do útero”, “rastreamento no Brasil”.

Realizamos levantamento de 3.249 artigos que apresentavam alguma das palavras-chaves. Após a leitura dos resumos, foram incluídos 28 artigos que apresentavam dados claros com resultado de atipias escamosas, como Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL – *Low grade squamous intraepithelial lesion*), Lesão Intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL – *High grade squamous intraepithelial lesion*), Carcinoma invasor e Células escamosas atípicas (ASC-US – *Atypical Squamous Cells of undetermined significance*; e ASC-H – *Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL*). Foram excluídos da pesquisa 3.221 artigos que não apresentavam resultados específicos ou publicações realizadas a mais de dez anos.

Para encontrar a cobertura aproximada por região, realizamos um levantamento descritivo dos dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS – www2.datasus.gov.br). O cálculo da população feminina de cada região foi baseado nos dados publicados na Estimativa/2014 da Incidência de Câncer no Brasil. Tendo em vista que 75% das mulheres brasileiras tem entre 25 e 64 anos e são público alvo do programa de rastreio, realizamos cálculo de porcentagem simples.

Resultados

Região Norte

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o mais incidente na região Norte (23,57/100 mil). Foram estimados cerca de 1.890 casos para 2014¹ (A).

Em estudo realizado com 1.021 mulheres submetidas ao rastreamento em Belém do Pará, no período de 2000 a 2003 na unidade materno-infantil do Centro de Ciências Biológicas e Da saúde da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Noronha et al.⁷ encontraram a chance de se detectar HSIL de 94 vezes maior nas mulheres infectadas por HPV. Algum tipo de anormalidade citológica foi identificado em 10,4% (n=106) das mulheres estudadas, ASC-US em 6,6% (n=67) e AGC em 0,6% (n=6), Lesão intraepitelial escamosa (SIL) em 3,4% (LSIL em 2,4% e HSIL em 1,0%); câncer invasor em 0,1% e adenocarcinoma *in situ* em 0,1%⁷ (A).

O diagnóstico de ASC-US é a mais frequente anormalidade citopatológica e estima-se que, em população de baixo risco, o percentual desse diagnóstico não deva ultrapassar 5%, podendo ser maior quando a casuística é considerada de alto risco⁸ (A).

O segundo estudo desta região foi realizado para a caracterização do perfil das mulheres com resultado citológico ASC-US/AGC, LSIL e HSIL segundo fatores socio-demográficos, epidemiológicos e reprodutivos na cidade de Rio Branco, no Acre. No período de 2007 e 2008, foram realizados 48.729 exames citológicos pelo programa de rastreamento do câncer do colo do útero; desses, somente 846 mulheres do setor público de saúde apresentaram resultados colpocitológicos de ASCUS/AGC, LSIL e HSIL no exame de Papanicolaou⁹ (B).

Entre as mulheres com resultados citológicos de atipias, 191 (22,6%) tinham menos de 25 anos e 485 (57,3%) tinham entre 25 e 45 anos. A maioria (96,8%) das mulheres era natural do estado do Acre, 89,1% eram pardas e 59,8% haviam estudado até o ensino fundamental, cerca de metade não tinham companheiro (50,8%) e 70% tiveram mais de dois parceiros sexuais ao longo da vida⁹. Em relação aos resultados, 18,2% (n=154) apresentaram diagnóstico de LSIL, 13,2% (n=112) de HSIL, 66,5% (n=563) ASCUS/AGC e 2,0% (n=17) Carcinoma invasor⁹ (B).

Estudos demonstraram que os resultados de atipias são mais frequentes em mulheres entre 25 e 45 anos, pardas, com baixo grau de escolaridade, maior número de parceiros sexuais, além da sexarca precoce, múltiparas e tabagistas, corroborando com os achados dos estudos desenvolvidos no Brasil e em países em desenvolvimento^{10,11} (A).

O baixo nível socioeconômico também vem sendo associado a essa neoplasia; no entanto, isso pode indicar uma baixa qualidade das políticas públicas no controle do câncer na população de baixo nível socioeconômico¹² (A).

Outro ponto interessante que o estudo evidenciou é que, na cidade de Rio Branco, somente 32,4% das mulheres tenham sido tratadas e 13,6% receberam acompanhamento sem intervenção terapêutica (LSIL e atipias)⁹ (B). Estes dados podem indicar a fragilidade do sistema brasileiro para o controle do câncer uterino, pois, além de muitas não estarem recebendo tratamento, uma grande frequência recebe o diagnóstico citológico incorreto, fruto provavelmente de erros na coleta e leitura das lâminas citológicas⁹ (B).

Os estudos citados na região Norte demonstram que o fator socioeconômico e o baixo nível de acesso à Unidade de Saúde são bastante consideráveis para a progressão das lesões precursoras do câncer do colo uterino.

Região Nordeste

Na região Nordeste, a incidência estimada de câncer do colo do útero no ano de 2014 foi de 18,79 novos casos para cada 100 mil habitantes, totalizando 5.370 mulheres, sendo esse tipo de câncer o segundo mais ocorrido na região para o mesmo período¹ (A).

Quando comparada as demais regiões brasileiras, a região Nordeste apresenta a terceira maior incidência de câncer de colo do útero na população feminina¹ (A).

A seguir, explicitaremos os pontos que consideramos relevantes. O primeiro estudo do levantamento objetivou verificar a cobertura estimada do rastreamento em uma população com faixa etária entre 21 a 59 anos, da cidade de Vitória da Conquista, Bahia, no período compreendido entre janeiro 2002 a dezembro 2010, e avaliou também a distribuição percentual das lesões precursoras ano a ano, traçando o perfil diagnóstico do exame de Papanicolaou no município com uma média de 18.660 exames por ano, com um número total de 167.407 exames realizados¹³ (B).

Quando comparado a distribuição de frequência da realização do exame de Papanicolaou por faixa etária, verificou-se que mulheres entre 40 e 49 anos foram as que mais realizaram o exame. Constataram também baixas percentagens de lesões, evidenciando que LSIL foram mais diagnosticadas ao longo dos anos, com média de 1,2%, ao passo que HSIL apresentaram média de 0,30%¹³ (B).

A cobertura estimada corresponde ao percentual de serviços utilizados pela população alvo residente por ano¹³ (B). Vitória da Conquista teve a maior cobertura estimada (37%) no ano de 2002¹⁴ (B).

Costa et al.¹⁵ realizaram estudo transversal para investigar a presença de HSIL em mulheres com atipias de significado indeterminado (ASC) em 2007, no município de Maceió,

Alagoas. Dos 253 prontuários estudados, a prevalência de lesões intraepiteliais escamosas foi de 60 casos (23,7%), 14 com LSIL (26,7%) e 46 com HSIL ou carcinoma e (73,3%), esta taxa é elevada quando comparada a outras cidades brasileiras. Outro ponto explícito neste estudo foi que o aumento do risco de desenvolvimento de HSIL foi diretamente proporcional ao aumento da idade¹⁵ (B).

Oliveira et al.¹³ encontraram na cidade de Vitória da Conquista uma boa cobertura para o rastreamento do câncer do colo do útero, porém somente entre as mulheres de 40 a 49 anos. Ou seja, quando já saíram da adolescência, buscam com maior frequência as unidades de saúde para os exames preventivos, assim apresentando maior prevalência de casos anuais¹³ (B).

O índice de HSIL em Maceió foi maior que o de LSIL. Ambas as cidades pesquisadas demonstram uma boa cobertura para prevenção e tratamento do câncer do colo do útero; porém, o alto número de HSIL demonstra que as mulheres buscam as unidades de saúde somente quando estão em estágio avançado da doença, causando um aumento da idade dessas pacientes até a busca por tratamento.

Em estudo realizado em Pernambuco sobre a cobertura do teste de Papanicolaou em 258 mulheres na faixa etária de 18 a 69 anos, concluiu-se que, entre mulheres com faixa etária menor de 25 anos e maior de 60 anos, as proporções de realização do exame foram menores que 40%. Já entre as mulheres com 25 a 59 anos de idade, a cobertura dos exames nos três anos que antecederam a pesquisa foi de 82%, decrescendo para 67 e 65%, respectivamente¹⁶ (B).

Região Centro-Oeste

Para a região Centro-Oeste no ano de 2014, estimou-se que o câncer do colo do útero fique em segundo lugar entre os mais ocorridos em mulheres, com taxa bruta de 22,19/100 mil habitantes e totalizando 1.640 novos casos¹ (A).

Em estudo realizado no estado do Mato Grosso no ano de 2002 com tamanho amostral de 1.109 mulheres, 323 apresentavam um diagnóstico de alterações citológicas envolvendo LSIL, HSIL e carcinoma invasor e foram atendidas no serviço de referência do estado localizado na capital. Em sua maioria, as mulheres enquadravam-se em faixa etária abaixo dos 35 anos, pardas, casadas, residentes na capital, não tabagistas, tinham história obstétricas de 1 a 3 partos. A idade variou de 17 a 91 anos, com média de 38,15 anos. Observou-se que a incidência de carcinoma invasor foi maior na faixa etária de 35 a 50 anos (52% da amostra)¹⁷ (A).

Estes dados remetem a hipótese de que o início da infecção e das lesões precursoras vem ocorrendo precocemente em algumas regiões brasileiras. No modelo final, pôde-se concluir que a doença na fase invasiva está associada a faixa etária maior que 35 anos ($p < 0,001$) seguido da procedência ($p = 0,017$) e estado civil ($p = 0,016$). As mulheres com 50 anos ou mais e com 35 a 50 anos apresentam maior razão de chance (OR – *Odds Ratio*) de ter carcinoma invasor do que as mulheres com menos de 35 anos, cuja OR aumentou de 5,18 nas mulheres de 35 a 50 anos para 9,06 nas com 50 anos ou mais¹⁷ (A).

Na análise logística da região, a variável município de procedência mostrou estar associada à doença na fase invasiva, com maior OR para as que residem no interior do estado em relação às que vivem na capital. Esse resultado revela a dificuldade de acesso aos meios de tratamento e de manutenção do seguimento clínico das lesões precursoras vivenciadas pelas mulheres que moram no interior ou na zona rural, contribuindo para a evolução das lesões precursoras para carcinoma invasivo em mulheres com persistência do vírus HPV¹⁷ (A).

Em estudo realizado na cidade de Anápolis, Goiás, com 4.821 mulheres atendidas pela Unidade de Ações e Saúde de Mulheres e do Adolescente encontraram a prevalência de positividade para alterações citológicas em 100 casos; destes, 79% representavam diagnóstico de LSIL, 18% de HSIL, 3% de carcinoma invasivo. A faixa etária de maior frequência foi de 40 a 49 anos¹⁸ (B).

Alguns estudos revelam que LSIL é mais frequente entre adolescentes e mulheres jovens. Em estudo realizado por Silva et al.¹⁹, verificou-se um índice de 44% de LSIL na faixa etária de 15 a 25 anos, já Lacerda et al.¹⁸ observaram incidência de LSIL praticamente em todas faixas etárias, reforçando a importância do rastreamento do câncer do colo do útero em todas as mulheres sexualmente ativas, já que a detecção precoce destas alterações pode evitar a evolução de possíveis lesões malignas²⁰ (B).

Apesar dos estudos apresentarem uma variabilidade na faixa etária de 35 a 49 anos, a maior prevalência de atipias esteve em mulheres com mais de 40 anos. A partir do levantamento, constatou-se que a medida que a idade aumentou, houve o surgimento de casos de carcinoma invasor, confirmando a evolução da doença quando não detectada precocemente e tratada.

Diante do exposto, observa-se que a falta de cobertura e de iniciativa por alguns motivos relatados como moradores de zonas rurais ou longes dos centros de atendimentos

ou falta de conhecimento das pacientes está relacionada ao aumento das lesões e seus respectivos agravamentos.

Região Sudeste

O câncer do colo do útero na região Sudeste ocupa a quarta colocação entre os tipos de cânceres que acometem a população feminina, com cerca de 10,15 casos a cada 100 mil habitantes, totalizando 4.370 casos no ano de 2014¹ (A).

Quando comparada a todas as regiões do Brasil, a região Sudeste ocupa a quinta colocação em número de casos¹ (A). Em estudo realizado na cidade de Montes Claros, Norte de Minas Gerais, foram analisados todos os resultados de prevenção de câncer do colo do útero no período de 2006 a 2011 pela equipe da Estratégia Saúde da Família (ESF) I e II, com 1.628 exames apresentando 1 caso de ASC-US, 8 de LSIL e 6 de HSIL²¹ (B).

O resultado calculado para a prevalência de HSIL foi de 3,68/100 mil habitantes. A baixa incidência anual para HSIL e a ausência de exames com resultados demonstrando câncer evidente destoam do esperado com base na literatura nacional²¹. Como a razão entre HSIL e carcinoma invasivo no Brasil gira em torno de cinco vezes¹⁴, é de se esperar que a incidência esperada de HSIL seja algo em torno de 87,5/100 mil habitantes, o que deixaria os resultados achados em ambas as unidades de saúde ainda mais distantes do esperado para o cenário brasileiro²¹ (B).

Em estudo realizado no período de 2006 a 2010 com 52.168 pacientes submetidas ao teste de Papanicolaou pelo serviço do Sistema Único de Saúde (SUS) em Divinópolis, Minas Gerais, 625 (1,2%) pacientes apresentaram resultados anormais; 39,7%, LSIL; e 32%, ASC-US. A maioria dos resultados anormais ocorreu na faixa etária de 20 a 49 anos, onde se obteve 39,5% dos diagnósticos de ASC (células escamosas e glandulares), além de 55,2% pré-neoplásicos e 5,3% de lesões neoplásicas²² (B).

No período investigado, foi observado um acréscimo de mais de 100% resultados anormais em 2007 e 2008 comparado a 2006; Esta condição pode estar associada a conscientização da importância de realizar o exame preventivo com campanhas promovidas pelo Ministério da Saúde. Em adição, a média de idade das pacientes com resultado anormal vem diminuindo ao longo do tempo, sugerindo assim que as mulheres estejam começando a atividade sexual precocemente e também procurando serviços do sistema de saúde para realização do Papanicolaou²² (B).

Em ambos os estudos^{21,22}, os pesquisadores encontraram uma baixa prevalência de lesões comparada com o cenário

nacional; Positivamente, esta região apresenta melhor cobertura do sistema de saúde, logo, reduzindo a incidência do câncer de colo do útero. Do ponto de vista negativo, a baixa prevalência de lesões pode estar associada a resultados de exames falsos-negativos ou a baixa adesão ao sistema de saúde para fazer a prevenção. A maior taxa de prevalência de LSIL demonstra que o diagnóstico de lesão está sendo precocemente detectado, aumentando ainda mais as chances de tratamento.

Em estudo de corte transversal realizado no Centro de Referência e Treinamento para doenças sexualmente transmissíveis e AIDS na cidade de São Paulo no ano de 2008 e 2009, foram incluídas 631 mulheres, sendo que 64 foram diagnosticadas com HSIL (10,1%). Essas pacientes apresentaram mais de 40 anos de idade ($p < 0,001$) e menor Índice de Desenvolvimento Humano (88 *versus* 25%; $p < 0,001$) que as mulheres que não apresentavam HSIL. Mais da metade dessas mulheres iniciaram a atividade sexual com menos de 16 anos e tiveram mais de cinco parceiros durante a vida, 76% tinham diagnóstico de AIDS a mais de nove anos, 80% não realizaram teste de Papanicolaou no último ano. O último teste de Papanicolaou tinha resultado normal em 90%; 9% apresentaram LSIL e 2% HSIL²³ (B).

Baixa renda familiar, desemprego, falta de plano de saúde e baixo Índice de Desenvolvimento Humano pode estar associado ao decréscimo da acessibilidade para o serviço de saúde e a baixa aderência ao tratamento²⁴ (B).

Diferente dos demais artigos citados anteriormente, Pinto et al.²³ encontraram maior prevalência de HSIL por que o público alvo do estudo era um grupo de risco.

Em avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, com mulheres usuárias do SUS, de janeiro de 2001 a dezembro de 2007, a maior parte dos exames foi realizada no grupo etário mais jovem, até 39 anos, o que é compatível com o rastreamento oportunístico. Não houve modificação do percentual de exames realizados entre as mulheres com até 39 anos, porém, este percentual aumentou entre as de 40 a 59 anos e reduziu nas mulheres com 60 anos ou mais, sugerindo que há uma tendência em priorizar os grupos etários considerados de risco (25 a 59 anos)²⁵ (B).

A cobertura populacional observada foi maior no grupo etário de 25 a 39 anos, variando de 18,5 a 27%. Como mais de 50% dos controles foram com um ano de intervalo, a cobertura trienal está muito prejudicada pelo excesso de exames em mulheres consideradas protegidas de acordo com as normas do Ministério da Saúde²⁵ (B).

Região Sul

Na região Sul para o ano de 2014 estimou-se a incidência de 15,87 casos por 100 mil habitantes, sendo um total de 2320 novos pacientes. Nesta região o câncer de colo do útero é o quinto em incidência entre os demais cânceres que acometem as mulheres¹ (A).

Bufon et al.²⁶ realizaram uma avaliação de SIL em exames citológicos realizados em um Laboratório de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Os dados foram obtidos a partir de um levantamento do arquivo de Laudos Citológicos emitidos pelo Setor de Citopatologia do Laboratório Marques Pereira no ano de 2003²⁶ (B).

O maior índice de ASC-US foi encontrado na faixa etária entre 25 e 34 anos, LSIL/HPV entre 15 e 24 anos, HSIL na faixa etária entre 35 e 44 anos, e dos dois casos encontrados de carcinoma de células escamosas, um esteve entre 35 e 44 anos e o outro acima de 65 anos²⁶ (B). Nesse estudo, observou-se que foi baixo o número de pacientes com algum tipo de alterações citológicas, caracterizando a região com uma boa cobertura para o rastreamento do câncer do colo do útero.

Em um estudo realizado em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, com 867 mulheres, os pesquisadores constataram que 741 pacientes tinham realizado exames citopatológicos do colo do útero nos últimos três anos, 60 estavam com os procedimentos atrasados e 66 realizaram o teste pela primeira vez²⁷ (B). Comprova-se, então, a baixa incidência de lesão encontrada no estudo pelo fato de que a maioria das mulheres realizar o teste preventivo anualmente. Este dado demonstra uma aderência ao sistema de rastreio.

Em estudo de base populacional, foi calculada a cobertura e também fatores associados à realização do exame de detecção do câncer de colo do útero em mulheres adultas (20 a 59 anos de idade), residentes na zona urbana de Florianópolis, capital do Estado de Santa Catarina no ano de 2009²⁸ (B). Os resultados demonstraram que 93% das mulheres entre 20 e 59 anos de idade realizaram pelo menos um teste de Papanicolaou na vida, e a cobertura deste exame nos últimos três anos foi de 86%. Dessa forma, foi alcançada a meta estabelecida pelo Programa Nacional de Prevenção do Câncer Cervical, que propõe cobertura de 80% da população feminina com um teste a cada três anos¹ (A).

Os dados relevantes encontrados nos estudos regionais estão compilados na Tabela 1.

Tabela 1 - Levantamento dos estudos que apontam a distribuição das lesões precursoras e câncer de colo do útero por regiões brasileiras

Região	Autores	Nº de casos	LSIL	HSIL	ASC	CA
Norte	Noronha et al. ⁷	1.021	3,40%	1,00%	6,60%	0,10%
Norte	Prado et al. ⁹	846	18,20%	13,20%	66,50%	2,00%
Nordeste	Oliveira et al. ¹³	167.407	1,20%	0,30%	–	–
Nordeste	Costa et al. ¹⁵	253	23,70%	73,30%	–	–
Centro-Oeste	Lacerda et al. ¹⁸	100	79,00%	18,00%	–	3,00%
Sudeste	Farnese et al. ²¹	1.628	8,00%	6,00%	1,00%	–
Sudeste	Rocha et al. ²²	625	39,70%	–	32,00%	–
Sudeste	Pinto et al. ²³	631	–	10,10%	–	–
Sul	Buffon et al. ²⁶	10.769	1,44%	0,29%	1,04%	0,02%

LSIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; HSIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau; ASC: Células escamosas atípicas; CA: Carcinoma invasor,

Discussão

O programa Nacional de controle do câncer do colo do útero (Viva Mulher) recomenda que o exame deva ser dirigido nos serviços de saúde às mulheres de 20 a 64 anos; e que, após dois exames normais seguidos, o exame poderá ser feito a cada três anos²⁹ (A).

São associados com a realização do exame de Papanicolaou no Brasil os fatores socioeconômicos das mulheres: renda, escolaridade, seguro saúde, moradia em zona rural ou urbana³⁰ (A).

Destacam-se também fatores relacionados à exposição ao programa, como ter serviço de saúde regular ou profissional médico de referência, bem como estilo de vida e percepção de estado de saúde, observando-se, no entanto, diferenças na importância relativa dos fatores e tipo e intensidade das associações observadas³¹ (A).

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma cobertura de 80% do exame entre mulheres de 35 a 59 anos seria suficiente para causar impacto nos indicadores de mortalidade, que pode ser observado após quatro anos de implementação das ações de detecção precoce³⁰ (A).

Tendo em vista esses fatores, foi realizado um levantamento utilizando a Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil, juntamente com dados sobre a cobertura pelo teste de Papanicolaou contidos no DATASUS do mês de agosto de 2013 a julho de 2014 para realizarmos uma observação quanto à diferença das coberturas nas regiões do Brasil.

Foram utilizados 75% da população feminina informada pela Estimativa 2014 do total das mulheres de cada estado, já que 25% não estão na idade preconizada pelo Ministério da Saúde, que é de 25 a 64 anos.

Com base nos registros publicados pelo DATASUS, a cobertura por região foi de aproximadamente 8,5% no Sudeste, sendo a melhor cobertura entre as regiões do Brasil, uma vez que o Nordeste teve 7,5%; Sul, 6,8%; Centro-Oeste, 6,4%; e Norte, 5,9%, sendo essa a pior cobertura entre as regiões brasileiras (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição da cobertura do programa de rastreamento do câncer de colo do útero nas regiões brasileiras

Região	Número de mulheres	Número de exames	% de cobertura
Centro-Oeste	5.571.940	356.241	6,4
Nordeste	21.402.985	1.610.482	7,5
Norte	6.053.217	359.873	5,9
Sudeste	32.378.705	2.767.537	8,5
Sul	10.952.607	745.796	6,8

Dados populacionais foram obtidos a partir da Estimativa/2014 Incidência de Câncer no Brasil; Dados do número de exames realizados pelo SUS foram obtidos no DATASUS (www2.datasus.gov.br). Público alvo do programa de rastreamento: Mulheres entre 25 à 64 anos⁹.

Conclusão

Podemos perceber, com estes resultados, a variabilidade da cobertura por região do Brasil, demonstrando que, dentro do País, há uma desigualdade quanto ao programa do SUS, podendo também estar associados a fatores socioeconômicos, como apontado por Novaes et al.²⁶ (B).

Percebe-se também a diferença entre alguns resultados de coberturas existentes de regiões diferentes da literatura disponível. Diante do exposto, concluímos que a deficiência no sistema de rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil é um problema que atinge todas as regiões. Logo, faz-se necessária a intensificação do programa de rastreamento para atingir o maior contingente de mulheres. Caso elas sejam tratadas precocemente e se houver uma boa adesão ao tratamento, pode-se obter um aumento no êxito em relação à redução dos casos de câncer de colo do útero.

Leituras suplementares

- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância [Internet]. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2014. [cited 2014 jan 28]. Available from: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
- Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the latin america and Caribbean region. *Vaccine*. 2008;26(11):L1-15.
- Martins L, Thuler S, Valente G. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(8):485-92.
- Etlinger DLR. Exame de Papanicolaou: A qualidade começa no atendimento à paciente. *Laes/Haes*. 2009;178(30):112-120.
- Noronha VL, Cruz EM, Pinho CN, Mello WA, Villa LL, Russomano FB. Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres submetidas a rastreamento para câncer de cérvix uterina, Belém – Pará, Brasil. *DST J Bras Doenças Sex Transm*. 2011;23(1):5-11.
- Gerber S, Grandi P, Petignat P, Mihaescu A, Delaloye JF. A Colposcopic evaluation after a repeated Papanicolaou smear demonstrating Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) smear. *Int J Gynecol Obstet*. 2001;75:251-255.
- Prado PR, Koifman RJ, Santana ALM, Silva IF. Caracterização do Perfil das Mulheres com Resultado Citológico ASCUS/AGC, LSIL e HSIL segundo Fatores Sociodemográficos, Epidemiológicos e Reprodutivos em Rio Branco - AC, Brasil. *Rev Bras Cancerol*. 2012;58(3):471-9.
- Mendonça VC, Lorenzato FRB, Mendonça JG, Menezes TC, Guimarães MJB. Mortalidade por câncer de colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(5):248-55.
- Roteli-Martins CMR, Longatto Filho A, Hammes LS, Derchain S, FM Naud P, Matos JC, et al. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(11):580-7.
- Pinho AA, França Jr I, Schraiber LB, D'Oliveira AF. Cobertura e motivos para a realização ou não do teste de Papanicolaou no Município de São Paulo. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(Suppl 2):S303-13.
- Oliveira M, Almeida R. Prevalência de Papanicolaou no Município de Vitória da Conquista, Bahia, no período de 2002 a 2010. *C&D-Revista Eletrônica da Fainor, Vitória da Conquista*. 2013;6(2):112-126.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância [Internet]. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2012 [cited 2014 jan 15]. Available from: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/control_cancer>
- Costa RF, Barros SMO. Prevalência de lesões intraepiteliais em atipias de significado indeterminado em um serviço público de referência para neoplasias cervicais no Município de Maceió, Alagoas no ano de 2007. *Acta Paul Enferm*. 2011;24(3):400-6.
- Albuquerque KM, Frias PG, Andrade CL, Aquino EM, Menezes G, Szwarcwald CL. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(2):301-9.
- Nakagawa JT, Espinosa MM, Barbieri M, Schirmer J. Fatores Associados ao Câncer Invasivo do Colo do Útero no Estado de Mato Grosso. *Cienc Cuid Saúde*. 2010;9(4):799-805.
- Fonseca KCLE, Silveira LVPC, Pacheco JBP. Prevalência das Neoplasias Intra-Epiteliais Cervicais em Mulheres Atendidas pela Unidade de Ação e Saúde da Mulher e do Adolescente da Cidade de Anápolis, Go. *Anuário da Produção de Iniciação Científica Discente*. 2011;13(17):151-163.
- Silva A, Sisenando HAAACN, Sisenando SSTLCN, Ramos ESN. Papilomavírus humano (HPV) e sua associação com lesões cervicais em mulheres atendidas nas unidades de saúde do Município de Serra Caiada, RN. *NewsLab*. 2009;94:112-20.
- Oliveira MM, Pinto IC. Percepção das usuárias sobre as ações de prevenção do câncer de colo do útero na Estratégia Saúde da Família em uma distrital de saúde do município de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2007;7(1):31-8.
- Farnese JM, Hoffmann EJ. Avaliação do Rastreamento Para Câncer de Colo Uterino em Duas Equipes de Estratégia Saúde da Família em Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. *Rev Baiana Saúde Pública*. 2013;37(1):34-44.

22. Rocha VR, Schuffner RO, Soares II, Tibúrcio JD, Ribeiro RI, Lopes DO, et al. Cervical Uterine Lesions: Epidemiological and Molecular Investigation in Midwestern Minas Gerais, Brazil. *J Med Virol.* 2013;85(5):860-5.
23. Pinto VM, Golub JE, Tancredi MV, Alencar RS, Miranda AE. Cervical Cytology and Histopathologic Abnormalities in Women Living AIDS in São Paulo, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(Suppl 3):S212-6.
24. Palacio H, Li X, Wilson TE, Sacks H, Cohen MH, Richardson J, et al. Women's Interagency HIV Study (WIHS). Healthcare use by varied highly active antiretroviral therapy (HAART) strata: HAART use, discontinuation, and naivety. *AIDS.* 2004;18(4):621-30.
25. Vale DBAP, Morais SS, Pimenta AL, Zeferino LC. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2010;26(2):383-90.
26. Buffon A, Civa M, Matos, VF. Avaliação de lesões intra-epiteliais escamosas e microbiologia em exames citológicas realizados em um laboratório de Porto Alegre, RS. *Revista Bras Anál Clín.* 2006;38(2):83-6.
27. Muller DK, Dias-da-Costa JS, Luz AMH, Olinto MTA. Cobertura do exame citopatológico do colo do útero na cidade de São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2008;24(11):2511-20.
28. Gasperin SI, Boing AF, Kupek E. Cobertura e fatores associados à realização do exame de detecção do câncer de colo de útero em área urbana no Sul do Brasil, estudo de base populacional. *Cad Saúde Pública.* 2011;27(7):1312-22.
29. Brasil Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 104 p.
30. Novaes HMD, Braga PE, Schout D. Fatores associados à realização de exames preventivos para câncer nas mulheres brasileiras, PNAD 2003. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2006;11(4):1023-35.
31. Lairson DR, Chan W, Newmark GR. Determinants of the demand for breast cancer screening among women veterans in the United States. *Soc Sci Med.* 2005;61(7):1608-17.
32. World Health Organization (WHO). Manual on the prevention and control of common cancers. Geneva: WHO; 2014.
33. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de saúde. Exame Citopatológico Cérvico-Vaginal e Microflora. Exame segundo Reg.residência. [cited 2014 MAY 10]. Available from: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siscolo/ver4/DEF/Brasil/BRCOLO4.def>>

AGENDA

2015

MAIO

13 a 16 de maio de 2015

VIII Congresso Mineiro de Ginecologia e Obstetrícia
XXXIX Encontro Mineiro de Ginecologistas e Obstetras
II Congresso Brasileiro de Ginecologia Oncológica
Jornada Latino-Americana de Ginecologia Oncológica
Local: Minascentro – Belo Horizonte
Informações: CONSULT Eventos – (31) 3291-9899
www.cmgo.com.br

15 a 17 de maio de 2015

XXII Jornada Piauiense de Ginecologia e Obstetrícia
Local: Blue Tree Hotel – Teresina (PI)
Informações: (86) 3223-6252
E-mail: sopigo.pi@hotmail.com

27 a 29 de maio de 2015

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

28 a 30 de maio de 2015

41º Congresso Pernambucano de Ginecologia e Obstetrícia
Local: Mar Hotel Recife – Recife-PE
Informações: (81) 3097-2011 ou (81) 9289-9719
E-mail: secretaria@sogope.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
E-mail: 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)

AGOSTO

27 a 29 de agosto de 2015

XX Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia
Local: Transamérica Expo Center
Informações: (11)3894-7100
Realização: SOGESP

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/>

12 a 15 de novembro de 2015



56° Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

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

Realização: SGOB

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

