

Dezembro
2014



*Revista Brasileira de
Ginecologia e Obstetrícia*

RBGGO

volume 36
n° 12

RBGO

Publicação mensal
ISSN 0100-7203

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Órgão Oficial de Divulgação Científica da Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Rev Bras Ginecol Obstet v. 36, n. 12, p. 531-583, dezembro 2014



Publicação indexada na Base de
Dados LILACS e SciELO. Disponível
eletronicamente no SciELO www.scielo.br/rbgo nas versões
português e inglês



Indexada na Base de
Dados Medline

SCOPUS

Acesso eletrônico através da Scopus:
www.scopus.com/scopus/home.url

Editor Científico

Jurandyr Moreira de Andrade (Ribeirão Preto/SP)

Editores Associados

Eliana Martorano Amaral (Campinas/SP)
Geraldo Duarte (Ribeirão Preto/SP)
João Luiz Pinto e Silva (Campinas/SP)
José Maria Soares Junior (São Paulo/SP)

Marilza Vieira Cunha Rudge (Botucatu/SP)
Rosiane Mattar (São Paulo/SP)
Rossana Pulcinelli Vieira Francisco (São Paulo/SP)
Sophie Françoise Mauricette Derchain (Campinas/SP)

Editor Executivo

Daniel Guimarães Tiezzi (Ribeirão Preto/SP)

Conselho Editorial

Antonio Alberto Nogueira (Ribeirão Preto/SP)
Antonio Jorge Salomão (São Paulo/SP)
Carlos Augusto Alencar Jr. (Fortaleza/CE)
Eddie Fernando Candido Murta (Uberaba/MG)
Edmund Chada Baracat (São Paulo/SP)
Francisco Mauad Filho (Ribeirão Preto/SP)
Geraldo Duarte (Ribeirão Preto/SP)
Gutemberg Leão de Almeida Filho (Rio de Janeiro/RJ)
Haroldo Capurro Alzola (Montevideo, Uruguay)
Iracema de Mattos Paranhos Calderon (Botucatu/SP)
Ivo Behle (Porto Alegre/RS)
Jesus de Paula Carvalho (São Paulo/SP)
Jon Oyvind Odland (Tromsø, Norway)
José Carlos Peraçoli (Botucatu/SP)
José Geraldo Lopes Ramos (Porto Alegre/RS)
José Guilherme Cecatti (Campinas/SP)
José Meirelles Filho (Cuiabá/MT)
Joseph A. Spinnato, II (Cincinnati, Ohio)
Krikor Boyacıyan (São Paulo/SP)
Luiz Carlos Zeferino (Campinas/SP)
Luiz Gerk de Azevedo Quadros (São Paulo/SP)
Luiz Henrique Gebrim (São Paulo/SP)

Manoel J. B. Castello Girão (São Paulo/SP)
Manuel de Jesus Simões (São Paulo/SP)
Marair Gracio Ferreira Sartori (São Paulo/SP)
Marcelo Zugaib (São Paulo/SP)
Marcos Felipe Silva de Sá (Ribeirão Preto/SP)
Maria de Lourdes Brizot (São Paulo/SP)
Marilza Vieira Cunha Rudge (Botucatu/SP)
Melania Maria Ramos de Amorim (Campina Grande/PB)
Nilma Antas Neves (Salvador/BA)
Paulo Traiman (Botucatu/SP)
Ricardo Mello Marinho (Belo Horizonte/MG)
Roseli Mieko Yamamoto Nomura (Santo André/SP)
Ruffo de Freitas Júnior (Goiânia/GO)
Rui Alberto Ferriani (Ribeirão Preto/SP)
Sebastião Freitas de Medeiros (Cuiabá/MT)
Selmo Geber (Belo Horizonte/MG)
Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa (Porto Alegre/RS)
Sérgio Mancini Nicolau (São Paulo/SP)
Técia Maria de Oliveira Maranhão (Natal/RN)
Victor Hugo de Melo (Belo Horizonte/MG)
Wagner José Gonçalves (São Paulo/SP)
Wellington de Paula Martins (Ribeirão Preto/SP)

SECRETÁRIA EXECUTIVA

Rosane Aparecida Cunha Casula

REVISORA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Maria Cristina Manduca Ferreira

RBGO

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Órgão Oficial de Divulgação Científica da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

RBGO – EDITORIA

Av. Bandeirantes, 3900 – 8º andar – Campus Universitário
14049-900 – Ribeirão Preto/SP
Fone (16) 3602-2803 – FAX (16) 3633-0946

Expediente

REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, ISSN 0100-7203, é uma publicação mensal da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é de inteira responsabilidade de seus autores. É permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia



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 Profissional

Hélcio Bertolozzi Soares (PR)

Vice-presidente da região Norte

Júlio Eduardo Gomes Pereira (AC)

Vice-presidente da região Nordeste

Olimpio Barbosa 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 Nakagava (DF)

Presidência e Secretaria Executiva

Avenida das Américas, 8445 – sala 711
Barra da Tijuca – Rio de Janeiro – RJ – CEP: 22793-081
Tel.: (21) 2487-6336 – Fax: (21) 2429-5133
www.febrasgo.org.br
presidencia@febrasgo.org.br
publicacoes@febrasgo.org.br

RBGO é uma revista mensal com entrega automática para os sócios da **FEBRASGO**. Remessa com devolução garantida em caso de erro postal.

Assinaturas para pessoas jurídicas pelo fax (21) 2429-5133

TIRAGEM: 700 exemplares

Os pedidos de separatas devem ser feitos pelo telefone: 0800 77 23023. As separatas reproduzirão fielmente o texto publicado, não podendo ser feitos acréscimos ou exclusões no mesmo.

Produção Editorial



ZEPPELINI EDITORIAL/INSTITUTO FILANTROPIA

Rua Bela Cintra, 178

Cerqueira César – São Paulo – SP – 01415-000

PABX: (11) 2978-6686

www.zepelini.com.br

zepelini@zepelini.com.br

RBGO

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Órgão Oficial de Divulgação Científica da Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Rev Bras Ginecol Obstet v. 36, n. 12, p. 531-583, dezembro 2014

Sumário

Editorial

531 Exercício físico e gestação

Physical exercise during pregnancy

FERNANDA GARANHANI SURITA

SIMONY LIRA DO NASCIMENTO

JOÃO LUIZ PINTO E SILVA

Artigos Originais

535 Análise espacial da prevalência de toxoplasmose em gestantes de Aracaju, Sergipe, Brasil

Spatial distribution of anti-toxoplasma antibodies in pregnant women from Aracaju, Sergipe, Brazil

ANA DORCAS DE MELO INAGAKI

NADYEGE PEREIRA CARDOSO

RENATA JULIE PORTO LEITE LOPES

JOSÉ ANTÔNIO BARRETO ALVES

JOSÉ ROBERTO FREIRE MESQUITA

KARINA CONCEIÇÃO GOMES MACHADO DE ARAÚJO

SATIE KATAGIRI

541 Uso de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez: avaliação da segurança dos medicamentos e uso de ácido fólico e sulfato ferroso

Medication use during the first trimester of pregnancy: drug safety and adoption of folic acid and ferrous sulphat

TÂNIA LUNARDI-MAIA

FABIANA SCHUELTER-TREVISOL

DAYANI GALATO

548 Tendência temporal da via de parto de acordo com a fonte de financiamento

Time trend of the rates of cesarean and vaginal delivery according to the source of financing

GISELE FERRERA PARIS

LORENN VACCENTINE COUTINHO MONTESCHIO

ROSANA ROSSETO DE OLIVEIRA

MARIA DO ROSÁRIO DIAS DE OLIVEIRA LATORRE

SANDRA MARISA PELLOSO

THAIS AIDAR DE FREITAS MATHIAS

555 Uso de drogas ilícitas por gestantes infectadas pelo HIV

Illicit drug use by pregnant women infected with HIV

VICTOR HUGO MELO

ANA PAULA MACHADO BOTELHO

MARCELLE MARIE MARTINS MAIA

MÁRIO DIAS CORREA JÚNIOR

JORGE ANDRADE PINTO

562 Maternal age and adverse perinatal outcomes in a birth cohort (BRISA) from a Northeastern Brazilian city

EDUARDO DURANS FIGUERÊDO

FERNANDO LAMY FILHO

ZENI CARVALHO LAMY

ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA

Idade materna e desfechos perinatais adversos em uma coorte de nascimentos (BRISA) de uma cidade do Nordeste brasileiro

569 Presença de sintomas no momento do diagnóstico da recorrência do câncer do colo do útero está relacionada com pior prognóstico?

MARCELO SIMONSEN

TANGRYANE PEREIRA

RODRIGO JOSÉ WEBBER

AUDREY TIEKO TSUNODA

RICARDO DOS REIS

JOSÉ HUMBERTO GUERREIRO FREGNANI

Recurrent cervical cancer: symptoms at diagnosis are related to a worse prognosis?

575 Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A

KATIA PITON SERRA

SUSANA RAMALHO

RENATO TORRESAN

JOSE VASSALLO

LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN

GÉISILENE RUSSANO DE PAIVA SILVA

SOPHIE DERCHAIN

The new classification of breast cancers: finding the luminal A

Nominata

581 Nominata

Referees

Agenda

583 Agenda

Instruções aos Autores

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Rev Bras Ginecol Obstet., ISSN 0100 7203), publicação mensal de divulgação científica da Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), é dirigida a obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais sobre temas relevantes no campo da Ginecologia, Obstetrícia e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais. A revista aceita e publica trabalhos em português, inglês e espanhol.

O material enviado para análise não pode ter sido submetido simultaneamente à publicação em outras revistas nem publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, são avaliadas originalidade, relevância do tema e qualidade da metodologia utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. O material publicado passa a ser propriedade da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e da Febrasgo, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência dessas entidades.

Os manuscritos submetidos à revista são analisados por pareceristas e o sigilo sobre a autoria e a identidade dos revisores é garantido durante todo o processo de edição. Os pareceres dos revisores e as instruções do editor serão enviados para os autores para que eles tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas. Os autores devem reenviar o texto com as modificações solicitadas assim que possível, devendo justificar, na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento de alguma sugestão para modificação. Não havendo retorno do trabalho após três meses, presume-se que os autores não têm mais interesse na publicação. Os autores podem solicitar em qualquer ponto do processo de análise e edição do texto a sustação do processo e a retirada do trabalho. Os conceitos e as declarações contidos nos artigos são de responsabilidade dos autores.

A revista publica contribuições nas seguintes categorias:

1. Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original têm prioridade para publicação.
2. Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Os autores deverão indicar na carta de encaminhamento os aspectos novos ou inesperados em relação aos casos já publicados. O texto das seções Introdução e Discussão deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada. O número de referências pode ser igual ao dos trabalhos completos.
3. Técnicas e Equipamentos, para apresentação de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos. Valem para essa categoria todas as normas aplicadas para trabalhos completos.
4. Artigos de Revisão, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura, meta-análises ou revisões sistemáticas. A seleção dos temas e o convite aos autores têm como base planejamento estabelecido pela editoria. Contribuições espontâneas podem ser aceitas. Nesse caso, devem ser enviados inicialmente um resumo ou roteiro do texto, a lista de autores e as respectivas publicações sobre o tema. Se houver interesse da revista,

será enviado convite para apresentação do texto definitivo. Todos os autores devem ter publicações em periódicos regulares, indexados sobre o tema da revisão. O número de autores é limitado a quatro, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto, que deve ter como base referências recentes, inclusive do ano em curso. Tratando-se de tema ainda sujeito a controvérsias, a revisão deve discutir as tendências e as linhas de investigação em curso. Apresentar, além do texto da revisão, resumo, abstract e conclusões. Ver a seção "Preparo do manuscrito" para informações quanto ao texto principal, página de rosto, resumo e abstract;

5. Comentários Editoriais, solicitados pelo editor;
6. Resumos de Teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data de envio do resumo. Devem conter, aproximadamente, 300 palavras e, para serem aceitos, devem seguir as normas da revista quanto à estruturação, à forma e ao conteúdo. Incluir título em português e inglês e, no mínimo, três palavras ou expressões-chave. Não há revisão do texto dos Resumos de Teses. No arquivo enviado, informar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do serviço ou departamento onde a tese foi desenvolvida e apresentada. Lembramos que a publicação do resumo não impede a posterior publicação do trabalho completo em qualquer periódico.
7. Cartas dos Leitores para o Editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes ao leitor. As cartas podem ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.

Informações gerais

1. A revista não aceita material editorial com objetivos comerciais.
2. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre essas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou dos equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, as consultorias etc.
3. No texto, deve ser mencionada a submissão e a aprovação do estudo por um Comitê de Ética em Pesquisa reconhecido pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).
4. Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração, na seção Métodos, de que os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado. Os autores

devem informar, também, que a pesquisa foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque revisada em 2008.

5. No caso de trabalhos envolvendo experimentação animal, os autores devem indicar na seção Métodos que foram seguidas as normas contidas no CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) Ethical Code for Animal Experimentation (WHO Chronicle 1985; 39(2):51-6) e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA (www.cobea.org.br).
6. Todos os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e clínicos (clinical trials) submetidos à publicação devem ter o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa é uma orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm) e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine, disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.
7. O número de autores de trabalhos completos e relatos de casos é limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) devem ter os responsáveis especificados. Trabalhos e estudos multicêntricos podem ter número de autores compatível com o número de centros (cada situação será avaliada pela editoria e pelos revisores). Os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados devem ser especificados. Todos os autores devem ter conhecimento do texto enviado para a revista.
8. O conceito de coautoria é baseado na contribuição de cada um, para a concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados ou que tenham fornecido apenas suporte material não é justificável.
9. Os autores serão informados, por correspondência eletrônica, do recebimento dos trabalhos. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Instruções aos Autores e se enquadram na política editorial da revista serão enviados para análise por revisores indicados pelo editor. Os originais em desacordo com os objetivos da revista ou com essas instruções são devolvidos aos autores para as adaptações necessárias antes da avaliação pelo Conselho Editorial ou recusados sem análise por revisores.
10. Junto dos arquivos originais, deve ser enviada uma carta de encaminhamento, na qual deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de copyright para a revista.
11. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado ou aproximadamente 30.000 caracteres. Limitar o número de tabelas e figuras ao necessário para apresentação dos resultados que são discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso, não ultrapassar 15 páginas de texto ou 18.000 caracteres (ver “Preparo do manuscrito”, “Resultados”).
12. O trabalho deve ser enviado pelo sistema de submissão online no portal SciELO. O endereço eletrônico de todos os autores deve ser fornecido. Desta forma, os coautores receberão informação sobre a submissão do

trabalho e, assim, não será necessária a assinatura de todos na carta de encaminhamento. O endereço eletrônico para correspondência com a revista é rbgo@fmrp.usp.br. O arquivo correspondente ao trabalho deve ser único e deve conter texto, referências, tabelas e figuras.

Preparo dos manuscritos

As normas que seguem foram baseadas no formato proposto pelo ICMJE e publicado no artigo “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”, atualizado em Outubro de 2008 e disponível no endereço eletrônico: <http://www.icmje.org/>.

Apresentação do texto

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às referências bibliográficas, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar ou usar negrito. Numerar todas as páginas, iniciando pela de rosto.
2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (DPP em vez de D.P.P.). Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez que mencionadas no texto. Iniciar cada seção em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou expressões-chave; abstract e keywords; texto; agradecimentos; referências; tabelas individuais e legendas das figuras.

Página de rosto

Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; endereços eletrônicos válidos de todos os autores (opcional, em substituição à carta de encaminhamento); nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido; afiliação institucional dos autores; informações sobre auxílios recebidos sob forma de bolsas de estudos, financiamento, fornecimento de drogas, reagentes ou equipamentos. Obrigatoriamente deve ser fornecido o endereço da instituição onde o trabalho foi desenvolvido, o qual é publicado na página inicial do trabalho. Devem ser indicados nome, endereço, telefone/fax e e-mail do autor para o qual a correspondência deve ser enviada. Essas informações pessoais são empregadas apenas para correspondência com a revista e somente são publicadas se houver pedido do(s) autor(es).

Resumo

O resumo do trabalho deve aparecer na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado, que deve ser dividido em seções identificadas: objetivo, métodos, resultados e conclusões. Deve ter aproximadamente 300 palavras. O resumo deve conter as informações relevantes, permitindo que o leitor tenha uma ideia geral do trabalho. Deve incluir descrição resumida de todos os métodos empregados e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, e não apenas indicação de significância estatística. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no resumo.

Abaixo do texto do resumo indicar o número de registro e/ou identificação para os ensaios controlados aleatórios e ensaios clínicos (ver item 5 das “Informações Gerais”).

Na mesma página do resumo, citar pelo menos três palavras ou expressões-chave que serão empregadas para compor o índice anual da revista. Devem ser baseadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) publicado pela Bireme, que é uma tradução do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine e está disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

O abstract deve ser versão fiel do texto do resumo estruturado (purpose, methods, results e conclusions). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras ou expressões-chave (keywords). O resumo e o abstract dos Relatos de Casos e dos Artigos de Revisão e de Atualização não devem ser estruturados e são limitados a 150 palavras.

Introdução

Repetir, na primeira página da introdução, o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Expor claramente os objetivos do trabalho.

Métodos

Iniciar essa seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou Grupo Experimental, inclusive dos Controles. Identificar os equipamentos e reagentes empregados (fabricante, cidade e país). Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada, indicar as referências, além da descrição resumida do método. Descrever também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado.

Os trabalhos que apresentam como objetivo a avaliação da eficácia ou a tolerabilidade de tratamentos ou drogas devem, necessariamente, incluir Grupo Controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos desse tipo, consultar ICH Harmonized Tripartite Guideline - Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html). Ver também itens 4 e 5 das "Informações Gerais".

Resultados

Apresentar os resultados em sequência lógica, no texto, nas tabelas e nas figuras. Expor os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que são discutidos. Não repetir no texto dessa seção todos os dados das tabelas e figuras, mas descrever e enfatizar os mais importantes, sem interpretação dos mesmos (ver também "Tabelas"). Nos Relatos de Casos, as seções "Métodos" e "Resultados" são substituídas pela "Descrição do caso", mantendo-se as demais.

Discussão

Devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionados nas seções "Introdução" e "Resultados". Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Comparar e relacionar suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças. Explicar as implicações dos achados, suas limitações e fazer as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a

discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. As informações sobre os casos já publicados podem ser tabuladas e exibidas nessa seção para comparações.

Agradecimentos

Dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica coautoria, ou para aquelas que tenham provido apoio material.

Referências

Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numerar as referências bibliográficas por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evitar número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Não empregar referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: "aceito e aguardando publicação" ou "in press", indicando-se periódico, volume e ano. Trabalhos aceitos por periódicos que estejam disponíveis online, mas sem indicação de fascículos e páginas, devem ser citados como "ahead of print".

Outras publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões).

O número de referências bibliográficas deve ser aproximadamente 35. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas.

Para todas as referências, citar os autores até o sexto. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

- Formato impresso*
- Artigos em revistas
 - Ceccarelli F, Barberi S, Pontesilli A, Zancla S, Ranieri E. Ovarian carcinoma presenting with axillary lymph node metastasis: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(2):237-9.
 - Jiang Y, Brassard P, Severini A, Goleski V, Santos M, Leamon A, et al. Type-specific prevalence of Human Papillomavirus infection among women in the Northwest Territories, Canada. *J Infect Public Health.* 2011;4(5-6):219-27.
 - Artigos com título em inglês e texto em português ou outra língua Utilizar o título em inglês, entre colchetes e no final da referência, indicar a língua na qual o artigo foi publicado.
 - Prado DS, Santos DL. [Contraception in users of the public and private sectors of health]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(7):143-9. Portuguese.
 - Taketani Y, Mizuno M. [Application of anti-progesterone agents for contraception]. *Rinsho Fujinka Sanka.* 1988;42(11):997-1000. Japanese.
 - Livro
 - Baggish MS, Karram MM. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006.

- Capítulos de livro
 - Picciano MF. Pregnancy and lactation. In: Ziegler EE, Filer IJ, editors. Present knowledge in nutrition. Washington (DC): ILSI Press; 1996. p. 384-95.

Formato eletrônico

Apenas para informações estatísticas oficiais e citação de referências de periódicos não impressos. Para estatísticas oficiais, indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico, o nome do arquivo ou entrada. Incluir o número de tela, data e hora do acesso. Termos como "serial", "periódico", "homepage" e "monography", por exemplo, não são mais utilizados. Todos os documentos devem ser indicados apenas como [Internet]. Para documentos eletrônicos com o identificador DOI (Digital Object Identifier), este deve ser mencionado no final da referência, além das informações que seguem:

- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Mortalidade e nascidos vivos: nascidos vivos desde 1994. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008. [citado 2007 Fev 7]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>
- Monografia na Internet ou livro eletrônico
 - Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Tabelas

Apresentar as tabelas em páginas separadas, com espaço duplo e preferencialmente fonte Arial 8. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas devem ter título e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deve conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas e, para nova linha, a tecla enter. No rodapé da tabela, deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações)

As figuras devem ser apresentadas em páginas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras devem ter qualidade gráfica adequada e apresentar título e legenda. Para evitar problemas que comprometam o padrão da revista, o processo de digitalização de imagens (scan) deve obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas, usar 300 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos (preto e branco), usar 300 dpi/RGB ou grayscale. Em todos os casos, os arquivos devem ter extensão .tif e/ou .jpg. Também são aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .eps, .psd para ilustrações em curva (gráficos, desenhos e esquemas). São aceitas, no máximo, cinco figuras. Se as figuras já tiverem sido publicadas, devem vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

Legendas

Digitar as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações). Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura, e na ordem em que foram citadas no trabalho.

Abreviaturas e siglas

Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e as siglas não devem ser usadas no título dos artigos e nem no resumo.

Empregar o seguinte endereço para correspondências não previstas nas instruções:

Jurandyr Moreira de Andrade
Editor
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – Editoria – Avenida Bandeirantes, 3.900, 8º andar – Campus Universitário – CEP 14049-900 – Ribeirão Preto (SP) – Fone: (16) 3602-2803 – Fax: (16) 3633-0946 – E-mail: rbgo@fmrp.usp.br

Itens para a conferência para a submissão do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, conferir se as Instruções aos Autores foram seguidas e verificar o atendimento dos itens listados a seguir:

1. carta de encaminhamento assinada por todos os autores (escaneada e anexada como documento suplementar ou enviada pelo correio) ou informação dos endereços eletrônicos válidos de todos os autores na página de rosto;
2. citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa, assinatura do termo de consentimento livre e informado (na seção "Métodos") e informação sobre o atendimento das exigências para pesquisa em animais;
3. número ou código do registro do estudo, se necessário, na página de rosto (item 5 das "Informações Gerais");
4. conflito de interesses: informar se há ou não. Se houver, explicar sem omissão de informações relevantes;
5. página de rosto com todas as informações solicitadas;
6. resumo e abstract estruturados e compatíveis com o texto do trabalho;
7. três ou mais palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas keywords baseadas no Decs;
8. verificar se todas as tabelas e figuras estão corretamente citadas no texto e numeradas, e se as legendas permitem o entendimento das mesmas;
9. referências bibliográficas: numeradas na ordem de aparecimento e corretamente digitadas. Verificar se todos os trabalhos citados estão na lista de referências e se todos os listados estão citados no texto.

Exercício físico e gestação

Physical exercise during pregnancy

Editorial

Buscando melhor qualidade de vida, diminuição do estresse e prevenção de comorbidades, as práticas saudáveis na gestação estão em evidência com objetivos que incluem exercícios físicos de uma forma geral, avaliação e orientação nutricional e programas de preparo para o parto.

A gravidez é o período ideal para a intervenção dos profissionais da saúde porque as mulheres estão muito próximas desses profissionais, realizando consultas frequentes, exames de rotina e recebendo uma série de novas orientações, e também porque durante a gestação estão mais sensibilizadas para os benefícios de um estilo de vida mais saudável visando obter os melhores resultados para si e para seus filhos¹.

A prática de exercício físico de forma regular é reconhecida tanto na comunidade científica quanto na mídia como parte de um estilo de vida saudável. Quando tratamos de mulheres grávidas não é diferente, nas três últimas décadas houve uma mudança de paradigma em relação às recomendações anteriores de repouso e interrupção das atividades laborais, passando ao estímulo à prática de exercícios nesse período.

Nesse sentido, os profissionais de saúde, principalmente os médicos que estão próximos das gestantes, são os responsáveis por disseminar essas concepções e orientar as mulheres sobre os benefícios da prática da atividade física durante a gestação. Essa orientação deve ser feita tanto para as mulheres fisicamente ativas quanto para aquelas sedentárias. No caso das sedentárias, a orientação é de atividades de intensidade leve a moderada, que podem ser ou não supervisionadas, na dependência das condições da gestante, e nesse caso a caminhada pode ser o início de uma proposta maior. Para as mulheres fisicamente ativas a orientação deve ser a manutenção das atividades físicas compatíveis com o período gestacional, e elas geralmente já desenvolvem alguma atividade supervisionada, o que torna mais fácil realizar mudanças sem perda dos benefícios cardiovasculares, entre outros².

A orientação para a realização de atividade física durante a gestação é estimulada e indicada pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) desde a década de 1990. Porém, somente em 2002 essa prática foi reconhecida como segura e indicada para todas gestantes saudáveis².

Correspondência

Fernanda Garanhani Surita
Rua Alexander Fleming 101
Cidade Universitária Professor Zeferino Vaz
Caixa Postal 6081
CEP: 13084-881
Campinas (SP), Brasil

Recebido

17/07/2014

Aceito com modificações

06/10/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005176

¹Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

²Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Estudos em diferentes países mostram prevalências e características diversas dos exercícios entre as mulheres grávidas. Nos Estados Unidos, apenas 15,8% das mulheres estão envolvidas com exercício durante a gravidez no nível recomendado pela ACOG³. Em uma coorte de mulheres saudáveis na Irlanda constatou-se que apenas 21,5% das mulheres atendiam às recomendações atuais para o exercício durante a gravidez⁴. Entre as gestantes britânicas, a prevalência de atividade física ≥ 3 horas/semana foi de 48,8% entre a 18^a e 32^a semanas⁵. No Brasil, as informações sobre o sedentarismo durante a gravidez são alarmantes: apenas 4,7% das mulheres grávidas são ativas durante toda a gravidez e 12,9% das mulheres relataram alguma atividade física durante a gestação⁶. Um estudo recente mostrou que na população de gestantes de Campinas, São Paulo, apenas 13% desenvolviam algum tipo de atividade física, e apenas metade delas realizavam exercícios com frequência orientada pela ACOG².

A melhora da qualidade de vida da mulher deve ser o foco das intervenções, que devem abordar, além do controle do peso, as algias posturais, o estresse, a diminuição do risco de depressão puerperal, a maior autonomia no trabalho de parto, além de um futuro a curto e longo prazos com melhor qualidade de vida.

Apesar dos benefícios das atividades físicas, existem situações em que sua contraindicação ainda é absoluta, por se relacionar a riscos ou porque ainda não temos evidência de segurança: cardiopatias, incompetência istmo-cervical, gestação múltipla (após a 30^a semana), sangramento vaginal persistente, placenta prévia, trabalho de parto prematuro, ruptura de membranas, hipertensão arterial não controlada e pré-eclâmpsia².

As grávidas saudáveis devem ser encorajadas a realizar exercícios de intensidade leve a moderada, 3 a 5 vezes por semana, durante 30 minutos ou mais. Quanto ao tipo de atividade, todas podem ser consideradas: aeróbicas, de força, alongamento, relaxamento ou dança. Das atividades aeróbicas, a caminhada é mundialmente a mais realizada, seguida das atividades aquáticas, que também se associam à melhora do edema. Entre as atividades de força, o Pilates e a musculação são os mais realizados, e para atividades de relaxamento, o alongamento e a Yoga estão entre os mais procurados pelas gestantes. Não são recomendadas atividades com risco de queda, como ciclismo, cavalgada, escalada, áreas que muito raramente são procuradas pelas gestantes. Praticar exercício físico regularmente ao menos 30 minutos ao dia pode promover inúmeros benefícios, como por exemplo a prevenção de diabetes gestacional. Atividades físicas em intensidade leve a moderada não se associam ao trabalho de parto prematuro ou menor peso do recém-nascido⁷.

Uma revisão recente sobre exercícios na gestação avaliou, além dos resultados maternos e fetais, os tipos de exercício e intensidade em que são realizados⁸. Revelou que há um avanço dos estudos nessa área, pois, além dos aspectos amplamente pesquisados, como ganho de peso gestacional, diabetes gestacional, idade gestacional ao nascimento, peso e vitalidade do recém-nascido, incluíam também estudos que abordam o bem-estar físico e emocional das gestantes, como qualidade de vida, dor lombar, incontinência urinária e depressão pós-parto. Nessa revisão, a maioria dos estudos faz uma associação benéfica entre o exercício e os desfechos e nenhum demonstrou risco para a mãe ou para o feto, ratificando as recomendações da prática de exercícios para as gestantes saudáveis. Não há diferenças nos resultados quanto ao tipo de exercício realizado pela gestante e o recomendado é que a intensidade seja leve ou moderada para mulheres anteriormente sedentárias e moderada a alta para mulheres já fisicamente ativas. Todas essas recomendações se aplicam para gestações de baixo risco. No caso de doenças crônicas, como a hipertensão, ainda são poucas as informações e, portanto, mais estudos devem ser realizados para avaliar a segurança da intervenção⁸.

Além da associação com a melhora da função cardiovascular e ganho de peso, os exercícios podem ajudar em controle de algias posturais na gravidez e também no trabalho de parto. A dor lombo-pélvica é um problema para a uma grande parcela das gestantes e a Yoga é um dos métodos alternativos mais utilizados para aliviar essa dor. Um ensaio clínico brasileiro com 60 mulheres com dor lombo-pélvica utilizou a Hatha Yoga em metade delas para redução do problema durante a gravidez e houve melhora significativa avaliada por testes de provocação de dor lombar nas gestantes que a praticaram⁹.

Outro estudo nacional avaliou a eficácia e a segurança de um programa de preparação para o parto, visando minimizar a dor lombo-pélvica, incontinência urinária, ansiedade e aumentar a atividade física durante a gravidez. Em um ensaio clínico, 197 gestantes nulíparas de baixo risco foram alocadas aleatoriamente para participar do programa de preparação para o parto ou do grupo controle, que seguiu uma rotina de pré-natal. A intervenção consistia de exercícios físicos, atividades educativas e instruções sobre exercícios a serem realizados em casa. Nesse estudo o risco de incontinência urinária em participantes do programa foi significativamente menor. A participação nesse programa incentivou as mulheres a se exercitarem durante a gravidez, porém não houve diferença entre os grupos em relação ao nível de ansiedade, dor lombo-pélvica, tipo do parto e resultados neonatais¹⁰.

As comorbidades associadas à gestação são um novo campo para o estudo do efeito do exercício. O primeiro grupo de comorbidades estudado foi o das gestantes com diabetes. A melhora do controle dos níveis glicêmicos associados à atividade física logo foram reconhecidos. Gestantes diagnosticadas com diabetes gestacional têm maior risco de efeitos adversos, como macrosomia fetal, parto por cesariana, além do desenvolvimento de diabetes tipo 2 ao longo da vida. Esse risco é bastante aumentado se o diabetes está associado ao sobrepeso ou à obesidade. A prática regular de exercício físico é fator protetor para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2 por atuar no controle glicêmico através da diminuição da resistência periférica à insulina. Quanto à diminuição do risco de diabetes gestacional em mulheres que praticam exercício antes e durante a gestação, alguns programas de exercício associados ou não com dieta têm sido testados, com resultados ainda controversos¹¹. No entanto, a maioria dos investigadores concorda que o exercício exerce um importante papel na manutenção da glicemia pós-prandial das gestantes diabéticas^{12,13}. Portanto, devemos orientar que tanto as mulheres com fatores de risco como as já diagnosticadas com diabetes gestacional sigam as atuais recomendações da prática regular de exercício físico².

Também é uma realidade a epidemia mundial de obesidade, incluindo o Brasil e principalmente as regiões mais desenvolvidas do nosso país. Como parte integrante dessa epidemia mundial, o número de mulheres em idade reprodutiva com sobrepeso ou obesidade também aumentou. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística indicam que o excesso de peso e a obesidade entre as mulheres cresceram 50% nos últimos 30 anos¹⁴.

A eficácia e a segurança do exercício físico em gestantes com sobrepeso e obesidade também foram tema de outro ensaio clínico nacional, que incluiu 82 gestantes, das quais metade realizou atividade física supervisionada e recebeu orientação de exercícios domiciliares. As gestantes com excesso de peso que se exercitavam ganharam, de um modo geral, menos peso durante toda a gestação. Quando avaliado separadamente o grupo de mulheres com sobrepeso, a diferença foi significativa para menor ganho de peso gestacional entre as praticantes do exercício. Não houve diferença nos resultados neonatais e na pressão arterial sistêmica, e assim concluiu-se que as mulheres obesas não devem ser excluídas de programas destinados a incentivar um estilo de vida saudável durante a gravidez. Esses programas devem incluir exercícios supervisionados, avaliação nutricional e aconselhamento do ganho ponderal¹⁵.

Também na tentativa de ampliar a população de gestantes que se beneficia da atividade física, 116 gestantes com hipertensão arterial crônica e/ou pré-eclâmpsia prévia foram randomizadas e metade realizou exercício físico supervisionado com bicicleta ergométrica, uma vez por semana, durante 30 minutos, com intensidade controlada (frequência cardíaca de 20% acima dos valores de repouso), sob supervisão de um profissional. Não houve diferenças entre os grupos quanto aos resultados maternos e neonatais. Embora existam poucas evidências sobre esse tema nas gestantes com hipertensão arterial crônica e/ou pré-eclâmpsia prévia, não houve nesse grupo de mulheres associação com riscos maternos ou neonatais¹⁶.

A melhora da saúde materna é reconhecidamente um investimento não somente na saúde da gestante e seu conceito, mas também na saúde da mulher a longo prazo, pois complicações ocorridas na gestação podem se associar com morbidades futuras, como hipertensão arterial, diabetes e obesidade. Nesse contexto, a prática de exercício físico é uma das formas de melhorar a qualidade de vida e a saúde materna, além de ajudar no controle do ganho peso gestacional e no retorno ao peso no puerpério.

Porém, na gestação a adesão ao exercício ainda é difícil, pois muitas mulheres têm receios e dúvidas quanto à segurança da sua prática, necessitando de esclarecimentos e incentivos constantes, que precisam ser feitos pelos profissionais que as atendem durante o pré-natal. No pós-parto, introduzir a prática de exercícios na rotina das mulheres é ainda mais desafiador, diante do tempo demandado com cuidados com o recém-nascido. Entretanto, mulheres que são ativas na gestação tendem a se manter ativas no pós-parto.

Em 2013, segundo o estudo "Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico" (Vigitel), 49,4% da população brasileira é considerada insuficientemente ativa por não atingir um mínimo de 150 minutos de atividade física semanal, seja no momento de lazer, no trabalho ou no seu deslocamento¹⁷. As mulheres são ainda menos ativas do que os homens, principalmente quando se trata da atividade física de lazer. Apenas 27,3% delas foram consideradas ativas e essas cifras são extremamente baixas e preocupantes¹⁷.

Assim, estimular a adoção de estilo de vida saudável deve ser parte da orientação médica e sistematizada para todas as mulheres em qualquer fase da vida, visando não só os comprovados benefícios durante a gestação, mas também a prevenção de doenças crônico-degenerativas associadas ou não à obesidade ao longo de sua vida.

Referências

- Smith D, Lavender T. The maternity experience for women with a body mass index ≥ 30 kg/m²: a meta-synthesis. *BJOG*. 2011;118(7):779-89.
- ACOG Committee Obstetric Practice. ACOG Committee opinion. Number 267, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2002;99(1):171-3.
- Evenson KR, Savitz DA, Huston SL. Leisure-time physical activity among pregnant women in the US. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(6):400-7.
- Walsh C, Farah N, O'Dwyer V, Hogan J, Kennelly M, Turner MJ. Maternity services for obese women in Ireland. *Ir Med J*. 2011;104(7):217-9.
- Liu J, Blair SN, Teng Y, Ness AR, Lawlor DA, Riddoch C. Physical activity during pregnancy in a prospective cohort of British women: results from the Avon longitudinal study of parents and children. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(3):237-47.
- Domingues MR, Barros AJ. Leisure-time physical activity during pregnancy in the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(2):173-80.
- Hegaard HK, Pedersen BK, Nielsen BB, Damm P. Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(11):1290-6.
- Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(6):387-94.
- Martins RF, Pinto e Silva JL. Treatment of pregnancy-related lumbar and pelvic girdle pain by the yoga method: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med*. 2014;20(1):24-31.
- Miquelutti MA, Cecatti JG, Makuch MY. Evaluation of a birth preparation program on lumbopelvic pain, urinary incontinence, anxiety and exercise: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:154.
- Han S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD009021.
- Bo S, Rosato R, Ciccone G, Canil S, Gambino R, Poala CB, et al. Simple lifestyle recommendations and the outcomes of gestational diabetes. A 2 x 2 factorial randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):1032-5.
- Halse RE, Wallman KE, Newnham JP, Guelfi KJ. Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(9):1702-9.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicadores sociais mínimos: conceitos [Internet]. [citado 2014 Maio 30]. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/conceitos.shtm>>
- Nascimento SL, Surita FG, Parpinelli MÂ, Siani S, Pinto e Silva JL. The effect of an antenatal physical exercise programme on maternal/perinatal outcomes and quality of life in overweight and obese pregnant women: a randomised clinical trial. *BJOG*. 2011;118(12):1455-63.
- Kasawara KT, Burgos CS, do Nascimento SL, Ferreira NO, Surita FG, Pinto e Silva JL. Maternal and perinatal outcomes of exercise in pregnant women with chronic hypertension and/or previous preeclampsia: a randomized controlled trial. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:857047.
- Brasil. Ministério da Saúde Vigil: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico Brasil [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014 [citado 2014 Set 20]. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-28-04-ok.pdf>>

ANA DORCAS DE MELO INAGAKI¹

NADYEGE PEREIRA CARDOSO²

RENATA JULIE PORTO LEITE LOPES²

JOSÉ ANTÔNIO BARRETO ALVES¹

JOSÉ ROBERTO FREIRE MESQUITA¹

KARINA CONCEIÇÃO GOMES MACHADO DE ARAÚJO³

SATIE KATAGIRI³

Análise espacial da prevalência de toxoplasmose em gestantes de Aracaju, Sergipe, Brasil

Spatial distribution of anti-toxoplasma antibodies in pregnant women from Aracaju, Sergipe, Brazil

Artigo Original

Palavras-chave

Toxoplasma/imunologia
Anticorpos
Complicações infecciosas na gravidez/epidemiologia
Transmissão vertical de doença infecciosa
Estudos soropidemiológicos

Keywords

Toxoplasma/immunology
Antibodies
Pregnancy complications, infectious/epidemiology
Infectious disease transmission, vertical
Seroepidemiologic studies

Resumo

OBJETIVO: Analisar a distribuição espacial da prevalência de anticorpos antitoxoplasma em gestantes residentes em uma cidade do Nordeste do Brasil, e correlacionar a prevalência de anticorpos antitoxoplasma com a faixa etária materna e o local de residência. **MÉTODOS:** Estudo ecológico, descritivo e analítico, desenvolvido no período de 01 janeiro a 31 de dezembro de 2012. As informações foram obtidas retrospectivamente de um banco de dados, e processadas com o pacote estatístico Epi info (Epi 7, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EUA) e também em planilha do pacote Microsoft Office Excel, versão 2010. Para avaliar a associação entre a prevalência de anticorpos para a toxoplasmose e a faixa etária, foi aplicado o teste do χ^2 . A análise espacial da prevalência dessa infecção foi realizada com o programa TerraView, versão 4.2.2, utilizando o estimador de intensidade *Kernel*, que permite estimar a quantidade de eventos em mapa para identificar áreas de maior concentração de casos no município. **RESULTADOS:** A soroprevalência encontrada para IgG foi de 68,5% (IC95% 67,2–69,8) e IgM de 0,36% (IC95% 0,23–0,6). Foi encontrado incremento da prevalência de IgG associado ao aumento da idade nos bairros mais antigos da capital. Entre as mulheres mais jovens, a maior prevalência foi nos bairros de periferia. Quanto ao anticorpo IgM, a concentração espacial foi mais elevada em bairros da periferia e não ocorreu associação significativa entre a soroprevalência e a idade. **CONCLUSÃO:** O geoprocessamento permitiu identificar as áreas de maior prevalência, assim como a faixa etária com maior suscetibilidade, servindo como instrumento de avaliação e implementação de medidas preventivas apropriadas para esse município e outras regiões do Brasil.

Abstract

PURPOSE: To analyze the spatial distribution of the prevalence of anti-toxoplasma gondii antibodies in pregnant women from a Brazilian Northeast city, and to correlate such prevalence with average maternal age and place of residence. **METHODS:** A descriptive, analytical and ecological study was conducted from January 1st to December 31st 2012. Data were obtained retrospectively from the Medical Specialties Center database and processed with the Epi info statistical package (Epi 7, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) and with Microsoft Excel 2010. The χ^2 test was applied to assess the association between the prevalence of antibodies to toxoplasma gondii and the average age. Spatial analysis of infection prevalence was performed using the TerraView software, version 4.2.2, with *Kernel* density estimation, which estimates the quantity of events through maps in order to identify areas with the highest concentration of cases in the city. **RESULTS:** The seroprevalence of IgG was 68.5% (95%CI 67.2–69.8) and the prevalence of IgM was 0.36% (95%CI 0.23–0.6). A higher IgG prevalence was associated with increased age in the oldest neighborhoods of the state capital, whereas a higher IgG prevalence among younger women was detected in suburban neighborhoods. The spatial concentration of IgM antibodies was higher in suburban neighborhoods, with no significant correlation between seroprevalence and age. **CONCLUSION:** Geoprocessing allowed the identification of areas with the highest prevalence, as well as the most susceptible average age and it was also useful as an instrument for the evaluation and implementation of appropriate preventive measures for this municipality and for other regions of Brazil.

Correspondência

Ana Dorcas de Melo Inagaki
Rua Cláudio Batista, s/n – Santo Antônio
CEP: 49060-108
Aracaju (SE), Brasil

Recebido

11/07/2014

Aceito com modificações

08/10/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005086

Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju (SE), Brasil.

¹Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju (SE), Brasil.

²Programa de Residência em Enfermagem Obstétrica, Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju (SE), Brasil.

³Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Sergipe – UFS – Aracaju (SE), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A toxoplasmose assume importância significativa em gestantes devido ao risco de infecções congênitas, decorrentes da infecção aguda materna e consequente transmissão do *Toxoplasma gondii* por via transplacentária¹. Em gestantes, essa transmissão também pode ocorrer por reinfeção ou recrudescimento^{2,3}.

A transmissão congênita é mais frequente se a infecção for adquirida durante o terceiro trimestre de gestação, e é menor quando a infecção ocorre durante o primeiro trimestre, sendo sua gravidade inversamente proporcional. As principais sequelas para o recém-nascido são coriorretinite, hidrocefalia, calcificação cerebral⁴.

Em humanos, a taxa de prevalência de toxoplasmose varia entre 20 e 90% da população mundial adulta, dependendo da região, sendo mais elevada em regiões quentes e úmidas, especialmente quando associada às más condições de saneamento e hábitos alimentares⁵. No Brasil, a soroprevalência em gestantes varia de 31,1%, em Caxias do Sul⁶, a 91,6%, em Mato Grosso do Sul⁷. Em Sergipe, é de 69,3% e em sua capital, 77,8%⁸. A soroprevalência aumenta com a idade, mas a taxa de aquisição de infecção varia de acordo com o país e o nível socioeconômico. Em populações que vivem sob precárias condições de higiene pode ser alcançada uma soroprevalência quase máxima ainda na infância⁹.

Sendo o pré-natal o momento favorável para educação em saúde, é importante que os profissionais de saúde conheçam os fatores de risco associados à aquisição da infecção pelo *T. gondii* para que ofereçam informações adequadas às gestantes sobre sua prevenção¹⁰.

As orientações de prevenção primária devem enfatizar a importância de lavar as mãos ao manipular carne crua; evitar o consumo de carne mal cozida, água sem tratamento e leite não pasteurizado, assim como de alimentos expostos a moscas, baratas, formigas e outros insetos. Outras recomendações incluem lavar bem as frutas e legumes que serão consumidos crus. É preciso também evitar contato com gatos, utilizar luvas ao manipular fezes desses animais e o solo durante a jardinagem ou lidar com horta e agricultura¹.

Uma forma atual utilizada para conhecer mais detalhadamente as condições de saúde da população é por meio da utilização de técnicas de geoprocessamento, ou seja, mediante mapas que permitem observar a distribuição espacial de situações de risco e de problemas de saúde. Essa abordagem associa informações gráficas (mapas) a bases de dados de saúde¹¹ e permite o mapeamento das doenças contribuindo para a estruturação e análise de riscos socioambientais. O geoprocessamento proporciona, portanto, a integração de dados demográficos, socioeconômicos e de saúde¹².

O interesse para desenvolver este estudo surgiu devido à lacuna de conhecimento quanto à distribuição espacial da infecção pelo *T. gondii* no Brasil. Essa análise se justifica, pois permitirá que as políticas públicas sejam direcionadas para populações com maior risco para aquisição da toxoplasmose durante a gestação e subsequente infecção congênita.

Os objetivos do presente estudo foram analisar a distribuição espacial da prevalência de anticorpos antitoxoplasma em gestantes residentes na capital do estado de Sergipe, e correlacionar a prevalência de anticorpos antitoxoplasma com a faixa etária materna e o local de residência.

Métodos

Foi desenvolvido um estudo ecológico, descritivo e analítico, realizado no período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2012 em Aracaju, a capital do estado de Sergipe, Nordeste do Brasil. Aracaju está localizada na região leste do estado (10° 54' 40" S e 37° 04' 18" W), com uma área de 181,8 km², encontra-se a 4 m acima do nível do mar e tem população de 571.149 habitantes, segundo censo populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística do ano de 2010¹³.

É composta por 39 bairros (Figura 1) e subdividida em 8 regiões de saúde (Figura 2). As regiões e bairros foram caracterizados de acordo com dados do Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) do município do ano de 2012. A região 1 de saúde compõe a zona de expansão da cidade com bairros “praianos”, como Atalaia e Coroa

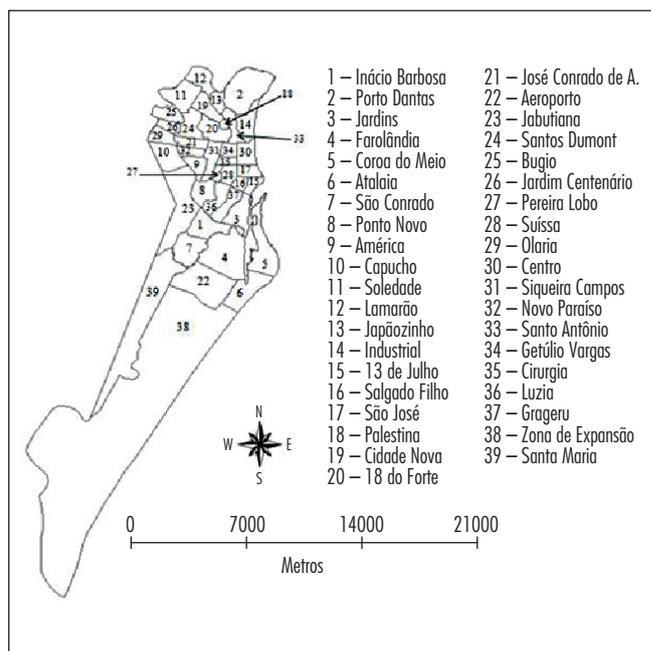


Figura 1. Mapa da cidade de Aracaju com distribuição por bairros

do Meio, com diversas casas de veraneio, e que como a região (composta pelos bairros Jardins, Luzia e Pereira Lobo), apresenta melhores condições socioeconômicas, com uma proporção de dependentes de assistência do Sistema Único de Saúde (SUS) de 82 e 77%, respectivamente.

Já as regiões 2, 4, 7 e 8 compreendem os bairros da periferia, como Santa Maria, José Conrado, América e Santos Dumont, habitados por famílias de menor poder socioeconômico, sendo que nas regiões 2 e 4 a dependência SUS é de 81%, enquanto que nas regiões 7 e 8 é de 95%.

Por fim, a região 5 compreende os bairros mais antigos da cidade, como Centro e Santo Antônio, com população na sua maioria adulta e economicamente estável e 82% de dependência SUS. A região 6, onde se localiza o bairro Suissa, a proporção de dependentes do SUS é de 92%.

Os dados secundários foram coletados no Centro de Especialidades Médicas, o qual é referência para realização dos exames laboratoriais de todas as gestantes assistidas pelo SUS. A população foi constituída por gestantes residentes nesse município e a amostra foi composta por 4.883 gestantes que foram submetidas ao exame para detecção de anticorpos antitoxoplasma na ocasião da adesão ao pré-natal. O protocolo de atendimento pré-natal desse município preconiza que a pesquisa de anticorpos IgM e IgG antitoxoplasma deve ser solicitada após a primeira consulta e não prevê as repetições de rotina.

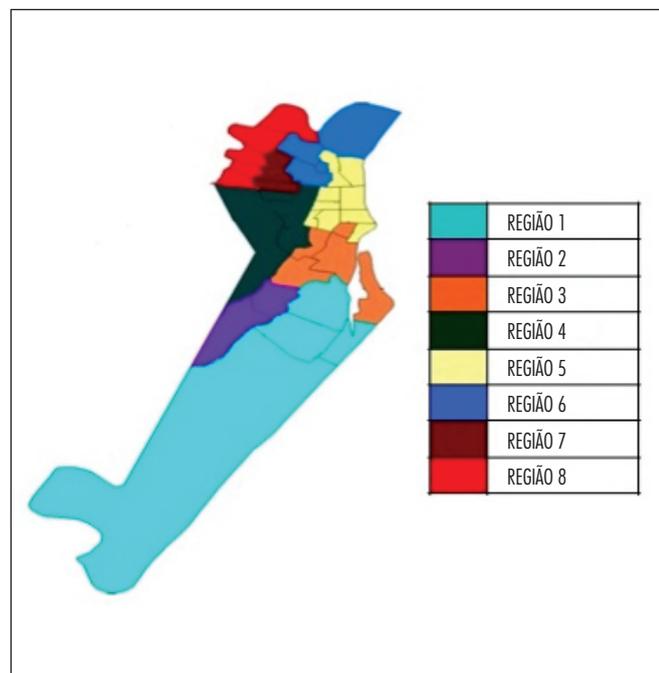


Figura 2. Mapa da cidade de Aracaju com distribuição das oito regiões de saúde. A região 1 é composta pela zona de expansão da cidade. As regiões 2, 4, 7 e 8 compreendem os bairros da periferia. A região 3 é composta por bairros nobres. As regiões 5 e 6 compreendem os bairros mais antigos da cidade

Os testes sorológicos foram realizados em amostra de sangue periférico, sendo utilizado bioelisa Toxo IgG e IgM (Biokit, S.A. Lliçà d'Amunt, Barcelona, SPAIN®), obedecendo às instruções do fabricante.

Os dados obtidos foram processados no pacote estatístico Epi info (Epi 7, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EUA) e também em planilha do pacote Microsoft Office Excel versão 2010. Para avaliar a associação entre prevalência de anticorpos para essa infecção e a faixa etária, foi aplicado o teste do χ^2 .

A análise espacial da prevalência de toxoplasmose foi realizada no programa TerraView, versão 4.2.2, utilizando o estimador de intensidade *Kernel*, que permite estimar a quantidade de eventos por unidade de área em cada célula de uma grade regular que recobre a região estudada. O método de alisamento por função *Kernel* é uma técnica não paramétrica que promove a suavização estatística, o que permite filtrar a variabilidade de um conjunto de dados, retendo as características essenciais dos locais. Foi utilizada, na confecção dos mapas, a base cartográfica do município com eixos dos bairros. Com o objetivo de identificar áreas de maior concentração de casos no município, foram utilizados como parâmetros para gerar o mapa de *Kernel*, grade de 100 colunas sobre os eventos, com algoritmo de função quártica e raio adaptativo¹⁴.

Este estudo obedeceu aos princípios éticos de acordo com a Resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe sob número CAAE 12724713.0.0000.5546.

Resultados

Foram analisados os resultados a sorologia de 4.883 gestantes, cuja idade variou entre 12 e 50 anos (média de 25,2 anos; mediana 25; e moda 24; 273 pacientes de 24 anos).

A soroprevalência encontrada para anticorpos antitoxoplasma da classe IgG foi de 68,50%, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) 67,2–69,8, e a da classe IgM foi de 0,36% (IC95% 0,2–0,6). Houve associação significativa ($p < 0,001$) entre prevalência de IgG e incremento da idade, passando de 61,30% (IC95% 58,5–64,0) entre as adolescentes, para 69,50% (IC95% 68,0–71,1) e 78,5% (IC95% 74,7–82,0) entre as faixas etárias de 20 a 34 anos e entre aquelas com 35 anos ou mais, respectivamente.

No que tange à possível infecção aguda, a prevalência de anticorpos antitoxoplasma da classe IgM foi de 0,17% (IC95% 0,05–0,60); 0,40% (IC95% 0,20–0,70) e 0,60% (IC95% 0,20–1,70) para as faixas etárias de 10 a 19 anos, 20 a 34 anos e ≥ 35 anos, respectivamente, não havendo diferença significativa entre elas.

A estimativa de *Kernel* para o número de casos de toxoplasmose na cidade, de acordo com o resultado do IgG total, IgM total e IgG por faixa etária, está apresentado na Figura 3. A gradação de cores (de verde para vermelho) quantifica a densidade de casos por bairro, ou seja, quanto mais próximo do vermelho maior a prevalência de casos nessas regiões, enquanto que o verde indica menor prevalência.

Com relação à soroprevalência de IgG por faixa etária, foi observada densidade mais elevada de ocorrência de casos na faixa etária de 10 a 19 anos em bairros localizados nas regiões de saúde 6, 7 e 8. Convém ressaltar que houve ainda prevalência relevante em um bairro da região 2 somente para essa faixa etária. Entre 20 e 34 anos ocorreu maior prevalência de IgG em bairros das regiões 3, 4 e 5; já entre as gestantes com idade igual ou superior a 35 anos a prevalência se concentrou somente nas regiões 3 e 4. Em relação à distribuição geral do IgG, ocorreu maior prevalência nas regiões 3 e 5 e para o IgM nas regiões 2, 4 e 7.

Quanto à distribuição das prevalências de positividade de IgG e IgM, entre as gestantes avaliadas observa-se prevalência mais elevada de anticorpo IgG nos bairros Santa Maria, Santos Dumont e São Conrado, em ordem decrescente. Situação semelhante foi encontrada quanto à

ocorrência de IgM, cuja prevalência foi maior nos bairros Santa Maria e São Conrado, além do bairro América, os quais compõem as regiões de saúde 2 e 7. Essas regiões apresentaram um percentual de 20% de gestantes adolescentes.

Discussão

A distribuição espacial tem sido utilizada na área de pesquisa em saúde por se tratar de uma análise espacial que fornece informações sobre a estrutura espacial e dinâmica da doença, caracterizando a condição de saúde em uma determinada região¹⁴.

Nossos achados indicam uma prevalência de anticorpos antitoxoplasma de 68,5%, que está de acordo com outros estudos brasileiros¹⁻¹⁵, resultado semelhante à pesquisa realizada em 2007 nesse mesmo município, que evidenciou soropositividade de 77,8% em 2007⁸. A prevalência encontrada é preocupante, considerando-se que o risco de ocorrência de toxoplasmose congênita é elevado quando a prevalência de soropositividade para toxoplasmose encontra-se entre 25 e 80%¹⁶.

Um fato importante a ser destacado é que aproximadamente 30% das gestantes eram suscetíveis à infecção pelo *T. gondii*. Isso evidencia a importância de intensificar

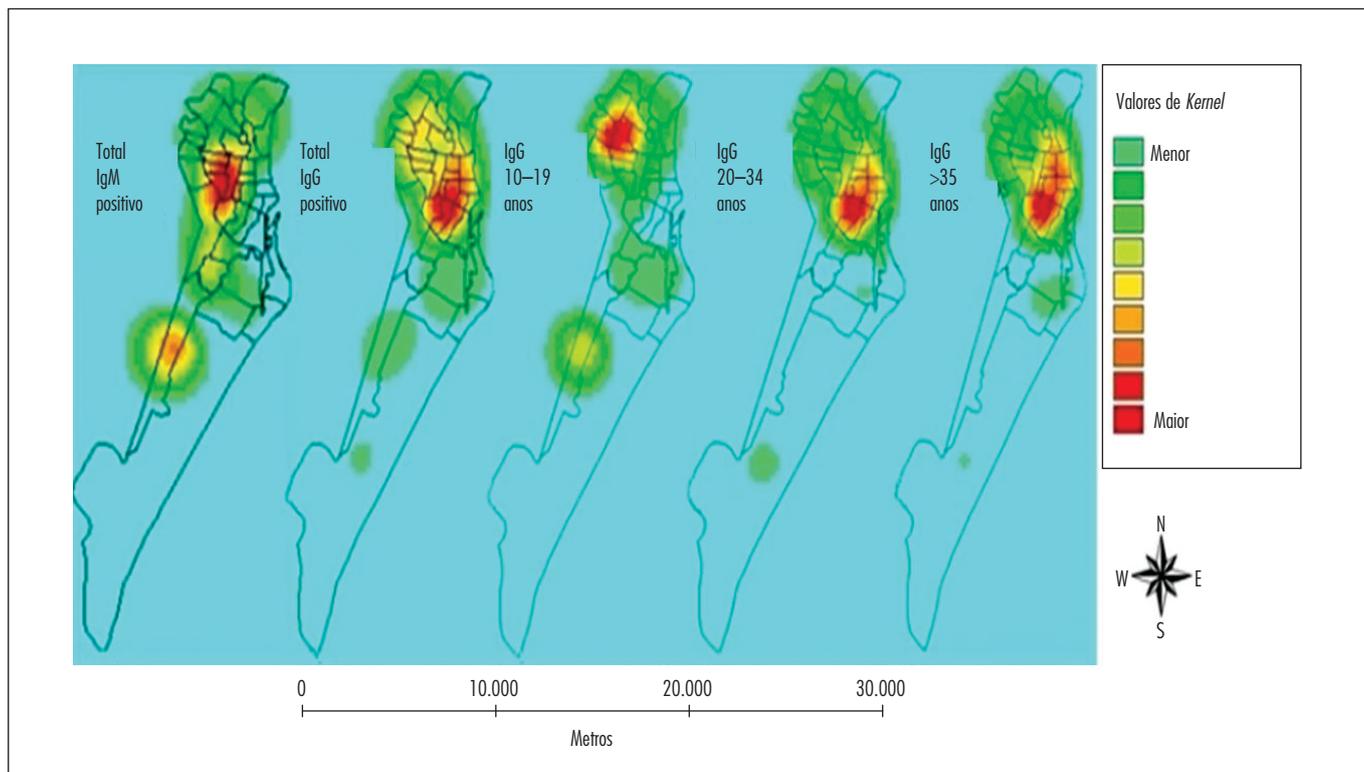


Figura 3. Distribuição espacial da toxoplasmose por variação de cores (verde para o vermelho), evidenciando o aumento da soroprevalência de anticorpos antitoxoplasma IgM, IgG e IgG por faixa etária

as medidas de prevenção primária devido à possibilidade de ocorrer a soroconversão durante a gestação. Estudo realizado em Goiânia, com 522 grávidas e 592 não grávidas, observou que gestantes tinham 2,2 vezes mais chance de se infectar com o parasita em relação às não grávidas¹⁷. Revelou-se ainda uma associação entre a soroprevalência de anticorpos antitoxoplasma da classe IgG e o incremento da idade das gestantes, como observado naquelas com idade igual ou superior a 35 anos, o que confirma os dados já apresentados na literatura⁸.

Em contrapartida, deve-se esperar que as infecções agudas com detecção de anticorpos da classe IgM ocorram mais frequentemente em pacientes mais jovens, devendo-se dar especial atenção às gestantes adolescentes, considerando que as mesmas tem risco 7,7 vezes maior de adquirir toxoplasmose¹⁷. Entretanto, nesta pesquisa não houve diferença significativa quanto a esse aspecto, situação similar à encontrada no estudo realizado na cidade do Paraná¹⁸.

É comum uma importante associação entre locais com níveis socioeconômicos baixos e o aumento da frequência de gestação em jovens¹⁹. A baixa escolaridade dessas mulheres e a conseqüente falta de informação sobre os cuidados preventivos para toxoplasmose a tornam propensas ao risco aumentado de infecção e subsequente transmissão ao feto²⁰. O presente estudo confirmou essa assertiva, pois indicou soroprevalência mais elevada em gestantes jovens em bairros carentes da cidade, como Santa Maria, Lamarão e Santos Dumont, justamente os bairros com maior proporção da população dependente da assistência SUS.

No bairro Santa Maria foi desativado recentemente um aterro com todos os resíduos orgânicos recolhidos da capital, que favorecia a presença de gatos e subsequente exposição dos moradores, especialmente crianças e adolescentes. Isso pode ter contribuído para uma positividade elevada de IgG entre as gestantes mais jovens¹.

Bairros com baixas condições socioeconômicas apresentaram maior proporção de infecção ativa, com IgM reagente. Entre as 18 gestantes com IgM reagente, 4 eram do bairro Santa Maria, 2 do bairro América e 2 do São Conrado, caracterizados como bolsões de pobreza. Esses dados são coerentes com os resultados de estudo realizado com 3.325 recém-nascidos no mesmo município, submetidos à triagem para toxoplasmose congênita. As duas crianças com infecção confirmada eram procedentes de bairros com as mesmas características²¹. Quanto à soroprevalência para IgG, observa-se uma maior densidade de gestantes com idade igual ou superior a 35 anos no Centro, São José e Suissa, bairros mais antigos da capital, o que já era esperado devido a um maior quantitativo de mulheres adultas nesses locais e melhores condições sanitárias.

A partir dos resultados apresentados observou-se que houve maior concentração de gestantes previamente infectadas pelo *T. gondii* residentes em áreas mais pobres, as quais estão expostas a fatores de risco conhecidos como baixo nível socioeconômico e gestação na adolescência¹⁷. Dessa forma, torna-se necessário, por parte do poder público, estabelecer estratégias direcionadas à melhoria das condições de saneamento básico, acesso à educação, incremento de ações voltadas à prevenção primária, com orientações constantes relacionadas aos hábitos higiênicos dietéticos, a fim de minimizar a exposição aos fatores de risco. Adicionalmente, há a necessidade de melhoria do programa de diagnóstico precoce da toxoplasmose, incluindo repetições da sorologia para as gestantes suscetíveis.

Embora exista um crescente interesse e aumento das pesquisas sobre a prevalência de toxoplasmose em gestantes no Brasil, ainda são raros os estudos ecológicos nessa temática, o que torna este estudo relevante. O geoprocessamento através das bases cartográficas digitais constitui apenas o ponto de partida das análises espaciais a serem georreferenciadas no campo da vigilância em saúde²².

Este estudo teve como limitação ter sido feito apenas com gestantes assistidas pelo SUS. Por se tratar de análise de banco de dados, sem contato direto com a paciente, não foi possível avaliar outras variáveis. Outra limitação foi o fato dessas gestantes não apresentarem testes confirmatórios, como o IgA e o teste de avididade para IgG. Entretanto, o grande tamanho amostral e sua representatividade com relação à população de gestantes o torna adequado para a estimativa que se pretendeu. Portanto, o presente estudo fornecerá subsídios para o georreferenciamento visando o controle e a prevenção da toxoplasmose congênita.

Em conclusão, este primeiro estudo realizado em Sergipe veio suprir uma lacuna do conhecimento de dados relevantes para o planejamento e a promoção de saúde perinatal, ao apresentar a prevalência de anticorpos antitoxoplasma de acordo com a distribuição dos casos nos diferentes bairros do município e contribuirá para a discussão acerca de medidas preventivas que são apropriadas para a realidade de cidades com características semelhantes.

Agradecimentos

Ao Centro de Especialidades Médicas, por fornecer os dados necessários para a realização deste estudo. Ao Programa de Iniciação Científica da Universidade Federal de Sergipe (UFS) pela bolsa do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, Coordenação de Pesquisa (PIBIC-COPES).

Referências

1. Sartori AL, Minamisava R, Avelino MM, Martins CA. [Prenatal screening for toxoplasmosis and factors associated with seropositivity of pregnant women in Goiânia, Goiás]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(2):93-8. Portuguese.
2. Bueno WF, Ferreira RG, Silva LB, Klein CH, Amendoeira MR, Neves ES. Difficulties observed in a reference center in the diagnosis and management of pregnant women with toxoplasmosis. *Sci Med*. 2010;20(1):40-4.
3. Andrade GM, Vasconcelos-Santos DV, Carellos EV, Romanelli RM, Vitor RW, Carneiro AC, et al. Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochoroiditis during pregnancy. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):85-8.
4. Zemene E, Yewhalaw D, Abera S, Belay T, Samuel A, Zeynudin A. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and associated risk factors among pregnant women in Jimma town, Southwestern Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2012;12:337.
5. Vaz RS, Rauli P, Mello RG, Cardoso MA. Congenital toxoplasmosis: a neglected disease? – Current Brazilian public health policy. *Field Act Sci Rep*. 2011;3:1-9.
6. Bittencourt LHFB, Lopes-Mori FMR, Mitsuka-Breganó R, Valentim-Zabott M, Freire RL, Pinto SB, et al. [Seroepidemiology of toxoplasmosis in pregnant women since the implementation of the Surveillance Program of Toxoplasmosis Acquired in Pregnancy and Congenital in the western region of Paraná, Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(2):63-8. Portuguese.
7. Figueiró-Filho EA, Lopes AH, Senefonte FR, Souza Júnior VG, Botelho CA, Figueiredo MS, et al. [Acute toxoplasmosis: study of the frequency, vertical transmission rate and the relationship between maternal-fetal diagnostic tests during pregnancy in a Central-Western state of Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(8):442-9. Portuguese.
8. Inagaki AD, Oliveira LA, Oliveira MF, Santos RC, Araújo RM, Alves JA, et al. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e HIV em gestantes sergipanas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(5):532-6.
9. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264-96.
10. Tavares MS, Araujo RM, Abud AC, Alves JA, Nunes MS, Inagaki AD. Toxoplasmose em gestantes: prevalência, fatores de risco e ações de prevenção. *Rev Enferm UFPE on line*. 2012;6(6):1379-85.
11. Hau LC, Nascimento LFC, Tomazini JE. [Geoprocessing to identify the pattern of birth profile in Vale do Paraíba]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(4):171-6. Portuguese.
12. Flauzino RF, Souza-Santos R, Oliveira RM. Dengue, geoprocessamento e indicadores socioeconômicos e ambientais: um estudo de revisão. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(5):456-61.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Internet]. Censo populacional. 2010 [citado 2013 Ago 02]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default_resultados_universo.shtm>
14. Bailey TC, Gatrell AC. *Interactive spatial analysis*. Essex: Longman; 1995.
15. Sampaio PB, Madeira ES, Diniz L, Noia EL, Zandonade E. Spatial distribution of leprosy in areas of risk in Vitória, State of Espírito Santo, Brazil, 2005 to 2009. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(3):329-34.
16. Naoi K, Yano A. A theoretical analysis of the relations between the risk of congenital toxoplasmosis and the annual infection rates with a convincing argument for better public intervention. *Parasitol Int*. 2002;51(2):187-94.
17. Avelino MM, Campos D Jr, Parada JC, Castro AM; Medical School of the Federal University of Goiás; Institute of Tropical Pathology and Public Health of the Federal University of Goiás; National Foundation of Support to Research; State Secretary of Health of Goiás; Municipal Secretary of Health of Goiânia. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;108(1):19-24.
18. Ferezin RI, Bertolini DA, Demarchi IG. [Prevalence of positive serology for HIV, hepatitis B, toxoplasmosis and rubella in pregnant women from the northwestern region of the state of Paraná]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35(2):66-70. Portuguese.
19. Ferreira RA, Ferriani MG, Mello DF, Carvalho IP, Cano MA, Oliveira LA. Análise espacial da vulnerabilidade social da gravidez na adolescência. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(2):313-23.
20. Costa FF, Gondim AP, Lima MB, Braga JU, Vieira LJ, Araújo MA. Preventive behavior for toxoplasmosis in pregnant adolescents in the state of Ceará, Brazil. *BMC Public Health*. 2012;12:73.
21. Inagaki AD, Carvalheiro CG, Cipolotti R, Gurgel RQ, Rocha DA, Pinheiro KS, et al. Birth prevalence and characteristics of congenital toxoplasmosis in Sergipe, North-east Brazil. *Trop Med Int Health*. 2012;17(11):1349-55.
22. Garneiro L, Brandão LC, Levino A. Dimensões e potencialidades dos sistemas de informação geográfica na saúde indígena. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(4):634-40.

Uso de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez: avaliação da segurança dos medicamentos e uso de ácido fólico e sulfato ferroso

Medication use during the first trimester of pregnancy: drug safety and adoption of folic acid and ferrous sulphate

Artigo Original

Palavras-chave

Gravidez
Uso de medicamentos
Ácido fólico
Sulfato ferroso

Keywords

Pregnancy
Drug utilization
Folic acid
Ferrous sulfate

Resumo

OBJETIVO: Identificar o perfil de uso de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez com ênfase na avaliação da segurança e na adoção do ácido fólico e do sulfato ferroso por gestantes em uma Unidade Básica de Saúde da região Sul do Brasil. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo transversal aninhado a uma coorte de gestantes. Os medicamentos foram classificados segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, e a segurança avaliada segundo a *Food and Drug Administration (FDA)* e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foi investigado o uso/prescrição de sulfato ferroso e ácido fólico segundo o protocolo do Ministério da Saúde. **RESULTADOS:** Foram incluídas 212 gestantes. Dessas, 46,7% estavam em uso de medicamentos no momento do diagnóstico da gravidez e 97,6% utilizaram medicamentos no primeiro trimestre gestacional. O percentual mais elevado de automedicação ocorreu antes do início do pré-natal (64,9%). Observou-se maior exposição a medicamentos de risco D e X, segundo a classificação do FDA, antes do início do pré-natal (23,0%). Entre as gestantes, 32,5% não seguiam o protocolo de uso de ácido fólico e sulfato ferroso do Ministério da Saúde. No total, 67,9% das gestantes tiveram exposição inadequada aos medicamentos. Houve diferença entre as proporções de medicamentos utilizados segundo a ATC, e os principais grupos anatômicos identificados foram os dos medicamentos que atuam no sangue e órgãos hematopoiéticos e anti-infecciosos de uso sistêmico. Na época do diagnóstico da gravidez, observou-se expressivo uso de medicamentos que atuam no sistema genitourinário e hormônios sexuais (16,2%), como anticoncepcionais orais, o que provavelmente está relacionado ao percentual de gestações não planejadas (67,0%), nessa mesma ocasião 4 gestantes utilizaram ácido fólico e 3 utilizaram o sulfato ferroso. **CONCLUSÃO:** Os resultados demonstram uso expressivo de medicamentos durante a gravidez. Mesmo que haja menor exposição aos medicamentos no momento do diagnóstico da gravidez, observa-se maior consumo de medicamentos de risco e da prática de automedicação nesse período.

Abstract

PURPOSE: To identify the profile of use of medication during the first trimester of pregnancy with emphasis on safety assessment and on the adoption of folic acid and ferrous sulfate by pregnant women attended at a Basic Health Unit in Brazil. **METHODS:** This was a cross-sectional study nested in a cohort of pregnant women. Medications were classified according to the *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, and their safety was evaluated according to the *Food and Drug Administration (FDA)* and the *Brazilian Health Surveillance Agency (ANVISA)*. The adoption of ferrous sulfate and folic acid was investigated according to the protocol set forth by the Brazilian Ministry of Health. **RESULTS:** The survey included 212 pregnant women, 46.7% of whom were taking medications at the time of pregnancy diagnosis, and 97.6% used medication during the first trimester after diagnosis. The highest percentage of self-medication occurred before the beginning of prenatal care (64.9%). According to the FDA criteria, there was a high level of exposure to D and X risk drugs before the beginning of prenatal care (23.0%), which was also observed for drugs not recommended by ANVISA (36.5%). Of the surveyed sample, 32.5% did not follow the protocol of the Brazilian Ministry of Health. In all, 67.9% of pregnant women had inadequate drug exposure. There was a difference between the proportions of

Correspondência

Tânia Lunardi Maia
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Avenida José Acácio Moreira, 787 – Dehon
CEP: 88704-900
Tubarão (SC), Brasil

Recebido

16/06/2014

Aceito com modificações

30/09/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005051

Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Tubarão (SC), Brasil.

¹Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Núcleo de Pesquisa em Atenção Farmacêutica e Estudos de Utilização de Medicamentos, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Tubarão (SC), Brasil.

²Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Curso de Graduação em Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL – Tubarão (SC), Brasil.

³Núcleo de Pesquisa em Atenção Farmacêutica e Estudos de Utilização de Medicamentos – NAFEUM – Curso de Graduação em Farmácia, Universidade de Brasília – UnB – Brasília (DF), Brasil.

drugs used according to the ATC, and the main anatomical groups identified were the drugs that act on blood and blood-forming organs, and anti-infective medications for systemic use. When pregnancy was diagnosed, the use of a large number of medications that act on the genitourinary system and sex hormones (16.2%) was identified, such as oral contraceptives, a fact probably related to the percentage of unplanned pregnancies (67.0%), on the same occasion 4 pregnant women used folic acid and 3 used ferrous sulphate. **CONCLUSION:** The present results show that a large number of medications are used during pregnancy. Even if there was little exposure to drugs at the time of diagnosis, there is an overuse of potentially risky medications and self-medication during the first trimester of pregnancy.

Introdução

O uso de medicamentos na gestação sempre representa um desafio, pois pode implicar em dano tanto para a gestante quanto para o feto, e esse risco é potencialmente aumentado no primeiro trimestre gestacional¹.

A deficiência de ferro na gravidez ocorre principalmente pela ingestão insuficiente na dieta devido à maior necessidade desse nutriente nesse período. Como resultado clínico ocorre a anemia, com frequência de 30% entre as gestantes². Apesar da alta incidência da anemia ferropriva gestacional, existem poucos estudos que avaliam os efeitos da administração de sulfato ferroso, mas o seu uso melhora os índices hematológicos³.

Em 2002, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Suplementação de Ferro e desenvolveu o Manual Técnico de Atenção ao Pré-natal de Baixo Risco², que orienta a administração preventiva de ácido fólico desde o período pré-gestacional e o uso de sulfato ferroso desde o início da gravidez. Durante a primeira consulta pré-natal deve ocorrer a prescrição desses medicamentos pelos profissionais da atenção básica, com objetivo de prevenir as anormalidades congênitas do tubo neural e a anemia durante a gravidez. A dose diária recomendada de ácido fólico é de 5 mg durante 60 a 90 dias e a suplementação de sulfato ferroso é feita com 40 mg diários após o diagnóstico da gravidez².

Além do uso dos medicamentos orientados pelos protocolos citados anteriormente, outros medicamentos também são comumente utilizados durante a gravidez, em especial para o manejo dos sintomas comuns durante a gestação⁴. A utilização de medicamentos durante gravidez se integra a alguns problemas de saúde maternos, dentre os quais se destaca o diabetes mellitus, diabetes gestacional, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, asma, toxoplasmose, sífilis, hipertireoidismo, alterações nos sistemas renal, hepático e ginecológico e ansiedade⁵⁻¹¹.

As taxas de exposição a medicamentos de risco durante a gravidez variam de acordo com o período gestacional analisado e a forma de coleta de dados adotada nas pesquisas, sendo estimada entre 28 e 96,9%^{6,12}. Para avaliação dos riscos do uso de medicamentos na gestação foram estabelecidos critérios, a partir de 1979, pela agência norte-americana *Food and Drug Administration*

(FDA)¹³. Essa classificação tem sido amplamente utilizada em todo o mundo. Segundo ela, cada fármaco é listado dentre cinco categorias com base na ausência ou presença de dados sobre a segurança de seu uso durante a gestação, conforme o tipo de estudo e os resultados obtidos¹³.

Apesar das exigências preconizadas antes do lançamento de qualquer medicamento no mercado farmacêutico restringindo o estudo em gestantes, eles são consumidos por esse estrato da população, podendo causar problemas de insegurança à gestante ou seu feto. No Brasil, essas informações devem estar descritas na bula dos medicamentos e registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁴, a qual também categoriza os medicamentos pela indicação de uso nesse período.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a segurança dos medicamentos no primeiro trimestre de gravidez com ênfase na avaliação da segurança dos medicamentos e na adoção de ácido fólico e sulfato ferroso por gestantes atendidas nas Unidades Básicas de Saúde do Município de Braço do Norte, Santa Catarina.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal aninhado a uma coorte de gestantes. A pesquisa foi realizada nas estratégias de saúde da família do Município de Braço do Norte, Sul de Santa Catarina. Constituíram a população desta pesquisa todas as gestantes acompanhadas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do Sistema Único de Saúde (SUS), que iniciaram o pré-natal no primeiro trimestre de gestação (até a 14ª semana, definidas pela data da última menstruação, referida pela própria gestante). O estudo foi desenvolvido entre abril de 2012 e junho de 2013.

Para o cálculo de amostra adotou-se o número de gestantes atendidas pelo serviço no ano de 2011, nesse caso, 191 gestantes. Considerando uma exposição de 50% a medicamentos de risco, um erro amostral de 5% e um nível de confiança de 95%, a amostra mínima calculada para o estudo foi de 191 gestantes, sendo acrescentados 10% à amostra para eventuais perdas. Todas as gestantes que aceitaram participar da pesquisa foram arroladas consecutivamente no estudo até que se completasse a amostra.

Foi adotada a classificação de risco do FDA¹³ para a análise dos medicamentos contraindicados na gravidez,

sendo considerados D os medicamentos com evidências positivas de risco fetal humano, porém os benefícios potenciais para a mulher grávida podem, eventualmente, justificar seu risco; e X os medicamentos contraindicados na gravidez, pois estudos em animais e em mulheres grávidas demonstraram clara evidência de risco fetal. O risco para o feto supera qualquer benefício possível para a gestante, o que contraindica o uso¹³. Os medicamentos também foram classificados segundo a exposição em usar, não usar (considerado contraindicado), usar com cautela e não classificado, segundo a ANVISA¹⁴.

Para descrever o uso de medicamentos durante a gravidez utilizou-se a classificação anatômica terapêutica e química do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, recomendado pela Organização Mundial da Saúde¹⁵.

A adequabilidade do uso de medicamentos durante a gestação foi definida da seguinte forma: Grupo adequado: gestantes expostas ao uso dos medicamentos do protocolo do Ministério da Saúde² e que não foram expostas a nenhum medicamento contraindicado pela ANVISA ou pelo FDA (D e X); Grupo inadequado: gestantes que não utilizaram ácido fólico e sulfato ferroso ou que usaram pelo menos um medicamento contraindicado pelo FDA ou ANVISA.

Os dados foram coletados por enfermeiros capacitados pela equipe de pesquisa. Seguiu-se um roteiro estruturado durante as entrevistas individuais e análise documental do cartão da gestante e do prontuário do paciente. Foram coletadas informações sobre variáveis socioeconômicas e clínicas, incluindo aspectos que envolveram a saúde da mulher nas gestações anteriores, quando era o caso, e dados da gestação atual, como vacinas e uso de medicamentos no período. Após a coleta, as informações foram inseridas no programa EpiData, versão 3.1 (EpiData Association, Odense, Denmark). A análise estatística foi realizada empregando-se os programas EpiInfo, versão 6.0 (Centers for Disease Control), e *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS for Windows versão 19; Chicago, IL, USA).

As variáveis quantitativas foram apresentadas em medida de tendência central e dispersão, as variáveis qualitativas apresentadas em números absolutos e proporções. Para identificação dos fatores associados ao uso de medicamentos inadequados durante a gestação utilizou-se o teste do χ^2 e o teste exato de Fisher, quando adequado. As variáveis qualitativas foram recategorizadas quando necessário, o mesmo ocorreu com as quantitativas, sendo essas categorizadas pela mediana ou com base em recomendações da literatura. Adotou-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina, e aprovado em 20 de janeiro de 2012 sob o código número 11.667.4.01 III.

Resultados

Foram incluídas no estudo 212 gestantes com idade na primeira consulta entre 13 e 41 anos, sendo a média de idade 24,9 anos, com desvio padrão (DP) de 6,3 anos. Do total da amostra, 81,6% relatavam ter relação estável com o pai da criança. A média de escolaridade foi de 8,7 (DP=2,7) anos de estudo. A média da renda familiar mensal referida foi de R\$ 1.457,89. Com relação ao histórico obstétrico, a idade gestacional durante a primeira consulta de pré-natal variou de 3 a 14 semanas (média=8,0 semanas; DP=2,9). O número de gestações, incluindo a atual, variou de 1 a 8 gestações (média=2,0; DP=1,3) e 46,2% estavam na primeira gestação. Outras informações sobre as características sociodemográficas e clínicas da amostra encontram-se na Tabela 1. Na Tabela 2 é apresentado o perfil geral de uso de medicamentos e a classificação de segurança segundo o FDA e quanto à adequabilidade de uso segundo a ANVISA e na Tabela 3 é possível identificar os principais grupos anatômicos de

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas das gestantes incluídas no estudo (n=212)

Variável	n (%)	IC95%
Idade em anos*		
13-24	111 (52,4)	
>24	101 (47,6)	
Escolaridade em anos completos de estudo**		
<5	16 (7,5)	4,7-11,9
≥5	196 (92,5)	88,9-95,3
Etnia		
Branca	180 (84,9)	79,5-89,1
Não branca	32 (15,1)	10,9-25,8
Ocupação		
Com renda	146 (68,9)	62,4-74,7
Sem renda	66 (31,1)	25,3-37,6
Renda familiar em reais		
≤1.244	107 (50,5)	43,8-57,1
>1.244	105 (49,5)	42,9-56,2
Planejamento da gestação		
Sim	70 (33,0)	27,0-39,6
Não	142 (67,0)	60,4-73,0
Idade gestacional na primeira consulta em semanas *		
3-8	116 (54,7)	48,0-61,3
>8	96 (45,3)	38,7-52,0
Número de abortos anteriores referidos*		
Nenhum	182 (85,8)	80,5-89,9
≥1	30 (14,2)	10,1-19,5
Gestação atual de alto risco***		
Sim	25 (11,8)	8,1-16,8
Não	187 (88,2)	83,2-91,9

IC95%: intervalo de confiança de 95%; *variáveis categorizadas pela mediana; **valor definido pela recomendação e risco do Ministério da Saúde; ***apresentar hipertensão arterial, diabetes, descolamento de placenta, placenta prévia, hepatite B, obesidade, toxoplasmose, colestase e papilomavírus humano.

Tabela 2. Distribuição do consumo de medicamentos antes do diagnóstico da gestação e após o início do pré-natal (n=212)

Distribuição do consumo de medicamentos	Primeiro trimestre	
	Antes do diagnóstico gestacional	Após o início do pré-natal
	n (%)	n (%)
Número de gestantes em uso de medicamentos (n=212)	99 (46,7)	207 (97,6)
Número de medicamentos por gestante – média	0,7 (1,0)	4,2 (1,9)
Número de medicamentos prescritos	52 (35,1)	799 (90,8)
Número de medicamentos em uso por automedicação	96 (64,9)	82 (9,2)
Risco do uso de medicamentos na gravidez segundo o Food and Drug Administration		
A	7 (4,7)	330 (37,5)
B	49 (33,1)	208 (23,6)
C	49 (33,1)	296 (33,6)
D	33 (22,3)	33 (3,7)
X	1 (0,7)	1 (0,1)
Não classificados	9 (6,1)	13 (1,5)
Risco do uso de medicamentos na gravidez segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária		
Usar	66 (44,6)	718 (81,5)
Não usar	54 (36,5)	92 (10,4)
Cautela	19 (12,8)	53 (6,1)
Sem informação	9 (6,1)	18 (2,0)
Total de medicamentos avaliados	148 (100,0)	881 (100,0)

Tabela 3. Distribuição do consumo de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez de acordo com o primeiro nível da *Anatomical Therapeutic Chemical*, grupo anatômico

Medicamentos segundo grupo <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>	Primeiro trimestre	
	Antes do diagnóstico	Após o início do pré-natal
	n (%)	n (%)
A – Trato alimentar e metabolismo	24 (16,2)	149 (16,9)
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos	7 (4,7)	328 (37,2)
C – Sistema cardiovascular	6 (4,0)	6 (0,7)
D – Dermatológico	2 (1,4)	4 (0,4)
G – Sistema geniturinário e hormônios sexuais	24 (16,2)	28 (3,2)
H – Preparações para o sistema hormonal*	1 (0,7)	1 (0,1)
J – Anti-infecciosos de uso sistêmico	19 (12,8)	240 (27,2)
M – Sistema musculoesquelético	11 (7,4)	14 (1,6)
N – Sistema nervoso	47 (31,8)	99 (11,2)
P – Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	2 (1,4)	2 (0,3)
R – Sistema respiratório	3 (2,0)	8 (0,9)
Não classificados	2 (1,4)	2 (0,3)
Total de medicamentos utilizados	148 (100,0)	881 (100,0)

*excluindo hormônios sexuais e insulinas.

medicamentos utilizados pelas gestantes no primeiro trimestre gestacional.

O consumo de medicamentos referido por gestantes antes do diagnóstico da gravidez variou de zero a cinco, sendo que após o diagnóstico variou de zero a nove. Os principais medicamentos referidos pelas gestantes em uso na época do diagnóstico da gravidez foram os anticoncepcionais orais, como levonorgestrel associado ao etinilestradiol (citados por 23 gestantes), o paracetamol (18) nas queixas de dor, principalmente as pélvicas ou lombares; e a butilescopolamina (9) para cólicas.

Por outro lado, após o início do pré-natal foi utilizado, em ordem de frequência, o sulfato ferroso e o ácido fólico, seguidos pelo uso do paracetamol, butilescopolamina, dimenidrinato mais cloridrato de piridoxina e metoclopramida. Esses últimos adotados para tratamento dos sintomas associados a náusea e vômitos. Dos medicamentos anti-infecciosos utilizados após o diagnóstico da gravidez, 61 se referiam à vacina contra a influenza, 112 à vacina antitetânica e 18 à vacina contra a hepatite B.

Quanto à composição da variável exposição aos medicamentos inadequados durante a gravidez, é importante destacar que no momento do diagnóstico da gravidez apenas 3 pacientes (1,4%) estavam em uso de sulfato ferroso e 4 (1,9%) em uso de ácido fólico. Relacionado à exposição aos medicamentos inadequados durante o primeiro trimestre de gravidez, segundo a ANVISA, 49,5% utilizaram medicamentos contraindicados, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) 42,9–56,2; 15,1% (IC95% 10,9–20,5) usaram pelo menos um medicamento de risco D e X (FDA); 22,6% (IC95% 17,5–28,7) não consumiram ácido fólico e 25,0% (IC95% 19,7–31,2) não utilizaram o sulfato ferroso; a ausência da adoção do protocolo de uso do Ministério da Saúde ocorreu em 32,5% das gestantes estudadas (IC95% 26,6–39,1). O percentual de uso de medicamentos inadequados foi de 67,9% (IC95% 61,4–73,8).

Nenhuma variável materna (idade, escolaridade, ocupação, estado conjugal, história familiar de doença crônica, antecedentes pessoais) e da gestação (estar em gestação de risco, ter histórico de aborto ou planejamento da gestação atual) esteve associada à variável “uso adequado de medicamentos” ou com as variáveis que a compõe (usar medicamento de risco segundo o FDA, medicamentos contraindicados segundo a ANVISA, ou não adotar o protocolo de uso do ácido fólico e do sulfato ferroso do Ministério da Saúde durante a gestação).

Discussão

O primeiro trimestre de gestação é um período crítico para a exposição aos medicamentos¹⁶⁻¹⁸ devido à formação de basicamente todas as estruturas anatômicas e fisiológicas

do feto, o que pode provocar malformações e aborto¹⁹. Apesar disso, o uso de medicamentos é frequente²⁰⁻²², inclusive de medicamentos de risco segundo o FDA ou contraindicados segundo a ANVISA. Boa parte desses medicamentos de risco foi representada por hormônios sexuais. Dessa forma, possivelmente a maior parte das gestações não planejadas foram ocasionadas pela falha do método contraceptivo, gerada provavelmente pelo uso incorreto dos anticoncepcionais orais. O percentual de efetividade no uso dos anticoncepcionais orais é calculado por percentual de mulheres em uso, e segundo a Organização Mundial da Saúde²², a eficácia da pílula é de 99,8% para mulheres que utilizam os contraceptivos corretamente. Os riscos do uso dos anticoncepcionais na gestação estão associados à exposição aos hormônios neles contidos, o que pode afetar o desenvolvimento genital do feto²³. A adoção do protocolo de sulfato ferroso e ácido fólico constitui uma rotina das unidades de saúde do município, instituída pelas secretarias de saúde para assegurar padrões adequados de maturação e desenvolvimento fetal, contudo, 32,5% das gestantes não utilizaram esses suplementos durante o primeiro trimestre de gestação, apesar da ampla recomendação desses suplementos minerais e antianêmicos durante a gravidez⁴. É também no início da assistência ao pré-natal que as mulheres são orientadas a utilizar alguns medicamentos “se necessário”. Alguns profissionais fornecem prescrições medicamentosas para o manejo dos sinais e sintomas comuns à gestação, o que permite à mulher maior acesso aos medicamentos. Essas prescrições “se necessário” são importantes, pois garantem uma seleção segura de medicamentos, caso a gestante identifique a necessidade do manejo dos sinais e sintomas comuns da gravidez. Contudo, mesmo nessa situação as gestantes devem ser orientadas quanto ao uso correto dos medicamentos. Dentre os medicamentos geralmente prescritos dessa forma no presente estudo estão paracetamol e escopolamina associada com paracetamol⁴.

Observou-se que as gestantes acompanhadas nesta pesquisa são jovens, de baixa escolaridade e de baixa renda, tal perfil se assemelha a outros estudos nacionais²⁴⁻²⁶ e internacionais²⁷⁻²⁹. Poucos estudos investigaram a exposição aos medicamentos utilizados antes do diagnóstico gestacional. Basgül et al.³⁰ descreveram um perfil de uso semelhante ao identificado no presente estudo. Em relação ao perfil de uso após o diagnóstico da gravidez, os achados são semelhantes a outros estudos^{9,23}.

Quanto às categorias de risco do uso de medicamentos segundo o FDA, o maior consumo foi das classes A, B e C. Elas são representadas por medicamentos para distúrbios do funcionamento gastrointestinal e preparações antianêmicas¹⁷. A classe A é a mais utilizada na gravidez, conforme evidenciado em uma revisão sistemática

realizada por Daw et al.³¹ que apresentou maior consumo dessa classe em alguns países como França e Alemanha.

Houve exposição importante no primeiro trimestre gestacional a medicamentos de risco com prevalência semelhante à encontrada por Gagne et al.³², sendo representada especialmente pelo uso de anticoncepcionais orais¹⁹, por mulheres que não planejaram a gestação, como já citado anteriormente. Após o início do pré-natal houve redução na utilização de medicamentos de risco D e X, contudo, algumas gestantes continuaram expostas a essas categorias de medicamentos. Em algumas situações o uso se manteve por seleção inapropriada do medicamento por parte da paciente ou do médico e em outras pela avaliação do custo benefício, como o caso de uma gestante com epilepsia. Portanto, a situação de saúde da gestante pode requerer o uso de medicamentos classificados como inseguros para esse estado fisiológico^{19,24,33}.

De forma semelhante ao consumo de medicamentos de risco segundo o FDA, observou-se uso mais frequente de medicamentos contraindicados segundo a ANVISA no diagnóstico da gravidez em relação ao início do pré-natal, o que vem reforçar a importância do início precoce do pré-natal². O uso dos medicamentos contraindicados na gestação expõe a gestante e o feto a riscos que podem levar a malformações em qualquer momento da gestação. Sabe-se que as malformações ocorrem em 2 a 4% dos nascimentos, mas estima-se que 15% das malformações resultem em aborto³⁴. No entanto, algumas perdas fetais, por acontecerem no início do período gestacional, podem passar despercebidas pela mulher. Essa situação de sub-diagnóstico pode mascarar o problema do uso dos medicamentos inseguros, em especial no período investigado. Dessa forma, destaca-se a importância da adoção de medidas de farmacovigilância⁶ para esclarecer a questão de insegurança dos medicamentos durante a gravidez.

Quando avaliada a exposição conjunta a todos os medicamentos inadequados, ou seja, os de risco D e X¹³, os contraindicados (ANVISA) e a não adoção do protocolo do uso de ácido fólico e sulfato ferroso na gravidez, evidencia-se a exposição de três quartos das gestantes a pelo menos um dos critérios avaliados. Contudo, mesmo com essa alta exposição, não foi observada associação entre o uso inadequado de medicamentos e o perfil da gestante e da gravidez. Por outro lado, destaca-se que possivelmente o uso inadequado é mais frequente quando não há o planejamento da gravidez.

Apesar de haver a difusão da prática conservadora na prescrição de medicamentos durante o período gestacional, neste estudo evidenciou-se que antes do diagnóstico da gestação, um terço dos medicamentos consumidos foi por automedicação. Muitas vezes esses medicamentos por automedicação estão sendo utilizados, inclusive para o manejo dos primeiros sintomas da gestação, pelo desconhecimento

do diagnóstico da gravidez. Nesse caso, pode haver riscos, pois alguns medicamentos que reduzem os sintomas da gestação podem não ser seguros e causar efeitos adversos, como ocorreu no passado com a talidomida¹⁷. Relativo à imunoprofilaxia, o Ministério da Saúde orienta que todas as gestantes estejam imunizadas contra o tétano e a hepatite B^{2,34,35}. Naquelas gestantes em que o calendário vacinal não está atualizado, recomenda-se atualizar^{34,35}. Observou-se que há uma ação marcante no sentido de cumprir o calendário vacinal durante a gravidez, entretanto, algumas entrevistadas receberam a vacina contra hepatite B no primeiro trimestre de gravidez, o que não é recomendado, de acordo com o Parecer Técnico nº 04/2010³⁵. As vacinas podem beneficiar a criança pela transferência de anticorpos via transplacentária e também após o nascimento pelo aleitamento materno, porém, são poucos os estudos que aferem a segurança das vacinas na gestação devido às questões éticas na realização dos mesmos³⁵. Esses dados demonstram a necessidade de intervenção junto ao município para reduzir os possíveis danos que o uso desse medicamento no momento inadequado da gravidez possa causar.

Por fim, esses dados são importantes por confirmar as recomendações de cuidado do Ministério da Saúde, uma vez que essa instituição recomenda aos serviços de atenção básica maior atenção com as gestantes de baixa escolaridade e também aquelas com gestação de risco³⁴.

Como limitações, reconhece-se o próprio desenho do estudo transversal, que foi aninhado a uma coorte prospectiva, e o fato de não terem sido excluídas gestantes

que iniciaram o pré-natal após 14 semanas. Outra possível limitação trata-se do uso de medicamento ser autorreferido, contudo, essas limitações não desmerecem os achados desta pesquisa em relação ao perfil de uso de medicamentos nessa população.

Todas as gestantes foram expostas a medicamentos durante o primeiro trimestre de gestação, e, entre eles, medicamentos considerados de risco para o feto segundo o FDA e a ANVISA, como os anticoncepcionais e os que atuam no sistema geniturinário. Antes do diagnóstico da gravidez houve maior uso de medicamentos por automedicação. Quando ao uso de ácido fólico e sulfato ferroso, evidenciou-se que um terço das gestantes não utilizaram esses suplementos durante o primeiro trimestre de gestação. É necessária a retomada e atualização dos profissionais quanto às prescrições dos protocolos e métodos contraceptivos para evitar uso incorreto e gravidez não planejada. Essa ação torna-se pertinente frente aos dados de gestações não planejadas e exposição dos fetos aos anticoncepcionais identificados neste estudo.

Contribuição dos autores

Tânia Lunardi-Maia participou ativamente de todas as etapas da pesquisa.

Fabiana Schuelter-Trevisol e Dayani Galato participaram da concepção, orientação na coleta e análise dos dados e aprovação da versão final do manuscrito.

Referências

1. Daw JR, Mintzes B, Law MR, Hanley GE, Morgan SG. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clin Ther*. 2012;34(1):239-249.e2.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012.
3. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10:CD003094.
4. Oliveira Filho AD, Gama DP, Leopardi MG, Dias JM, Lyra Júnior DP, Neves SJ. [Self-reported adherence to prescribed medicines during pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(4):147-52. Portuguese.
5. Bjorn AM, Nørgaard M, Hundborg HH, Nohr EA, Ehrenstein V. Use of prescribed drugs among primiparous women: an 11-year population-based study in Denmark. *Clin Epidemiol*. 2011;3(1):149-56.
6. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Pharmacovigilance in pregnancy using population: based network datasets. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(3):211-25.
7. Gendron MP, Martin B, Oraichi D, Bérard A. Health care providers' requests to Teratogen Information Services on medication use during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(5):523-31.
8. Crespin S, Bourrel R, Hurault-Delarue C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Drug prescribing before and during pregnancy in south west France: a retrospective study. *Drug Saf*. 2011;34(7):595-604.
9. Fonseca MR, Fonseca E, Bergsten-Mendes G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev Saúde Pública*. 2002;36(2):205-12.
10. McGuire M, Cleary B, Sahn L, Murphy DJ. Prevalence and predictors of periconceptional folic acid uptake: prospective cohort study in an Irish urban obstetric population. *Hum Reprod*. 2010;25(2):535-43.
11. Silva I, Quevedo LA, Silva RA, Oliveira SS, Pinheiro RT. Associação entre abuso de álcool durante a gestação e o peso ao nascer. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(5):864-9.
12. Refuerzo JS, Blackwell SC, Sokol RJ, Lajeunesse L, Firchau K, Kruger M, et al. Use of over-the-counter medications herbal remedies in pregnancy. *Am J Perinatol*. 2005;22(6):321-4.

13. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Reviewer guidance evaluating the risks of drug exposure in human pregnancies. [Internet]. Maryland: Office of Training and Communications; 2005 [cited 2013 Ago 22]. Available from: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071645.pdf>>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013 [citado 2013 Set 25]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>
15. World Health Organization (WHO). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC): structure and principles [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [cited 2013 Ago 23]. Available from: <http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/>
16. Brum LF, Pereira P, Felicetti LL, Silveira RD. Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(5):2435-42.
17. Nordeng H, Ystrøm E, Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(2):207-14.
18. Alshammari TM, Alrwisan AA, Aljeraisy MI, Taher KW, Alissa FM, Mahmoud MA, et al. Knowledge and attitude of healthcare professionals toward medication pregnancy category systems in Saudi hospitals. *Saudi Med J*. 2014;35(7):704-11.
19. Irvine L, Flynn RW, Libby G, Crombie IK, Evans JM. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: a record-linkage analysis in Tayside, Scotland. *Drug Saf*. 2010;33(7):593-604.
20. Marín GH, Cañas M, Homar C, Aimetta C, Orchueta J. [Taking medicine during pregnancy in females living in Buenos Aires, Argentina]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2010;12(5):722-31. Spanish.
21. Autret-Leca E, Deligne J, Leve J, Caille A, Cissoko H, Jonville-Bera AP. Drug exposure during the periconceptional period: a study of 1793 women. *Paediatr Drugs*. 2011;13(5):317-24.
22. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP). INFO Project. Family planning: a global handbook for providers [Internet]. Baltimore and Geneva: CCP and WHO; 2007 [cited 2013 Ago 22]. Available from: <https://www.unfpa.org/webdav/site/global/shared/documents/publications/2007/family_planning.pdf>
23. Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. *Rev Saúde Pública*. 2001;35(5):415-20.
24. Geib LT, Vargas Filho EF, Geib D, Mesquita DI, Nunes ML. Prevalência e determinantes maternos do consumo de medicamentos na gestação por classe de risco em mães de nascidos vivos. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(10):2351-62.
25. Guerra GC, Silva AQ, França LB, Assunção PM, Cabral RX, Ferreira AA. [Drug use during pregnancy in Natal, Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(1):12-8. Portuguese.
26. Maeda ST, Secoli SR. Utilização e custo de medicamentos em gestantes de baixo risco. *Rev Latino-Am Enferm*. 2008;16(2):266-71.
27. Amarin Z, Khader Y, Okour A, Jaddou H, Al-Qutob R. National maternal mortality ratio for Jordan, 2007-2008. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111(2):152-6.
28. Navarrete-Muñoz EM, Giménez Monzó D, García de La Hera M, Climent MD, Rebagliato M, Murcia M, et al. [Folic acid intake from diet and supplements in a population of pregnant women in Valencia, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(14):637-43. Spanish.
29. Dal Pizzol TS, Sanseverino MT, Mengue SS. Exposure to misoprostol and hormones during pregnancy and risk of congenital anomalies. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(6):1447-53.
30. Basgül A, Akici A, Uzuner A, Kalaça S, Kavak ZN, Tural A, et al. Drug utilization and teratogenicity risk categories during pregnancy. *Adv Ther*. 2007;24(1):68-80.
31. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(9):895-902.
32. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(11):1125-32.
33. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):398-407.
34. Hogge WA, Byrnes AL, Lanasa MC, Surti U. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(2):397-400.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Parecer Técnico nº 04/2010. Atualização da indicação da vacina hepatite B nos serviços de saúde do SUS [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010 [cited 2013 Ago 22]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/page/2010/grupos_de_maior_vulnerabilidade_22484.pdf>

GISELE FERREIRA PARIS¹

LORENN VACCENTINE COUTINHO MONTESCHIO²

ROSANA ROSSETO DE OLIVEIRA³

MARIA DO ROSÁRIO DIAS DE OLIVEIRA LATORRE⁴

SANDRA MARISA PELLOSO⁴

THAIS AIDAR DE FREITAS MATHIAS⁴

Tendência temporal da via de parto de acordo com a fonte de financiamento

Time trend of the rates of cesarean and vaginal delivery according to the source of financing

Artigo Original

Palavras-chave

Cesárea
Parto normal
Hospitais públicos
Hospitais privados
Declaração de nascimento
Sistemas de informação

Keywords

Cesarean section
Natural childbirth
Hospitals, public
Hospitals, private
Birth certificates
Information systems

Resumo

OBJETIVO: Analisar a tendência temporal das taxas das vias de parto de acordo com a fonte de financiamento. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais de análise das taxas das vias de parto de acordo com a fonte de financiamento, no município de Maringá, Paraná, de 2002 a 2012. Para coleta de dados foram utilizadas as informações disponíveis no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos e no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SUS). Para todas as taxas das vias de parto foram calculadas as médias móveis, para suavizar as oscilações aleatórias da série, feitos diagramas de dispersão entre os coeficientes e os anos de estudo, e a partir da relação funcional observada foram estimados modelos de regressão polinomial, com nível de significância de $p < 0,05$. **RESULTADOS:** No decorrer dos 11 anos do estudo ocorreram 48.220 nascimentos. Desses, 77,1% foram parto cesáreo e apenas 22,9% parto vaginal. Os partos financiados pelo SUS totalizaram 22.366 procedimentos e desses, 54,6% foram cesáreas. A análise da tendência foi significativa para todos os modelos de regressão, evidenciando tendência ascendente para parto cesáreo e decrescente para parto vaginal nos dois tipos de financiamento. Observa-se que as taxas de cesárea não SUS foram sempre superiores a 90,0% e mais frequentes do que as cesáreas SUS, mesmo com o aumento de 36,0% dessas ao longo do período estudado. **CONCLUSÃO:** Pela análise de tendência, as cesáreas continuarão aumentando nos dois financiamentos de saúde se não forem implantadas novas ações e estratégias de redução envolvendo as características socioculturais, demográficas e obstétrica das mulheres, a formação e a atuação profissional na obstetria e a estrutura adequada dos serviços de saúde para atendimento ao parto vaginal.

Abstract

PURPOSE: To analyze the time trend of the rates of cesarean and vaginal delivery according to the source of financing. **METHODS:** This was an ecological study of the time series analysis of cesarean and vaginal delivery rates according to the financing source, carried out in Maringá, Paraná State, Brazil, from 2002 to 2012. Information available at the System of Information on Live Births and at the System of Hospital Information of the Brazilian Unified Health System (SUS) was used for data collection. Moving averages were calculated for all mode of delivery rates in order to smooth random fluctuations in the series, dispersion diagrams were designed between the coefficients and years of the study, and polynomial regression models were estimated from the functional relation observed, with the level of significance set at $p < 0.05$. **RESULTS:** Throughout the 11 years of the study there were 48,210 births, 77.1% by cesarean delivery and only 22.9% by vaginal delivery. A total of 22,366 procedures were financed by SUS, 54.6% of them being cesareans. Trend analysis was significant for all the regression models, demonstrating an ascending trend for cesarean delivery and a descending trend for vaginal delivery for both types of financing. The non-SUS cesarean rates always exceeded 90.0% and were more frequent than the SUS cesarean rates, even with a 36.0% increase of the latter during the study period. **CONCLUSION:** Based on trend analysis, cesarean deliveries will continue to increase in both health financing sources unless new actions and strategies of reduction are implemented, involving the sociocultural, demographic and obstetric characteristics of women, the training and activity of professionals in the area of obstetrics and an adequate structure of health services for providing vaginal delivery.

Correspondência

Gisele Ferreira Paris
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Rua Maringá, 1200 – Vila Nova
CEP: 85605-010
Francisco Beltrão (PR), Brasil

Recebido

28/05/2014

Aceito com modificações

09/10/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005038

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá – UEM – Maringá (PR), Brasil.

¹Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste – Francisco Beltrão (PR), Brasil.

²Hospital Universitário de Maringá, Universidade Estadual de Maringá – UEM – Maringá (PR), Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Estadual de Maringá – UEM – Maringá (PR), Brasil.

⁴Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Estudos recentes^{1,2} confirmam a taxa de cesárea medicamente justificada de até 15% conforme a preconização da Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1985. No Brasil, apesar do aprimoramento da assistência ao longo do tempo, observa-se elevadas e crescentes as taxas de cesárea: 38% em 2000, 43% em 2005, 52% em 2010 e 54% em 2011³.

Apesar do benefício da cesárea de prevenir agravos e salvar vidas, vários estudos⁴⁻¹⁰ vêm abordando associação do seu uso indiscriminado e a morbimortalidade materna e infantil. Estudos atribuem também efeitos em curto e longo prazo da cesárea na saúde das mulheres e crianças, como maior proporção de trabalho de parto prematuro e infecção puerperal¹¹, maior risco no segundo parto após cesárea planejada para hemorragia, ruptura uterina e óbito fetal⁵, incidência de prematuridade e baixo peso ao nascer⁶, e até possibilidade de associação com o sobrepeso na infância⁷, adolescência e na idade adulta jovem⁸.

Na última década, no estado do Paraná, dentre os óbitos maternos mais de 65% das mulheres haviam sido submetidas ao parto cesáreo, o que significou um risco de 70 óbitos maternos por 100 mil nascidos vivos e um risco relativo de morte por cesárea em relação ao parto normal 1,9 vezes maior, independente da causa do óbito materno^{3,9}. Em relação à mortalidade infantil, entre 2005 e 2006, na 15ª Regional de Saúde do Estado do Paraná, a redução do óbito infantil foi de 83% em relação ao parto normal e de 70% na cesárea¹⁰.

Para o governo brasileiro, a elevada taxa de cesárea no país representa um grande desafio, considerando os riscos desnecessários tanto para a mãe quanto para a criança, além da sua associação com a mortalidade materna e os custos adicionais para o sistema de saúde; principalmente quando a redução da mortalidade materna está associada à atenção qualificada ao parto, à assistência obstétrica de emergência e à impossibilidade do Brasil em atingir a meta do milênio de redução de 75% da mortalidade materna até 2015.

Dentre as recomendações para prevenção segura da primeira cesariana, o Conselho Americano de Ginecologia e Obstetrícia menciona a necessidade de rever a definição de distócia de trabalho parto, pois dados recentes mostram que o trabalho de parto contemporâneo avança a um tempo mais lento do que o que foi tradicionalmente ensinado. Acrescenta a necessidade de aumentar o acesso das mulheres a intervenções não médicas durante o trabalho de parto e a intervenção de versão cefálica externa na apresentação pélvica¹¹.

Considerando a necessidade de estudos sobre a proporção de cesáreas¹², de sua associação com a morbimortalidade materna e neonatal, e que o município de

Maringá, pela concentração de serviços especializados e instituições de ensino de saúde, representa uma referência na gestão, apoio e planejamento das ações em saúde para a macrorregião noroeste do estado do Paraná, foi proposto o presente estudo com o objetivo de analisar a tendência temporal das taxas das vias de parto de acordo com a fonte de financiamento em uma cidade da região Sul do Brasil.

Métodos

Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais de análise das taxas das vias de parto de acordo com a fonte de financiamento, de residentes no município de Maringá, Paraná, de 2002 a 2012. Para a coleta de dados foram utilizadas as informações disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS) (DATASUS)³, no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) de abrangência e obrigatoriedade nos serviços públicos e privados e no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) de todas as internações realizadas em território nacional financiadas pelo SUS.

Apesar do SINASC abranger todos os nascimentos no Brasil, não existe nesse sistema um campo referente à informação sobre a fonte de financiamento do parto. No SINASC foi selecionada ocorrência do parto no “município de Maringá-PR” e foram incluídos todos os tipos de “parto vaginal”, “cesáreo”, “ fórceps, outros” e “ignorados”.

Para coleta de dados no SIH-SUS foi utilizada a ferramenta do Ministério da Saúde “Tabnet” procedimentos hospitalares por local de residência, para os anos de 2002 a 2007 na categoria procedimento obstétrico, “parto normal” e “parto cesáreo”. Devido às mudanças no SIH-SUS a partir de 2008, foram selecionados os procedimentos hospitalares por local de residência “parto cesáreo em gestação de alto risco”, “parto cesáreo”, “parto cesáreo com laqueadura tubária”, “parto normal” e “parto normal em gestação de alto risco”. Não foi selecionado “parto normal em centro de parto normal” devido à inexistência no município e nenhum caso registrado.

Foi considerado “parto SUS” quando os custos foram financiados pelo SUS, e “parto não SUS” quando pagos diretamente pela cliente ou indiretamente através de convênios ou sistema de seguro saúde. Para o cálculo da taxa total dos partos SUS (TTPSUS) foi considerado, para cada ano, a razão entre o número total de partos no SIH pelo número total de nascimentos constante no SINASC multiplicado por cem, como segue: $TTPSUS = \frac{n \text{ total de partos no SIH} \times 100}{n \text{ total de nascimentos no SINASC}}$.

Para o cálculo da taxa total dos partos não SUS (TTPNSUS), foi considerada, para cada ano, a diferença entre o número total de nascimentos constante no SINASC pelo número total de partos no SIH, pela razão do número total de nascimentos constante no SINASC multiplicado

por cem, como segue: $TTPNSUS = n$ total de nascimentos no SINASC- n total de partos do SIHx100/ n total de nascimentos no SINASC.

Os métodos de cálculo demonstrados anteriormente foram os denominadores para o cálculo das taxas de parto vaginal e parto cesáreo segundo o tipo de financiamento, conforme calculados a seguir. Para as taxas de parto vaginal e parto cesáreo SUS (TPVSUS/TPCSUS) foram calculadas, para cada ano, a razão entre o número de nascimentos segundo cada tipo de parto constantes no banco do SIH-SUS pelo número total de nascimentos SUS multiplicado por cem, como segue: $TPVSUS = n$ parto vaginal SUS (no SIH-SUS) x100/ n total de nascimentos SUS e $TPCSUS = n$ cesárea SUS (no SIH-SUS)x100/ n total de nascimentos SUS.

Para as taxas de parto vaginal e parto cesáreo não SUS (TPVNSUS/TPCNSUS), foi calculada, para cada ano, a diferença entre o número de nascimentos de cada tipo de parto constantes no banco do SINASC pelo número de cada tipo de parto constantes no banco do SIH-SUS, pela razão do número total de nascimentos não financiados pelo SUS multiplicado por cem, como segue: $TPVNSUS = n$ parto vaginal no SINASC- n parto vaginal no SIH-SUSx100/ n total de nascimentos não SUS e $TPCNSUS = n$ parto cesáreo no SINASC- n parto cesáreo no SIH-SUSx100/ n total de nascimentos não SUS.

Para o total das taxas de parto vaginal (TTPV) e parto cesáreo (TTPC), foram calculadas, para cada ano, a soma individual de cada tipo de parto, pela razão do número total de nascimentos multiplicado por 100, como segue: $TTPV = n$ parto vaginal no SUS+ n parto vaginal no não SUSx100/ n total de nascimentos e $TTPC = n$ parto cesáreo no SUS+ n parto cesáreo no não SUSx100/ n total de nascimentos.

As taxas de parto cesáreo e parto vaginal foram consideradas como variável dependente (Y), e os anos do calendário de estudo como variável independente (X). Para todas as taxas das vias de parto foram calculadas as médias móveis de três pontos para alisamento dos dados. O alisamento consiste em uma técnica não paramétrica e tem a propriedade de suavizar as oscilações aleatórias da série. Inicialmente, foram feitos diagramas de dispersão entre os coeficientes e os anos de estudo para visualizar a função que poderia estar expressando a relação entre eles. A partir da relação funcional observada foram estimados modelos de regressão polinomial que, além do seu poder estatístico, apresentam fácil elaboração e interpretação.

No processo de modelagem testou-se o modelo de regressão linear simples ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$) e em seguida os modelos de segundo grau ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$) e terceiro grau ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$). Quando dois modelos foram semelhantes do ponto de vista estatístico optou-se pelo modelo mais simples, ou seja, o de menor ordem observando o princípio da parcimônia. Considerou-se tendência significativa aquela cujo modelo estimado

obteve $p < 0,05$. Nesses modelos, β_0 é o coeficiente anual médio, β_1 é o coeficiente de efeito linear (velocidade) e β_2 o coeficiente de efeito quadrático (aceleração).

A transformação da variável ano em ano-centralizado é necessária nos modelos de regressão polinomial observando os termos da equação que frequentemente são altamente correlacionados e expressam a variável independente como um desvio de sua média, reduzindo substancialmente a autocorrelação entre eles. O ano médio do período foi 2007. Como medida de precisão do modelo utilizou-se o coeficiente de determinação (r^2), considerando o modelo mais ajustado quando o r^2 está mais próximo de 1. Os cálculos das taxas nas séries históricas foram elaborados em planilhas do Excel (versão 7.0 para Windows 95) e as análises de tendências realizadas no *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 20.0.

O estudo seguiu as normas de pesquisa envolvendo seres humanos conforme Resolução nº 196/96, com dispensa da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Informado por utilizar fontes secundárias. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá sob o parecer nº 410.866/2013.

Resultados

No decorrer dos 11 anos do estudo, segundo o SINASC, ocorreram 48.220 nascimentos no município de Maringá, Paraná. Desses, 77,1% foram por parto cesáreo e apenas 22,9% por parto vaginal. Em toda a série histórica, apenas dois partos no ano de 2002 foram classificados como ignorados, mesmo com a exclusão desse campo em 2001. Os partos financiados pelo SUS, conforme o SIH-SUS, totalizaram 22.366 procedimentos e desses, 54,6% foram cesáreas.

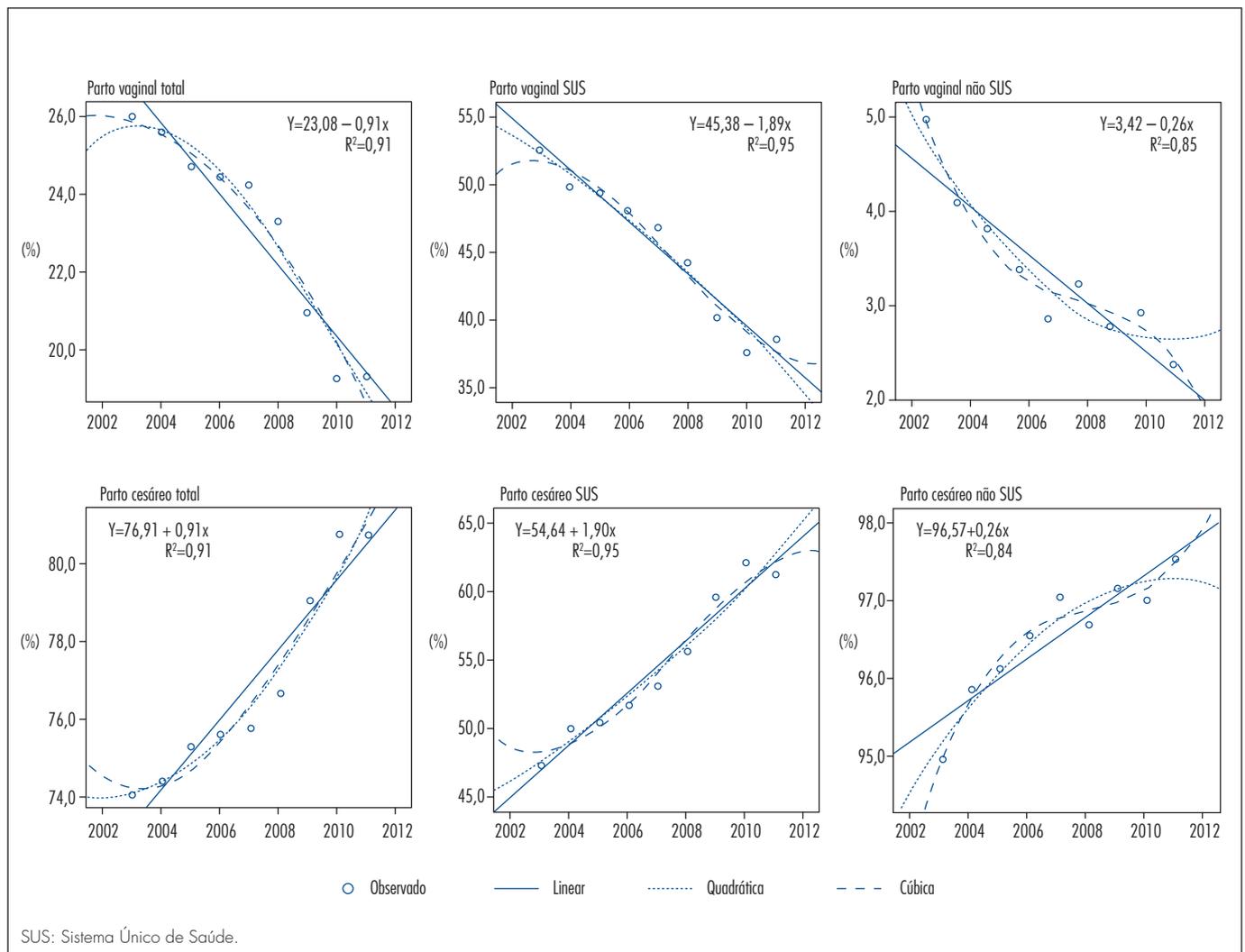
Quanto às frequências absolutas e relativas dos tipos de parto segundo as fontes de financiamento, observa-se que as taxas de parto cesáreo não SUS foram sempre superiores a 90,0% e mais frequentes do que os partos cesáreos financiados pelo SUS. Essa diferença se manteve mesmo com o aumento de 36,0% na taxa de cesáreas do SUS, de 41,9 para 65,3% ao longo do período estudado. Para o parto vaginal, as taxas diminuíram tanto no SUS, de 58,1 para 34,7%, quanto no não SUS, de 6,3 para 2,2%. Embora as proporções de partos vaginais e cesáreos no SUS modificarem ao longo do período, a partir do ano de 2005 mantiveram-se em percentuais inferiores em todos os anos (Tabela 1).

Na análise da tendência observou-se que esta foi significativa para todos os modelos de regressão, evidenciando tendência ascendente para parto cesáreo SUS de 1,9% ao ano e de 0,2% ao ano para parto cesáreo não SUS, que já era alto no início do período, e tendência decrescente igual para parto vaginal SUS e não SUS de 0,3% ao ano (Figura 1).

Tabela 1. Distribuição dos partos ocorridos em Maringá, Paraná, segundo o tipo de parto, ano e fonte de financiamento

Ano	Vaginal				Cesáreo				Total de nascimentos			
	SUS		Não SUS		SUS		Não SUS		SUS		Não SUS	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2002	907	58,1	167	6,3	655	41,9	2477	93,6	1562	37,1	2646*	62,9
2003	1008	49,4	74	3,7	1031	50,6	1950	96,3	2039	50,2	2024	49,8
2004	979	50,5	115	5,0	961	49,5	2196	95,0	1940	45,6	2311	54,4
2005	938	49,7	85	3,7	951	50,3	2209	96,3	1889	45,2	2294	54,8
2006	935	48,2	64	2,9	1004	51,8	2178	97,1	1939	46,4	2242	53,6
2007	959	46,8	79	3,7	1092	53,2	2047	96,3	2051	49,1	2126	50,9
2008	1024	45,6	49	2,2	1223	54,4	2197	97,8	2247	50,0	2246	50,0
2009	851	40,8	93	3,9	1236	59,2	2275	96,1	2087	46,8	2368	53,2
2010	762	34,7	58	2,4	1437	65,3	2387	97,6	2199	47,4	2445	52,6
2011	832	38,1	69	2,7	1352	61,9	2530	97,3	2184	45,7	2599	54,3
2012	967	43,4	58	2,3	1262	56,6	2495	97,7	2229	46,6	2553	53,4
Total	10162	45,4	911	3,5	12204	54,6	24941	96,5	22366	46,4	25854	53,6

SUS: Sistema Único de Saúde; *dois tipos de parto ignorados.

Fonte: Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS)³.**Figura 1.** Diagramas de dispersão das taxas de parto vaginal e cesáreo segundo financiamento do parto

Discussão

O presente estudo apresentou a trajetória dos tipos de parto financiados ou não pelo SUS para o município de Maringá, Paraná, de 2002 a 2012 e possibilitou inferir provável realidade de uma série futura de acordo com a observação no período, de cada quatro crianças nascidas, três foram por parto cesáreo. A taxa de parto cesáreo de 78,6% em 2012 representa 5,2 vezes mais do que o recomendado para as mulheres de risco habitual (15%) e 3,1 vezes mais para as mulheres de alto risco (25%) conforme a OMS¹³. A tendência ascendente do parto cesáreo em quase todas as regiões do Brasil é considerada uma prática indiscriminada e epidêmica¹⁴.

Na comparação entre as taxas de parto cesáreo em diferentes países do mundo, o Brasil ocupa a liderança numérica, com taxas superiores tanto em relação aos países considerados como prestadores de assistência menos intervencionista¹⁵ (Holanda e República Tcheca com 14%) quanto aos países com assistência mais intervencionista, como Canadá com 23% e Estados Unidos com 25%. Com as altas taxas de parto cesáreo desde o início do período do estudo, o aumento de no máximo 7% na taxa total de cesáreas na série histórica do município de Maringá apresentou-se inferior ao aumento de 16% no Brasil¹⁴, e superior a outras localidades do mundo. A proporção de aumento variou menos de 1% para Finlândia, Coreia e Bélgica, 2,4% para Holanda, 3,1% Canadá e 4,4% para os Estados Unidos¹⁵.

Quando comparamos a taxa de parto cesáreo no Brasil em relação a outros países que têm as menores taxas de cesariana, por exemplo, Inglaterra e Holanda, não podemos esquecer que esses países dispõem de diferente regulação das práticas médicas e, sobretudo, modelos de atenção à saúde materna nos quais a gestante de risco habitual é primariamente atendida por parteiras profissionais de nível universitário com *midwifery programmes*¹⁶.

Quanto às frequências de 65,3% de parto cesáreo no SUS e de 97,8% no serviço não SUS deste estudo, são muito superiores principalmente quando comparadas às taxas de cesárea em outra realidade, do extremo Sul do Brasil, de 36% no SUS e de 81% no privado¹², como também na série histórica do Brasil,¹⁷ com a taxa de 27% de cesárea no SUS e de 80% no serviço suplementar. Há também diferenças em relação à Argentina, com a taxas de cesárea, respectivamente nos serviços públicos e privados, de 24 e 52%.

Os padrões das taxas de partos cesáreos descritos neste estudo são compatíveis com a hipótese proposta por Barros et al.¹² de que as cesáreas são feitas, em grande parte, para atender à conveniência das agendas dos médicos, levando em consideração que a maior parte das cesáreas ocorreram no período diurno⁴. Embora estudos iniciem abordando

frequência das cesáreas a pedido da mulher¹⁸, as decisões pelo tipo de parto devem considerar as preferências das gestantes, desde que elas tenham condições de escolher de forma isenta o que melhor lhes convém¹⁹. No Brasil, em um centro de parto normal intra-hospitalar no qual a assistência ao parto está a cargo de enfermeiras obstétricas, em que é possível supor que o local foi escolhido pelas gestantes desde que não apresentassem riscos, foi encontrada a prevalência de cesáreas de 14,9%, dentro dos limites propostos pela OMS²⁰. Para o município de estudo, espera-se que a cobrança pelos convênios de saúde para que o mesmo médico acompanhe o pré-natal e parto seja uma medida para redução da cesárea, pois assim não será possível estabelecer um agendamento para a cesárea.

As mulheres justificam a escolha pelo parto normal pela recuperação mais rápida e para a cesárea pelo medo de sentir dor. Contudo, por trás dessas escolhas há falta de esclarecimento para as mulheres sobre os tipos de parto e a possibilidade de anestesia e analgesia em ambos os casos²¹, e quanto às complicações pós-cirúrgicas da cesariana, principalmente nas mulheres em condições sociais e de saúde menos privilegiadas²².

Estudos apontaram que um dos itens responsáveis pela maior redução da mortalidade infantil seria o nascimento por parto normal^{10,21}, o que demonstra a necessidade de rever os currículos da área obstétrica e o preparo para os atendimentos de parto normal²³. Muito há que se pensar nos mecanismos institucionais e de organização das redes de saúde para o resgate da cultura voltada ao parto natural²⁴ e do sistema de educação médica que valoriza a medicalização da saúde colaborando para a falta de preparo de médicos e profissionais da saúde na condução ao parto normal de forma mais fisiológica²⁵.

Embora tendência decrescente do parto vaginal, a associação entre o tipo de parto e a qualidade da atenção segundo indicadores preconizados pelas OMS demonstrou que as mulheres em Maringá, Paraná, submetidas ao parto vaginal receberam atenção mais qualificada quando comparadas às que foram à cesárea²⁶. Já em outra realidade brasileira, os resultados indicaram má qualidade da assistência ao parto vaginal, frequência não adequada de intervenções benéficas e alta ocorrência de algumas intervenções consideradas prejudiciais na assistência ao parto vaginal²⁷.

A literatura indica um paradoxo perinatal^{28,29} devido à super utilização de tecnologias e os maiores gastos na atenção perinatal, demonstrado pelas altas taxas de cesáreas e maior número internação nas Unidades de Terapia Neonatal, com limitada melhora dos indicadores maternos e perinatais²⁸. Os resultados apontam Maringá como um município com uso predominante de tecnologias, pelo aumento do número de partos cesáreos independente do tipo de financiamento do parto, disponibilizando a

tecnologia também para as mulheres que são atendidas pelo sistema público de saúde no pré-natal e parto.

Dentre as limitações do presente estudo pode-se citar a utilização de dados em banco de dados secundário e a não realização de *linkage* entre os bancos de dados. Contudo, apesar dos estudos de séries temporais não propiciarem mensuração a nível individual, foi proposto o presente estudo devido à implantação das ações pelo Ministério da Saúde em 2000 para diminuição das cesáreas por meio do lançamento do Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento (PHPN), estruturação das centrais de regulação de leitos obstétricos e neonatais, pacto nacional pela redução das taxas de cesáreas e ações para alcance das metas dos objetivos do milênio de reduzir a mortalidade infantil e melhorar a saúde materna⁴.

Conclui-se que as altas taxas de cesárea e a tendência ascendente e prospectiva são o cenário atual de Maringá e podem ser a realidade de outros municípios de médio porte com características semelhantes no Brasil. Apesar das várias

iniciativas do setor público com políticas e recomendações do SUS de incentivo ao parto vaginal e diminuição das taxas de cesáreas, a perspectiva de redução ainda não é vislumbrada. São necessárias políticas públicas mais efetivas para evitar a realização desnecessária desse procedimento cirúrgico. O SUS, que anteriormente equilibrava os índices de cesárea, agora atua como incremento na manutenção das altas prevalências.

Pela análise de tendência realizada neste estudo os partos cesáreos continuarão aumentando nos dois sistemas de saúde se não forem implantadas novas ações e estratégias de redução envolvendo as características socioculturais, demográficas e obstétricas das mulheres, a formação e atuação profissional na obstetrícia e a estrutura adequada dos serviços de saúde para atendimento ao parto vaginal. Os resultados deste estudo retratam o aumento do parto cesáreo ao longo do tempo, mas para explicação do fenômeno na saúde da população são necessários novos estudos.

Referências

- Ye J, Betrán AP, Guerrero Vela M, Souza JP, Zhang J. Searching for the optimal rate of medically necessary cesarean delivery. *Birth*. 2014;41(3):237-44.
- Gibbons L, Belizan JM, Lauer JA, Betran AP, Meriardi M, Althabe F. Inequities in the use of cesarean section deliveries in the world. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):331.e1-19.
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Nascidos vivos desde 2000. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. [citado 2013 Dez 12]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvpr.def>>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde [Internet]. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Capítulo 16: as cesarianas no Brasil: situação no ano de 2010, tendências e perspectivas. Brasília (DF): Editora do Ministério da Saúde; 2012. p. 371-98 [citado 2013 Maio 12]. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/12834/1/CAPITULO_CesarianasNoBrasil.pdf>
- Kok N, Ruiter L, Hof M, Ravelli A, Mol BW, Pajkrt E, et al. Risk of maternal and neonatal complications in subsequent pregnancy after planned caesarean section in a first birth, compared with emergency caesarean section: a nationwide comparative cohort study. *BJOG*. 2014;121(2):216-23.
- Barros FC, Victora CG, Barros AJ, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet*. 2005;365(9462):847-54.
- Li H, Ye R, Pei L, Ren A, Zheng X, Liu J. Caesarean delivery, caesarean delivery on maternal request and childhood overweight: a Chinese birth cohort study of 181 380 children. *Pediatr Obes*. 2014;9(1):10-6.
- Barros FC, Matijasevich A, Hallal PC, Horta BL, Barros AJ, Menezes AB, et al. Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):465-70.
- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Óbitos de mulheres em idade fértil e óbitos maternos – Paraná [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. [citado 2014 Out 21]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defohtm.exe?sim/cnv/mat10pr.def>>
- Mathias TAF, Assunção AN, Silva GF. [Infant deaths investigated by the Prevention Committee of Infant Mortality in region of Paraná state]. *Rev Esc Enferm USP*. 2008;42(3):445-53. Portuguese.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus no. 1: safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2014;123(3):693-711.
- Barros AJ, Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Silveira M, Barros FC, et al. Patterns of deliveries in a Brazilian birth cohort: almost universal cesarean sections for the better-off. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(4):635-43.
- World Health Organization (WHO). Appropriate technology for birth. *Lancet*. 1985;2(8452):436-7.
- Höfelman DA. Tendência temporal de partos cesáreos no Brasil e suas regiões: 1994 a 2009. *Epidemiol Serv Saúde*. 2012;21(4):561-8.
- Vadeboncoeur H. Une autre césarienne ou un avac? S'informer pour mieux décider. Montréal: FIDES; 2012.
- Narchi NZ, Silva LCFP, Gualda DMR. Contexto, desafios e perspectivas na formação de obstetras no Brasil. *Saúde Soc*. 2012;21(2):510-9.
- Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Brasil tem uma das maiores taxas de cesariana na saúde suplementar. Brasília (DF): ANS; 2006 [citado 2013 Nov 27]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/portal/site/home2/destaque_22585_2.asp>

18. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion no. 559: cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):904-7.
19. Patah LEM, Malik AM. Models of childbirth care and cesarean rates in different countries. *Rev Saúde Pública.* 2011;45(1):185-94.
20. Osava RH, Silva FM, Tuesta EF, Oliveira SM, Amaral MC. Cesarean sections in a birth center. *Rev Saúde Pública.* 2011;45(6):1036-43.
21. Cardoso PO, Alberti LR, Petroianu A. [Neonatal and maternal morbidity related to the type of delivery]. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2010;15(2):427-35. Portuguese.
22. Freitas PF, Savi EP. [Social inequalities in post-cesarean complication rates: a hierarchical analysis]. *Cad Saúde Pública.* 2011;27(10):2009-20. Portuguese.
23. Busanello J, Kerber NPC, Fernandes GFM, Zacarias CC, Cappellaro J, Silva ME. Humanização do parto e a formação dos profissionais da saúde. *Ciênc Cuid Saúde.* 2011;10(1):169-75.
24. Sanches NC, Mamede FV, Vivancos RBZ. [The profile of women who have experienced cesarean section and obstetric care at a public maternity hospital in Ribeirão Preto]. *Texto Contexto Enferm.* 2012;21(2):418-26. Portuguese.
25. Haddad SEMT, Cececatti JG. [Strategies directed to professionals for reducing unnecessary cesarean sections in Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(5):252-62. Portuguese.
26. Nagahama EEI, Santiago SM. [Humane childbirth and type of childbirth: an evaluation of care provided by the Brazilian national health system in a city in the south of Brazil]. *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2011;11(4):415-25. Portuguese.
27. Giglio MRP, França E, Lamounier JA. [Evaluation of the quality of care for normal delivery]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(10):297-303. Portuguese.
28. Rosenblatt RA. The perinatal paradox: doing more and accomplishing less. *Health Aff (Millwood).* 1989;8(3):158-68.
29. Diniz SG. Gênero, saúde materna e o paradoxo perinatal. *Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum.* 2009;19(2):313-26.

VICTOR HUGO MELO¹

ANA PAULA MACHADO BOTELHO²

MARCELLE MARIE MARTINS MAIA³

MÁRIO DIAS CORREA JÚNIOR⁴

JORGE ANDRADE PINTO⁵

Uso de drogas ilícitas por gestantes infectadas pelo HIV

Illicit drug use by pregnant women infected with HIV

Artigo Original

Palavras-chave

Usuários de drogas

Cocaína crack

Complicações infecciosas na gravidez

Infeções por HIV

Transmissão vertical de doença infecciosa

Keywords

Drug users

Crack cocaine

Pregnancy complications, infectious

HIV infections

Infectious disease transmission, vertical

Resumo

OBJETIVO: Determinar se o uso de drogas ilícitas aumenta a transmissão vertical do HIV, identificar os fatores de risco envolvidos na saúde materno-infantil e a prevalência do uso de drogas entre essas gestantes. **MÉTODOS:** Entre 845 gestantes da região metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, atendidas no serviço entre outubro de 1997 e fevereiro de 2012, 64 (7,6%) afirmaram usar drogas ilícitas. Os casos são as gestantes HIV positivas usuárias de drogas ilícitas (n=64) e os controles as não usuárias (n=192). Para cada caso foram selecionados três controles. Consideraram-se as diferentes exposições/condições no grupo controle como: tabagismo; etilismo; uso de tabaco e álcool; idade materna; escolaridade; etnia; e estado civil. Foram investigadas também intercorrências no pré-natal, parto e puerpério, taxa de transmissão vertical e resultados neonatais. **RESULTADOS:** As variáveis com significância estatística na análise univariada foram: idade materna; uso de tabaco; número de consultas de pré-natal; tipo de terapia antirretroviral; forma de contágio e carga viral na época do parto. A regressão logística mostrou como significantes: idade materna (menores de 25 anos), uso de tabaco e o número de consultas de pré-natal (menos de 6). A transmissão vertical entre usuárias foi de 4,8% (IC95% 1,7-13,3) e, no grupo controle, 2,1% (IC95% 0,8-5,2), sem diferença significativa. As complicações neonatais foram mais frequentes entre os recém-nascidos das gestantes usuárias, também sem diferença significativa. **CONCLUSÃO:** O uso de drogas ilícitas na gravidez entre mulheres infectadas pelo HIV é frequente. Assim, a abordagem sobre o uso dessas drogas deve fazer parte da rotina pré-natal. Essas gestantes são mais discriminadas, o que predispõe à negação, à não procura ou ao acesso tardio ao pré-natal. Não houve diferenças entre os grupos na transmissão vertical do vírus, o que evidencia adesão ao pré-natal e ao uso dos antirretrovirais durante a gestação.

Abstract

PURPOSE: To determine if illicit drug use increases the vertical transmission of HIV, to identify the risk factors involved in mother and child health and the prevalence of illicit drug use among these pregnant women. **METHODS:** Sixty-four (7.6%) of 845 pregnant women from the metropolitan region of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, attended in the service between October 1997 and February 2012 reported the use of illicit drugs. Cases were HIV-positive drug users (n=64) and controls were women who did not use drugs (n=192). Three controls were selected for each case. Several conditions of exposure were considered in the control group such as tobacco use, alcohol use, alcohol and tobacco use, maternal age, educational level, ethnicity, and marital status. Problems during the prenatal period, delivery and postpartum, vertical HIV transmission and neonatal outcomes were also investigated. **RESULTS:** Univariate analysis showed as significant variables: maternal age, tobacco use, number of prenatal care visits, antiretroviral therapy, mode of infection, and viral load at delivery. Logistic regression revealed as significant variables: maternal age (less than 25 years); tobacco use, and number of prenatal care visits (less than 6). The vertical transmission of HIV was 4,8% (95%CI 1.7-13.3) among drug users and 2,1% (95%CI 0.8-5.2) in the control group, with no statistically significant difference between groups. Neonatal complications were more frequent among drug users, but also with no statistically significant difference between groups. **CONCLUSION:** The use of illicit drug is frequent during pregnancy among HIV-infected women. The approach to illicit drug use should be routine during prenatal care visits. These women are more discriminated against and tend to deny their habits or do not seek prenatal care. There was no difference in vertical virus transmission between groups, probably indicating adherence to antiretroviral use for antiretroviral therapies during pregnancy.

Correspondência

Victor Hugo Melo

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Avenida Alfredo Balena, 190

CEP: 30130-100

Belo Horizonte (MG), Brasil

Recebido

30/09/2014

Aceito com modificações

10/10/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005155

Grupo de Pesquisa em HIV Materno/Infantil, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

¹Programa de Pós-graduação em Saúde da Mulher, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

²Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³Grupo de Pesquisa em HIV Materno/Infantil, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁵Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O uso de drogas, lícitas e ilícitas, é altamente prevalente em todo o mundo, estando entre os 20 maiores fatores de risco para problemas de saúde identificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS)¹. Segundo dados da Organização das Nações Unidas (ONU), extraídos do Relatório Mundial sobre Drogas e Crimes de 2013, cerca de 315 milhões de pessoas com idade entre 15 e 64 anos fizeram uso de drogas ilícitas em 2011, o que corresponde a 6,9% da população adulta mundial². Estados Unidos, Espanha e Reino Unido lideram o consumo de drogas ilícitas no mundo, de acordo com esse mesmo relatório, sendo que maconha e haxixe são utilizados por 9,7% de pessoas na Espanha e 10,6% no Reino Unido².

Segundo o Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), 22,8% da população pesquisada já fez uso de drogas ilícitas durante toda a sua vida³. No Brasil, as drogas mais consumidas em 2005 foram: maconha (8,8%), solventes (6,1%), benzodiazepínicos (5,6%), orexígenos (4,1%) e estimulantes (3,2%)⁴.

Apesar de diversos estudos epidemiológicos mostrarem maior prevalência de uso de drogas entre homens, o consumo de drogas entre mulheres tem aumentado⁵. É importante destacar que, entre as consumidoras de drogas, 90% estão em idade fértil (15 a 40 anos), e 30% iniciaram o uso antes dos 20 anos^{6,7}. Entretanto, é difícil estimar com maior precisão a prevalência de uso de drogas ilícitas na gestação, uma vez que as mulheres geralmente omitem essa informação. O consumo concomitante de várias drogas e a superposição de diversos fatores socioeconômicos são variáveis importantes a serem avaliadas⁶.

O objetivo deste artigo é apresentar um estudo caso-controle de gestantes soropositivas para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) acompanhadas em serviço de pré-natal de referência, para determinar se o uso de drogas ilícitas pode interferir na transmissão vertical do vírus, bem como identificar os fatores de risco envolvidos na saúde materno-infantil e a prevalência do uso dessas drogas por essas gestantes.

Métodos

População e desenho do estudo

Este estudo foi conduzido com gestantes infectadas pelo HIV em acompanhamento no Pré-natal de Alto Risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) em Belo Horizonte, Minas Gerais. Todas as gestantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado e receberam atendimento multidisciplinar durante o pré-natal, parto e puerpério. As informações a respeito do uso de drogas na gestação

por essas pacientes foram coletadas no banco de dados padronizado do Grupo de Pesquisa em HIV/AIDS Materno Infantil da UFMG, e nos prontuários das gestantes, no período de outubro de 1997 a fevereiro de 2012. Foram investigadas: características sociais e demográficas maternas; intercorrências durante o pré-natal, parto e puerpério; taxa de transmissão vertical; e os resultados neonatais. A coorte perinatal, iniciada em 1997, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ETIC 008/97).

Os casos foram identificados entre as gestantes HIV positivas usuárias de drogas ilícitas, conforme registro em ficha de pesquisa e prontuário médico durante o pré-natal. Os controles foram selecionados na mesma coorte de gestantes HIV positivas, entre as não usuárias de drogas ilícitas, cujo parto ocorreu próximo ao das gestantes usuárias. Foi estabelecida a proporção de 3:1 (controles: casos) para o tamanho da amostra, de acordo com o ano de nascimento do recém-nascido, a fim de garantir amostra de tamanho suficiente para as diferentes exposições avaliadas.

O estudo caso-controle conduzido foi do tipo exploratório. Para o cálculo da amostra foram consideradas as diferentes exposições/condições no grupo controle, como tabagismo, etilismo, uso concomitante de tabaco e álcool, idade materna, escolaridade, etnia e estado civil.

No levantamento do banco de dados foram encontradas 64 gestantes HIV positivas que informaram serem usuárias de drogas ilícitas, com idade entre 18 e 38 anos. Para a comparação neste estudo foram selecionadas 192 gestantes soropositivas não usuárias, que também se apresentavam na faixa etária entre 18 e 38 anos. Foram excluídas as gestantes menores de 18 anos, bem como as pacientes cujo registro no banco estava incompleto ou cujos dados não foram relatados. Foi considerada apenas a primeira gestação registrada.

Análise estatística

O banco de dados foi gerado no EpiData, versão 2.1⁸, e as análises foram realizadas utilizando o SPSS, versão 21. A análise estatística foi realizada em duas etapas: em primeiro lugar foi executada a análise univariada, por meio do teste do χ^2 (proporções) e testes de médias e medianas (teste *t* de Student e teste de Wilcoxon). Foram utilizadas razões de chance (*odds ratio* – OR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) para quantificar a associação entre os fatores de risco investigados e o uso de drogas ilícitas entre as gestantes soropositivas.

As análises multivariadas foram realizadas utilizando um modelo de regressão logística na seguinte sequência: seleção preliminar das variáveis da análise univariada, com inclusão no modelo multivariado daquelas que apresentaram $p < 0,25$ e algumas que, embora não tenham apresentado diferenças significativas, são descritas na literatura como

associadas ao uso de drogas ilícitas e foram selecionadas para a análise logística multivariada. A modelagem foi realizada por meio da construção de modelos completos com todas as variáveis selecionadas para a análise e o descarte sucessivo das variáveis que não alteravam, de modo significativo, as OR relativas e os intervalos de confiança. Para a construção do modelo final o nível de significância utilizado foi de 0,05. A avaliação dos modelos foi realizada utilizando o teste de razão da verossimilhança.

Resultados

Entre outubro de 1997 e fevereiro de 2012 foram recrutadas 845 pacientes soropositivas atendidas no serviço de pré-natal de alto risco do HC-UFG. Entre essas, 64 (7,6%) afirmaram ter usado drogas ilícitas em algum momento durante a gestação, ao serem perguntadas durante as consultas do pré-natal. Com relação a drogas consideradas lícitas, 52,9% afirmaram fumar durante a gravidez, 30,6% relataram uso de álcool e 18,8% fizeram uso de ambas as substâncias. Entre as 64 gestantes que afirmaram ser usuárias, 16,7% relataram uso de cocaína e 43,3% usaram crack; 8,3% usaram cocaína e crack; 15% usaram maconha; 8,3% usaram cocaína, crack e maconha simultaneamente e 8,4% usaram outros tipos de drogas, como inalantes.

Foram pareadas gestantes soropositivas não usuárias de drogas (n=192), consideradas controles, e gestantes soropositivas usuárias de drogas (n=64), os casos, de acordo com o ano de nascimento. As características sociais, demográficas e clínicas maternas estão apresentadas na Tabela 1.

Algumas características sociodemográficas e em relação à infecção foram distintas entre os casos e controles. Houve maior prevalência de gestantes com idade superior a 25 anos, mas de forma mais acentuada entre as pacientes do grupo controle: 57,8% entre as usuárias e 91,1% no grupo controle, tendo havido diferença significativa entre os grupos. O mesmo foi observado em relação à escolaridade, pois se observou que a maior parte das gestantes informou ter menos de 8 anos de estudo, sendo 67,9% entre as usuárias e 51% entre as não usuárias. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos. Em relação ao estado civil, houve predominância de mulheres solteiras, separadas e viúvas entre as usuárias (57,5%), e de casadas ou vivendo em união estável com seus companheiros entre os controles (65,6%).

O uso de tabaco foi mais prevalente entre as usuárias (52,9%) do que entre as gestantes do grupo controle (21,8%), com diferença significativa entre os grupos. Quanto ao consumo de álcool, apesar de 30,6% das usuárias afirmarem ter feito uso na gestação, e no grupo controle 14,5% delas relataram o uso de bebidas alcoólicas, não houve diferença significativa entre os grupos.

Todas as gestantes selecionadas compareceram às consultas de pré-natal, percebendo-se maior adesão das gestantes do grupo controle: 78,9% dessas com mais de 6 consultas, comparadas a 33,3% das usuárias. Com relação

Tabela 1. Distribuição das variáveis selecionadas para a análise univariada em uma amostra da população de gestantes HIV positivas

Variáveis	Casos ^a n (%)	Controles ^a n (%)	OR	IC95%	Valor P
Idade					
≥25 anos	37 (57,8)	175 (91,1)	1		
<25 anos	27 (42,2)	17 (8,9)	7,5	3,7–15,2	<0,005
Etnia					
Branca	10 (25,6)	42 (22,7)	1		
Parda	15 (38,5)	76 (36,2)	0,8	0,4–1,8	0,6
Negra	14 (35,9)	76 (41,1)	1,1	0,4–2,6	0,9
Estado civil					
Casada, união estável	17 (42,5)	126 (65,6)	1		
Solteira, viúva, separada	23 (57,5)	66 (34,4)	0,8	0,2–2,8	0,7
Escolaridade					
≥8 anos	18 (32,1)	94 (49,0)	1		
<8 anos	38 (67,9)	98 (51,0)	1,1	0,3–4,5	0,8
Uso de tabaco					
Não	24 (47,1)	147 (78,2)	1		
Sim	27 (52,9)	41 (21,8)	5,0	1,4–18,6	0,01
Uso de álcool					
Não	34 (69,4)	148 (85,5)	1		
Sim	15 (30,6)	25 (14,5)	1,5	0,3–6,3	0,6
Consultas pré-natal					
≥6	13 (33,3)	86 (78,9)	1		
<6	26 (66,7)	23 (21,1)	6,3	2,1–18,8	<0,005
Parto					
Vaginal	18 (30,0)	71 (37,0)	1		
Cesária	42 (70,0)	121 (63,0)	1,4	0,7–2,5	0,3
TARV					
Profilática	24 (72,7)	101 (52,6)	1		
Terapêutica	9 (27,3)	91 (47,4)	0,4	0,1–0,9	0,03
Infecções maternas					
Não	12 (66,7)	56 (75,7)	1		
Sim	6 (33,3)	18 (24,3)	1,5	0,5–4,7	0,4
Forma de contágio					
Parceiro HIV+	26 (76,5)	155 (100,0)	1		
UDI	8 (23,5)	–	0,14	0,1–0,2	<0,005
AZT venoso					
Sim	50 (89,2)	178 (94,6)	1		
Não	6 (10,8)	10 (5,4)	2,1	0,7–6,1	0,2
Contagem de células CD4					
≥350 células/mm ³	17 (68,0)	100 (75,2)	1		
<350 células/mm ³	8 (32,0)	33 (24,8)	1,4	0,5–3,6	0,5
Carga viral próxima ao parto					
Indetectável	12 (50,0)	97 (71,8)	1		
Detectável	12 (50,0)	35 (28,2)	2,8	1,1–6,7	0,02

^aHouve perda de informação de algumas variáveis e nem sempre se encontra o total de casos (n=64) ou controles (n=192). OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; TARV: terapêutica antirretroviral; UDI: usuária de droga endovenosa; AZT: zidovudina.

à via de parto, a cesárea foi mais prevalente em ambos os grupos, com frequência de 70% entre as usuárias e 63% nas pacientes do grupo controle.

O esquema profilático, considerado como o uso de terapia antirretroviral (TARV) somente durante a gestação, para evitar a transmissão vertical do vírus foi mais frequente nos dois grupos, tendo sido utilizado por 72,7% das usuárias e 52,6% dos controles. Com relação à forma de contágio pelo HIV, houve maior prevalência da transmissão sexual, por meio do contato com parceiro soropositivo. Entre as gestantes usuárias, 76,5% afirmaram ter sido infectadas por parceiro positivo, e o mesmo ocorreu em 100% das pacientes do grupo controle.

No acompanhamento clínico dessas gestantes observou-se que a contagem de células CD4 ≥ 350 células/mm³ foi mais frequente entre os dois grupos: 68,0 e 75,2%, entre usuárias e grupo controle, respectivamente. A carga viral próxima ao parto foi indetectável em 50% das gestantes usuárias de drogas ilícitas, enquanto que no grupo controle foi de 71,8%. O uso do zidovudina (AZT) venoso intraparto foi frequente entre as mulheres de ambos os grupos, tendo ocorrido em 89,2% das gestantes usuárias e 94,6% entre as do grupo controle.

Para análise do binômio mãe-filho foram avaliadas algumas características dos recém-nascidos (RN), apresentadas na Tabela 2. Observa-se que a transmissão vertical do vírus ocorreu com maior frequência entre os RN das gestantes usuárias de drogas ilícitas (4,8%; IC95% 1,7–13,3), comparados aos neonatos das gestantes do grupo controle (2,1%; IC95% 0,8–5,2), porém sem diferença significativa. Prematuridade e baixo peso ao nascer apresentaram frequências semelhantes entre os grupos. Com relação às complicações neonatais, que incluíam desconforto respiratório, sepse, icterícia precoce e distúrbios metabólicos, apesar de terem ocorrido com maior frequência entre os RN das gestantes usuárias, a diferença não foi significativa.

As variáveis para a análise multivariada foram selecionadas a partir das Tabelas 1 e 2, adotando-se como critério de seleção o valor de $p < 0,25$. Para a construção do modelo, as variáveis com baixa frequência e que apresentaram colinearidade foram excluídas (tipo de TARV, forma de contágio, uso de AZT venoso e carga viral materna próxima à parto). Foram selecionadas as seguintes variáveis: idade materna, etnia, estado civil, escolaridade materna, uso de tabaco e álcool e número de consultas de pré-natal.

Na Tabela 3 estão apresentados os fatores de risco associados ao uso de drogas, com as razões de chance relativas e o IC95%. Os fatores de risco associados ao uso de drogas ilícitas em gestantes HIV positivas encontrados foram: ter idade inferior a 25 anos; usar tabaco; e realizar menos de 6 consultas de pré-natal.

Tabela 2. Distribuição das variáveis selecionadas para a análise univariada das características dos neonatos de mulheres HIV positivas

Variáveis	Casos ^a n (%)	Controles ^a n (%)	OR	IC95%	Valor p
Transmissão vertical					
Não	59 (95,2)	188 (98,0)	1		
Sim	3 (4,8)	4 (2,0)	2,4	0,5–11,0	0,3
Prematuridade					
Não	53 (88,4)	164 (85,4)	1		
Sim	7 (11,6)	28 (14,6)	0,8	0,3–1,9	0,6
Baixo peso					
Não	49 (80,3)	160 (83,3)	1		
Sim	12 (19,7)	32 (16,7)	1,2	0,6–2,5	0,6
Complicações neonatais					
Não	46 (76,7)	159 (85,0)	1		
Sim	14 (23,3)	28 (15,0)	1,7	0,8–3,5	0,1

^aHouve perda de informação de algumas variáveis e nem sempre se encontra o total de casos (n=64) ou controles (n=192); OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Modelo final da análise de regressão logística para os fatores de risco associados ao uso de drogas ilícitas em uma amostra de gestantes HIV positivas

Variáveis	OR	IC95%	Valor p
Idade (<25 anos)	9,9	3,0–32,3	<0,001
Uso de tabaco (sim)	7,7	2,7–22,4	<0,001
Consultas pré-natal (<6)	6,7	2,4–18,9	<0,001

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Discussão

O uso e abuso de drogas na gestação se tornou, nas duas últimas décadas, um problema de saúde pública mundial. Vários estudos têm demonstrado desfechos perinatais e neonatais desfavoráveis em gestantes usuárias de drogas, sejam elas lícitas ou ilícitas^{6,9}. Por sua vez, o consumo de drogas entre mulheres tem aumentado⁵. Entre as consumidoras de drogas, 90% estão em idade fértil, entre 15 e 40 anos, e 30% o fazem desde antes de 20 anos^{6,7}. Uma estimativa exata da prevalência do uso dessas drogas na gestação é difícil, dado o policonsumo e a superposição de fatores sociais. A ausência de estudos epidemiológicos nacionais e internacionais abordando o uso e a dependência de drogas ilícitas na gestação limita a análise de seus efeitos sobre a mãe e o RN.

Segundo Heil et al.¹⁰, o uso de drogas ilícitas tem sido associado ao aumento da prevalência de gravidez não planejada e de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), além da infecção pelo HIV. Entre os resultados apresentados em seu estudo, 86% das gestações em mulheres usuárias de opioides foram não desejadas. De acordo com esses autores, o abuso de drogas geralmente está associado ao consumo de múltiplos tipos de substâncias, como álcool,

tabaco, maconha, cocaína, crack, anfetaminas, heroína e alucinógenos. Para esses autores, a identificação das usuárias é um desafio, pois o uso ou abuso de drogas na gestação pode ser subdiagnosticado devido à omissão por parte das gestantes que, prevendo uma possível repreensão e desaprovação pelo profissional de saúde, podem negar ou relatar um consumo menor da substância¹⁰.

Vários fatores de risco associados ao uso e abuso de substâncias são descritos na literatura e entre eles, algumas características sociais e demográficas, tais como: mulheres jovens, especialmente adolescentes, menores de 18 anos; solteiras; baixa escolaridade, com menos de 8 anos de estudos completos¹¹. Pesquisa realizada nos Estados Unidos mostrou maior prevalência de consumo de drogas ilícitas entre gestantes adolescentes (16,2%), comparadas às gestantes entre 18 e 25 anos (7,4%) e àquelas na faixa etária de 25 a 44 anos (1,9%)¹². Outros fatores sociais incluem: história familiar de abuso de substâncias, parceiro usuário e comportamento sexual de risco. Alguns fatores se relacionaram ao cuidado com a saúde, mais especificamente ao pré-natal. Foram considerados de risco o início tardio do pré-natal e o grande número de faltas às consultas^{11,12}.

São diversos os instrumentos e protocolos existentes para o rastreamento do uso de drogas lícitas e ilícitas como, por exemplo: CAGE (acrônimo referente às suas quatro perguntas: *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener*); NET (acrônimo para *Normal drinker, Eye-opener, Tolerance*); T-ACE (acrônimo para *Tolerance, Annoyed by criticism, Cut down, Eye-opener*); TWEAK (acrônimo para *Tolerance, Worry about drinking, Eye-opener, Amnesia, K/Cut down*)¹³. Os dois últimos foram validados para uso durante a gestação e ambos apresentam alta sensibilidade para dependência de álcool. O mais recente é o 4P's (*Parents, Partner, Past, Pregnancy*), criado especificamente para identificação rápida de gestantes usuárias de álcool ou drogas ilícitas. São quatro perguntas amplas sobre o consumo, que incluem consumo dos pais, parceiro, consumo passado e na gestação⁹. Esse rastreamento permite melhor identificação e um acompanhamento clínico mais intenso dessas gestantes.

Em nosso estudo foram encontradas 64 gestantes HIV positivas que confirmaram serem usuárias de drogas ilícitas, o que corresponde a 7,6% das gestantes participantes da coorte. Essas gestantes, atendidas em um serviço de pré-natal de alto risco, afirmaram ter usado drogas ilícitas em algum momento durante a gestação, ao serem perguntadas durante as visitas para o atendimento pré-natal. Na literatura nacional e internacional não encontramos estudos que relacionassem o uso de drogas lícitas ou ilícitas e a infecção pelo HIV. As prevalências de uso de drogas são estabelecidas na população obstétrica em geral. Chasnoff et al.⁹ conduziram um estudo de três anos de duração, cujo objetivo era identificar os fatores de risco para o uso de substâncias na gestação. Em um total de 7.818 gestantes,

9% afirmaram terem feito uso de drogas ilícitas ou álcool, ou ambos, durante a gravidez. Testes de rastreamento para o uso de substâncias foram realizados em 4.865 dessas gestantes, sendo que 1.548 (32%) apresentaram positividade no rastreamento do uso de drogas. Por sua vez, Yonkers et al.¹³ publicaram estudo referente a uma coorte de 2.684 gestantes, entre as quais 1.074 foram validadas e incluídas na análise. Destas, 114 gestantes (11,0%) afirmaram ter feito uso de drogas na gestação.

Na série de casos estudada, a maioria das mulheres afirmou ter usado crack em algum momento da gestação e boa parte das gestantes também confirmou o uso concomitante de outras drogas, tanto lícitas como ilícitas. A estratificação mostrou as drogas mais consumidas em nosso meio: crack e maconha. Nos Estados Unidos, na coorte citada anteriormente, foi encontrada prevalência de 5% de uso de maconha, 1% de cocaína e menos de 1% de consumo de heroína entre as gestantes¹³. Outro estudo demonstrou prevalência de 7% de consumo de maconha entre as gestantes, antes de terem conhecimento de sua gravidez; após a confirmação do diagnóstico esse percentual caiu para 3%. O mesmo aconteceu com o consumo de cocaína: 2 e 1%, antes e depois do diagnóstico de gravidez, respectivamente⁹.

A redução de consumo de drogas durante a gravidez demonstra que esse é um momento de grande motivação para essas mulheres que, muitas vezes, modificam seu comportamento de drogadição para protegerem seus filhos. Estudo longitudinal realizado nos Estados Unidos encontrou média de abstinência relacionada com a gestação entre usuárias de drogas ilícitas de 57%. Infelizmente, muitas dessas mulheres retomaram seu padrão de consumo de drogas no primeiro ano após o nascimento de seus filhos¹⁴.

Foi encontrado uso concomitante de tabaco na nossa coorte em 52,9% das usuárias de drogas ilícitas. Quanto ao consumo de álcool, 30,6% das usuárias afirmaram seu uso na gestação. Chasnoff et al.⁹ encontraram prevalência de uso concomitante de álcool e drogas ilícitas de 29% entre as gestantes antes do diagnóstico formal de gravidez, e um percentual de 15% após esse diagnóstico. Outros estudos apresentaram percentuais menores de uso de álcool e tabaco. No Canadá, 14% das gestantes afirmaram ter usado álcool e 14% fizeram uso de tabaco⁷.

Em nosso estudo, as características sociodemográficas maternas demonstraram maior prevalência de uso de drogas ilícitas entre as gestantes com idade ≥ 25 anos, de etnia negra, solteiras, separadas ou viúvas. Em relação à escolaridade, a maior prevalência foi entre aquelas com menos de oito anos de estudo. O grupo de mulheres analisado é semelhante ao que tem sido descrito na literatura sobre usuárias de drogas: jovens; em fase economicamente ativa e reprodutiva; com baixo poder aquisitivo; e baixo nível de escolaridade¹⁵.

Entre as variáveis significativas no nosso estudo, destacamos o menor número de consultas de pré-natal entre as gestantes usuárias de drogas. Apesar de todas as gestantes selecionadas terem realizado diversas consultas de pré-natal, 66,7% das usuárias compareceram a menos de 6 consultas, comparadas a 21,1% das gestantes do grupo controle. Existem evidências consistentes de que a assistência pré-natal rotineira previne a morbimortalidade materna e perinatal, pois permite a detecção e o tratamento oportuno de afecções, além de reduzir os fatores de risco que trazem complicações para a saúde da mulher e do RN¹⁶. Desde o ano 2000 o Ministério da Saúde define como cuidado pré-natal adequado aquele no qual ocorre a realização de seis ou mais consultas, preconizando que quanto maior o número de consultas pré-natais maior a garantia de uma gestação e parto seguros. Deve ser reforçada a importância do pré-natal para essas gestantes, pois o acompanhamento adequado permite a identificação precoce das situações de risco, prevenindo os resultados negativos na gestação e no período neonatal, como maior morbidade e mesmo a ocorrência de óbitos. A frequência e a regularidade no acompanhamento do pré-natal permitem o desenvolvimento do vínculo entre a gestante e o profissional de saúde, o que possibilita o aprofundamento da relação médico-paciente com maior troca de informações, facilitando a identificação de hábitos de vida prejudiciais à saúde^{17,18}.

Com relação à forma de contágio pelo HIV, houve prevalência da transmissão sexual, por meio do contato com parceiro soropositivo. Por sua vez, a maioria das mulheres fez uso de TARV do tipo profilática durante a gestação, e de AZT durante o parto. No acompanhamento clínico dessas gestantes foi observado que a carga viral próxima ao parto foi indetectável na maioria delas. Foi observado em nossa coorte que, apesar da transmissão vertical do vírus entre as gestantes usuárias de drogas ilícitas ter ocorrido em 4,8% dos neonatos, e no grupo controle em 2%, não houve associação significativa entre o uso de drogas e a transmissão vertical do HIV. Por outro lado, a taxa de transmissão vertical nos últimos anos, para todas as gestantes da nossa coorte, usuárias ou não de drogas ilícitas, tem sido próxima de 0%.

Algumas complicações neonatais, como por exemplo, desconforto respiratório, sepse, icterícia precoce e distúrbios metabólicos se fizeram presentes em 23,3% dos RN de usuárias, e em 15,0% dos neonatos do grupo controle, mas essa diferença não foi significativa. Ao mesmo tempo, houve 19,7% de RN com baixo peso entre as usuárias, e em 16,7% nos RNs do grupo controle, também sem diferença significativa. A identificação dos efeitos específicos dessas drogas é difícil, dada a superposição de drogas e fatores sociais envolvidos. Por sua vez, as complicações clínicas apresentadas por crianças expostas na vida intrauterina a drogas, lícitas ou ilícitas, é dependente do tipo de droga, do tempo de exposição e da quantidade usada,

além da presença de doenças ou condições concomitantes, do metabolismo materno e fetal, da sua excreção e de fatores genéticos. Dois terços dos RN de mães usuárias de drogas desenvolverão sinais de abstinência neonatal. As manifestações irão ocorrer entre o terceiro e o quinto dia após a última dose de droga utilizada pela mãe^{19,20}.

É importante destacar que em nossa análise temos muitas variáveis com perdas de informação. Nosso estudo se baseou, inicialmente, em busca retrospectiva de dados referentes a fatores sociais, demográficos, da infecção pelo HIV e de assistência pré-natal, parto e puerpério de gestantes soropositivas, a partir de fichas padronizadas e de registros de prontuários. Assim, houve perdas de alguns dados devido à coleta inadequada ou registro incorreto das informações. Entre as gestantes usuárias, o número de perdas foi maior, o que evidencia a difícil obtenção de dados a respeito desse grupo. Ressalta-se, porém, que as perdas entre os dois grupos foram equivalentes, o que nos permitiu fazer inferências. As maiores perdas, por exemplo, foram encontradas na variável infecções maternas com possível repercussão perinatal, com 71,8% de perdas entre as usuárias e 61,45% entre os controles. Devido a esse alto índice de perdas, essa variável não foi utilizada.

Observou-se em nossa coorte que não houve diferença significativa entre o uso de drogas e a transmissão vertical do HIV, provavelmente pela adesão semelhante das gestantes dos dois grupos às orientações durante o pré-natal para o uso dos antirretrovirais, ao parto assistido por equipe qualificada, e ao não aleitamento. Por sua vez, algumas complicações neonatais foram mais prevalentes em RN de mães usuárias, mas essa diferença não foi significativa, provavelmente pelo tamanho da amostra.

Finalmente, em nosso estudo identificamos alguns fatores de risco para o uso de substâncias ilícitas por gestantes HIV positivas: idade menor de 25 anos, uso de tabaco e menos de 6 consultas pré-natais em toda a gestação. Esses achados são condizentes com a escassa literatura sobre o assunto e devem alertar os profissionais de saúde a respeito da questão do uso de drogas ilícitas na gravidez. Assim, destacamos que deve ser prestada atenção integral à saúde da mulher durante a gestação, avaliando a situação social em que ela está inserida e, em especial, suas histórias de vida e condições socioeconômicas, além de possíveis comportamentos violentos e/ou autodestrutivos que possam ser provocados pelo uso destas substâncias. A gravidez estimula as mulheres a buscar auxílio no sistema de saúde, e os profissionais que as atendem devem utilizar essa demanda como uma oportunidade para a abordagem a respeito do uso dessas drogas. A detecção dessas gestantes, aliada à participação de profissionais qualificados, permitirá que sejam adotadas as medidas necessárias para melhorar a qualidade do cuidado na gestação, levando à redução da morbidade materna e neonatal.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 2013 Dec 10]. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf>
2. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World drug report 2013 [Internet]. New York: United Nations; 2013 [cited 2014 Jan 20]. Available from: <http://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf>
3. Carlini EA, supervisor. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país: 2005 [Internet]. São Paulo: CEBRID/UNIFESP; 2006 [citado 2014 Nov 04]. Disponível em: <<http://www.200.144.91.102/sitenovo/download.aspx?cd=65>>
4. Brasil. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. Relatório brasileiro sobre drogas [Internet]. Brasília: SENAD; 2009 [citado 2013 Jan 10]. Disponível em: <<http://www.obid.senad.gov.br/portais/OBID/biblioteca/documentos/Relatorios/328379.pdf>>
5. Wiechelt SA. Introduction to the special issue: international perspectives on women's substance use. *Subst Use Misuse*. 2008;43(8-9):973-7.
6. Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA, Andrade AG. Drogas de abuso e gravidez. *Rev Psiquiatr Clín*. 2008;35(Suppl 1):44-7.
7. Wong S, Ordean A, Kahan M. Substance use in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(4):367-84.
8. Lauritsen JM, Brus M, Mayatt MA. EpiData, version 2.1: an extended tool for validated entry and documentation of data. Odense: The Epidata Association; 2001.
9. Chasnoff IJ, McGourty RF, Bailey GW, Hutchins E, Lightfoot SO, Pawson LL, et al. The 4P's Plus screen for substance use in pregnancy: clinical application and outcomes. *J Perinatol*. 2005;25(6):368-74.
10. Heil SH, Jones HE, Arria A, Kaltenbach K, Coyle M, Fischer G, et al. Unintended pregnancy in opioid-abusing women. *J Subst Abuse Treat*. 2011;40(2):199-202.
11. Carroll KM, Chang G, Behr H, Clinton B, Kosten TR. Improving treatment outcome in pregnant, methadone-maintained women: results from a randomized clinical trial. *Am J Addiction*. 1995;4(1):56-9.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: summary of national findings, NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795. Rockville: U. S. Department of health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013.
13. Yonkers KA, Gotman N, Kershaw T, Forray A, Howell HB, Rounsaville BJ. Screening for prenatal substance use: development of the Substance Use Risk Profile-Pregnancy scale. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):827-33.
14. Ebrahim SH, Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996-1998. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):374-9.
15. Selegim MR, Marangoni SR, Marcon SS, Oliveira MLF. Vínculo familiar de usuários de crack atendidos em uma unidade de emergência psiquiátrica. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2011;19(5):1163-70.
16. Domingues RMSM, Hartz ZMA, Dias MAB, Leal MC. Avaliação da adequação da assistência pré-natal na rede SUS do Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(3):425-37.
17. Chang G, Orav EJ, Jones JA, Buynitsky T, Gonzalez S, Wilkins-Haug L. Self-reported alcohol and drug use in pregnant young women: a pilot study of associated factors and identification. *J Addict Med*. 2011;5(3):221-6.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Health Care for Underserved Women. AGOG Committee Opinion No. 473: substance abuse reporting and pregnancy: the role of the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol*. 2011;117(1):200-1.
19. Bauer CR, Langer JC, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(9):824-34.
20. Šlamberová R. Drugs in pregnancy: the effects on mother and her progeny. *Physiol Res*. 2012;61(Suppl 1):S123-35.

EDUARDO DURANS FIGUERÉDO¹

FERNANDO LAMY FILHO²

ZENI CARVALHO LAMY²

ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA²

Maternal age and adverse perinatal outcomes in a birth cohort (BRISA) from a Northeastern Brazilian city

Idade materna e desfechos perinatais adversos em uma coorte de nascimentos (BRISA) de uma cidade do Nordeste brasileiro

Original Article

Keywords

Maternal age
Gestational age
Premature birth/etiology
Fetal growth retardation
Pregnancy outcome

Palavras-chave

Idade materna
Idade gestacional
Nascimento prematuro/etiologia
Retardo do crescimento fetal
Resultado da gravidez

Abstract

PURPOSE: To verify the existence of associations between different maternal ages and the perinatal outcomes of preterm birth and intrauterine growth restriction in the city of São Luís, Maranhão, Northeastern Brazil. **METHODS:** A cross-sectional study using a sample of 5,063 hospital births was conducted in São Luís, from January to December 2010. The participants comprise the birth cohort for the study “Etiological factors of preterm birth and consequences of perinatal factors for infant health: birth cohorts from two Brazilian cities” (BRISA). Frequencies and 95% confidence intervals were used to describe the results. Multiple logistic regression models were applied to assess the adjusted odds ratio (OR) of maternal age associated with the following outcomes: preterm birth and intrauterine growth restriction. **RESULTS:** The percentage of early teenage pregnancy (12–15 years old) was 2.2%, and of late (16–19 years old) was 16.4%, while pregnancy at an advanced maternal age (>35 years) was 5.9%. Multivariate analyses showed a statistically significant increase in preterm births among females aged 12–15 years old (OR=1.6; p=0.04) compared with those aged 20–35 years. There was also a higher rate in preterm births among females aged 16–19 years old (OR=1.3; p=0.01). Among those with advanced maternal age (>35 years old), the increase in the prevalence of preterm birth had only borderline statistical significance (OR=1.4; p=0.05). There was no statistically significant association between maternal age and increased prevalence of intrauterine growth restriction.

Resumo

OBJETIVOS: Verificar a existência de associações entre diferentes idades maternas e desfechos de nascimentos pré-termo e restrição de crescimento intrauterino no município de São Luís, no Maranhão. **MÉTODOS:** Estudo transversal no qual se utilizou uma amostra composta de 5.063 nascimentos hospitalares em São Luís, região Nordeste do Brasil, de janeiro a dezembro de 2010. As participantes compõem a coorte de nascimentos da pesquisa “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimento em duas cidades brasileiras” (BRISA). Para a descrição dos resultados, utilizaram-se medidas de frequência e intervalo de confiança de 95%. Modelos de regressão logística múltipla foram aplicados para avaliar o *odds ratio* (OR) ajustado da idade materna associado com os seguintes desfechos: nascimento pré-termo e restrição de crescimento intrauterino. **RESULTADOS:** O percentual de gestantes adolescentes precoces (12 a 15 anos) foi de 2,2%, e daquelas tardias (16 a 19 anos) de 16,4%, enquanto o de grávidas com idade avançada (>35 anos) foi de 5,9%. As análises multivariadas demonstraram um aumento estatisticamente significante na ocorrência de partos pré-termo entre as mulheres na faixa etária dos 12 aos 15 anos (OR=1,6; p=0,04) quando comparadas àquelas de 20 a 35 anos. Também houve aumento entre as mulheres dos 16 aos 19 anos (OR=1,3; p=0,01). Entre aquelas com idade materna avançada (acima de 35 anos), apesar do aumento na prevalência de parto pré-termo, houve significância estatística limítrofe (OR=1,4; p=0,05). Não houve associação estatisticamente significativa entre a faixa etária materna e o aumento da prevalência de restrição do crescimento intrauterino.

Correspondence

Eduardo Durans Figuerédo
Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Saúde Pública
Rua Barão de Itapary, 155 – Centro
Zip code: 65020-070
São Luís (MA), Brazil

Received

09/20/2014

Accepted with modifications

10/15/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005161

Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão – UFMA – São Luís (MA), Brazil.

¹Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão – UFMA – São Luís (MA), Brazil.

²Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão – UFMA – São Luís (MA), Brazil.

Conflict of interests: none.

Introduction

Though female fertility begins around 10 years of age, the period ranging from 18 to 30 years old is when pregnancy has the best chance for success from a biological perspective¹.

The importance of maternal age on perinatal outcomes has been the subject of numerous studies. Pregnancies that happen at either end of a woman's reproductive life have been associated with adverse perinatal outcomes²⁻⁵.

Pregnancy during adolescence (from 10 to 19 years old)⁶ is often associated with poor obstetric and perinatal outcomes. Studies have shown that pregnant adolescents have lower socioeconomic and educational levels, poor prenatal care, and give birth to children with higher rates of low birth weight (LBW) or intrauterine growth restriction (IUGR), and neonatal/childhood mortality⁷⁻⁹. Several investigations have demonstrated that teenage pregnancy is associated with LBW or IUGR and preterm birth as a result of biological immaturity, which is often worsened by socioeconomic deprivation^{10,11}. Ribeiro et al.⁸, analyzing pregnancy in both early (13–17 years old) and late (18–19 years old) adolescences reinforced this idea when they found adverse social and biological outcomes more frequently in the first group. Younger adolescents were associated with fewer prenatal visits and stable civil unions, and higher rates of LBW and preterm birth. The authors indicated that the negative obstetric outcomes among younger mothers could be related to age and other independent adverse factors.

At the other end of the spectrum, we can mention the pregnancies at advanced maternal age (after 35 years of age). In the past three decades, Brazilian^{12,13} and worldwide^{14,15} studies have detected a considerable increase in the number of women who delay motherhood. This phenomenon is driven by the change in women's social roles, the option of investing in training and career developments, and the variety of contraceptive methods available¹⁶.

The effects of pregnancy at an advanced maternal age (35 years old or more) in perinatal outcomes have been described by several authors. Two studies conducted in Nigeria showed that primigravidae aged 35 years or older had higher preterm birth rates¹⁷ and LBW ones¹⁸ than younger women. An investigation carried out in Norway¹⁹, in 2011, found no significant differences in the rates of preterm birth and LBW between older and younger women. A retrospective study of 1,255 women conducted in Brazil, in 2012¹⁶, found no differences in the rates of LBW and preterm birth.

Data from studies published in the 1980s that analyzed the influence of maternal age on perinatal outcomes are controversial, which can be partly explained by different methodological approaches, sample sizes, and sample

representativeness in addition to significant regional differences. Another factor that may contribute to the controversial nature of these studies is the period during which the studies were developed. In 2000, Mariotoni et al.⁵ studied 18,262 births from 1971 to 1995 in Campinas, São Paulo State, Brazil, divided into five-year periods, and found an association between LBW with pregnancy during adolescence or above 35 years of age. However, this was observed in some of the surveyed periods, but not in all of them. Population-based studies are needed to achieve greater reliability in the observed trends.

The present study used a population-based sampling method and therefore has the potential to fill gaps in our knowledge about the influence of different maternal ages on two adverse perinatal outcomes: IUGR and preterm birth. The objective of this study was to confirm the presence and dimension of these associations in São Luís, which is the capital of Maranhão State, Northeastern Brazil, assuming that these results should resemble the patterns occurring in other capitals in the same region.

In Brazil, particularly in the Northern and Northeastern regions, few studies have addressed the association between maternal age and preterm birth, and even fewer studies have examined the relationship between maternal age and intrauterine growth restriction.

Methods

This study is part of a project entitled "Etiological factors of preterm birth and consequences of perinatal factors on children's health: birth cohorts from two Brazilian cities (BRISA)", which was developed by *Universidade Federal do Maranhão (UFMA)* in partnership with the *Universidade de São Paulo (USP)*, in Ribeirão Preto campus.

The cross-sectional cohort was composed of 5,063 single live-born infants, who were born in São Luís from January to December 2010. Data were collected in all hospitals in such city, which recorded more than 100 births/year in the previous year, representing 98.7% of the total of hospital births in the city.

The sample was proportionally allocated to the number of births. For the study, a total of 6,000 ones were calculated, representing one third of those of the city in one year. For each hospital participating in the study, a random number from 1 to 3 was drawn to identify the starting point, with a sampling interval of 3. Losses due to refusal or early discharge from the hospital represented 4.6%.

Three survey instruments were used: a birth record, and mother and newborn survey questionnaires.

In the present research, a newborn was considered preterm when the gestational age was less than 37 weeks as calculated from the first day of the last menstrual period.

When the only available information was the month, its 15th day was used to calculate the gestational age. An algorithm was applied to identify the gestational age for cases without last menstrual period information, which was determined using a regression model based on birth weight, parity, per capita household income, and newborn's sex. In addition, birth weights above the 99th percentile (British reference curve)²⁰ and considered incompatible with gestational age were coded as unknown.

The birth weight ratio described by Kramer et al.²¹ was used to establish IUGR. It defines newborns with IUGR presenting a birth weight ratio lower than 0.85. Such ratio is obtained dividing the newborn weight by the weight corresponding to the 50th percentile of the weight curve for the gestational age.

The independent variables analyzed were maternal age, marital status, parity, whether the mother received prenatal care, age-appropriate education, type of delivery, type of hospital (public or private), hypertension during pregnancy, risks for abortion and preterm labor, anemia, and smoking during pregnancy. Maternal age-appropriate education was classified into age-appropriate or not age-appropriate education according to a modified method described by Hellerstedt et al.²², as follows: 19 years or older — 12 years of education was considered age-appropriate; younger than 19 years — the number schooling period was subtracted from age, and results higher than 7 indicated not age-appropriate education.

For the statistical analysis, multiple logistic regression modeling was used to control the influence of each variable alone on the rates of preterm birth or IUGR. The risk between the independent variables and the perinatal outcomes was calculated using odds ratios (OR) with 95% confidence interval (95%CI). All analyses were performed using STATA 11.0 software (Stata Corp., College Station, TX, USA) and the stepwise method to select variables, firstly considering a probability of $p < 0.20$ for inclusion in the model; subsequently, variables with $p > 0.10$ were removed from it. In the final version, $p < 0.05$ was regarded as statistically significant.

This study followed the criteria of Resolution 196/96 of Health National Council, and its complementary resolutions. The interviewees were invited to participate in the study, and they signed informed consent forms, if they agreed to participate. It was approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital of UFMA (223/2009).

Results

This study consisted of a sample including 5,063 births after excluding twins, stillbirths and 4 cases

of missing birth weight information. Herein, 2.2% of the mothers were women aged 12 to 15 years (early adolescence); 16.4% were 16 to 19 years old (late adolescence); 75.4%, 20 to 35 years; and 5.9%, older than 35 years old. Sociodemographic characteristics, clinical aspects of pregnancy, including frequency of prenatal visits, number of pregnancies and parity, and the most common complications during pregnancy are shown in Table 1.

Table 1. Sociodemographic, clinical, and perinatal characteristics of pregnant women (n=5,063)

Characteristics	n	%
Maternal age		
12–15 years	113	2.23
16–19 years	832	16.43
20–35 years	3,818	75.41
>35 years	300	5.93
Education		
Age-appropriate	3,129	62.93
Marital status		
Married/stable union	4,100	80.98
Gainful employment		
Yes	1,698	33.54
Smoking during pregnancy		
Yes	204	4.03
Prenatal visits		
Yes	4,965	98.06
Parity		
Primiparous	2,410	47.60
Hypertension		
Yes	827	16.33
Diabetes		
Yes	106	2.09
Anemia		
Yes	2,377	46.95
Types of delivery		
Vaginal delivery	2,690	53.13
Gender of newborn		
Female	2,479	48.96
Kind of hospital		
Public	4,277	84.48
Intrauterine growth restriction		
Yes	818	16.20
Preterm birth		
Yes	612	12.09

In this research, 16.2% of the infants were born with IUGR, while 12.1% were preterm births. Other perinatal characteristics, such as type of delivery, newborn's sex, and place of birth are presented in Table 1.

Only statistically significant results obtained in the multivariate analysis are shown in the tables. There was a significant difference in preterm birth rates between women in the age ranges of 12 to 15 (18.6%; OR=1.6; $p=0.04$) and 16 to 19 years (14.9%; OR=1.3; $p=0.01$) with those aged 20 to 35 years, who were considered the baseline category. Among the subjects who are older than 35 years old, despite an increased prevalence of preterm birth compared with the baseline category, only borderline statistical significance was observed (14.3%; OR=1.4; $p=0.05$).

Among the independent variables analyzed in this study, marital status "without a partner", smoking during pregnancy, lack of prenatal care, primiparity and not age-appropriate education were associated with higher preterm birth rates. In addition, clinical complications of pregnancy, such as hypertension and risk of preterm labor, were associated with higher preterm birth rates.

Multivariate analysis results for preterm birth are shown in Table 2.

There was no statistically significant association between maternal age and increased IUGR rates. Primiparity, smoking during pregnancy, lack of prenatal care, hypertension in pregnancy, and risk of preterm labor were associated with increased prevalence of IUGR (Table 3).

Table 2. Adjusted analysis of the association between preterm birth and maternal age, marital status, parity, smoking during pregnancy, prenatal visits, education, hypertension, and risks of preterm labor ($n=5,063$)

	Term		Preterm		Total	OR	95%CI	p-value
	n	%	n	%				
Maternal age								
12–15 years	92	81.4	21	18.6	113	1.6	1.0–2.7	0.04
16–19 years	708	85.1	124	14.9	832	1.3	1.1–1.6	0.01
20–35 years	3,394	88.9	424	11.1	3,818	1	–	–
>35 years	257	85.7	43	14.3	300	1.4	0.99–1.96	0.05
Marital status								
With a partner	3,636	88.7	464	11.3	4,100	1	–	–
Without a partner	815	84.6	148	15.4	963	1.2	1.0–1.3	0.01
Parity								
Non-primiparous	2,359	88.9	294	11.1	2,653	1	–	–
Primiparous	2,092	86.8	318	13.2	2,410	1.2	1.0–1.5	0.04
Smoking during pregnancy								
Non-smoking	4,286	88.2	573	11.8	4,859	1	–	–
Smoking	165	80.9	39	19.1	204	1.7	1.1–2.5	0.01
Prenatal visits								
Yes	4,377	88.2	588	11.8	4,965	1	–	–
No	74	75.5	24	24.5	98	2.1	1.2–3.5	0.01
Education								
Age-appropriate	2,775	88.7	354	11.3	3,129	1	–	–
Not age-appropriate	1,595	86.5	248	13.5	1,843	1.3	1.0–1.5	0.02
Hypertension								
No	3,768	88.9	468	11.0	4,236	1	–	–
Yes	683	82.6	144	17.4	827	1.4	1.1–1.7	0.01
Risks of preterm labor								
No	4,047	91.8	359	8.1	4,406	1	–	–
Yes	404	61.5	253	38.5	657	7.3	5.9–9.0	<0.01

OR: odds ratio, 95%CI: 95% confidence interval.

Table 3. Adjusted analysis of the association between intrauterine growth restriction and maternal age, type of delivery, parity, smoking during pregnancy, prenatal visits, hypertension, and risks of preterm labor (n=5,049)

	Appropriate weight		IUGR		Total	OR	95%CI	p-value
	n	%	n	%				
Maternal age								
12–15 years	87	77.7	25	22.3	112	1.1	0.7–1.7	0.75
16–19 years	671	80.9	158	19.1	829	1	0.8–1.2	0.83
20–35 years	3,223	84.6	587	15.4	3,810	1	–	–
>35 years	250	83.9	48	16.1	298	1.3	0.9–1.8	0.13
Type of delivery								
Vaginal	2,192	81.8	489	18.2	2,681	1	–	–
Caesarean	2,039	86.1	329	13.9	2,368	0.7	0.6–0.8	<0.01
Parity								
Non-primiparous	2,286	86.5	358	13.5	2,644	1	–	–
Primiparous	1,945	80.9	460	19.1	2,405	1.7	1.4–2.0	<0.01
Smoking during pregnancy								
Non-smoking	4,080	84.2	765	15.8	4,845	1	–	–
Smoking	151	74.0	53	26.0	204	1.8	1.3–2.5	0.01
Prenatal visits								
Yes	4,167	84.1	787	15.9	4,954	1	–	–
No	64	67.4	31	32.6	95	2.5	1.6–4.0	<0.01
Hypertension								
No	3,572	84.6	651	15.4	4,223	1	–	–
Yes	659	79.8	167	20.2	826	1.4	1.2–1.7	<0.01
Risks of preterm labor								
No	3,727	84.8	668	15.2	4,395	1	–	–
Yes	504	77.1	150	22.9	654	1.6	1.3–2.0	<0.01

IUGR: intrauterine growth restriction.

Discussion

The present study demonstrated that, in this Brazilian population, maternal age of less than 20 years old, and not only early adolescence (younger than 16 years old) but also late one (aged 16 to 19 years) are associated with higher preterm birth rates, while advanced maternal age (>35 years) showed only a borderline association with this outcome. However, maternal age was not associated with IUGR in any of the age groups defined in this study.

In the present study, the percentage of adolescents who gave birth was 18.6%, with 2.2% corresponding to early adolescents and 16.4% to late ones. This value was higher than those observed in developed countries, such as Finland²³ (7.8%) or the United Kingdom²⁴ (7.7%), as well as in emerging countries like India²⁵ (10%). However, this rate was lower than those verified in other Brazilian studies, such as those conducted

in 2002 in Rio Grande do Norte²⁶ (25.3%) and in 1997/98 in São Luís²⁷ (29.7%). Our data thus show a decrease in teenage pregnancy rates compared with previous studies carried out in Brazil. Nevertheless, they also reveal that these rates are still high in this population, highlighting the percentage of pregnant women aged 12 to 15 years (2.23%) compared, for instance, with the Finnish²³ study, where only 0.09% of the pregnant women belonged to this age group.

The percentage of mothers at an advanced age (>35 years) was 5.9%. This ratio is lower than the proportion found in developed countries, such as the United Kingdom²⁴ (16.6%) or Norway¹⁹, where one third (33.4%) of pregnant women are older than 35 years, and higher than that found in São Luís in 1997/98²⁷ (4.2%). Data indicating that an increased number of women delay motherhood have been confirmed by several Brazilian^{12,13} and worldwide^{14,15} studies.

The preterm birth rate was 12.1% in this investigation. A Norwegian study of 6,619 pregnant women conducted between 2004 and 2007¹⁹ had a preterm birth rate of 9.6%. A cohort with more than 200,000 women from 2004 to 2008 in the United Kingdom²⁴ encountered a 7.54% preterm birth rate. Among the Brazilian studies, 2,160 pregnant women in *Hospital do Servidor Público de São Paulo*, in the period from 2000 to 2003¹² presented a preterm birth rate of 11.7%, while a group of 2,429 subjects in the city of São Luís in 1997/98²⁷ found one of 12.6%.

Regarding IUGR, we found a 16.2% rate. This value is similar to that seen in a study conducted with Mexican pregnant women between 2009 and 2010²⁸ (13.5%). In Brazil, studies carried out in São Paulo¹² and Rio Grande do Norte²⁶ achieved IUGR rates of 10.0 and 7.1%, respectively. The high proportion of this outcome in the current study seems to be also associated with the poor socioeconomic conditions of the studied population, as previously demonstrated by Matijasevich et al.²⁹

Despite several reports in the literature demonstrating the increased risk of preterm birth and IUGR in women at either end of their reproductive lives, this subject remains controversial^{2-5,7-9}. Currently, however, it is thought that living conditions and health of the pregnant woman, particularly the quality of prenatal care and delivery, are more important than age⁹⁻¹¹.

We obtained rates of preterm births of the early (18.6%) and late adolescents (14.9%) significantly higher than that of the Control Group (20 to 35 years; 11.1%). This trend is consistent with data from several studies performed in Brazil²⁶ and in other countries^{23,30,31}. Nonetheless, the actual preterm births rates reported for these age groups (adolescents and controls) vary considerably among these studies, possibly as a result of the different characteristics of the studied populations.

It is noteworthy that the strength of the association between early adolescence and preterm birth (OR=1.6) was greater than that observed between late adolescence and this outcome (OR=1.3). In addition to all of the social problems associated with teenage pregnancy, these data suggest that biological immaturity has a greater influence on this age group than on older adolescents. Ribeiro et al.⁸ mentioned that adolescents aged 13 to 17 years had a 2-fold higher rate of LBW and one nearly to this of preterm birth regarding adolescents aged 18 to 19 years in a cohort studied in 1994 in Ribeirão Preto, Brazil, thus corroborating the results of the current study.

IUGR rates for both early (22.3%) and late adolescences (19.1%) were higher than that of the

Control Group (15.4%), although this difference was not significant. Studies that have attempted to associate teenage pregnancy with increased IUGR rates are contradictory; in fact, some of them attributed it to demographic and socioeconomic factors that were not actually controlled⁹⁻¹¹. An Australian study concluded that the risk of maternal morbidity is significantly increased by social disadvantage³².

Preterm birth was more prevalent among pregnant women of advanced age (14.3%) compared with those aged 20 to 35 years; however, the statistical significance was borderline (OR=1.4; 95%CI 0.99–1.96; p=0.05). Regarding IUGR, a small but not significant difference was found between the group of women older than 35 years (16.1%) and the Control Group (15.4%; OR=1.3; 95%CI 0.9–1.8; p=0.13). These findings do not concur with several previous studies that reported higher rates of adverse obstetric outcomes in pregnant women of advanced age³³⁻³⁵. However, similar to our findings, other studies have found no association between advanced maternal age and adverse obstetric outcomes^{19,36,37}, suggesting that without risk factors such as hypertension and/or diabetes, the course and outcome of the pregnancy of women of advanced age could be similar to those of younger women. Consequently, advanced maternal age alone cannot be associated with the studied perinatal outcomes (preterm birth and IUGR). Risk factors like hypertension and diabetes, which were more prevalent in pregnant women of advanced age, may instead be the factors responsible for the adverse outcomes. These findings indicate that minimizing the risks associated with these adverse outcomes will require improved prenatal care for women at either end of their reproductive life.

This study has some limitations. The cross-sectional design of the study did not allow more robust conclusions about the risk of the studied outcomes, indicating only the associations. Furthermore, although the number of studied patients was appropriate, extremes of the age categories were not represented by optimal numbers of individuals; some of the borderline associations could therefore potentially reach significance in larger samples.

The present research makes an important contribution to the discussion about the influence of maternal age on two studied perinatal outcomes because this was a population-based study, and the sample size, despite the problems mentioned, was larger than those of most studies on this subject. The work also adds essential information on a subject that is poorly understood, particularly in the Northeastern region of Brazil.

References

- Montenegro CA, Rezende Filho J. *Rezende obstetrícia fundamental*. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
- Schempf AH, Branum AM, Lukacs SL, Schoendorf KC. Maternal age and parity-associated risks of preterm birth: differences by race/ethnicity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(1):34-43.
- Holzman C, Eyster J, Kleyn M, Messer LC, Kaufman JS, Laraia BA, et al. Maternal weathering and risk of preterm delivery. *Am J Public Health*. 2009;99(10):1864-71.
- Love C, David RJ, Rankin KM, Collins JW Jr. Exploring weathering: effects of lifelong economic environment and maternal age on low birth weight, small for gestational age, and preterm birth in African-American and white women. *Am J Epidemiol*. 2010;172(2):127-34.
- Mariotoni GG, Barros Filho AA. Peso ao nascer e características maternas ao longo de 25 anos na Maternidade de Campinas. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(1):55-64.
- World Health Organization (WHO). *La salud de los jóvenes: un reto y una esperanza*. Ginebra: WHO; 1995.
- Bettiol H, Barbieri MA, Gomes UA, Wen LY, Reis PM, Chiaratti TM, et al. Atenção médica à gestação e ao parto de mães adolescentes. *Cad Saúde Pública*. 1992;8(4):404-13.
- Ribeiro ERO, Barbieri MA, Bettiol H, Silva AAM. Comparação entre duas coortes de mães adolescentes em município do Sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2000;34(2):136-42.
- Debras E, Revaux A, Bricou A, Laas E, Tigaizin A, Benbara A, et al. [Obstetric and neonatal outcomes of adolescent pregnancies: a cohort study in a hospital in Seine-Saint-Denis France]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014;42(9):579-84. French.
- Del Ciampo LA, Junqueira MJG, Ricco RG, Daneluzzi JC, Ferraz IS, Martinelli Junior CE. Tendência secular da gravidez na adolescência. *Pediatria (São Paulo)*. 2004;26(1):21-6.
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*. 2007;137(2):447-52.
- Andrade PC, Linhares JJ, Martinelli S, Antonini M, Lippi UG, Baracat FF. [Perinatal results in pregnant women with more than 35 years: a controlled study]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(9):697-701. Portuguese.
- Senesi LG, Tristão EG, Andrade RP, Krajden ML, Oliveira Junior FC, Nascimento DJ. [Neonatal morbidity and mortality related to pregnant women at the age of 35 and older, according to parity]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2004;26(6):477-82. Portuguese.
- Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. *CMAJ*. 2008;178(2):165-78.
- Jahromi BN, Hussein Z. Pregnancy outcome at maternal age 40 and older. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(3):318-21.
- Gravena AA, Sass A, Marcon SS, Pelloso SM. Resultados perinatais em gestações tardias. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(1):15-21.
- Ojule JD, Ibe VC, Fiebai PO. Pregnancy outcome in elderly primigravidae. *Ann Afr Med*. 2011;10(3):204-8.
- Eleje GU, Igwegbe AO, Okonkwo JE, Udigwe GO, Eke AC. Elderly primigravidae versus young primigravidae: a review of pregnancy outcome in a low resource setting. *Niger J Med*. 2014;23(3):220-9.
- Wang Y, Tanbo T, Abyholm T, Henriksen T. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):31-7.
- Wilcox M, Gardosi J, Mongelli M, Ray C, Johnson I. Birth weight from pregnancies dated by ultrasonography in a multicultural British population. *BMJ*. 1993;307(6904):588-91.
- Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*. 2001;108(2):E35.
- Hellerstedt WL, Pirie PL, Alexander GR. Adolescent parity and infant mortality, Minnesota, 1980 through 1988. *Am J Public Health*. 1995;85(8 Pt 1):1139-42.
- Leppälähti S, Gissler M, Mentula M, Heikinheimo O. Is teenage pregnancy an obstetric risk in a welfare society? A population-based study in Finland, from 2006 to 2011. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003225.
- Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One*. 2013;8(2):e56583.
- Mahavarkar SH, Madhu CK, Mule VD. A comparative study of teenage pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(6):604-7.
- Azevedo GD, Freitas Júnior RA, Freitas AK, Araújo AC, Soares EM, Maranhão TM. [Effect of maternal age on perinatal outcomes]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(3):181-5. Portuguese.
- Simões VMF, Silva AAM, Bettiol H, Lamy-Filho F, Tonial SR, Mochel EG. [Characteristics of adolescent pregnancy, Brazil]. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(5):559-65. Portuguese.
- Zepeda-Monreal J, Rodríguez-Balderrama I, Del Carmen Ochoa-Correa E, de la O-Cavazos ME, Ambriz-López R. [Risk factors associated with intrauterine growth restriction in newborns attended in a university hospital]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50(2):173-81. Spanish.
- Matijasevich A, Victora CG, Lawlor DA, Golding J, Menezes AM, Araújo CL, et al. Association of socioeconomic position with maternal pregnancy and infant health outcomes in birth cohort studies from Brazil and the UK. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(2):127-35.
- Mukhopadhyay P, Chaudhuri RN, Paul B. Hospital-based perinatal outcomes and complications in teenage pregnancy in India. *J Health Popul Nutr*. 2010;28(5):494-500.
- Lao TT, Ho LF. The obstetric implications of teenage pregnancy. *Hum Reprod*. 1997;12(10):2303-5.
- Lindquist A, Noor N, Sullivan E, Knight M. The impact of socioeconomic position on severe maternal morbidity outcomes among women in Australia: a national case-control study. *BJOG*. 2014 [Epub ahead of print].
- Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil AM. Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Am J Perinatol*. 2000;19(1):1-8.
- Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod*. 2000;15(11):2433-7.
- Suzuki S, Miyake H. Obstetric outcomes in nulliparous women aged 35 and over with singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(3):225-7.
- Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol*. 1996;87(6):917-22.
- Callaway LK, Lust K, McIntyre HD. Pregnancy outcomes in women of very advanced maternal age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45(1):12-6.

MARCELO SIMONSEN¹

TANGRYANE PEREIRA²

RODRIGO JOSÉ WEBBER²

AUDREY TIEKO TSUNODA¹

RICARDO DOS REIS^{1,3}

JOSÉ HUMBERTO GUERREIRO FREGNANI⁴

Presença de sintomas no momento do diagnóstico da recorrência do câncer do colo do útero está relacionada com pior prognóstico?

Recurrent cervical cancer: symptoms at diagnosis are related to a worse prognosis?

Artigo Original

Palavras-chave

Neoplasias do colo do útero
Sintomas
Prognóstico
Recidiva

Keywords

Uterine cervical neoplasms
Symptoms
Prognosis
Recurrence

Resumo

OBJETIVO: Avaliar as características clínicas e implicações prognósticas de pacientes portadores de recidiva de câncer do colo do útero. **MÉTODOS:** Por meio de revisão de prontuários foram avaliados todos os casos de câncer do colo do útero nos estádios IA a IVA que iniciaram acompanhamento em um hospital especializado da região Sudeste do Brasil de 2007 a 2009. Os episódios de recidiva foram categorizados conforme a localização da doença e foram coletadas informações sobre o tipo de tratamento e a sobrevida dessas pacientes. A casuística foi caracterizada por meio da estatística descritiva e as análises de associação foram realizadas pelo teste exato de Fisher. **RESULTADOS:** Dentre 469 prontuários selecionados foram identificados 50 casos de recidiva, sendo 31 sintomáticos no momento do diagnóstico da recorrência (62%) e 19 assintomáticos (38%). Dentre as mulheres com sintomas, oito solicitaram antecipação da consulta previamente agendada por apresentarem queixas clínicas. Pacientes com sintomas no momento do diagnóstico da recorrência apresentaram tendência a menores taxas de sobrevida global em dois anos em relação às pacientes assintomáticas (39,4 versus 67,6%) ($p=0,081$). Nenhuma portadora de recorrência a distância recebeu tratamento com intenção curativa, mas recebeu tratamento cirúrgico ou radioterápico visando remissão completa da doença. As mulheres que solicitaram antecipação da consulta por apresentarem sintomas tiveram significativa redução na taxa de sobrevida global em dois anos após a recorrência (0 versus 60,4%; $p<0,001$) em relação àquelas que compareceram à consulta na data agendada e nenhuma paciente desse grupo foi submetida a tratamento com intuito curativo. Conforme esperado, as pacientes que foram submetidas ao tratamento com intenção paliativa, ou seja, cujo principal objetivo seria o incremento da qualidade de vida e o aumento da sobrevida, porém sem perspectiva de cura, tiveram significativa redução da taxa de sobrevida global comparadas àquelas submetidas ao tratamento com intuito curativo (76,7 versus 35,4%; $p<0,001$). **CONCLUSÃO:** O benefício da detecção assintomática da recidiva do câncer do colo do útero tem potencial de melhorar o prognóstico das pacientes com recidiva local e regional mas é necessário uma casuística maior para confirmação dessa possibilidade.

Abstract

PURPOSE: The aim of this study was to evaluate the clinical features and prognostic implications of patients with recurrent cervical cancer. **METHODS:** By reviewing the medical records we evaluated all patients with cervical cancer at stages IA to IVA who started treatment at a specialized hospital in the Southeast region of Brazil from 2007 to 2009. Recurrence episodes were categorized according to location of disease and information was collected regarding the type of treatment and survival of these patients. The sample was characterized by descriptive statistics and association analyses were performed using Fisher's exact test. **RESULTS:** Fifty cases of recurrence were identified among 469 selected records, with 31 patients being symptomatic at diagnosis of recurrence (62%); and 19 being asymptomatic (38%). Among women with symptoms, eight requested anticipation of the previously scheduled appointment because of the presence of clinical complaints. Patients with symptoms at the diagnosis of recurrence had lower rates of overall two-year survival (39.4 versus 67.6%) ($p=0.081$). None of the patients with recurrence at distance received curative intent treatment, but all received surgical treatment or radiotherapy aiming at full remission of the disease. Women who requested anticipation of the appointment because of the presence of

Correspondência

José Humberto Guerreiro Fregnani
Hospital de Câncer de Barretos, Núcleo de Apoio ao Pesquisador
Rua Antenor Duarte Villela, 1331 – Dr. Paulo Prata
CEP: 14784-400
Barretos (SP), Brasil

Recebido

23/06/2014

Aceito com modificações

17/10/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005068

Departamento de Ginecologia Oncológica do Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

¹Departamento de Ginecologia Oncológica, Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

²Programa de Residência em Cirurgia Oncológica, Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

³Programa de Pós-graduação, Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

⁴Núcleo de Apoio a Pesquisa, Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

symptoms had a significant reduction of overall two-year survival after recurrence (0 versus 60.4%; $p < 0.001$) compared to those who attended the consultation on the scheduled date, and none of them received curative intent treatment. As expected, the patients who underwent palliative treatment with the main objective of improving quality of life and increasing survival but with no perspective of cure had a significant reduction in overall survival compared to those who were treated with curative intent (76.7 versus 35.4%; $p < 0.001$). **CONCLUSION:** The benefit of detecting asymptomatic recurrence of cervical cancer has the potential to improve the prognosis of patients with local and regional recurrence, but studies on larger series are necessary to confirm this possibility.

Introdução

As mulheres com recidiva do câncer do colo do útero apresentam prognóstico sombrio, com sobrevida em torno de 25% em 2 anos¹⁻⁵ e de 5% em 5 anos². Os trabalhos publicados até o momento que abordam recorrência de câncer do colo do útero consistem em estudos retrospectivos com amostras heterogêneas e pequenas de pacientes que apresentavam diferentes estádios^{6,7}. Essa heterogeneidade explica as conclusões divergentes entre os estudos^{6,7}.

Ainda há dúvidas se o diagnóstico da recorrência em portadoras assintomáticas estaria relacionado ao melhor prognóstico quando comparado à recidiva sintomática. Apesar de considerável número de estudos⁸⁻¹¹ que se basearam nessa afirmação para justificar os programas de seguimento, outros autores não conseguiram comprovar esse fato^{1,3,7,12,13}. Por outro lado, independentemente da paciente ser sintomática ou não, o diagnóstico precoce de recorrência, principalmente se ela foi tipo central^{12,14}, está associado a maiores índices de cura⁷.

A história clínica associada ao exame físico apresenta sensibilidade de 93% e especificidade de 100% para o diagnóstico da recorrência do câncer do colo do útero⁸. Contudo, apenas 25 a 30% dos casos de recidiva são diagnosticados durante o exame físico periódico programado^{7,9,15} e em 40% das vezes o diagnóstico é realizado devido à procura espontânea por atendimento médico fora da consulta agendada^{6,15,16}. Sinais e sintomas são elementos importantes para o diagnóstico da recidiva^{1,2,6,8,10,11,15-18}. Geralmente as queixas são dor pélvica, dores em membros inferiores, sangramento vaginal, sintomas urinários, tosse, perda de peso^{1,15,19} e até alterações do autoexame, como palpação de gangliomegalias suspeitas^{1,9}.

O objetivo deste estudo foi avaliar retrospectivamente o padrão de recorrência do câncer do colo do útero, a sintomatologia associada e a sobrevida após o diagnóstico da mesma.

Métodos

Trata-se de um estudo longitudinal de coorte retrospectivo no qual foram incluídas todas as mulheres com diagnóstico de câncer do colo do útero estágio IA a IVA admitidas no Hospital de Câncer de Barretos, em São Paulo, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2009. O seguimento dessas pacientes após o tratamento foi

realizado de acordo com diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN): consultas quadrimestrais no primeiro ano, semestrais no segundo e terceiro ano, a cada oito meses no quarto ano e anuais a partir do quinto ano. Foi realizado exame ginecológico com toque retal e foi colhida citologia oncótica em todas as consultas. A maioria das pacientes foi também submetida a radiografia de tórax anualmente durante cinco anos e, nos dois primeiros anos, a pelo menos um exame anual de ressonância nuclear magnética de pelve para avaliar se houve recidiva.

Pacientes com recidiva de câncer do colo do útero de qualquer tipo histológico e de qualquer estágio ou qualquer modalidade de tratamento inicial foram incluídas no estudo. A recidiva foi confirmada por meio de exame anatomopatológico ou, na impossibilidade do mesmo, por exame radiológico. Os casos em que se detectou doença em até três meses após o término do tratamento foram considerados como persistência de doença e não foram incluídas no estudo. Também foram excluídas as mulheres que realizaram tratamento inicial e que não retornaram após o término do mesmo.

Inicialmente foram selecionadas 760 mulheres de acordo com os registros do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do Hospital de Câncer de Barretos, em São Paulo, das quais 138 foram excluídas porque apresentaram persistência de doença após o tratamento e 153 por não terem retornado ao hospital após a conclusão do tratamento. Os prontuários médicos das 469 mulheres remanescentes foram consultados, sendo observados 50 casos em que a doença recorreu (10,7%).

Para fins deste estudo, os padrões de recorrência foram classificados em: local, regional e a distância. Considerou-se padrão local o acometimento somente de estruturas pélvicas centrais (como a vagina, bexiga urinária, reto, colo do útero residual e paramétrio), sem metástase linfonodal e sem metástase a distância. Considerou-se padrão regional quando a recorrência se deu nos linfonodos pélvicos, independentemente de haver ou não recorrência local. O padrão a distância correspondeu ao comprometimento neoplásico secundário de órgãos extrapélvicos e extra-abdominais, anexos uterinos, ossos, linfonodos para-aórticos, linfonodos cervicais, entre outros, independentemente do status loco-regional. Quanto à intensão do tratamento, foram consideradas de intensão curativa as terapêuticas cirúrgicas ou radioterápicas que tivessem como meta a remissão completa da doença.

A casuística foi caracterizada por meio da estatística descritiva e as análises de associação foram realizadas pelo teste exato de Fisher. Para a análise de sobrevida global (em dois anos) após a recorrência da doença foi utilizado o método de Kaplan-Meier, sendo as curvas comparadas entre si pelo teste de log-rank. Para tanto, foi considerado o intervalo de tempo transcorrido entre o diagnóstico da recorrência e o status da última informação. O nível de significância para todos os testes estatísticos foi igual a 5%.

Este estudo foi submetido previamente à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos, sendo aprovada a sua execução.

Resultados

A caracterização da população do estudo encontra-se na Tabela 1. Das 50 mulheres que desenvolveram recidiva, 31 eram sintomáticas no momento do diagnóstico da recorrência (62%) e 19 eram assintomáticas (38%). Dentre as pacientes sintomáticas, a dor pélvica foi o sintoma mais comum, e essa foi a queixa apresentada pela maioria das pacientes. Dentre as mulheres com sintomas, oito haviam solicitado antecipação da consulta previamente agendada por apresentarem sintomas.

O padrão de recorrência mais comum foi a distância (60% dos casos), seguido pelo padrão local (24,0%) e regional (16,0%). Entre os casos em que houve recorrência com padrão regional (n=8), metade apresentou recorrência simultânea em estruturas pélvicas. Em relação à recorrência com padrão a distância (n=30), em metade das vezes houve acometimento simultâneo dos linfonodos pélvicos e em 7 casos (14%) houve recorrência em estruturas pélvicas.

Considerando-se individualmente os sítios de recorrência, a mais comum foi nos os linfonodos pélvicos (46,0%), seguida pelo colo/paramétrio/vagina (42,0%) e pelos linfonodos para-aórticos (36,0%). Do ponto de vista topográfico, a recorrência acometeu mais frequentemente a região pélvica (76,0%) seguida pela região abdominal (44,0%), torácica (18,0%) e cervical (8,0%). Em um caso foi registrada metástase para o sistema nervoso central.

O tempo para recorrência da doença após o tratamento variou de 7,6 até 45,6 meses, com mediana igual a 17,8 meses (média de 20 meses). Quanto ao intervalo, 70% das recorrências aconteceram nos primeiros 2 anos de seguimento e 90% em até 3 anos. Ao término do estudo, 19 pacientes haviam falecido pela doença (38,0%). O tempo transcorrido entre o diagnóstico da recorrência e o óbito variou de 1 semana até 28 meses, com mediana igual a 10,7 meses (média de 11,8 meses).

A taxa de sobrevida global em 2 anos foi de 47,0% após o diagnóstico da recorrência. A Tabela 2 mostra as taxas de sobrevida global de acordo com as variáveis do estudo. Não houve diferença significativa nessas taxas de acordo

Tabela 1. Caracterização dos casos em que aconteceu recorrência do câncer do colo do útero (n=50)

Variável	n	%
Estádio inicial (FIGO)		
I	11	22,0
II	17	34,0
III	21	42,0
IVA	0	–
Ignorado	1	2,0
Tipo histológico		
Carcinoma espinocelular	36	72,0
Adenocarcinoma	12	24,0
Ignorado	2	4,0
Padrão de recorrência		
Local	12	24,0
Regional	8	16,0
A distância	30	60,0
Região topográfica da recorrência*		
Pelve (visceras+linfonodos)	38	76,0
Abdome (visceras+retroperitônio)	22	44,0
A distância	14	28,0
Local das recidivas*		
Colo do útero/paramétrios/vagina	27	52,0
Linfonodos pélvicos	23	46,0
Linfonodos para-aórticos	18	36,0
Outros (a distância)	33	66,0
Sintomas ao diagnóstico da recorrência		
Ausentes	19	38,0
Presentes	31	62,0
Tipo de sintomas*		
Dor pélvica	16	32,0
Dor em membro inferior	14	28,0
Sangramento vaginal espontâneo	7	14,0
Dor em região lombar	9	18,0
Queixas TGI/TGU	18	36,0
Outros	7	14,0
Tratamento proposto após a recidiva		
Intenção curativa	9	18,0
Intenção paliativa	41	82,0
Modalidade de tratamento após a recidiva		
Cirurgia	7	14,0
Cirurgia+radioterapia e/ou quimioterapia	8	16,0
Radioterapia e/ou quimioterapia	24	48,0
Ignorado	11	22,0

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; *a soma das porcentagens não corresponde a 100% porque cada paciente pode ter mais de uma opção assinalada; TGI: trato gastrointestinal; TGU: trato geniturinário.

com o estágio inicial da doença e o tipo histológico. Aquelas que apresentavam sintomas no momento do diagnóstico da recorrência apresentaram menores taxas de sobrevida global em dois anos (39,4 versus 67,6%), com o valor p próximo do nível de significância estatística (p=0,08). Dois vieses devem ser levados em consideração: o *lead*

Tabela 2. Sobrevida global em dois anos após a recorrência da doença de acordo com as variáveis do estudo

Variável	n	Sobrevida global (2 anos)*	Valor p
Estádio inicial (FIGO)			
I	10	58,3	0,346
II	11	56,9	
III	21	43,7	
IVA	0	0	
Tipo histológico			
Carcinoma epidermoide	35	44,5	0,193
Adenocarcinoma	12	66,7	
Padrão de recorrência			
Local	12	60,0	0,821
Regional	8	52,5	
A distância	29	40,1	
Sintomas ao diagnóstico da recorrência			
Não	19	67,6	0,081
Sim	30	39,4	
Momento do diagnóstico da recorrência			
Consulta de rotina	42	59,3	<0,001
Consulta antecipada	7	0,0	
Momento do diagnóstico da recorrência, de acordo com sintomas			
Consulta de rotina, sem sintomas	19	67,6	<0,001
Consulta de rotina, com sintomas	23	51,5	
Consulta antecipada (por sintomas)	7	0,0	
Intenção do tratamento de resgate			
Curativo	9	71,1	0,100
Paliativo	40	45,6	

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia; *sobrevida global em dois anos após o diagnóstico de recorrência da doença.

time bias (onde o ganho de sobrevida na antecipação do diagnóstico poderia representar o período compreendido entre a fase assintomática e o aparecimento de sintomas na recidiva)¹⁰⁻¹² e o *length time bias* (que sugere que pacientes com recidiva mais indolente ficariam mais sujeitas a serem diagnosticadas ainda em momento assintomático)^{10,11}.

As mulheres que solicitaram antecipação da consulta por apresentarem sintomas tiveram significativa redução na taxa de sobrevida global em dois anos após a recorrência (0 *versus* 60,4%; $p < 0,001$) em relação àquelas que compareceram à consulta na data agendada. As pacientes que receberam tratamento com intenção paliativa tiveram significativa redução da taxa de sobrevida global comparadas àquelas que fizeram tratamento com intuito curativo (76,7% *versus* 35,4%; $p < 0,001$).

O padrão de recorrência (local, regional e a distância) não se associou de forma significativa com a presença ou ausência de sintomas no momento do diagnóstico da mesma ($p = 0,841$) e nem com o momento em que aconteceu esse diagnóstico (consulta de rotina *versus* consulta antecipada;

$p = 0,5$). O tratamento da recorrência com intenção curativa foi possível em metade dos casos com recorrência local, 37,5% com recorrência regional (com ou sem doença local) e em nenhum caso com doença a distância ($p < 0,001$). Não se verificou diferença significativa nas taxas de sobrevida global em dois anos de acordo com o padrão de recorrência.

Entre as pacientes que receberam tratamento paliativo, aquelas sem sintomas no momento do diagnóstico da recorrência tiveram maior taxa de sobrevida global em dois anos após o diagnóstico da mesma (72,9 *versus* 23,7%; $p = 0,02$). O número de casos que foram tratados com intenção curativa após a recorrência foi reduzido (oito casos), não permitindo a análise de sobrevida estratificada por sintomas.

Discussão

Até o momento, inúmeros estudos^{1,3-5,7-11,17,20-26} envolvendo no total mais de 1.500 pacientes avaliaram sintomas e anormalidades de exame físico relacionadas com a recidiva do câncer do colo do útero. Os estudos divergem a respeito do impacto na sobrevida quando a detecção de recidivas ocorre em pacientes que ainda se encontravam assintomáticas no momento do diagnóstico da recorrência. Mas de uma forma geral, os autores apontam benefício da detecção precoce da mesma^{6,9-11}. De fato, nessa casuística, o grupo de mulheres que apresentou o melhor prognóstico foi justamente aquele em que a recorrência ainda era assintomática no momento do diagnóstico.

Outros autores advogam que o diagnóstico precoce da recorrência é o elemento que determina as melhores taxas de cura (sobretudo se a recidiva for central) e não propriamente a presença ou ausência de sintomas^{7,14}. Tal suposição faz sentido, já que doenças mais avançadas tendem a ser mais sintomáticas do que as recorrências ainda em fase inicial, com menor volume tumoral.

Cabe destacar o desfecho para as oito mulheres que solicitaram adiantamento da consulta médica em virtude dos sintomas. Tal situação esteve associada a um pior prognóstico e todas faleceram durante o acompanhamento. Isso ocorreu muito provavelmente porque a intensidade dos sintomas era proporcional à gravidade da doença e se tornaram tão insuportáveis que fizeram a paciente procurar auxílio médico antes da consulta programada. Em nenhuma delas foi possível tratamento com intenção curativa. A procura por uma consulta não programada é descrita por outros autores como fator positivo no impacto prognóstico²⁰, no entanto outros estudos não corroboram essa tendência^{7,13}. Divergindo do nosso estudo, a literatura aponta que uma parcela pequena de recidivas é detectada nas consultas de rotina^{1,7,17,19}.

A presença ou ausência de sintomas no momento do diagnóstico da recorrência não diferiu de acordo com o local em que a mesma aconteceu. Por outro lado, o local da recidiva geralmente está associado ao tipo de sintomatologia, sendo o sangramento vaginal a queixa mais comum entre as mulheres com recidiva pélvica central, enquanto que a dorsalgia está associada à recorrência em parede pélvica¹³. Recidivas pélvicas centrais e a distância são sintomáticas em proporções semelhantes¹, embora pacientes com recidiva a distância em geral apresentem pior prognóstico^{4,13,15}.

Em relação à utilidade do exame citológico de fundo vaginal, uma única paciente se beneficiou da sua coleta para o diagnóstico da recorrência do câncer do colo do útero. A maioria dos casos teve a recorrência diagnosticada ou confirmada por meio de exames de imagem e/ou exame físico. Esse resultado é concordante com outros descritos na literatura^{7,27} e evidencia a pouca utilidade do exame de citologia de fundo vaginal no seguimento de mulheres tratadas por câncer do colo do útero.

Melhorias na estratégia de seguimento dessas mulheres devem estar voltadas para medidas que reflitam a possibilidade da realização de tratamentos de resgate e melhores taxas de cura¹⁵. Deve fazer parte do seguimento de pacientes tratadas por câncer do colo do útero orientar sobre sinais de alerta para se suspeitar de recidiva e favorecer um diagnóstico precoce da recorrência^{12,19}.

O desenho de estudo retrospectivo na investigação da recidiva do câncer do colo do útero traz algumas limitações

inerentes ao formato do estudo, como por exemplo, a confiabilidade da informação coletada. A melhor maneira de se estudar os benefícios de diferentes estratégias de seguimento seria a partir de estudos prospectivos^{10,11}. Contudo, o número de mulheres a serem incluídas e acompanhadas prospectivamente seria tão elevado que inviabilizaria a execução do estudo.

Um padrão de seguimento oncológico muito estreito e rigoroso, realizado com muitas visitas e muitos exames de imagem, é capaz de diagnosticar precocemente a recorrência do câncer, contudo, tal padrão não necessariamente aumenta a sobrevida da paciente¹⁰ e não há ainda definição clara na literatura acerca da melhor modalidade de seguimento¹⁰. Por outro lado, a presença de sintomas não implica necessariamente em doença avançada e necessita de investigação. Fica evidente a importância de se valorizar as queixas das pacientes relatadas nas consultas médicas, sobretudo aquelas de aparecimento recente, pois negligenciar tais queixas pode implicar no diagnóstico tardio da recorrência e redução das chances de tratamento de resgate efetivo.

Este estudo sugere que as mulheres sem sintomas no momento da recorrência tiveram melhor prognóstico do que as demais, muito provavelmente porque a doença foi diagnosticada precocemente, entretanto, é necessária uma casuística maior para confirmação dessa possibilidade. Por ora, as estratégias adotadas para seguimento das pacientes após tratamento devem envolver exame físico cauteloso e orientações para procurar precocemente o serviço médico em caso de sangramento vaginal espontâneo.

Referências

- Morice P, Deyrolled C, Rey A, Atallah D, Pautier P, Camatte S, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol*. 2004;15(2):218-23.
- Husain A, Akhurst T, Larson S, Alektiar K, Barakat RR, Chi DS. A prospective study of the accuracy of 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):177-80.
- Gerdin E, Cnattingius S, Johnson P, Pettersson B. Prognostic factors and relapse patterns in early-stage cervical carcinoma after brachytherapy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 1994;53(3):314-9.
- Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone JM Jr, Edwards CL. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 1988;30(3):381-7.
- Munnell EW, Bonney WA Jr. Critical points of failure in the therapy of cancer of the cervix. A study of 250 recurrences. *Am J Obstet Gynecol*. 1961;81(3):521-34.
- Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):104-9.
- Duyn A, Van Eijkeren MV, Kenter G, Zwinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(4):351-5.
- Soisson AP, Geszler G, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. A comparison of symptomatology, physical examination and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 1990;76(1):106-9.
- Samlal RAK, Van Der Velden J, Van Eerden T, Schilthuis MS, Gonzalez Gonzalez D, Lammes FB. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer*. 1998;8(1):78-84.
- Zola P, Fuso L, Mazzola S, Piovano E, Perotto S, Gadducci A, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1 Suppl 1):S150-4.
- Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol*. 2000;78(2):187-93.
- Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1 Suppl 1):S241-7.

13. Krebs HB, Helmkamp BF, Sevin BU, Poliakoff SR, Nadji M, Averette HE. Recurrent cancer of the cervix following radical hysterectomy and pelvic node dissection. *Obstet Gynecol.* 1982;59(4):422-7.
14. Ito H, Shigematsu N, Kawada T, Kubo A, Jsobe K, Hara R, et al. Radiotherapy for centrally recurrent cervical cancer of the vaginal stump following hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1997;67(2):154-61.
15. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):466-78.
16. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90(1):186-90.
17. Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(11):1156-8.
18. Zanagnolo V, Minig LA, Gadducci A, Maggino T, Sartori E, Zola P, et al. Surveillance procedures for patients with cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(3):306-13.
19. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol.* 2010;17(3):65-9.
20. Lim KC, Howells RE, Evans AS. The role of clinical follow up in early stage cervical cancer in South Wales. *BJOG.* 2004;111(12):1444-8.
21. Thanagumtorn K. Survival rate of recurrent cervical carcinoma. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(Suppl 3):S125-30.
22. Bazhenov AG, Guseinov KD, Khadzhimba AV, Baranov SB, Il'iashenko SA, Maksimov Sla. [Results of treatment for recurrent cancer of the uterine cervix]. *Vopr Onkol.* 2009;55(3):319-26. Russian.
23. Morley GW, Seski JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126(7):785-98.
24. Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, Shen MC, Weiser EB, Park RC. Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1987;69(3 Pt 1):382-5.
25. Chong A, Ha JM, Jeong SY, Song HC, Min JJ, Bom HS, et al. Clinical usefulness of (18)F-FDG PET/CT in the detection of early recurrence in treated cervical cancer patients with unexplained elevation of serum tumor markers. *Chonnam Med J.* 2013;49(1):20-6.
26. Cetina L, Garcia-Arias A, Aguila C, Pérez D, Coronel J, Cantú D, et al. Late recurrence of cervical cancer: a report of 16 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(5):485-8.
27. Logue JP, Hale RJ, Wilcox FL, Hunter RD, Buckley CH, Tindall VR. Carcinoma of the cervix: an analysis of prognostic factors, treatment and patterns of failure following Wertheims hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 1992;2(6):323-7.

KATIA PITON SERRA¹

SUSANA RAMALHO²

RENATO TORRESAN¹

JOSE VASSALLO²

LUIS OTÁVIO ZANATTA SARIAN¹

GEISELENE RUSSANO DE PAIVA SILVA²

SOPHIE DERCHAIN¹

Nova classificação dos carcinomas da mama: procurando o luminal A

The new classification of breast cancers: finding the luminal A

Artigo Original

Palavras-chave

Neoplasias da mama
Prognóstico
Receptores estrogênicos

Keywords

Breast neoplasms
Prognosis
Receptors, estrogen

Resumo

OBJETIVO: Comparar a distribuição das pacientes segundo os subtipos clínico-patológicos de carcinomas de mama luminais *like* segundo o consenso de St. Gallen 2011 e 2013. **MÉTODOS:** Foram selecionadas 142 pacientes com carcinoma invasivo da mama que eram positivas para receptor de estrógeno, diagnosticadas e tratadas no estado de São Paulo, região Sudeste do Brasil. A expressão dos receptores de estrógeno, progesterona (RP) e Ki-67 foi avaliada por imunistoquímica em microarranjo de tecidos. A expressão de HER-2 foi avaliada por hibridização fluorescente *in situ*. **RESULTADOS:** Observamos que 29 casos classificados como luminais A na classificação de St. Gallen 2011 eram luminais B na classificação de 2013. Dentre os 65 casos luminais B *like* da classificação de 2013, além dos 29 (45%) casos que migraram, observamos 15 casos (20%) com Ki-67 >14% e pelo menos 20% das células coradas; e 21 casos (35%) com Ki-67 >14% e RP positivo em mais de 20% das células coradas. **CONCLUSÕES:** Comparando a distribuição das pacientes com carcinomas luminais da mama segundo a classificação de St. Gallen 2011 e 2013 observamos que houve um aumento no número de carcinomas da mama luminais B *like*. Conseqüentemente, estima-se um aumento nas indicações de quimioterapia adjuvante e no custo do tratamento.

Abstract

PURPOSE: To compare the distributions of patients with clinical-pathological subtypes of luminal B-like breast cancer according to the 2011 and 2013 St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel. **METHODS:** We studied 142 women with breast cancer who were positive to estrogen receptor and had been treated in São Paulo state, southeast Brazil. The expression of the following receptors was assessed by immunohistochemistry: estrogen, progesterone (PR) and Ki-67. The expression of HER-2 was measured by fluorescent *in situ* hybridization analysis in tissue microarray. **RESULTS:** There were 29 cases of luminal A breast cancers according to the 2011 St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel that were classified as luminal B-like in the 2013 version. Among the 65 luminal B-like breast cancer cases, 29 (45%) were previous luminal A tumors, 15 cases (20%) had a Ki-67 >14% and were at least 20% PR positive and 21 cases (35%) had Ki-67 >14% and more than 20% were PR positive. **CONCLUSIONS:** The 2013 St. Gallen consensus updated the definition of intrinsic molecular subtypes and increased the number of patients classified as having luminal B-like breast cancer in our series, for whom the use of cytotoxic drugs will probably be proposed with additional treatment cost.

Correspondência

Sophie Sophie Françoise Mauricette Derchain
Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas
Caixa Postal 61
CEP: 13083-970
Campinas (SP), Brasil

Recebido

12/09/2014

Aceito com modificações

03/10/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005158

Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

²Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O câncer de mama é o segundo câncer mais comum no mundo e o mais frequente entre as mulheres tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS), através do "GLOBOCAN Project" estimou para 2012, 1,67 milhões de casos novos e 522 mil mortes. O câncer da mama é a primeira causa de óbito por câncer entre as mulheres nos países em desenvolvimento e a segunda causa nos países desenvolvidos. No entanto, as taxas de mortalidade são relativamente menores nesses últimos¹. No Brasil estima-se para o ano de 2014 57.120 novos casos, sendo 30.740 somente na região Sudeste².

Classicamente, o prognóstico do carcinoma de mama varia de acordo o tamanho tumoral, o grau de diferenciação histológica, a presença de comprometimento axilar e de invasão linfovascular³. Entretanto, tumores que apresentam as mesmas características patológicas clássicas podem ter comportamentos distintos expressos pela sua biologia⁴.

Nesse contexto, após o estudo de diversos painéis de expressão gênica⁵⁻⁹ foram identificados cinco subtipos intrínsecos de carcinoma de mama que se correlacionam com o prognóstico: luminal A, luminal B, HER-2 negativo, luminal HER-2 positivo e triplo negativo. A avaliação genômica é o padrão ouro para a classificação dos tumores nesses subtipos, mas ela é complexa e tem alto custo, o que dificulta seu uso na prática clínica. No entanto, existe uma concordância alta entre seus resultados e aqueles fornecidos pela imunohistoquímica. Isso faz com que esse seja o exame mais utilizado para a classificação molecular, que por sua vez direcionará as terapias alvo. Por esse motivo, sempre que o resultado for decorrente da imunohistoquímica, acrescenta-se o termo *like*, o que nos indica que são dados indiretos, não provenientes da avaliação genômica¹⁰.

O St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel é um importante encontro de especialistas onde grande parte dos estudos relevantes em câncer de mama são apresentados e discutidos. Suas conclusões e/ou recomendações são seguidas por diversos países europeus. Foi durante o 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel, 2011¹¹ que a classificação dos subtipos de câncer da mama realizada através da imunohistoquímica (IQ) e da hibridização fluorescente *in situ* (FISH) foi adotada para as deliberações sobre estratégias terapêuticas. Nessa conferência foi sustentado o uso do receptor de estrogênio (RE), do receptor de progesterona (RP), do receptor do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e do Ki-67 para a classificação dos subtipos e foi discutido o valor de corte desses marcadores a ser utilizado. O Ki-67 é um marcador nuclear de proliferação celular cuja

expressão aumentada em cânceres de mama se correlaciona com uma pior sobrevida⁷. Dessa forma, os subtipos clínico-patológicos foram assim classificados: luminal A: RE e/ou RP positivos, HER-2 negativo e Ki-67 baixo (<14%); luminal B HER-2 negativo: RE e/ou RP positivos, HER-2 negativo e Ki-67 alto (≥14%); luminal B HER-2 positivo: RE e/ou RP positivos e HER-2 positivo; HER-2 superexpresso (não luminal): RE e RP negativos e HER-2 positivo; triplo-negativo: ausência de expressão de RE, RP e HER-2. Então, a partir de 2011, essa classificação teve grande importância na indicação do tratamento sistêmico do câncer de mama. De maneira geral, ficou melhor estabelecida a importância do tratamento com hormonioterapia para os tumores luminais, quimioterapia e anticorpo monoclonal anti-HER-2 (trastuzumab) para os tumores que expressavam HER-2 e quimioterapia para os triplos-negativos.

Na 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel, 2013⁵, a classificação em subtipos clínico-patológicos foi modificada, considerando-se a avaliação semiquantitativa da expressão dos RP na evolução clínica e a resposta ao tratamento. Prat et al.¹² avaliaram o valor prognóstico da proporção de células que expressavam os genes e a proteína RP nos tumores classificados como luminais A. A fraca positividade dos RP (<20%) pela IQ passou a ser considerada um marcador para luminal B. Tumores luminais A passaram a ser definidos como sendo: RE positivo, HER-2 negativo, Ki-67 <14% e RP positivo com expressão >20%⁵. Entre os luminais B HER-2 negativos foram incluídos os tumores RE positivos com RP negativo ou RP expresso em menos de 20% dos núcleos corados, assim como os tumores RE positivos com RP positivo e Ki-67 >14%. Portanto, apenas os tumores de melhor prognóstico foram considerados luminais A, reduzindo proporcionalmente os cânceres classificados nessa categoria.

O objetivo deste estudo é comparar a distribuição das pacientes segundo os subtipos clínico-patológicos de carcinomas de mama luminais *like* segundo o consenso de St. Gallen 2011 e de 2013. Essa última modificação proposta pode ter impacto tanto nos protocolos assistenciais como no custo do tratamento do câncer de mama.

Métodos

Este estudo é uma coorte histórica no qual foram selecionados 142 casos de carcinoma invasivo de mama, obtidos por mastectomia ou quadrantectomia, de pacientes atendidas no serviço de Mastologia do Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti, Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas (CAISM/UNICAMP) no período entre 10 de junho de 2008 e 16 de janeiro de 2011. O presente estudo

foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (CEP 1246/2009). As lâminas e os blocos de parafina foram levantados junto ao arquivo do Departamento de Anatomia Patológica da FCM da UNICAMP e processadas no Laboratório de Patologia Experimental (LAPE) do CAISM. Foram incluídos todos os casos em que as lâminas e os blocos foram encontrados e adequadamente fixados e preservados para construção de microarranjos de tecido (TMA) em blocos de parafina e realização de estudo por IQ e FISH. Foram excluídos os blocos das mulheres gestantes no momento da cirurgia e que receberam tratamento neoadjuvante. Também foram excluídos casos de homens portadores de câncer de mama.

■ Histologia

O material em estudo foi proveniente de peças cirúrgicas obtidas por mastectomia ou quadrantectomia, fixadas em formalina tamponada e incluídas em parafina, cujos blocos foram arquivados no Departamento de Anatomia Patológica da FCM da UNICAMP. As lâminas coradas com hematoxilina e eosina foram revisadas pelo patologista e as lesões foram reclassificadas histologicamente segundo os critérios estipulados pela OMS¹³.

■ Construção dos microarranjos de tecido

Após selecionar as lâminas histológicas originais dos tumores coradas rotineiramente com hematoxilina e eosina (H&E) de três áreas de interesse (de cada caso), representativas do tumor, evitando áreas de hemorragia e necrose, foi realizada a marcação das áreas selecionadas sobre as lâminas histológicas com tinta marcador permanente em vidro. Foi confeccionada uma planilha para registro dos números dos blocos de parafina. Foi realizada a perfuração das três áreas marcadas dos tumores nos blocos de parafina com uma das agulhas do aparelho de microarranjo de tecido (TMA) (Beecher Instruments Microarray Technology, Silver Spring, CA, USA), na espessura de 1,0 mm. Foram retirados os cilindros de tecidos e feito o ordenamento dos mesmos sobre o bloco receptor do aparelho de TMA com distância de 0,2 mm entre si. O bloco de TMA resultante foi tratado para fusão da parafina dos cilindros com a parafina do bloco receptor, resultando em um único bloco contendo vários cilindros representativos dos tumores. Foram realizados cortes histológicos em lâminas silanizadas (Starfrost®), recobertas com adesivo e submetidas à fixação por ultravioleta (Instrumedics Inc®, Hackensack, NJ, EUA). Posteriormente, as lâminas sofreram um banho de parafina e foram armazenadas em freezer a -20°C, até o momento do uso para reação de IQ. Em nosso estudo, pela facilidade decorrente do trabalho cooperativo entre nossas instituições, utilizamos um aparelho de

confeção de TMA, o Manual Tissue Arrayer 1 (Beecher Instruments Microarray Technology, Silver Spring, CA, USA), de propriedade do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital do Câncer A. C. Camargo de São Paulo (sob responsabilidade do Prof. Dr. Fernando Augusto Soares).

■ Preparação do material para imunoistoquímica

Após a confecção do TMA, no LAPE, as lâminas foram hidratadas em álcool etílico nas concentrações decrescentes (100, 80 e 50%) e lavadas com água destilada corrente. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada com três banhos, cada um com duração de 3 minutos, em água oxigenada a 10 volumes, seguidos de lavagem em água corrente e destilada. Para recuperação antigênica foi utilizada a panela a vapor Pascal Dako, com o objetivo de “desmascarar” os antígenos. As lâminas foram imersas em tampão citrato de sódio pH 6,0 (10 mM) a 95°C durante 30 minutos. A seguir, foram resfriadas em temperatura ambiente durante 20 minutos e lavadas em água corrente e destilada. Após essa etapa, os cortes histológicos foram incubados em câmara úmida com anticorpo primário específico (RE: clone 1D5, Dako; RP: clone PgR 636, Dako; Ki-67: clone MIB-1, Dako) nas diluições específicas preconizadas pelo fabricante, a 4°C, *overnight*. Após a incubação, as lâminas foram três vezes lavadas em solução salina tamponada com fosfato pH 7,4 a 7,6 (PBS), sob agitação e secadas. Como sistema de detecção, as lâminas foram incubadas com ADVANCE™ HRP Detection System (Dako) a 37°C durante uma hora e a seguir, submetidas a três lavagens em PBS sob agitação. Após a incubação, a revelação foi feita com substrato cromogênico DAB (3'-diaminobenzidina, SIGMA, código D5637) na proporção de 0,06 g para 100 mL em PBS, 500 µL de água oxigenada 3% e 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) a 37°C durante 5 minutos. Finalmente, as lâminas foram lavadas em água corrente e contra-coradas com hematoxilina de Harris durante 30 a 60 segundos. Os cortes foram desidratados em banhos de álcool etílico em concentrações crescentes e diafanizados em três banhos de xilol e, a seguir, foram montadas em lamínula e resina (Entellan). Controles internos e externos positivos e negativos foram utilizados para validar as reações IQ.

■ Detecção e interpretação dos resultados da imunoistoquímica

Para os marcadores RE e RP foi realizada contagem das células coradas e estabelecida a porcentagem de membrana/citoplasma/núcleo corados e a intensidade da coloração. Posteriormente a porcentagem de células

coradas foi somada à intensidade da coloração para estabelecimento de escore, considerado escore 0–2 negativo e escore 3–8 positivo¹⁴. Para o Ki-67 foi contada a porcentagem de núcleos corados com intensidade moderada e forte e estabelecido escore considerado 0–1 <14% sendo negativo e escore ≥ 2 sendo 14% positivo¹⁵. Os cortes parafinizados (4 μ m de espessura) foram analisados utilizando o protocolo para sondas Kreatech®. Os cortes foram desparafinizados em xilol e desidratados em série de álcoois e deixados para secar em temperatura ambiente. Após, os cortes foram incubados em pepsina 0,008% e lavados em tampão PBS. Então, os cortes foram incubados em formaldeído e lavados em PBS novamente. Após, foram incubados em proteinase K 0,25 mg/mL e lavados duas vezes em SSC. A seguir, os cortes foram desidratados em série de álcool e deixados secar em temperatura ambiente. Depois, foram desnaturados em formamida a 70%. Foram então desidratados em série de álcool. Aplicou-se então a sonda HER-2/neu (17q12-SE17; Kreatech®, Amsterdã, Holanda) nas áreas selecionadas, e foram recobertas com lamínula. As lâminas foram incubadas a 80°C por 15 minutos. As lâminas foram deixadas por 16 a 24 hs e câmara úmida a 37°C. Após a hibridização, as lâminas foram lavadas em 2xSSC/0,3% NP-40 sob agitação. Foram lavadas novamente em 2xSSC e desidratadas. Aplicou-se o corante DAPI (0,3 μ g/mL, Vectashield) nas áreas selecionadas para contracorar os núcleos.

■ Avaliação da amplificação do gene HER-2 por método de hibridização fluorescente *in situ*

As lâminas foram estocadas a -20 °C até serem contadas em um microscópio de fluorescência da Zeiss-Axioscope. Foram contadas no mínimo 60 células em cada lâmina e foi avaliado o número de cópias de HER-2 e CEP-17 para cada célula. O HER-2 foi quantificado usando a razão de sinais de HER-2/CEP-17. A razão HER-2/CEP-17 maior do que 2 foi interpretada como positiva para amplificação

do gene. A polissomia do cromossomo 17 foi definida como presença de três ou mais sinais CEP-17 em mais de 6% das células tumorais avaliadas¹⁶.

Resultados

A Tabela 1 apresenta a distribuição dos 142 carcinomas da mama segundo a classificação de St. Gallen 2011 e 2013. Observa-se que houve migração de 29 casos antes classificados como luminais A para luminais B *like*. Assim, usando a classificação de St. Gallen 2011 foram identificados 62 carcinomas da mama luminais B *like*; e pela classificação de 2013 foram acrescentados 29 casos, totalizando 91 casos. Observa-se que os 29 casos foram acrescentados ao subtipo luminal B *like* HER-2 negativo. Não houve diferença no número de casos luminais B *like* HER-2 positivo, que permaneceu nas duas classificações com 26 casos.

Entre os carcinomas luminais B *like* HER-2 negativo observa-se três possíveis subtipos derivados da classificação imunoistoquímica segundo St. Gallen 2013 (Tabela 2). Do total de 65 casos, 29 casos (45%) são RE positivo, Ki-67 <14% e RP positivo em menos de 20% das células coradas. Esses casos de carcinoma da mama são luminais B *like* por St. Gallen 2013, antes chamados luminais A pela classificação de St. Gallen 2011. Os outros luminais B *like* apresentam Ki-67 >14%, sendo 15 casos (20%) com RP positivo, pelo menos 20% das células coradas e 21 casos (35%) com RP positivo em mais de 20% das células coradas.

Tabela 2. Distribuição dos carcinomas da mama luminais B na classificação de St. Gallen 2013 segundo a expressão do Ki-67 e do receptor de progesterona

Expressão do Ki-67 e expressão do RP	n (%)
Ki-67 < 14% e RP < 20%	29 (45)
Ki-67 > 14% e RP < 20%	15 (20)
Ki-67 > 14% e RP \geq 20%	21 (35)
Total	65 (100)

RP: receptor de progesterona.

Tabela 1. Distribuição dos carcinomas invasivos da mama mulheres segundo a classificação de St. Gallen 2011 e 2013

Subtipo molecular	St. Gallen 2011	St. Gallen 2013
Luminal A	RE e/ou RP + Ki-67 <14%	RE +, RP + > ou igual a 20% e Ki-67 <14%
n (%)	80 (56)	51 (36)
Luminal B		
n (%)	62 (44)	91 (64)
Total	142	142
Luminal B HER-2 -	RE e/ou RP + Ki-67 >14% HER-2 -	RE + e RP + <20% ou Ki-67 >14% HER-2 -
n (%)	36 (58)	65 (72)
Luminal B HER-2 +	RE +, HER-2 +, qualquer valor de Ki-67 e de RP	RE +, HER-2 +, qualquer valor de Ki-67 e de RP
n (%)	26 (42)	26 (28)
Total	62	91

RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona.

Discussão

Em nosso estudo observamos que os carcinomas da mama luminais A representaram 56% dos carcinomas luminais segundo St. Gallen 2011 e 36% segundo St. Gallen 2013. Entre os carcinomas da mama luminais B *like* segundo St. Gallen 2011, em torno de 40% são luminais B *like* HER-2 negativo e segundo St. Gallen 2013, 60% são luminais *like* HER-2 negativo. Na classificação de St. Gallen 2013, 45% dos carcinomas da mama luminais B *like* HER-2 negativo se apresentam com Ki-67 <14% e RP positivo em menos de 20% das células coradas. Em nossa avaliação observamos que a classificação do St. Gallen Consenso Internacional de Especialistas para o tratamento primário de carcinomas da mama em estádios iniciais de 2013 determinou uma diminuição de 20% no número de carcinomas da mama antes identificados como luminais A.

Observamos uma diminuição de 20% nos carcinomas da mama luminais A *like* utilizando os critérios de St. Gallen 2013. O Consenso de St. Gallen adotou desde 2011 critérios imunoistoquímicos para identificação dos subtipos intrínsecos. Em 2013, os critérios imunoistoquímicos restringiram a definição dos carcinomas da mama luminais A *like*. O estudo que fundamentou essa decisão utilizou uma plataforma de expressão gênica chamada PAM50¹². Nessa plataforma são avaliados 50 genes associados à proliferação celular, ao receptor de estrógeno, à regulação do receptor de estrógeno e genes associados a características basais e mioepiteliais⁸. Observou-se que para uma melhor correlação entre o subtipo intrínseco luminal A (definido através do painel genético PAM50) e o luminal A *like* (definidos por IQ com RE, RP, HER-2 e Ki-67) são necessários todos os seguintes critérios: RE positivo, HER-2 negativo, Ki-67 <14% e o RP positivo em no mínimo de 20% das células.

Dentre os carcinomas da mama luminais B, 30% eram carcinomas da mama luminais B HER-2 positivo. Outras séries publicadas descrevem em torno de 26 a 14% de carcinomas da mama luminais B HER-2 positivo⁸. Observamos também que, aplicando a classificação dos carcinomas da mama segundo St. Gallen 2013, quase a metade dos carcinomas luminais B HER-2 negativo se apresentam com Ki-67 <14% e RP positivo em menos de 20%, o que foi observado também no estudo de Prat et al.¹².

A correlação entre a classificação molecular e um painel imunoistoquímico tem importante aplicação prática, já que a indicação de quimioterapia adjuvante em carcinomas luminais operados mas sem comprometimento da axila é controversa. O consenso de St. Gallen e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) indicam para esses casos a avaliação do tumor em uma plataforma de expressão gênica, cujo custo é uma limitação.

Nos últimos anos, os estudos de expressão gênica levaram ao desenvolvimento de diversas plataformas de expressão gênica. As mais frequentemente discutidas são o Oncotype DX[®] recurrence score, o MammaPrint[®] e o painel PAM50-ROR^{6,8,9,17-19}. Essas diferentes plataformas identificam padrões de expressão do gene do RE, do HER-2 e genes associados à proliferação. Elas vêm sendo utilizadas para estimar o risco de recorrência e para guiar a indicação de quimioterapia adjuvante. O Oncotype DX[®] recurrence score avaliou pacientes operados com RE positivo e axila negativa e prediz o risco de recorrência em dez anos, identificando um subgrupo de baixo risco que pode prescindir da quimioterapia. O PAM50, que incluiu pacientes em estágio I a III, classifica os subtipos intrínsecos predizendo a sobrevida livre de recorrência em 10 anos em pacientes RE positivos tratados com tamoxifeno e identificando pacientes que podem se beneficiar de terapia endócrina neoadjuvante. O MammaPrint[®] incluiu pacientes com menos de 61 anos com tumores T1-T2 e axila negativa e estratifica os pacientes em bom ou mau prognóstico. Esses testes foram validados em vários estudos retrospectivos e os estudos prospectivos estão em andamento²⁰. Desse modo, em geral elas identificam um subgrupo de baixo risco de recorrência, que é essencialmente composto de carcinomas da mama luminais A²¹. Assim, pode-se inferir que, se o risco de recorrência for baixo, a adjuvância pode ser feita somente com hormonioterapia, e que a quimioterapia não é necessária.

Em países em desenvolvimento o planejamento das ações de saúde é de extrema importância para o manejo racional dos custos. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) preconiza a realização do painel imunoistoquímico com RE, RP, HER-2 e Ki-67 para avaliação do tratamento adjuvante dos carcinomas da mama. A nova classificação de St. Gallen 2013 irá aumentar a quantidade de carcinomas da mama luminais B *like*. Consequentemente, os serviços oncológicos terão um aumento nas indicações de tratamento adjuvante com quimioterapia, o que não ocorreria se fossem carcinomas da mama luminais A *like*, cujo tratamento usualmente se restringe à hormonioterapia adjuvante (Quadro 1).

Quadro 1. Recomendações do consenso de St. Gallen 2011 e St. Gallen 2013 para tratamento adjuvante de acordo com os subtipos de carcinomas luminais da mama

Subtipo molecular	St. Gallen 2011 ¹¹	St. Gallen 2013 ¹⁰
Luminal A	Somente terapia endócrina	Terapia endócrina é o tratamento mais importante e frequentemente o único a ser prescrito
Luminal B HER-2 -	Terapia endócrina +/- quimioterapia	Terapia endócrina para todos os pacientes e quimioterapia para a maioria
Luminal B HER-2 +	Quimioterapia + terapia anti-HER-2 e terapia endócrina	Quimioterapia + terapia anti-HER-2 e terapia endócrina

Outro aspecto relevante para o planejamento das ações de saúde é que os serviços oncológicos deverão estar preparados para o manejo das toxicidades agudas e crônicas desse contingente maior de pacientes submetidas à quimioterapia. Muitas das toxicidades podem ser agudamente graves, como uma neutropenia febril, e outras podem ser permanentes, com pouca ou nenhuma melhora ao longo dos anos de seguimento, como a neuropatia, a insuficiência cardíaca e a menopausa.

Este estudo tem limitações por ser uma avaliação retrospectiva de uma única instituição. Porém, é o primeiro serviço de oncologia brasileiro a avaliar a incorporação da nova classificação de St. Gallen e suas consequências na organização do atendimento às pacientes com carcinoma da mama.

Comparando a distribuição das pacientes com carcinomas luminais da mama segundo a classificação de St. Gallen 2011 e 2013, observamos que haverá um aumento no número de casos de carcinomas da mama luminais *B like*. Conseqüentemente, os serviços que tratam carcinomas da mama terão um aumento nas indicações de tratamento adjuvante com quimioterapia, o que não ocorreria se fossem carcinomas da mama luminais *A like*, cujo tratamento usualmente se restringe à hormonioterapia adjuvante.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) 2009/17097-1.

Referências

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. [cited 2014 Jan 24]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). INCA e Ministério da Saúde apresentam estimativas de câncer para 2014 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2013 [citado 2014 Jan 24]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014>
3. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccard MJ. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol*. 2005;16(11):1723-39.
4. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.
5. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):55-65.
6. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5222-32.
7. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-50.
8. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7.
9. Bastien RR, Rodríguez-Lescure A, Ebbert MT, Prat A, Munárriz B, Rowe L, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012;5:44.
10. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47.
12. Prat A, Cheang MC, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):203-9.
13. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. 3rd ed. Lyon: IARC; 2003.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):e48-72.
15. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(22):1656-64.
16. Middleton LP, Price KM, Puig P, Hevdon LJ, Tarco E, Sneige N, et al. Implementation of American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists HER2 Guideline Recommendations in a tertiary care facility increases HER2 immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization concordance and decreases the number of inconclusive cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(5):775-80.
17. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817-26.
18. Habel LA, Shak S, Jacobs MK, Capra A, Alexander C, Pho M, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res*. 2006;8(3):R25.
19. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(17):1183-92.
20. Goncalves R, Bose R. Using multigene tests to select treatment for early-stage breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(2):174-82.
21. Ellis MJ, Perou CM. The genomic landscape of breast cancer as a therapeutic roadmap. *Cancer Discov*. 2013;3(1):27-34.

Nominata Referees

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia agradece aos colaboradores pela análise e revisão dos trabalhos enviados para publicação no ano de 2014.

Nomes dos revisores dos trabalhos publicados pela Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia durante 2014:

Arão Mendes Pinto-Neto

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP

Alessandra Cristina Marcolin

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

Alex Sandro Rolland Souza

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Centro de Atenção à Mulher, Recife, PE

Alexandre Hohl

Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário. Campus Universitário. Ambulatório de Endocrinologia, Florianópolis, SC

Ana Lucia Ribeiro Valadares

Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas, SP

Anaglória Pontes

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Botucatu, SP

Angélica Mércia Pascon Barbosa

Departamento de Fisioterapia e TO FFC - UNESP Campus Marília

Angelina Zanesco

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Rio Claro, SP

Belmiro Gonçalves Pereira

Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP

Caio Parente Barbosa

Faculdade de Medicina do ABC

Carla Vitola Gonçalves

Fundação Universidade Federal do Rio Grande, Departamento Materno-Infantil, Rio Grande, RS

Carlos Augusto Alencar Junior

Departamento de Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Ceará

Cecília Maria Roteli Martins

Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, São Paulo, SP

Cleusa Alves Martins

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Enfermagem, Faculdade de Enfermagem, Goiânia, GO

Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP

Cristine Lima Alberton

Universidade Federal de Pelotas, Escola Superior de Educação Física, Pelotas, RS

Daniel Guimarães Tiezzi

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

Dennis Armando Bertolini

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Análises Clínicas, Maringá, PR

Délio Marques Conde

Hospital Materno Infantil de Goiânia – Goiânia, GO

Edward Araújo Júnior

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Obstetrícia.

Elenice Machado da Cunha

Fundação Oswaldo Cruz, Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, Rio de Janeiro, RJ

Eliana Aguiar Petri Nahas

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Botucatu, SP

Eliana Amaral

Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Tocoginecologia, Campinas, SP

Elisabeth Meloni Vieira

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP

Ernesto Antonio Figueiró-Filho

Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Cuiabá, MS

Fernanda Polisseni

Clínica Pró-Criar/Monte Sinai, Juiz de Fora, MG

Flora Maria Barbosa da Silva

Universidade de São Paulo, SP

Iracema de Mattos Paranhos Calderon

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Botucatu, SP

Jefferson Rosa Cardoso

Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Fisioterapia, Londrina, PR

José Maria Soares Junior

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP

Julio Cesar Rosa e Silva

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

Julio Cesar Teixeira

Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Tocoginecologia, Campinas, SP

Leandro Alberto Calazans Nogueira

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro, Unidade Realengo, Rio de Janeiro, RJ

Leandro Gustavo de Oliveira

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Botucatu, SP

Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra

Hospital Geral Dr. César Carls da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, Fortaleza, CE

Leyla Gomes Sancho

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, RJ

Lucia Alves da Silva Lara

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

Luís Otávio Zanatta Sarian

Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Tocoginecologia, Campinas, SP

Luiz Claudio Santos Thuler

Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ

Luiz Fernando Costa Nascimento

Departamento de Medicina, Universidade de Taubaté, Taubaté, SP

Luiz Francisco Baccaro

Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP

Marcelo Marques de Souza Lima

Instituto Materno Infantil de Pernambuco, Petrolina, PE

Maria de Mascena Diniz Maia

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Biologia, Recife, PE

Maria Elisabeth Lopes Moreira

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Fernandes Figueira, Departamento de Neonatologia, Rio de Janeiro, RJ

Maria Teresa Bustamante Teixeira

Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG

Marília da Glória Martins

Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Hospital Universitário Unidade Materno Infantil, São Luis, MA

Martha de Oliveira Guerra

Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora., MG

Mary Uchiyama Nakamura

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Tocoginecologia, Disciplina de Obstetrícia, São Paulo, SP

Monica Yuri Takito

Universidade de São Paulo, Escola de Educação Física e Esporte, Departamento de Pedagogia do Movimento do Corpo Humano.

Nivaldo Ribeiro Villela

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Centro Biomédico, Departamento de Ciências Fisiológicas, Rio de Janeiro, RJ

Otávio de Toledo Nóbrega

Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, FCE.

Patrícia de Carvalho Padilha

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Rio de Janeiro, RJ

Patrícia Gonçalves Teixeira

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG

Paulo Cezar Feldner Jr

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Ginecologia, Setor de Uroginecologia e Cirurgia Vaginal, São Paulo, SP

Regina Mitsuka Breganó

Laboratório de Protozoologia Experimental Universidade Estadual de Londrina Centro de Ciências Biológicas Depto. de Ciências Patológicas

Renato Passini Junior

Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento De Tocoginecologia, Campinas, SP

Ricardo de Carvalho Cavalli

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

Roberta Bgeginski

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola Superior de Educação Física, Centro Olímpico, Porto Alegre, RS

Rodrigo de Aquino Castro

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Ginecologia, Disciplina de Ginecologia Geral, São Paulo, SP

Roseli Mieke Yamamoto Nomura

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP

Rosiane Mattar

Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP

Rossana Pulcinelli Vieira Francisco

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Sebastião Freitas de Medeiros

Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT

Sonia Isoyama Venancio

Instituto de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Núcleo de Investigação Em Nutrição, São Paulo, SP

Sophie Derchain

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP

Terezinha Tenório da Silva

Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE

Vânia Olivetti Steffen Abdallah

Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG

Wellington de Paula Martins

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP

William Kondo

Departamento de Ginecologia – Centro Médico-Hospitalar Sugisawa, Curitiba, PR

Zilma Silveira Nogueira Reis

Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Belo Horizonte, MG

2014

NOVEMBRO

20 a 22 de novembro de 2014

28º Congresso Nordestino de Obstetrícia e Ginecologia

e IX Congresso Sergipano de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Prodigy Beach Resort & Conventions

Aracaju – Aracaju (SE)

E-mail: sogise@sogise.com.br

Informações: www.sogise.com.br/congresso/

2015

ABRIL

23 a 25 de abril de 2015

XIII Congresso Paranaense de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Curitiba (PR)

Informações: sogipa2002@terra.com.br ou (41)

3232-2535

MAIO

27 a 29 de maio de 2015

CESGO – Congresso Espírito Santense de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Vitória Grand Hall – Vitória (ES)

Informações: www.sogoes.com.br

JUNHO

25 a 27 de junho de 2015

VII Congresso Catarinense de Obstetrícia e Ginecologia II

Congresso Catarinense de Perinatologia

Local: Expoville – Joinville (SC)

OUTUBRO

04 a 09 de outubro de 2015

XXI FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics

Local: Vancouver, Canada

Informações: www.figo2015.org

NOVEMBRO

12 a 15 de novembro de 2015

56º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia

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

Informações: <http://www.febrasgo.org.br/56cbgo/>

