

Março
2015



*Revista Brasileira de
Ginecologia e Obstetrícia*

RBGO

volume 37

nº 3

RBGO

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

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

Publicação mensal
ISSN 0100-7203

Rev Bras Ginecol Obstet v. 37, n. 3, p. 101-148, março 2015



Publicação indexada na Base de
Dados ILACS 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 Boyacian (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 Mieke 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

Olímpio 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 Nakagawa (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.zeppelini.com.br
zeppelini@zeppelini.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. 37, n. 3, p. 101-148, março 2015

Sumário

Editorial

101

Limites na investigação imunológica e genética em aborto recorrente

Limits in the immunological and genetical investigation of recurrent abortion

ROSIAINE MATTAR

EVELYN TRAINÁ

SILVIA DAHER

Artigos Originais

105

Efficacy of paraspinal anesthetic block in patients with chronic pelvic pain refractory to drug therapy: a randomized clinical trial

Eficácia do bloqueio anestésico paraespinal em pacientes com dor pélvica crônica refratária a terapia medicamentosa: um ensaio clínico randomizado

KAREN FELIX DA ROSA

VINÍCIUS ATRIB AMANTÉA

ANTÔNIO CARDOSO DOS SANTOS

RICARDO FRANCALACCI SAVARIS

110

Desfecho reprodutivo após septoplastia histeroscópica: estudo retrospectivo

Reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty: a retrospective study

SÍLVIA MARIA MADEIRA FERNANDES

ANA MARGARIDA NOVAIS MAÇÃES

ANDREIA LEITÃO MARQUES

HELENA VASCONCELOS BARROS LEITE

115

Minimally invasive approach of tubo-ovarian abscesses

Tratamento minimamente invasivo dos abscessos tubo-ováricos

FÁTIMA SILVA

JORGE CASTRO

CRISTINA GODINHO

JOÃO GONÇALVES

GRAÇA RAMALHO

FRANCISCO VALENTE

119

Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: a comparative study

Fadiga e qualidade de vida em pacientes sobreviventes de câncer de mama: um estudo comparativo

ANA CLAUDIA GARABELI CAVALLI KLUTHCOVSKY

ALMIR ANTONIO URBANETZ

127 Método mecânico de indução do parto em gestantes de alto risco com cesariana anterior
Mechanical method of induction of labor in high-risk pregnant women with previous cesarean section

ALEX SANDRO ROLLAND SOUZA

WAGNER DE MENEZES MEDEIROS JUNIOR

BRUNO BILLER TEIXEIRA FERNANDES DE ARAÚJO

ISABELA CRISTINA COUTINHO DE ALBUQUERQUE NEIVA COELHO

GLÁUCIA VIRGÍNIA DE QUEIROZ LINS GUERRA

133 Fetal heart rate responses during maternal resistance exercise: a pilot study

ROBERTA BGEIGINSKI

BRUNA PEREIRA ALMADA

LUIZ FERNANDO MARTINS KRUEL

Respostas da frequência cardíaca fetal durante exercício de força materno: um estudo piloto

Artigo de Revisão

140 Manejo pré-natal da hérnia diafragmática congênita: presente, passado e futuro

RODRIGO MELO GALLINDO

FRANCES LANHELLAS GONÇALVES

REBECA LOPES FIGUEIRA

LOURENÇO SBRAGIA

Prenatal management of congenital diaphragmatic hernia: present, past and future

Agenda

148 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 (IC-TRP) 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, Zancila 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 LJ, 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/defhttm.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.

Limites na investigação imunológica e genética em aborto recorrente

Limits in the immunological and genetical investigation of recurrent abortion

Editorial

O aborto espontâneo de repetição (AER) é definido como a ocorrência de três ou mais abortamentos espontâneos e consecutivos e usualmente se refere a perdas no primeiro trimestre. Ocorre em cerca de 0,6 a 1,0% dos casais^{1,2}.

Até hoje a causa não pode ser determinada na maioria dos casos. Fatores de risco para um novo abortamento podem ser identificados. Entretanto, a força da associação com aborto recorrente não é clara para todos os fatores³. Investigações para o aborto recorrente conduzem a achado de anormalidade em dois terços dos casos, sem que se tenha certeza se essa anormalidade realmente tenha relação com a causa da perda².

Assim, a questão que permanece não resolvida é: quais são os testes diagnósticos que deveriam ser usados na prática clínica diária? Racionalmente, os exames com finalidade diagnóstica só deveriam ser realizados se pudessem melhorar o prognóstico de uma próxima gravidez ou se a causa determinada por eles pudesse ser efetivamente tratada. O aborto recorrente, entretanto, determina desespero, frustração e tristeza ao casal que deseja uma resposta sobre qual a razão da perda gestacional e, assim, a maioria das investigações e dos tratamentos propostos aos casais não são baseados em evidências.

Nas ultimas décadas dois aspectos têm trazido novidades ao meio científico, mas estão também associados a muita controvérsia em relação ao seu valor na pesquisa e tratamento do aborto recorrente: os fatores genéticos e imunológicos.

Fatores genéticos

A anormalidade cromossômica numérica é a causa mais frequente de abortamento precoce esporádico. Pelo cariótipo de bandas estima-se que cerca de metade dos abortamentos precoces sejam devidos a anormalidades cromossômicas. Uma recente pesquisa com hibridização genômica comparativa *microarray* indicou que, na verdade, 80% dos abortamentos esporádicos precoces se devem a anormalidades cromossômicas no embrião.

Esse achado levou ao estudo da formação cromossômica dos casais com AER. Baseados na análise de 22.199 casais, De Braekeleer e Dao⁴ concluíram que o índice de rearranjos estruturais cromossômicos em casais com história de dois ou mais abortos espontâneos era 4,7%.

Correspondência

Rosiane Mattar
Rua Napoleão de Barros, 875 – Vila Clementino
CEP: 04024-000
São Paulo (SP), Brasil

Recebido

11/09/2014

Aceito com modificações

06/01/2015

DOI: 10.1590/S0100-720320150005220

¹Departamento de Obstetrícia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Entretanto, existe dúvida sobre o papel que essas anormalidades desempenham no futuro obstétrico do casal. Em pesquisa recente foi verificado índice de sucesso gestacional de 31,9% na primeira gravidez ocorrida após o diagnóstico de translocação em um dos pais, bem menor do que o índice de 71,7% observado em casais com cariótipo normal, levando os autores a concluir que o prognóstico de casais com translocação é ruim². Por outro lado, existem estudos que mostraram índices de gravidez com sucesso em casais com AER e translocação recíproca, translocação Robertsoniana e cariótipo normal de 83,0, 82,0 e 84,1%, respectivamente, demonstrando chances elevadas e semelhantes de gravidez saudável⁵.

Para o estudo do fator genético, pode-se lançar mão da análise do material de aborto e/ou dos pais.

Estudo do cariótipo fetal

O estudo do cariótipo do material de aborto nem sempre é possível, uma vez que o tecido a ser analisado não tem vitalidade e o processo de cultura pode não ter sucesso. Quando possível, entretanto, pode diagnosticar anormalidades cromossômicas numéricas e estruturais, identificando a causa do aborto atual.

Técnicas modernas como hibridização genômica comparativa (*array – CGH*), hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e reação em cadeia da polimerase com fluorescência quantitativa (QF-PCR) podem identificar desordens genéticas submicroscópicas responsáveis pelo abortamento em estudo, sem necessitar da cultura celular e podendo ser realizado em material estocado.

O valor do conhecimento do cariótipo do aborto é questionável, pois não melhora o prognóstico de futuras gestações e nem indica terapêutica específica. A vantagem seria poder explicar aos pais a razão para a ocorrência daquele aborto específico.

Estudo do cariótipo do casal

Esse estudo é realizado para identificar anormalidades cromossômicas estruturais em um dos progenitores. Em aproximadamente 2 a 5% dos casais com AER, um dos pais carrega uma anomalia estrutural cromossômica, mais comumente uma translocação recíproca ou Robertsoniana⁶.

Embora esses carreadores de translocação sejam fenotipicamente normais, teriam maior risco de abortamentos e poderiam vir a ter uma criança com malformação congênita secundária à cromossomopatia não balanceada.

Mas na realidade, um estudo alemão⁵ relatou que casais com translocação balanceada têm baixo risco (0,8%) de gestações com cariótipo não balanceado após o segundo trimestre e que a chance de terem uma criança saudável é de 83%.

Em estudo retrospectivo desenvolvido na Inglaterra, a translocação balanceada foi encontrada em 1,9% dos

pais com aborto recorrente⁷, mas só um número desprezível de translocações não balanceadas foi detectado em conceitos desses casais.

Levando em consideração o custo financeiro do exame, o protocolo estabelecido pelo Royal College⁸ sugere que o cariótipo dos pais não seja rotineiro, mas justificável quando identificada anormalidade cromossômica no produto da concepção. Ele também deveria ser solicitado se houver outro fator de risco baseado na história obstétrica e familiar.

Fatores imunológicos

Nos últimos anos tem sido postulado que alterações da resposta imunológica seriam a causa dos casos de abortos recorrentes de etiologia não determinada.

Dentre as causas imunológicas de perda gestacional deve-se considerar as autoimunes, principalmente a síndrome de anticorpos antifosfolípides (SAF), e as aloimunes, que se referem às diferenças imunológicas entre indivíduos da mesma espécie, no caso, entre os pais.

Fator autoimune

A SAF é caracterizada pela presença de anticorpos que se ligam a fosfolípidos de membrana: anticorpo anticardiolipina (ACA), lupus anticoagulante (LAC), e pela molécula de $\beta 2$ glicoproteína I, responsável pela adesão da cardiolipina. Esses anticorpos promovem reação contra a célula endotelial em que há liberação de citocinas inflamatórias, com alteração da relação tromboxane-prostaciclina, resultando em mecanismo de hipercoagulabilidade com a formação de microtrombos no leito placentário.

A pesquisa do ACA é feita com o emprego do teste de ELISA, com dosagem de IgG e/ou IgM, considerando-se positivos valores maiores do que 40 GPL ou 40 MPL.

Para investigação do lúpus anticoagulante é analisada a via intrínseca da coagulação, com o teste de Russell, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) ou tempo de Kaolin (KCT). O tempo de coagulação aumentado é prova indireta da presença de LAC, devendo, nesses casos, ser complementado com plasma fresco para diferenciar de qualquer outra coagulopatia.

O anti- $\beta 2$ glicoproteína I é um co-fator fosfolipídico com propriedades anticoagulantes. Os anticorpos contra essa proteína são encontrados em cerca de 75 a 80% dos pacientes com SAF, sendo mais específico do que os tradicionais anticorpos (ACA e LAC), motivo pelo qual foi recentemente incluído nos critérios de diagnóstico dessa síndrome. Em até 10% dos casos de SAF os anti- $\beta 2$ glicoproteína I são os únicos marcadores laboratoriais presentes. Títulos superiores a 20 U, para IgG e IgM, são considerados significativos em quase

todas as determinações. Entretanto, devem ser sempre considerados positivos títulos maiores do que o percentil 99, determinado pelo laboratório.

O diagnóstico da SAF requer a associação de, pelo menos, um critério clínico e um critério laboratorial comprovado pelo achado positivo de dois exames com intervalo mínimo de três meses. É encontrado em 2,7 a 7,0% das mulheres com quadro de aborto recorrente⁹.

Com as evidências atuais quanto à boa eficácia do tratamento sobre o prognóstico de futuras gestações, há recomendação de que deveria ser proposto para todas as mulheres com abortamento de primeiro trimestre de repetição o rastreamento para SAF primária⁸.

■ Fator aloimune

A hipótese para explicar a perda gestacional por esse mecanismo seria o desequilíbrio na resposta imunológica na interação materno-fetal em razão da presença dos antígenos paternos.

Como fundamento desse desequilíbrio haveria compatibilidade de antígenos leucocitários entre o casal, ausência de anticorpos leucocitotóxicos maternos, ausência de anticorpos bloqueadores maternos. Defeitos nos fatores imunossupressores moleculares (citocinas e fatores de crescimento) na decídua e aumento de células NK sistêmico e local também têm sido relacionados à perda gestacional.

Na prática clínica, tem sido proposta a avaliação da presença desse fator na etiologia do AER por meio da reação cruzada (*cross-match*), contagem de células NK e sua ativação e a dosagem sanguínea de citocinas e seu polimorfismo de genes de citocinas.

A reação de *cross-match* foi desenhada para avaliar o reconhecimento materno dos antígenos paternos. O fundamento da reação seria observar a presença de morte celular ao se juntar soro materno aos linfócitos paternos. Se a reação se mostrasse positiva seria porque o reconhecimento existiria e a reação imunológica da mãe frente à presença dos antígenos paternos no conceito seria favorável, caso a reação se mostrasse negativa seria esperado mau resultado no desencadeamento da resposta imunológica materna à implantação do embrião e ocorreria o abortamento. Nesse caso, haveria a indicação da imunoterapia.

Seu uso foi iniciado para a investigação do aborto recorrente na década de 1990, mas o fato de que a reação se mostrava negativa em mais do que 90% dos casais com perda gestacional e também na maioria dos que apresentam história de sucesso gestacional, aliado ao fato de que não se observou melhora do prognóstico gestacional com o uso do tratamento imunoterápico advogado, fez com que esse teste deixasse de ser recomendado e seu uso fosse abandonado na pesquisa do aborto recorrente na maioria dos centros^{10,11}.

A contagem de células NK no sangue periférico e no endométrio de mulheres com quadro de aborto de repetição ainda é um conhecimento em evolução. Nenhum benefício foi provado até o momento. Também ainda não se conseguiu identificar relação causal entre os resultados da contagem de células NK e o abortamento.

As células NK são linfócitos que expressam em sua superfície marcadores CD56 (subtipos CD56⁺Bright CD56⁺Dim) e CD16 e não há dúvida de que as células NK têm papel fundamental no estabelecimento da gravidez inicial.

Embora estejam presentes em vários tecidos, ficam especialmente concentradas no útero, onde são as principais células do sistema imunológico. As células NK do útero (uNK) aumentam muito, indo de 10% das células estromais na fase proliferativa a 20% na fase secretora e atingindo 30% na gravidez precoce. Em tese, as células uNK regulam a invasão trofoblástica por citotoxicidade direta e produção de citocinas.

O estudo das células NK a nível endometrial requer procedimento invasivo. Recentes estudos, no entanto, mostram correlação entre as uNK e as células NK do sangue periférico, pois são recrutadas diretamente do sangue periférico.

A contagem de células NK em sangue periférico no AER foi primeiramente descrito por Beer et al. em 1996¹², referindo que mulheres com altos níveis de células NK (acima de 18%) não apresentavam sucesso gestacional. Recentes pesquisas demonstraram que 15 a 25% das mulheres com aborto recorrente têm altos níveis de células NK¹³. Também já foi referido que pacientes com AER apresentavam células sanguíneas NK com atividade preconcepcional e citotoxicidade mais elevada, maior expressão de CD69 e baixa expressão de CD94. A citometria de fluxo pode oferecer a contagem de células NK, seus subtipos e estado de ativação.

Apesar desses relatos, ainda não se conseguiu provar que os níveis de células NK sejam a causa do abortamento recorrente. Assim, com os conhecimentos atuais, a contagem de células NK não deve ser oferecida como parte da rotina de investigação de um casal com AER. Se for realizada, os casais devem ser avisados de sua natureza experimental.

Quanto à dosagem sanguínea de citocinas e polimorfismo de genes de citocinas, sabe-se que as citocinas são moléculas mediadoras produzidas por células envolvidas na resposta imunológica. Em circunstâncias normais elas promovem o crescimento e diferenciação do trofoblasto. O padrão da resposta local depende da interação entre o padrão de citocinas e os receptores da superfície celular.

Uma das causas de AER seria a produção não equilibrada de citocinas pelas células maternas frente aos antígenos paternos.

Certos polimorfismos de genes de citocinas podem influenciar o nível de produção de citocinas e diversos estudos mostraram associação entre alguns desses polimorfismos e a ocorrência de AER.

Algumas clínicas incluem em seu protocolo de assistência ao aborto recorrente, a avaliação de citocinas e o padrão de células Treg. Estuda-se o perfil de citocinas *in vitro* através do uso de células T estimuladoras. Um dos testes mais usados é o *Th1 Th2 Intracellular Cytokine Assay*, que avalia níveis das citocinas IL-6, TNF- α e IFN- γ , considerando-se positivo o achado do perfil Th1.

Diversos kits de estudo de DNA e RNA podem identificar polimorfismos de genes que regulariam a produção das citocinas. Embora existam vários estudos tentando associar polimorfismos que determinem predominância de padrão inflamatório à perda gestacional, ela ainda não foi confirmada suficientemente em base experimental para ser conduzida à prática clínica.

Desse modo, baseado nas melhores evidências disponíveis, a avaliação de citocinas e de seus polimorfismos genéticos não deve fazer parte da rotina de pesquisa do aborto recorrente e não é recomendada por

nenhum protocolo das principais associações obstétricas nacionais e internacionais¹⁴.

Em relação aos fatores aloimunes, em revisão realizada em 2006 pela Cochrane Library, com o objetivo de avaliar os diversos estudos publicados a respeito do uso das diferentes investigações e os tipos de tratamento para casais com AER, pode-se concluir que nenhum dos tratamentos oferecidos, atualmente, promove aumento significativo da taxa de nascidos vivos¹⁰.

Tais procedimentos (imunização com linfócitos paternos, imunoglobulina endovenosa, corticoterapia), por não oferecerem efeitos benéficos com resultados semelhantes a qualquer placebo, não deveriam ser oferecidos a pacientes com AER. Da mesma forma, o uso dos testes imunológicos que vinham sendo advogados para o uso dessas terapias também deveria ser abandonado¹¹.

Concluimos que, em relação aos limites dos testes imunológicos e genéticos na investigação do aborto recorrente, há necessidade de prosseguir com a pesquisa em base experimental e epidemiológica, para que se possa, com base em evidências científicas reais, definir testes adequados para investigação e tratamento dessa entidade clínica.

Referências

1. Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations. *Semin Reprod Med.* 2000;18(4):433-40.
2. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(5):1174-9.
3. Jong PC, van den Boogaard, Kowalik CR, Vissenberg R, Middeldorp S, Goddijn M. Which investigations are relevant? In: Christiansen OB, editor. *Recurrent pregnancy loss*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2014. p. 10-28.
4. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod.* 1990;5(5):519-28.
5. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ.* 2006;332(7544):759-63.
6. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod.* 2006;21(4):1076-82.
7. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *BJOG.* 2010;117(7):885-8.
8. Royal College of Obstetricians [Internet]. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline No. 17. 2011 [cited 2014 Nov 02]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf>
9. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2:CD002859.
10. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD000112.
11. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD000112.
12. Beer AE, Kwak JY, Ruiz JE. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35(4):376-82.
13. King K, Smith S, Chapman M, Sacks G. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2010;25(1):52-8.
14. Daher S, Torloni MR, Mattar R. Cytokines and cytokine gene polymorphisms in recurrent pregnancy loss. In: Christiansen OB, editor. *Recurrent pregnancy loss*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2014. p. 38-45.

Efficacy of paraspinal anesthetic block in patients with chronic pelvic pain refractory to drug therapy: a randomized clinical trial

Eficácia do bloqueio anestésico paraespinal em pacientes com dor pélvica crônica refratária a terapia medicamentosa: um ensaio clínico randomizado

Original Article

Keywords

Pelvic pain
Peripheral nerves
Anesthetics, local
Lidocaine

Palavras-chave

Dor pélvica
Nervos periféricos
Anestésicos locais
Lidocaína

Abstract

PURPOSE: To determine whether paraspinal block reduces pain scores compared to placebo in women with chronic pelvic pain refractory to drug therapy. **METHODS:** Subjects with chronic pelvic pain due to benign conditions and refractory to drug therapy were invited to participate in a randomized, double blind, superiority trial at a tertiary reference center. Subjects were randomly allocated to receive paraspinal anesthetic block with 1% lidocaine without epinephrine or placebo (control). Lidocaine was injected along the spinal process of the painful segment in the supra- and interspinous ligaments using a 25G X 2" needle. Placebo consisted of introduction of the needle in the same segment without injecting any substance. The main outcome measured was the pain score based on a visual analog scale at T0 (baseline), T1 (within 15 min after the procedure) and T2 (one week after the procedure). Data were statistically analyzed by ANOVA and the 95% confidence interval (95%CI). **RESULTS:** Mean age was similar for both groups, i.e., 51.2 (paraspinal anesthetic block) and 51.8 years (control). A blind examiner measured the degree of pain according to the visual analog scale from 0 (no pain) to 10 (worst pain imaginable). Based on the visual analog scale, the mean pain scores of the paraspinal anesthetic block group at T0, T1 and T2 were 5.50 (SD=2.92; 95%CI 3.84–7.15), 2.72 (SD=2.10; 95%CI 1.53–3.90), and 4.36 (SD=2.37; 95%CI 1.89–6.82), respectively. The difference between T0 and T1 was statistically significant, with $p=0.03$. **CONCLUSIONS:** Paraspinal anesthetic block had a small effect on visual analog scale pain score immediately after the injections, but no sustained benefit after one week. Further studies are needed to determine the efficacy of paraspinal anesthetic block with different lidocaine doses for the treatment of visceral pain of other causes. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01635205

Resumo

OBJETIVO: Avaliar se o bloqueio paraespinal reduz os escores de dor quando comparado com placebo em mulheres com dor pélvica crônica refratária a terapia medicamentosa. **MÉTODOS:** As pacientes com dor pélvica crônica de origem benigna que eram refratárias a terapia medicamentosa foram convidadas a participar nesse estudo de superioridade, randomizado, duplo-cego, em um centro de referência terciário. As pacientes foram alocadas randomicamente para receber o bloqueio anestésico paraespinal com lidocaína 1% sem epinefrina ou placebo (controle). A lidocaína foi injetada ao longo do processo espinal do segmento doloroso, nos ligamentos supra e interespinhal, usando uma agulha de 25G X 2". O placebo consistia na introdução da agulha no mesmo segmento sem injetar qualquer substância. O desfecho principal foi a medida dos escores de dor, baseado numa escala análogo visual nos tempos T0 (basal), T1 (dentro de 15 minutos depois do procedimento) e T2 (uma semana depois do procedimento). A análise estatística realizada utilizou ANOVA e o intervalo de confiança de 95% (IC95%). **RESULTADOS:** A média de idade das pacientes foi similar: 51,2 (bloqueio anestésico paraespinal) e 51,8 anos (controle). Um examinador, cego quando ao tratamento, mediu o grau de dor de acordo com a escala análogo visual de 0 (sem dor) a 10 (pior dor imaginável). De acordo com a escala análogo visual, a média dos escores para o grupo bloqueio anestésico paraespinal em T0, T1 e T2 foi 5,50 (DP=2,92; IC95% 3,84–7,90), 2,72 (DP=2,10; IC95% 1,53–3,90) e 4,36 (DP=2,37; IC95% 1,89–6,82), respectivamente. A diferença entre T0 e T1 foi estatisticamente significativano grupo bloqueio anestésico paraespinal, com $p=0,03$. **CONCLUSÕES:** O bloqueio anestésico paraespinal tem um pequeno efeito na redução da dor(escala análogo visual) imediatamente após a injeção, mas esse benefício não permanece após uma semana. Outros estudos são necessário para avaliar a eficácia do bloqueio anestésico paraespinal usando outras doses de anestésicos no tratamento da dor visceral por outras causas. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01635205

Correspondence

Ricardo Francalacci Savaris
Rua Ramiro Barcelos 2350
Zip code: 90035-350
Porto Alegre (RS), Brazil

Received

11/03/2014

Accepted with modifications

01/07/2015

DOI: 10.1590/S0100-720320150005201

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UGRGS – Porto Alegre (RS), Brazil.

¹Occupational Health Service, Hospital Nossa Senhora da Conceição – HNSC – Porto Alegre (RS), Brazil.

²Physiatry Services, Department of Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UGRGS – Porto Alegre (RS), Brazil.

³Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brazil.

Conflict of interests: none.

Introduction

Chronic pelvic pain (CPP) is defined as a noncyclical pain lasting for more than six months that leads to lower physical performance and quality of life in women. This condition has a great impact in people's quality of life and it is a burden to the health care system. The prevalence of CPP ranges between 5.7 and 26.6%¹. CPP affects 14.7% of U.S. women² and 19% of adults in Europe³. Slightly higher rates are found in the UK (24%)⁴ and in New Zealand (25.4%)⁵.

Chronic pain is known to cause peripheral nerve hypersensitization⁶. Physical examination reveals signs of root sensitization along the painful nerve segment. Such signs can be detected using a pinch-and-roll technique, which consists of pulling the skin and the subcutaneous tissue by means of digital clamping and manual sliding until finding an area with signs of nerve root sensitization, i.e., increased sensitivity and edema⁷. Signs of root sensitization on physical examination suggest that the peripheral nerve segments may play a role in the maintenance of pain. Prolonged stimulation of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) changes the resting polarization state of the membrane, and, as a result, the magnesium ions that plug the neighboring N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) are removed. This process primes NMDA for glutamate activation, thus triggering a cascade of events leading to central nervous system hypersensitization ("central windup")^{8,9}. A hyperactive state of one segment reacting to a source of irritation that is constantly stimulating the dorsal ganglia translates into pain and hyperalgesia⁶.

Various treatments are available for CPP¹⁰⁻¹². To ensure the progress is made in treating chronic pain, therapy that targets the mechanisms of hypersensitivity must be used to try to alleviate symptoms. The dorsal horn is a major target for future treatment of chronic pain¹³. Paraspinal anesthetic block (PAB) of nerve roots has been reported to control or evaluate chronic pain by some authors^{14,15}. This technique has been described in case reports to treat root sensitization pain in patients with epicondylitis¹⁶ and in a case report related to renal colic¹⁷. Actually, there are few studies evaluating those patients with pain refractory to the usual approaches¹⁸. Such intervention has not been studied in the treatment of CPP, as shown in a PubMed search (paraspinal AND anesthesia AND chronic pelvic pain women, July 16, 2014), in which no hit was found.

The objective of the present study was to evaluate whether paraspinal anesthetic block reduces the verbal analog scale (VAS) pain scores in patients with CPP refractory to drug therapy.

Methods

Trial design

We conducted a randomized, double-blind, superiority trial of a community population recruited from December 2011 to May 2013 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). This study was approved by the Ethics Committee of HCPA (11-0082) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT01635205).

Participants

Women aged more than 18 years old attending the outpatient chronic pain clinic at Hospital de Clínicas de Porto Alegre were invited to participate in the study. Inclusion criteria included: complaints of chronic pelvic pain according to American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)¹⁹, i.e., pain that was localized in the anatomical pelvis, anterior abdominal wall, umbilicus or below the umbilicus, lumbosacral back, or the buttocks, lasting for at least six months, severe enough to cause functional disability or lead to medical care, of benign etiology and refractory to drug therapy. Patients younger than 18 years old, those who had improvement or resolution of their pain after using medication, those who had pain related to oncologic conditions and those allergic to lidocaine were excluded from the study. All patients had been submitted to a full gynecologic evaluation, including laparoscopy, before entering the study.

Interventions

After signing the informed consent, subjects were allocated to the intervention group or to the placebo group. Before the procedure, the paravertebral region between T10 and L2 was tested using the pinch-and-roll technique in order to detect the presence of edema and the increased local sensitization. Patients in the intervention group underwent paraspinal anesthetic block of the spinal on the segment showing the most obvious signs of peripheral sensitization. The paraspinal anesthetic block was performed as described by Fischer¹⁴ along the spinal process and in the supraspinal and interspinal ligaments, using a 25G X 2" needle and 1% lidocaine without epinephrine. The procedure was performed with the patient in lateral decubitus position on the unaffected side. First, the position of the vertebral spine apophysis was found by digital palpation. Next, a manual maneuver using the index and middle finger identified the paravertebral region on the muscles located along the apophysis. These muscles were compressed upwards (using upward pressure) to facilitate the injection of 1 mL of 1% lidocaine. Injection was first conducted in the sagittal plane up to the vertebral lamina, medially to the paravertebral muscles, where there is no needle resistance, and the anesthetic can spread along the

dorsal sensory branches. Then, the needle was pulled back to the subcutaneous tissue and placed cranially so that its end was 3 mm away from the initial point of injection. The procedure was repeated once more in the cranial direction. Next, the same steps were performed in the caudal direction. Finally, the supraspinal and interspinal ligaments were also injected with 1 mL of 1% lidocaine. All steps described above were performed using a single skin puncture by changing the position of the needle at each step. Of note, lidocaine was not administered using the intramuscular route; instead, it was injected through the virtual gap created by the pressure of the paravertebral muscles using digital traction, making the injection painless. In the placebo group, the same procedure was performed with the needle without injecting any substance.

Patients in both groups did not discontinue the drugs used before entering the study.

Outcome

Pain scores were the main measured outcome. Pain scores were measured by Visual Analog Scales as previously published²⁰. Briefly, a 100 mm straight line with anchors placed at both poles (0 cm indicating no pain and 10 cm indicating the worst possible pain) was presented to the subject. Subjects were asked to place a mark somewhere along the line where best describe their current pain. Measurements were made within 5 minutes before procedure (T0), within 15 minutes (T1) and one week after the procedure (T2).

Sample size

Sample was calculated according to the literature for a superiority trial²¹, using the following parameters: an alpha error of 5%, power of 80 and a 40% reduction of the average pain in the experimental group compared to control, i.e., from 6 to 3.6. The standard deviation was 2, based on pilot project with 10 cases. The figured yielded a minimum sample size of 11 cases per group.

Randomization

Sequence generation of randomized numbers was made by specific program (<http://www.randomization.com>) using blocks of four. Allocation sequence was kept in sequential sealed coded envelopes and away from the investigators who performed the interview until implementation of the procedure. Other examiner, blinded to the allocation arm, measured baseline pain score before the procedure (T0). Another researcher (KFR) performed the procedure, either the PAB technique or the dry needle puncture. Subjects were blind to which group they were assigned to. A third examiner (not KFR), blinded to the allocation arm, measured the degree of pain according T1 and T2.

Statistical methods

Statistical analysis used ANOVA to compare mean pain scores over different time periods within the same arm. Student t-test was used to compare pain scores between arms at the same time periods. If data did not have a Gaussian distribution, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test were used instead for statistical analysis. The data were calculated by intention-to-treat (ITT). In the intention-to-treat analysis, previous pain scores were repeated on subsequent time periods in subjects that were lost to follow-up. For instance, if in T0 pain score was 6 and subject refuses to be submitted to the procedure after allocation, pain scores on T1 and T2 would be 6.

Results

Thirty-eight subjects were evaluated to participate in the study between December 1, 2011 and May 31, 2013. From these, 12 were excluded and 26 met inclusion criteria and were randomized. Exclusions were due to lack of inclusion criteria (n=5), decline to participate (n=3) and other reasons (n=4). All subjects allocated to paraspinal block (n=13) or control (n=13) received the intervention, but one case in the paraspinal block. Two subjects, one from each arm of treatment, were lost on follow-up. Mean age in both groups was around 51 years old, and the majority of the pain etiology was unknown, 62 and 54% in the PAB and control groups, respectively. Detailed characteristics of the study population are depicted in Table 1. At T1, mean initial pain score was 5.5 in both groups. Those allocated to the Fischer technique had a significant reduction in their mean pain score, either by intention-to-treat (2.8 ± 2.1) or per protocol (PP) (2.7 ± 2.1) at T1, while in the control group these differences were not observed (Table 2). No significant difference was observed when mean pain scores were compared between groups at the same period, either by ITT or PP analysis (Table 2 - columns).

No significant difference in side effects was observed between groups. In the PAB group, pain at the site of the procedure was present in 33% of the cases; further details are depicted in Table 3.

Table 1. Characteristics of the patients included

	Paraspinal block (n=13)	Control (n=13)	p-value
Age – mean±SD	51.2±14.8	51.8±16.7	0.9*
Pain etiology – n (%)			
Unknown	8 (62)	7 (54)	
Endometriosis	2 (15)	2 (15)	0.2**
Scar adhesions	3 (23)	4 (31)	

*Student Hest; ** χ^2 test; SD: Standard Deviation.

Table 2. Pain scores at different time periods in subjects with chronic pelvic pain refractory to medical management submitted to the paraspinal anesthetic block or to the dry needle (control)

Group	T0		T1		T2		p-value	
	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP
PAB	5.5±2.7 (3.7–7.1) n=13	5.5±3 (3.5–7.4) n=12	2.8±2.1 (1.5–4.1) n=13	2.7±2.1 (1.3–4) n=12	4.2±2.3 (2.8–5.6) n=13	4.4±2.4 (2.7–5.9) n=11	0.01*	0.02*
Control	5.5±2.9 (3.9–7.1) n=13	5.5±2.7 (3.9–7.1) n=13	4.3±2.8 (2.6–5.9) n=13	4.3±2.8 (2.6–5.9) n=13	3.7±2.7 (2–5.2) n=13	3.6±2.7 (1.8–5.3) n=12	0.07**	0.2***
PAB versus Control****	0.9	0.9	0.1	0.1	0.5	0.4		

*ANOVA, Tukey's posthoc test comparing T0 versus T1; **ANOVA, Tukey's post-hoc test comparing T0 versus T1; ***ANOVA; ****Student T-test comparing at each time point (columns); Data are presented as intention-to-treat and per protocol and numbers are mean±SD (95% confidence interval). PAB: Paraspinal Anesthetic Block; ITT: intention-to-treat; PP: per protocol; T0: baseline pain; T1: pain score within 15 min. of the procedure; T2: pain score one week after the procedure.

Table 3. Adverse effects after procedure in those subjects submitted to paraspinal anesthetic block and control group

Adverse effects	PAB (n=12) n (%)	Control (n=13) n (%)	p-value
Pain at the procedure site	4 (33)	1 (8)	0.1*
Headache and pain exacerbation	0	2 (16)	
None	8 (67)	10 (77)	

* χ^2 for trend; PAB: Paraspinal Anesthetic Block.

Discussion

CPP encompasses several conditions causing pain symptoms; therefore, there are several different treatment options. Herein, we verify whether paraspinal anesthetic block reduces the verbal analog scale (VAS) pain scores in patients with CPP refractory to drug therapy. Our results showed a significant reduction in the VAS pain score immediately after the procedure, which is consistent with the study reported by Miranda et al.¹⁶. Similar results were observed either in ITT and PP analysis related to T1 period. The pain-relieving effects of paraspinal block may reflect the blockage of tonic, normally non-painful input to central neurons, which is necessary to maintain their ability to signal pain. Of note, mean pain values are not different between groups in any time period. Possible explanation could be related to the wide confidence interval found in each group. No persistent effect was found according to the VAS one week after the procedure. This finding might be related to the half-life of lidocaine. The half-life of lidocaine is about two hours²² and this effect is unlikely to produce a long standing pain relief, as reported in a case report of renal colic pain¹⁷. Another possibility is that lidocaine does not suppress other factors of nerve root sensitization, e.g., prostaglandins⁶. Actually, some authors found that prostaglandin E2 (PGE2) is increased with lidocaine²³. Furthermore, nerve root cuffs, which are lateral prolongation of dura mater, arachnoid lamina, and pia mater, function as a barrier between the axons and somata in the dorsal

root ganglion and injected drugs²⁴. Nevertheless, lidocaine is also known for crossing the blood-brain barrier, which may lead us to hypothesize that higher drug concentrations or volumes may sustain pain relief for a longer time. Furthermore, the reduction of pelvic pain after paraspinal nerve block, though ephemeral, suggests that modulation of a nociceptive afferent input to the central nervous system maybe a target to treat CPP refractory to oral medications.

The present trial has few limitations. We did not provide different concentrations and volumes of lidocaine for comparison, a compound that crosses. The external validity of our data is limited to women with CPP, excluding visceral pain due to other etiologies. In addition, we acknowledge that chronic pain is a complex condition and other factors that reduce pain thresholds, such as behavioral, physical and emotional aspects of the patient⁶, were not considered. Our results show that the technique presented here does not bring lasting benefits to patients with chronic pain.

However, positive aspects of the study include its design, power calculation, proper randomization and blinding. Our findings are limited to a wide population of women with chronic pelvic pain refractory to oral medication.

In conclusion, the paraspinal blockade technique described herein provides a short relief of CPP compared to baseline pain values. It yields few side effects, but it does not provide a long-lasting effect. Although paraspinal anesthetic block does not offer a long-term pain relief, it shows that local treatment may be a way to manage CPP. The use of combination of different local anesthetic and volumes²⁵ may provide an alternative management of CPP. Only future clinical trial with new dosage and concentrations of lidocaine will provide these answers.

Acknowledgements

To FIPE – *Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos* of Hospital de Clínicas de Porto Alegre for providing the funds to purchase the materials used in this study (process number 11-0082).

References

- Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician*. 2014;17(2):E141-7.
- Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):321-7.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
- Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Jenkinson CP, Dawes MG, Barlow DH, et al. The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behaviour. *Br J Gen Pract*. 2001;51(468):541-7.
- Grace VM, Zondervan KT. Chronic pelvic pain in New Zealand: prevalence, pain severity, diagnoses and use of the health services. *Aust N Z J Public Health*. 2004;28(4):369-75.
- Whitten CE, Donovan M, Cristobal K. Treating chronic pain: new knowledge, more choices. *Perm J*. 2005;9(4):9-18.
- O'Young BJ, Young MA, Stiens SA. *Physical medicine & rehabilitation secrets*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.
- Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(4):259-266.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003;60(11):1524-34.
- Carinci AJ, Pathak R, Young M, Christo PJ. Complementary and alternative treatments for chronic pelvic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(2):316.
- Yunker A, Sathe NA, Reynolds WS, Likis FE, Andrews J. Systematic review of therapies for noncyclic chronic pelvic pain in women. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(7):417-25.
- Cheong Y, William Stones R. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(5):695-711.
- Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain*. 2000;16(3 Suppl):S144-56.
- Fischer AA. Injection techniques in the management of local pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 1996;7(2):107-17.
- North RB, Kidd DH, Zahurak M, Piantadosi S. Specificity of diagnostic nerve blocks: a prospective, randomized study of sciatica due to lumbosacral spine disease. *Pain*. 1996;65(1):77-85.
- Miranda AL, Berna L, Moyano A, Navarrete JM. Experiencia del bloqueo paravertebral en sensibilización espinal segmentaria. *Dolor*. 2008;17(50):32-4.
- Nikiforov S, Cronin AJ, Murray WB, Hall VE. Subcutaneous paravertebral block for renal colic. *Anesthesiology*. 2001;94(3):531-2.
- Stones RW, Mountfield J. Interventions for treating chronic pelvic pain in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD000387.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 51. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):589-605.
- Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MI, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):53-60.
- Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Hoboken: John Wiley & Sons; 1983. Chapter 9: The size of a clinical trial; p. 123-41.
- Moore PA, Hersh EV, Papas AS, Goodson JM, Yagiela JA, Rutherford B, et al. Pharmacokinetics of lidocaine with epinephrine following local anesthesia reversal with phentolamine mesylate. *Anesth Prog*. 2008;55(2):40-8.
- Gordon SM, Chuang BP, Wang XM, Hamza MA, Rowan JS, Brahim JS, et al. The differential effects of bupivacaine and lidocaine on prostaglandin E2 release, cyclooxygenase gene expression and pain in a clinical pain model. *Anesth Analg*. 2008;106(1):321-7.
- Allegri M, Clark MR, De Andres J, Jensen TS. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anestesiol*. 2012;78(2):222-35.
- Eng HC, Ghosh SM, Chin KJ. Practical use of local anesthetics in regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(4):382-7.

Desfecho reprodutivo após septoplastia histeroscópica: estudo retrospectivo

Reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty: a retrospective study

Artigo Original

Palavras-chave

Histeroscopia/métodos
Infertilidade feminina
Aborto habitual
Útero/anormalidades

Keywords

Hysteroscopy/methods
Infertility, female
Abortion, habitual
Uterus/abnormalities

Resumo

OBJETIVO: Avaliar os resultados reprodutivos após septoplastia histeroscópica. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo observacional por meio de análise dos registos clínicos de 28 mulheres com antecedentes de infertilidade ou de abortos recorrentes, submetidas à septoplastia histeroscópica. Para a avaliação do desfecho reprodutivo foram consultados os registos informáticos dos Cuidados de Saúde Primários e do nosso Centro Hospitalar, no período compreendido entre a septoplastia e a primeira gravidez ou o presente. Os *outcomes* primários foram a taxa de gravidez, de recém-nascidos e de abortos após septoplastia. O septo uterino foi diagnosticado por ecografia 2D ou 3D e classificado de acordo com a classificação da *American Fertility Society*. A septoplastia foi realizada na fase folicular do ciclo menstrual, com recurso da energia monopolar, bipolar e/ou microtesoura. Os programas Microsoft Excel e SPSS versão 17 foram utilizados para comparação do desfecho reprodutivo prévio e posterior à septoplastia. Foi utilizado o teste exato de Fisher, considerando significado estatístico quando $p < 0,05$. **RESULTADOS:** Foi realizada septoplastia histeroscópica em 20 doentes (72%) com infertilidade secundária e 8 (28%) com infertilidade primária, tendo sido necessária segunda intervenção para remoção completa do septo em 5 casos (18%). Ocorreu um caso perfuração uterina menor. Após septoplastia histeroscópica, 64% das mulheres engravidaram, obtendo-se uma taxa de nascidos vivos de 48%; gravidez tubária de 4%; e 19% das doentes tiveram abortos espontâneos. **CONCLUSÕES:** Os resultados do presente estudo estão de acordo com o descrito na literatura, tendo-se obtido uma melhoria significativa dos desfechos reprodutivos, com uma redução da taxa de aborto espontâneo de cinco vezes após a septoplastia histeroscópica.

Abstract

PURPOSE: To assess the reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty. **METHODS:** A retrospective observational study was performed with analysis of the medical records of 28 women with infertility or recurrent abortions undergoing hysteroscopic septoplasty. To evaluate reproductive outcomes we consulted the medical records of our hospital and of primary health care units between septoplasty and the present or first pregnancy. Primary outcomes were pregnancy rate, newborns, and abortions after septoplasty. Uterine septum was diagnosed by 2D or 3D ultrasound and classified according to the American Fertility Society. All procedures were performed in the follicular phase of the menstrual cycle using monopolar or bipolar energy and/or microscissors. To compare the reproductive outcomes before and after septoplasty we used Microsoft Excel and SPSS version 17. Fisher's exact test was considered statistically significant if $p < 0.05$. **RESULTS:** Hysteroscopic septoplasty was performed in 20 patients (72%) with secondary infertility and in 8 patients (28%) with primary infertility. The septum was incompletely removed during the first hysteroscopy in 5 cases (18%), which required a second surgery. One case was complicated with minor uterine perforation. After hysteroscopic septoplasty, 64% of women became pregnant and 48% live neonates were delivered; 4% of the patients had a tubal pregnancy; and 19% had miscarriages. **CONCLUSIONS:** The results of this study are consistent with those described in the literature. Patients obtained a significant improvement of reproductive outcomes with a fivefold reduction in miscarriage rate after hysteroscopic septoplasty.

Correspondência

Sílvia Maria Madeira Fernandes
Serviço de Ginecologia, Maternidade Bissaya Barreto
Rua Augusta
3000-061
Coimbra, Portugal

Recebido

29/12/2014

Aceito com modificações

26/01/2015

DOI: 10.1590/S0-720320150005258

Serviço de Ginecologia da Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Coimbra, Portugal.

¹Serviço de Ginecologia, Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Coimbra, Portugal.

²Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Coimbra, Portugal.

³Serviço de Reprodução Humana e de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Coimbra, Portugal.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O útero septado é uma malformação uterina congênita que resulta da incompleta reabsorção dos ductos müllerianos ou para-mesonéfricos. Esses são formados a partir das seis semanas de desenvolvimento embrionário, com uma invaginação do epitélio celômico. Na sequência de um processo de migração medial e descendente, fundem-se para formar o canal uterovaginal, dividido longitudinalmente por um septo, cuja reabsorção irá perdurar até as 17ª a 20ª semanas¹⁻³. A regulação molecular do desenvolvimento mülleriano é efetuada pelos genes da família HOX, sendo os genes *HOXA 10* e *HOXA 11* responsáveis pelo desenvolvimento do útero e os *HOXA 11* e *HOXA 13* pelo segmento inferior e colo^{4,5}. O desenvolvimento dos canais de Müller e a reabsorção do septo uterino podem ser perturbados por múltiplos fatores, nomeadamente a exposição a disruptores endócrinos e a ausência de Bcl-2^{1,5}.

As malformações uterinas congênitas afetam 2 a 3% da população, embora a prevalência varie de acordo com os diferentes estudos, grupos populacionais e métodos de diagnóstico utilizados⁶⁻⁸. O útero septado é a malformação uterina mais frequente e está associada à mais elevada incidência de resultados reprodutivos adversos. A sua prevalência na população geral é de 0,5 a 6,7%; entre as mulheres com antecedente de infertilidade, 2,4 a 7,3%; e nas com aborto recorrente entre 5 e 16,7%⁷. Segundo uma metanálise de 2014, a probabilidade de gravidez está significativamente diminuída nas mulheres com útero septado em relação àquelas do grupo de controle, sendo o risco relativo (RR) 0,8 e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,77–0,96. Foi verificado ainda que as mulheres com septo uterino apresentam um risco mais elevado, comparativamente àquelas do grupo de controle, de aborto do primeiro trimestre e de apresentações fetais anômalas⁹.

O diagnóstico de septo uterino assenta fundamentalmente na imagenologia, considerando como exames de maior acuidade a histeroscopia associada à laparoscopia, ecografia 3D, histerossonografia e histerossalpingografia (clássica e virtual)^{10,11}.

As indicações formais para abordagem terapêutica dos septos uterinos são os quadros de aborto recorrente, podendo, contudo, ser extensível aos casos de antecedentes de aborto tardio, parto prematuro, infertilidade em nulíparas com mais de 35 anos, infertilidade inexplicada e previamente a técnicas de procriação medicamente assistida.

O presente estudo tem como propósito avaliar o desfecho reprodutivo após septoplastia por via histeroscópica em mulheres com infertilidade ou aborto recorrente.

Métodos

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo com pacientes submetidas a septoplastia por via histeroscópica,

entre janeiro de 2000 e dezembro de 2013. Foram incluídas no presente estudo 28 doentes com diagnóstico de útero septado, referenciadas por infertilidade e/ou antecedentes de abortos de repetição. O desfecho reprodutivo após a cirurgia foi conhecido por consulta dos registos informatizados dos Cuidados de Saúde Primários e do nosso Centro Hospitalar, no período compreendido entre a septoplastia e a primeira gravidez/presente. Os *outcomes* primários foram a taxa de gravidez, de recém-nascidos e de abortos após septoplastia. Foram ainda avaliados a história ginecológica e obstétrica, classificação do tipo de septo uterino e as complicações cirúrgicas e pós-operatórias.

A septoplastia por via histeroscópica foi realizada em 8 (28%) doentes com infertilidade primária com uma duração média de $3 \pm 1,9$ anos (mínimo 1; máximo 7 anos) e em 20 com infertilidade secundária, com uma duração média de $3,5 \pm 3$ anos (mínimo 1; máximo 15 anos). Em 14 doentes (50%) havia antecedente de aborto do primeiro trimestre, sendo 6 (43%) com 2 ou mais abortos consecutivos; 3 (11%) tinham antecedente de aborto tardio; e 3 (11%) tinham antecedente de parto pré-termo.

O diagnóstico de septo uterino foi realizado por ecografia 2D ou 3D em todas as doentes e em cinco delas por histerossalpingografia, no decurso da investigação etiológica da infertilidade do casal.

O tipo de septo uterino foi classificado de acordo com a classificação da American Fertility Society: 20 doentes (71%) com septo parcial e 8 (29%) com septo completo. Duas doentes apresentavam ainda septo vaginal associado.

Todos os procedimentos foram realizados durante a fase folicular do ciclo menstrual e sob anestesia geral. Em seis doentes foi utilizada energia monopolar e nas restantes o procedimento foi realizado com energia bipolar (ansa ou ponteira) e/ou microtesoura. Após entrar na cavidade endometrial e visualizar cada óstium tubar, foi realizada uma incisão equidistante entre as paredes anterior e posterior do útero, a partir da margem caudal do septo até o fundo uterino. A septoplastia foi considerada completa quando se obteve uma aparência normal da cavidade, visualizaram os dois ostia em simultâneo e se conseguia mobilizar o histeroscópio livremente na cavidade uterina.

A análise estatística foi efetuada com recurso do Microsoft Excel e SPSS versão 17. Foi utilizado o teste exato de Fisher para comparar frequências, considerando existir significado estatístico quando o $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídas no estudo 28 mulheres com diagnóstico de septo uterino com uma média de idade de 34 ± 4 anos. Das 8 mulheres com infertilidade primária, foram identificados fatores de infertilidade em 7 (88%): anovulação (5); fator tubar (2); endometriose estadio II

da *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) (1); e fator masculino (1). Das 20 mulheres com infertilidade secundária, 7 (35%) tinham outros fatores de infertilidade associados: fator masculino (2); fator tubário (2); endometriose estadio IV da ASRM (2); miomas (2); e anovulação (1). Na Tabela 1 apresentamos as características clínicas das doentes submetidas à septoplastia histeroscópica.

Em 5 casos (18%) houve necessidade de um segundo procedimento cirúrgico para remoção de septo residual: 1 dos quais em doente com septo parcial (5%); e 4 em doentes com septo completo (50%), com diferença estatisticamente significativa ($p=0,01$; teste exato de Fisher).

A septoplastia foi realizada isoladamente em 19 doentes (68%), em 7 casos foi realizada concomitantemente laparoscopia diagnóstica; em 2 casos miomectomia abdominal; e em 1 exérese de septo vaginal. O tempo médio da cirurgia, quando isolada, foi 22 ± 6 minutos (mínimo 14; máximo 35 minutos). Dos 33 procedimentos realizados ocorreu um caso de perfuração uterina isolada (3%).

Das 28 doentes submetidas à cirurgia, 2 não mantiveram o desejo de gravidez, e a doente em que ocorreu perfuração uterina optou por não ser submetida à septoplastia. Das restantes, 16 (64%) engravidaram num período médio de 15 meses após o procedimento, 2 das quais após técnica de reprodução assistida. Das 16 doentes que engravidaram, 1 teve uma gravidez tubar (4%), 3 tiveram aborto espontâneo precoce (19%) e 12 tiveram partos com recém-nascidos vivos (75%), um dos quais pré-termo às 36 semanas. O parto ocorreu por cesariana em 7 casos (58%). Na Tabela 2 apresentamos os resultados reprodutivos após a septoplastia histeroscópica e a comparação dos resultados reprodutivos pré e pós-cirurgia.

Tabela 1. Caracterização da amostra e dos desfechos reprodutivos após septoplastia

	Infertilidade		Total n (%)
	Primária	Secundária	
	n (%)	n (%)	
Doentes	8	20	28
Idade (anos) (média±DP)	36±2	33±5	34±4
Tipo de septo			
Parcial	7	13	20
Completo	1	7	8
Duração infertilidade (anos) (média±DP)	3±1,9	3,5±3	3,5±3
Desfecho reprodutivo após septoplastia			
Desejo de gravidez	8	17	25
Gravidez	2 (25)	14 (82)	16 (64)
Aborto precoce	—	3 (18)	3 (12)
Gravidez extrauterina	—	1 (6)	1 (4)
Parto pré-termo	—	1 (6)	1 (4)
Parto de termo	2 (25)	9 (53)	11 (44)

DP: desvio padrão.

Tabela 2. Comparação dos desfechos reprodutivos prévios e após septoplastia

	Antes da septoplastia n (%)	Após a septoplastia n (%)
Aborto espontâneo	17 (61)	3 (12)
Gravidez ectópica	—	1 (4)
Parto pré-termo	3 (11)	1 (4)
Parto de termo	2 (7)	11 (44)

Discussão

Após septoplastia histeroscópica obtivemos uma taxa de gravidez de 64% e uma taxa de recém-nascidos de termo de 44%. Foi verificada uma melhoria do desfecho reprodutivo, com uma redução da taxa de aborto espontâneo de cinco vezes (61% antes da septoplastia e 12% após a septoplastia).

Atualmente não parece haver dúvidas de que os septos têm um impacto negativo na fertilidade. Contudo, os mecanismos etiopatogénicos não estão completamente esclarecidos, sobretudo no que diz respeito à relação entre septos e infertilidade primária. A hipovascularização septal (por hipoeexpressão de RNA mensageiro dos recetores VEGF no septo), a placentação anormal e o aumento do tecido muscular com contratilidade anormal parecem interferir na implantação embrionária. Por outro lado, o déficit de recetores hormonais, a hiperpressão intrauterina por diminuição da cavidade uterina e a incompetência cervical são os mecanismos evocados para explicar o aumento de risco de aborto e o parto prematuro¹¹⁻¹⁴.

Apesar da indicação clássica para a abordagem terapêutica dos septos ser os quadros de aborto recorrente, com o desenvolvimento de técnicas minimamente invasivas tem-se defendido a sua indicação para mulheres com antecedentes de abortos tardios, partos prematuros, infertilidade em nulíparas com mais de 35 anos, infertilidade inexplicada e previamente a técnicas de procriação medicamente assistida^{11,15,16}. No presente estudo, 29% das doentes tinham infertilidade primária, com uma idade média de 36 anos, e dessas, 88% tinham um fator de infertilidade identificado, com predomínio dos fatores anovulatório e tuboperitoneal.

A septoplastia histeroscópica é atualmente a abordagem de eleição na correção de úteros septados¹⁷. Além da distensão da cavidade endometrial facilitar a secção da região central do septo, trata-se de um procedimento minimamente invasivo, associado a menor hemorragia e absenteísmo laboral; que possibilita a conceção quatro a seis semanas após a sua realização e não implica na necessidade de parto por cesariana, comparativamente à septotomia por via abdominal¹¹.

Quanto ao material cirúrgico utilizado na septoplastia histeroscópica, as microtesouras e eletrodos

bipolares são atualmente os mais utilizados, apesar de múltiplos estudos randomizados controlados avaliando os diferentes resultados reprodutivos não demonstrarem diferença significativa relativamente à sua eficácia¹¹. Dois estudos randomizados demonstraram que a utilização de histeroscópio de 5 mm com eletrodo bipolar permite uma eficácia idêntica à da utilização do ressectoscópio monopolar. Considera-se, no entanto, que o primeiro apresenta mais vantagens, como menor risco de laceração cervical e de perfuração (não existe necessidade de dilatar o colo), menor duração do procedimento, menor risco da absorção do meio de distensão e de consumo de analgésicos¹⁸⁻²⁰. No nosso estudo, por incluir doentes de um longo período de tempo, existe uma grande variedade de técnicas/materiais utilizados, inicialmente ressectoscopia monopolar, posteriormente ressectoscopia com ansa bipolar, e atualmente utilizando histeroscópio de 5 mm com ponteira bipolar ou microtesoura.

O procedimento deve ser idealmente programado para a primeira fase do ciclo, reservando para situações específicas a supressão endometrial (septos completos, espessos, endométrio espessado), sendo os agonistas de GnRH os mais eficazes. Não existem estudos randomizados comprovando ainda a eficácia da realização de antibioterapia profilática ou a necessidade de utilização de medidas para prevenir a formação de aderências (balão intrauterino ou terapêutica com estrogénios)¹¹.

Uma metanálise de Nouri et al.²¹, incluindo 14 estudos com 1.324 mulheres submetidas à septoplastia histeroscópica, referia uma taxa de complicações de 1,7%, sendo as mais frequentes hemorragia, sobrecarga hídrica, perfuração uterina, formação de aderências e rutura uterina numa gravidez subsequente¹¹. No presente estudo confirmamos que a septoplastia histeroscópica é um procedimento rápido (média de 22 minutos) e seguro, tendo apenas ocorrido uma perfuração uterina (3%). Apesar da elevada taxa de parto por cesariana na amostra (58%), em nenhum dos casos a indicação da cesariana esteve associado à septoplastia, ou ocorreu rutura uterina.

No que diz respeito à necessidade de reintervenção, a metanálise de Nouri et al.²¹ referia uma taxa de

6%. No nosso estudo, essa taxa foi de 18%, ocorrendo maioritariamente nas doentes com septo completo (em metade delas optou-se pela realização da cirurgia em dois tempos) de modo a minimizar a extensão do procedimento^{1,21}.

Apesar de haver inúmeros estudos publicados acerca do benefício reprodutivo da septoplastia histeroscópica, não existem estudos randomizados controlados comparando a metroplastia histeroscópica e a manutenção de atitude expectante em mulheres com aborto recorrente, sendo esse um viés importante a apontar aos estudos publicados, incluindo o nosso²². Os resultados reprodutivos após septoplastia publicados na literatura variam consoante as populações avaliadas, contudo é no grupo das doentes com antecedentes de aborto que são mais significativos. Na metanálise de Nouri et al.²¹, foi verificada uma taxa de gravidez após tratamento de 60,1% e uma taxa de nativos de 45%. Numa metanálise de Valle e Ekpo¹¹, a taxa global de gravidez após o procedimento foi de 67,8% e a taxa de nativos de 53%.

Os resultados obtidos no nosso estudo estão de acordo com a literatura, tendo-se obtido uma taxa global de gravidez de 64% e uma taxa de nativos de 48%, com redução significativa da taxa de abortos e aumento da taxa de partos de termo após a septoplastia histeroscópica.

O presente estudo tem algumas limitações, nomeadamente o número reduzido de casos e o fato de abranger um longo período de tempo, no qual foram utilizados diferentes materiais cirúrgicos. Foi ainda considerada apenas a primeira gravidez após o procedimento, entendendo os autores que essa é a que melhor reflete o impacto do procedimento cirúrgico.

Com o presente estudo podemos concluir que a septoplastia histeroscópica é um procedimento simples, seguro, eficaz e associado a uma baixa morbilidade. Verificamos ainda uma melhoria comprovada dos resultados reprodutivos com redução da taxa de aborto espontâneo de 5 vezes e uma taxa de nados vivos de 48%. Assim, os autores reafirmam o lugar da septoplastia histeroscópica, como técnica minimamente invasiva de eleição, no tratamento de mulheres com útero septado e desfechos reprodutivos adversos.

Referências

1. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000;73(1):1-14.
2. Moore KL, Persaud TVN. *Embriologia clínica*. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 308-19.
3. Jacob M, Yusuf F, Jacob HJ. Development, differentiation and derivatives of the Wolffian and Müllerian Ducts. In: Yamada S, Takakuwa T, editors. *The human embryo*. Rijeka: InTech; 2012. p. 143-66.

4. Massé J, Watrin T, Laurent A, Deschamps S, Guerrier D, Pellerin I. The developing female genital tract: from genetics to epigenetics. *Int J Dev Biol*. 2009;53(2-3):411-24.
5. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):57-86.
6. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*. 2001;7(2):161-74.
7. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):415-29.
8. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761-71.
9. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):665-83.
10. Carrascosa PM, Capuñay C, Vallejos J, Martín López EB, Baronio M, Carrascosa JM. Virtual hysterosalpingography: a new multidetector CT technique for evaluating the female reproductive system. *Radiographics*. 2010;30(3):643-61.
11. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(1):22-42.
12. Raga F, Casañ EM, Bonilla-Musoles F. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1085-90.
13. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Franchi D, Tozzi L, Dorta M. Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril*. 1996;65(4):750-2.
14. Bendifallah S, Faivre E, Legendre G, Deffieux X, Fernandez H. Metroplasty for AFS Class V and VI septate uterus in patients with infertility or miscarriage: reproductive outcomes study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(2):178-84.
15. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, Verdenik I, Pozlep B, Vrtacnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(5):700-5.
16. Ban-Frangez H, Tomazevic T, Virant-Klun I, Verdenik I, Ribic Pucelj M, Vrtacnik-Bokal E. The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(2):184-7.
17. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD009461.
18. Colacurci N, De Franciscis P, Mollo A, Litta P, Perino A, Cobellis L, et al. Small-diameter hysteroscopy with Versapoint versus resectoscopy with a unipolar knife for the treatment of septate uterus: a prospective randomized study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(5):622-7.
19. Litta P, Spiller E, Saccardi C, Ambrosini G, Caserta D, Cosmi E. Resectoscope or Versapoint for hysteroscopic metroplasty. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101(1):39-42.
20. Garuti G, Luerti M. Hysteroscopic bipolar surgery: a valuable progress or a technique under investigation? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(4):329-34.
21. Nouri K, Ott J, Huber JC, Fischer EM, Stögbauer L, Tempfer CB. Reproductive outcome after hysteroscopic septoplasty in patients with septate uterus: a retrospective cohort study and systematic review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:52.
22. Kowalik CR, Goddijn M, Emanuel MH, Bongers MY, Spinder T, de Kruif JH, et al. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6:CD008576.

FÁTIMA SILVA¹
JORGE CASTRO¹
CRISTINA GODINHO²
JOÃO GONÇALVES³
GRAÇA RAMALHO¹
FRANCISCO VALENTE²

Minimally invasive approach of tubo-ovarian abscesses

Tratamento minimamente invasivo dos abscessos tubo-ováricos

Original Article

Keywords

Ovarian diseases/ultrasonography
Abscess/surgery
Surgical procedures, minimally invasive
Ultrasonography, interventional

Palavras-chave

Doenças ovarianas/ultrassonografia
Abscesso/cirurgia
Procedimentos cirúrgicos minimamente
invasivos
Ultrassonografia de intervenção

Abstract

PURPOSE: To evaluate the treatment outcome of tubo-ovarian abscesses managed by transvaginal ultrasound-guided aspiration. **METHODS:** Descriptive analysis of all patients with tubo-ovarian abscesses treated with a minimally invasive procedure, ultrasound-guided drainage, at the Department of Gynecology, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, during a period of 5 years (from June 2009 to June 2014). **RESULTS:** Twenty-six cases were included in the study. The mean age of the study group was 42.8 years. All patients were submitted to transvaginal ultrasound-guided aspiration and sclerosis with iodated solution, as well as received broad-spectrum intravenous antibiotics. The mean time from admission to drainage was 2.5 days. Cultures for aerobic and anaerobic pathogens were positive in 14 of the 26 cases. A complete response was noted in 23 of the 26 cases. No complications or morbidity were noted as a consequence of the drainage procedures. **CONCLUSION:** Minimally invasive treatment of tubo-ovarian abscesses by transvaginal ultrasound-guided drainage is an effective and safe approach.

Resumo

OBJETIVO: Avaliar os resultados da aspiração transvaginal ecoguiada no tratamento dos abscessos tubo-ováricos. **MÉTODOS:** Análise descritiva de todas as pacientes com diagnóstico de abscesso tubo-ovárico tratadas com um procedimento minimamente invasivo, drenagem ecoguiada, no Serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, durante um período de 5 anos (junho de 2009 a junho de 2014). **RESULTADOS:** Vinte e seis casos foram incluídos neste estudo, com média de idade de 42,8 anos. Todas as pacientes foram submetidas a punção aspirativa transvaginal ecoguiada e esclerose com solução iodada, associada a antibióterapia endovenosa de largo espectro de ação. O tempo médio desde a admissão até o procedimento de drenagem foi de 2,5 dias. Os exames culturais para micro-organismos aeróbicos e anaeróbicos foram positivos em 14/26 casos. Resposta completa com o tratamento instituído ocorreu em 23 dos 26 casos. Não houve registro de complicações ou morbidade com os procedimentos de drenagem realizados. **CONCLUSÃO:** O tratamento minimamente invasivo dos abscessos tubo-ováricos, com drenagem transvaginal ecoguiada, constitui uma abordagem terapêutica eficaz e segura.

Correspondence

Francisco Valente
Rua Belo Horizonte, 380, 3º esq.
Zip code: 4430-027
Vila Nova de Gaia, Porto, Portugal

Received

12/29/2014

Accepted with modifications

01/22/2015

DOI: 10.1590/S0100-720320150005257

Department of Gynecology and Ultrasonography, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho – Porto, Portugal.

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho – Porto, Portugal.

²Department of Ultrasonography, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho – Porto, Portugal.

³Department of Gynecology, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho – Porto, Portugal.

Conflict of interests: none.

Introduction

Tubo-ovarian abscess (TOA) is a consequence of an infectious process and is characterized by a walled-off inflammatory structure involving adnexa. The infection is, in the majority of cases, caused by a mixed flora composed by anaerobic and gram-negative bacteria that ascend causing pelvic inflammatory disease (PID)¹. TOA is classified in primary when it occurs in the context of PID (in about 30% of cases) and secondary if it occurs in the consequence of other intra-abdominal processes, like bowel perforation or pelvic malignancy²⁻⁴.

The diagnosis of TOA is made by clinical, laboratorial and imaging aspects. The gold standard exam for the diagnosis of TOA is ultrasonography, mainly when executed with vaginal transducer. Ultrasound findings suggestive of TOA include a cystic and complex neo-formation in the pelvic compartment, with heterogeneous compound and irregular margins, surrounded by vascularized tissue, with high resistance index in Doppler study²⁻⁵.

The existence of an abdominal or pelvic abscess may be a cause of greatest morbi-mortality and the treatment must be immediate. In the past surgical treatment, through laparotomy was frequent, but nowadays the TOA treatment can be minimally invasive based on earlier diagnosis, intravenous broad-spectrum antibiotics and surgical drainage technics⁶. According to data, medical treatment alone with broad-spectrum antibiotics is successful between 34 and 87,5% of all cases³, and the let of response to conservative therapy can be due to insufficient penetration of antibiotics into the abscess. In these cases, surgical drainage is indicated, which can be made by minimally invasive approaches, like laparoscopic drainage or imaging-guided drainage procedures⁷⁻¹¹. Immediate surgery (laparoscopy or laparotomy) is indicated for all cases with suspected rupture of TOA.

The immediate treatment of TOA reduces the morbidity and it is consensual that the drainage of tubo-ovarian abscesses with concomitant intravenous antibiotics is the most effective management for the primary or secondary treatment of TOA^{3,9,11}.

The aim of this descriptive study was to evaluate the efficacy and results of our minimally invasive treatment of TOA, through drainage procedure, during the last five years.

It was a descriptive study of all cases of TOA treated with transvaginal ultrasound-guided drainage and sclerosis procedure in our Gynecology Department, during a period of 5 years (from June 2009 to June 2014).

The service protocol proposes that all cases of unruptured TOA should be submitted to medical treatment associated to a drainage procedure. All cases submitted to this combined treatment were included in this study.

All patients received a minimum of 24 hours of broad-spectrum antibiotics consisting, in the majority of cases, of gentamicin, 1.5 mg/kg every 8 hours, plus clindamycin, 600 mg every 8 hours. Ideally, the procedure should be performed in the second day of antibiotherapy; however, it can be delayed if the experts in procedure are not available. The TOA aspirations were performed in ultrasound room if all the criteria were present.

All cases of unruptured TOA, regardless of dimension or laterality; women without signs of acute abdomen/peritonitis and clinically stable; Informed Consent signed.

Methods

Technique description

After vaginal cleaning with povidone-iodine preparation, local paracervical anesthetic (1% lidocaine) and intravenous analgesia (with tramadol) were given to the patient. Aspirations were performed with ultrasound control, using a 6.5 MHz endovaginal transducer with an attached biopsy guidance system and 18 Gauge needle with a connection tube and syringe. After drainage, irrigation of the abscess cavity with saline solution was performed followed by sclerosis with iodated solution during 2 minutes (maximum instillation: 2/3 of aspirated volume). The aspirated fluid was sent to microbiology analysis and an ultrasound evaluation was performed one month after the procedure, whenever the patient remained clinically stable during that period.

Results

Twenty-six cases of TOA were treated with transvaginal aspiration and sclerosis, ultrasound-guided, after the institution of broad-spectrum antibiotics.

The mean age was 42.8 years old, with a range of 25–72 years. Existence of other pathologies or medical conditions was present in 12 cases; 23/26 women were in reproductive age, and intrauterine device (IUD) was present in 11 cases, 2 of them in post-menopausal women (Table 1). There was pelvic abscess secondary to a previous surgery in 3 cases: 1 case of laparoscopic cholecystectomy (1 month before), 1 case after a cesarean section and another after previously drained TOA, through laparotomy.

Clinic was insidious in most cases, with present symptoms occurring at a mean of 5 days prior to admission (range: 1–30 days) with previous ambulatory antibiotherapy in 9 cases. Lower abdominal pain and uterine tenderness were present in all cases. An elevated white blood cell count (WBC) was noted in 23 cases and

Table 1. History and socio-demographic characteristics

Socio-demographic and epidemiologic characteristics	n
Age (years)	
25–29	2
30–39	8
40–49	9
50 or older	7
Race	
White	25
Black	1
Other	0
Smoking history	
Yes	4
No	22
Reproductive history	
Gravidity	
0	2
1–2	18
3 or more	6
Parity	
0	2
1–2	19
3 or more	5
Contraception	
Menopause	3
None	3
Condom use	1
Tubal ligation	5
IUD	11
Oral contraceptives	3
Medical history	
Hypertension	3
Diabetes	1
Endometriosis	1
Past of PID	1
Others	5

IUD: intrauterine device; PID: pelvic inflammatory disease.

C-reactive protein (CRP) elevation, in 24 cases. Transvaginal ultrasonography was performed at patient admission, with finding of a pelvic neo-formation, heterogeneous and with high-resistance fluxometry, suggestive of TOA. The mean diameter was 5,7 cm (range: 1–9.2 cm) and TOA were bilateral in 6 cases (Table 2).

Intravenous broad-spectrum antibiotics were started in all cases, with clindamycin combined with gentamicin in 15 cases, as well as clindamycin, gentamicin and penicillin, in 11 cases.

Transvaginal aspiration and sclerosis, ultrasound-guided, were performed in all cases with a mean duration from admission to drainage of 2.5 days (range: 1–13 days). The volume of fluid drained ranged from 20–220 mL. The procedure occurred without immediate

Table 2. Clinical characteristics related to the presence of tubo-ovarian abscess

Clinical characteristics	n
Symptoms	
Pelvic pain	26
Median duration of pain	5 days
Abnormal bleeding	6
Cervical discharge	12
Signs	
Fever	16
Cervical discharge	15
Uterine tenderness	26
Complementary exams	
WBC (mean)	14
WBC	
<10	3
10–15	14
>15	9
CT performed	9
US performed	26
Unilateral abscess	20
Bilateral abscess	6
Largest abscess size (mean - range: 1–9.2 cm)	5.7 cm
0–4 cm	3
5–8 cm	21
>8 cm	2

WBC: white blood cell count; CT: computerized tomography; US: ultrasonography.

complications, with a satisfactory patient tolerance. Due to TOA persistence, in six cases, more than one drainage procedure was needed in three cases and other surgical procedure was performed in three cases.

Bacterial species identification was possible in 14 of the 26 cases and the most frequent isolated agent was *Escherichia coli* (9/14 cases). The infection was polymicrobial in 5 cases and, in 12 cases, there was no growth.

Of the 26 cases, 20 had resolution of signs and symptoms within 24–48 hours after the procedure and were discharged without further intervention. The average time of hospitalization in all cases was 7 days (2–13 days) and, in the 20 cases solved with 1 drainage procedure, it was 4 days.

Nineteen patients had follow-up ultrasound scans, and minimal residual fluid was detected in four cases. At long-term, there was one case of pregnancy after *in vitro* fertilization, in a patient with severe endometriosis.

Discussion

This small casuistic presents the results of a minimally invasive treatment, that can be achieved for almost all cases of TOA. The 26 patients with TOA, treated with minimally invasive procedure in our Institution, had mostly primary abscesses (as a consequence of PID)

and, in 3 cases, they were secondary to other surgeries or abdominal conditions.

In all cases, broad-spectrum antibiotics were administered, in majority of cases with clindamycin and gentamycin association. In IUD carriers, penicillin was added because of higher risk of actinomyces infection.

Risk factors for TOA include previous history of PID, multiple sexual partners and intrauterine manipulation³. Although the IUD is not considered a risk factor for PID, except within the first three weeks after insertion⁴, it was the most used contraceptive method of our population (used in 11/26 cases) and only in 1 case recent intrauterine manipulation was identified. Other risk factors for TOA were identified in three cases and were related with recent pelvic surgery and post-partum period.

Our technique for TOA drainage includes sclerosis with povidone-iodine solution, which is introduced in a proportion of 2/3 of the drained fluid, during 2 minutes. This is a safe procedure that can reduce TOA reappearance risk. Povidone-iodine has been successfully administered percutaneously in lymphocysts after kidney transplantation, pelvic surgery and cervical chylous lymphocel, with success rate ranging between 81 and 100%^{12,13}.

The sclerosing effect of povidone-iodine is supposed to be a result of an inflammatory process caused by the elemental iodine that is released during instillation. There is a potential of increased iodine uptake, but as long as the contact time is limited, an adverse effect is not to be expected. Tetracycline is another sclerosing agent that may be used to reduce the reappearance of non-neoplastic ovarian cysts and, in the future, it can be an option to reduce TOA recurrence rates¹⁴.

Many studies have been published defending the imaging-guided drainage procedure as the first line to TOA treatment, if the patient is stable and without peritonitis^{6,8,15}. Although the medical treatment can be successful, an earlier intervention with this technique can improve the results and minimize women morbidity, time of hospitalization and costs. In our study, the success rate with only 1 drainage procedure was 20/26 cases (77%) and the global success rate was 23/26 (88.4%).

We conclude that, in spite of the small number of cases, ultrasound-guided TOA drainage is a simple and a safe procedure that can promote the antibiotherapy efficacy as well as reduce the need for surgical treatment, and consequently, costs and morbidity.

References

1. Kavoussi SK, Pearlman MD, Burke WM, Lebovic DI. Endometrioma complicated by tubo-ovarian abscess in a woman with bacterial vaginosis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006:84140.
2. Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician*. 2012;85(8):791-6.
3. Oride A, Kanasaki H, Miyazaki K. Therapeutic process of gynecological pelvic abscess – retrospective review of 20 cases. *Surg Sci*. 2013;4(3):202-9.
4. Dewitt J, Reining A, Allsworth JE, Peipert JF. Tuboovarian abscesses: is size associated with duration of hospitalization & complications? *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:847041.
5. Stanley K, Morato D, Chilstrom M. Ultrasound diagnosis of bilateral tubo-ovarian abscesses in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2013;14(6):641-2.
6. Corsi PJ, Johnson SC, Gonik B, Hendrix SL, McNeeley SG Jr, Diamond MP. Transvaginal ultrasound-guided aspiration of pelvic abscesses. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7(5):216-21.
7. Whorten NJ, Gunning JE. Percutaneous drainage of pelvic abscesses: management of tubo-ovarian abscess. *J Ultrasound Med*. 1986;5(10):551-6.
8. Perez-Medina T, Huertas MA, Bajo JM. Early ultrasound-guided transvaginal drainage of tubo-ovarian abscesses: a randomized study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;7(6):435-8.
9. Goharkhay N, Verma U, Maggiorotto F. Comparison of CT- or ultrasound-guided drainage with concomitant intravenous antibiotics vs. intravenous antibiotics alone in the management of tubo-ovarian abscesses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(1):65-9.
10. To J, Aldape D, Frost A, Goldberg GL, Levie M, Chudnoff S. Image-guided drainage versus antibiotic-only treatment of pelvic abscesses: short-term and long-term outcomes. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1155-9.
11. Garbin O, Verdon R, Fauconnier A. [Treatment of tubo-ovarian abscesses]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(8):875-85. French.
12. Rivera M, Marcén R, Burgos J, Arranz M, Rodríguez R, Teruel JL, et al. Treatment of post transplant lymphocele with povidone-iodine sclerosis: long-term follow-up. *Nephron*. 1996;74(2):324-7.
13. Seelig MH, Klingler PJ, Oldenburg WA. Treatment of a postoperative cervical chylous lymphocele by percutaneous sclerosing with povidone-iodine. *J Vasc Surg*. 1998;27(6):1148-51.
14. Kars B, Buyukbayrak EE, Karsidag AY, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Comparison of success rates of transvaginal aspiration and tetracycline sclerotherapy versus only aspiration in the management of non-neoplastic ovarian cysts. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(1):65-9.
15. Gjelland, K, Ekerhovd E, Granberg S. Transvaginal ultrasound-guided aspiration for treatment of tubo-ovarian abscess: a study of 302 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(4):1323-30.

Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: a comparative study

Fadiga e qualidade de vida em pacientes sobreviventes de câncer de mama: um estudo comparativo

Original Article

Keywords

Breast neoplasms
Survivors
Fatigue
Quality of life

Palavras-chave

Neoplasias da mama
Sobreviventes
Fadiga
Qualidade de vida

Abstract

PURPOSE: To assess fatigue and quality of life in disease-free breast cancer survivors in relation to a sample of age-matched women with no cancer history and to explore the relationship between fatigue and quality of life. **METHODS:** A cross-sectional study was conducted in a sample of 202 consecutive disease-free Brazilian breast cancer survivors, all of whom had completed treatment, treated at 2 large hospitals. The patients were compared to age-matched women with no cancer history attending a primary health care center. The Piper Fatigue Scale-Revised and the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-BREF) were used to measure the fatigue and quality of life, respectively. Socio-demographic and clinical variables were also obtained. The χ^2 test, generalized linear model, and Spearman correlation coefficient were used for statistical purposes. The adopted level of significance was 5%. **RESULTS:** Breast cancer survivors experienced significantly greater total and subscale fatigue scores than comparison group (all p-values<0.05). In addition, survivors reported a poorer quality of life in physical (p=0.002), psychological (p=0.03), and social relationships (p=0.03) domains than comparison group. No difference was found for the environmental domain (p=0.08) for both groups. For survivors of breast cancer and for comparison group, the total and subscale fatigue scores were related to lower quality of life (all p-values<0.01). **CONCLUSION:** The findings of this study highlight the importance of assessing fatigue and quality of life in breast cancer survivors.

Resumo

OBJETIVO: Avaliar a fadiga e a qualidade de vida de sobreviventes de câncer de mama, livres da doença, em relação a uma amostra de mulheres da mesma idade, sem histórico de câncer, e explorar a relação entre fadiga e qualidade de vida. **MÉTODOS:** Estudo transversal realizado com uma amostra consecutiva de 202 pacientes brasileiras, sobreviventes de câncer de mama e livres da doença, que haviam completado o tratamento em 2 grandes hospitais. As pacientes foram comparadas com mulheres da mesma idade, sem história de câncer, acompanhadas em uma Unidade Básica de Saúde. A Escala de Fadiga de Piper-Revisada e o *World Health Organization Quality of Life Instrument* (WHOQOL-BREF) foram usados para avaliar a fadiga e a qualidade de vida, respectivamente. Dados sociodemográficos e clínicos também foram obtidos. O teste do χ^2 , modelo linear generalizado e coeficiente de correlação de Spearman foram utilizados para fins estatísticos. Foi adotado o nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** As sobreviventes de câncer de mama apresentaram significativamente maiores escores de fadiga total e das subescalas do que o grupo controle (todos os valores de p<0,05). Além disso, as sobreviventes relataram pior qualidade de vida nos domínios físico (p=0,002), psicológico (p=0,03) e relações sociais (p=0,03) do que o grupo controle. Nenhuma diferença foi encontrada para o domínio ambiental (p=0,08) entre os 2 grupos. Para as sobreviventes de câncer de mama e para o grupo controle, os escores de fadiga total e das subescalas estavam relacionados à baixa qualidade de vida (todos os valores de p<0,01). **CONCLUSÃO:** Os resultados deste estudo destacam a importância de avaliar a fadiga e a qualidade de vida em pacientes sobreviventes de câncer de mama.

Correspondence

Ana Claudia Garabeli Cavalli Kluthcovsky
Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Medicina
Avenida General Carlos Cavalcanti, 4.748
Zip code: 84030-900
Ponta Grossa (PR), Brazil

Received

11/26/2014

Accepted with modifications

01/26/2015

DOI: 10.1590/S0100-720320150005247

Hospital Erasto Gaertner, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR; Unidade Municipal de Saúde Ouidor Pardiniho – Curitiba (PR), Brazil.

¹Department of Medicine, Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG – Ponta Grossa (PR), Brazil.

²Department of Tocogynecology, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR), Brazil.

Conflict of interests: none.

Introduction

Breast cancer rates are generally increasing¹, and it is estimated that more than 1.68 million women were diagnosed with breast cancer in 2012 worldwide². In Brazil, an estimative of 56.1 cases of breast cancer per 100,000 women are expected in 2014³.

In the United States, it was estimated that there were approximately 14.5 million cancer survivors in January 2014, and the most common cancer represented sites include female breast (22%)⁴. Given that the number of long-term survivors of cancer has increased because of advances in early detection and treatment⁵, understanding how long-term side effects and treatment-related symptoms impact the quality of life in cancer survivors, it is critical to reduce the burden of cancer and enhance treatment.

Cancer survivors may suffer from late effects after completing cancer therapy, such as fatigue⁶. Fatigue has been documented as one of the most distressing symptoms reported by breast cancer survivors⁷. Despite the high prevalence of fatigue in cancer patients and the fact that the majority of these patients report fatigue as a major obstacle in daily activities and quality of life, this symptom is seldom assessed and treated⁸.

Many studies suggest that fatigue is a common problem experienced by female survivors of breast cancer^{6,9-15}. Moreover, previous studies have confirmed that breast cancer survivors with increased fatigue rated their quality of life at a lower level^{12-14,16}. On the other hand, assessing fatigue in cancer survivors is a challenge since fatigue is also a common complaint with some level of fatigue reported by the general population^{17,18}.

The comparison of fatigue between breast cancer survivors and women with no cancer history can serve as a useful approach to determine the magnitude of the problem for cancer survivors¹⁹. Numerous previous studies^{9,10,15,19-22} have demonstrated increased levels of fatigue in post-treatment breast cancer survivors compared with the control group (*e.g.* healthy women, women without a history of cancer and/or with a benign breast disease). Contrary to these studies, no differences in fatigue were observed in post-treatment breast cancer women compared with controls^{23,24}.

Regarding the quality of life, previous studies have reported conflicting results. Researchers have reported that breast cancer survivors displayed poorer quality of life than control groups^{15,21,25-27}, whereas other authors have not^{23,24,26,28,29}.

Studies on fatigue and quality of life in female survivors of breast cancer were conducted in developed countries, which differ culturally and economically from developing countries, such as Brazil. Questions remain regarding whether breast cancer survivors display increased levels

of fatigue and poorer quality of life than people without cancer in this country. Comparisons between these groups of women can prove a more clear understanding of the differences in fatigue and quality of life. For these reasons, the aims of this study were to evaluate fatigue and quality of life in disease-free Brazilian breast cancer survivors who completed treatment compared with age-matched women with no cancer history receiving treatment at a primary health care center and to explore the possible association between fatigue and quality of life.

Methods

Participants and procedures

The current report was derived from a doctoral project about fatigue and quality of life in Brazilian breast cancer survivors, compared with two age-matched control groups (healthy women and women with no cancer history). Fatigue in breast cancer survivors³⁰ and quality of life in breast cancer survivors compared to healthy women³¹ were previously described. This cross-sectional study involves breast cancer survivors and a comparison group of age-matched women with no cancer history.

Female breast cancer survivors were selected among patients who had undergone routine follow-up and consecutively received treatment at outpatient facilities in Erasto Gaertner Hospital (a specialized cancer hospital) and Hospital de Clínicas at Universidade Federal do Paraná (a tertiary care teaching hospital). To be eligible for the study, these women had to be patients with primary breast cancer receiving a diagnosis more than one year before data collection and treatment at one of the two hospitals. In addition, these women should be 18 years of age or older and possess cognitive function and communication abilities. Women with evidence of metastatic or recurrent cancer at the time of the study or those with a history of other types of cancer were excluded.

Prior to data collection, medical records were reviewed to select potentially eligible patients. Among 217 women, 5 refused to participate, and 6 could not be contacted. Of the remaining 206 participants, 4 were excluded from the analyses (2 incomplete questionnaires and 2 women underwent radiotherapy or chemotherapy). Thus, complete data from 202 patients were included in this study. These participants were not currently receiving any cancer therapy other than hormone therapy. After medical appointments, the participants were interviewed to assess socio-demographic variables. Data on clinical variables were obtained from medical records.

A comparison group was also recruited. For breast cancer survivor, one woman with no cancer history matched with regard to age (plus or minus two years) was chosen for the comparison group. Convenience sampling was

used. The comparison group consisted of women receiving treatment at the primary healthcare unit located in the downtown area in the same city as the two research hospitals. In addition to age matching, these women also should be 18 years or older, with no previous or present history of cancer, and preserve cognitive function and communication. All 202 controls were interviewed in a healthcare unit to assess socio-demographic and clinical variables as well as fatigue and quality of life.

Data were collected between December 2008 and June 2010 by one of the investigators. The Ethics Committee of all participating institutions agreed with the study, and all subjects provided written Informed Consent for study participation.

Measures

The Piper Fatigue Scale-Revised (R-PFS) is a subjective fatigue assessment instrument that covers 4 subscales: behavioral/severity (6 items), affective meaning (5 items), sensory (5 items), and cognitive/mood (6 items). The psychometric properties have been validated in a sectional study in female survivors of breast cancer³². The Brazilian version of the R-PFS contains 22 items that loaded well (factor loading > 0.35) on 3 dimensions identified by factor analysis (behavioral, affective and sensory/psychological) and provides an overall total fatigue score. Items are listed in a numerical scale, and each item is measured on a scale of 0 to 10. The Brazilian version of the R-PFS has been validated, and psychometric properties were considered satisfactory for oncological use in Brazilian populations³³.

The abbreviated version of the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-BREF) is a generic quality of life instrument developed by the World Health Organization. The measure contains 4 domains: physical (7 items), psychological (6 items), social relationships (3 items) and environment (8 items). Higher scores indicate a better quality of life³⁴. The WHOQOL-BREF has been translated and validated in Brazilian Portuguese and its psychometric properties were considered satisfactory³⁵.

Statistical analysis

Data were presented as mean, standard deviation, median, minimum and maximum values or absolute and relative frequencies according to the variable type. The Piper total fatigue and subscale scores were analyzed as a continuous variable. The scores were obtained by summing the total items or the individual items of each subscale and dividing by the total number of items or the number of items in the subscale, respectively. Higher scores indicate greater fatigue.

Scoring procedures for the WHOQOL-BREF items were used according to the WHOQOL scoring manual³⁶.

Scores were transformed into a 0 to 100 scale. A higher score represented a better quality of life.

The χ^2 test was used to compare socio-demographic variables and the number of comorbidities between breast cancer survivors and women with no cancer history.

The generalized linear model was used to compare total and subscale fatigue scores and quality of life scores between breast cancer survivors and women with no cancer history. Controls for potentially confounding variables (*i.e.* educational level, marital status, and number of comorbidities) were also considered.

The relationship of total and subscale fatigue scores with quality of life scores among breast cancer survivors were examined by calculating the Spearman correlation coefficient. For comparison purposes, the relationship of total and subscale fatigue scores with quality of life scores were also examined among women with no cancer history.

Statistical analysis was performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, United States). Two-tailed *p*-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Characteristics of breast cancer survivors and the comparison group

The breast cancer survivors diagnosed with *in situ* to Stage III breast cancer in this study ranged in age from 31 to 85 years old (mean age: 54.5 years old; standard deviation – SD=10.4), and the average length of time since diagnosis was 5.2 years (SD=4.6). The comparison group ranged in age from 32 to 86 years old (mean age: 55.3 years old; SD=11.1). Additional socio-demographic variables are presented and compared in Table 1. Comparisons between the two groups displayed significant differences for educational level (*p*=0.003), which was greater in the comparison group, and the percentage of partnered women, which was increased in breast cancer survivors compared with the women with no cancer history (*p*<0.001). Moreover, women with no cancer history displayed an increased number of comorbidities compared with survivors (*p*<0.001).

Approximately 76% of the survivors were post-menopausal, and 46% were diagnosed with stage II breast cancer. In addition, 89.1% of the survivors received radiation therapy and/or chemotherapy, and 55% were taking hormone therapy. Approximately 51% of survivors displayed at least 1 comorbidity. The most common comorbidities for survivors were as follows: hypertension (27.7%), musculoskeletal disease (14.9%), and depression (13.4%). Many women in the comparison group (79.2%) displayed at least 1 comorbidity. The most common

comorbidities for the comparison group were as follows: hypertension (48%), musculoskeletal disease (20.7%), and dyslipidemia (19.3%).

Fatigue and quality of life

The continuous Piper total fatigue scores ranged from 0 to 9.59 among breast cancer survivors and from 0 to 9.39 among women with no cancer history; a higher score indicates more severe symptoms. The total average scores were 2.8 (SD=2.9) and 1.1 (SD=2.4) for survivors and women with no cancer history, respectively. Table 2 displays the total and subscale fatigue scores for the two groups. Significant differences between the two groups for the reported total and all subscales fatigue scores were observed; breast cancer survivors displayed

higher scores than women with no cancer history (all p -values<0.05).

WHOQOL-BREF scores for the breast cancer survivors and women with no cancer history are displayed in Table 3. The highest quality of life scores for breast cancer survivors were reported in the social relationships domain followed by the environmental domain. The lowest quality of life score was found in the physical domain. Comparing the WHOQOL-BREF scores between groups, breast cancer survivors reported significantly lower scores in the physical ($p=0.002$), psychological ($p=0.03$), and social relationships ($p=0.03$) domains than women with no cancer history. No significant difference in environmental domain scores ($p=0.08$) was observed between the two groups.

In addition to evaluate the level of fatigue and quality of life experienced by breast cancer survivors and the comparison group, we were interested in examining the correlation between fatigue and quality

Table 1. Description of the breast cancer survivors group and women with no cancer history group according to socio-demographic variables and number of comorbidities

Variables	Breast cancer survivors (n=202)	Women with no cancer history (n=202)	p-value
	n (%)	n (%)	
Age at interview (years)			1
≤50	73 (36.1)	73 (36.1)	
>50	129 (63.9)	129 (63.9)	
Ethnicity			0.5
White	160 (79.2)	165 (81.7)	
Non-white	42 (20.8)	37 (18.3)	
Educational level(years)			0.003
Elementary school	131 (64.9)	103 (51.5)	
Middle school	54 (26.7)	65 (32.5)	
High school	17 (8.4)	32(16.0)	
Marital status			<0.001
With partner	134 (66.3)	82 (40.6)	
Without partner	68 (33.7)	120 (59.4)	
Children			0.2
0	19 (9.4)	29 (14.4)	
1–2	95 (47.0)	90 (44.8)	
≥3	88 (43.6)	82 (40.8)	
Employment status			0.4
Employed	84 (41.6)	90 (45.5)	
Unemployed	118 (58.4)	108 (54.5)	
Individual income per month*			0.2
≤1	134 (67.3)	107 (60.5)	
>1	65 (32.7)	70 (39.5)	
Number of comorbidities			<0.001
None	98 (48.5)	42 (20.8)	
1	51 (25.2)	65 (32.2)	
2	27 (13.4)	44 (21.8)	
≥3	26 (12.9)	51 (25.2)	

All tests were performed using χ^2 analysis.

*Expressed as one minimum wage (Brazil) = approximately US\$ 287.3 on 26 November, 2014.

Note: the total numbers vary due to missing information on some variable.

Table 2. Description of mean scores, median and range of fatigue (Piper Fatigue Scale-Revised) in breast cancer survivors and women with no cancer history

	Breast cancer survivors (n=202)		Women with no cancer history (n=200)*		p-value**
	Mean (SD)	Median (range: 0–10)	Mean (SD)	Median (range: 0–10)	
Total fatigue	2.8 (2.9)	2.3 (0–9.6)	1.1 (2.4)	0 (0–9.4)	0.04
Behavioral	2.6 (3)	1.3 (0–10)	0.9 (2.2)	0 (0–10)	<0.001
Affective	3.2 (3.6)	1.4 (0–10)	1.6 (3.3)	0 (0–10)	0.005
Sensory/cognitive	2.7 (2.8)	2.1 (0–9.6)	1 (2.3)	0 (0–9.9)	0.01

*Exclusion of two women with missing data on educational level; **adjusted for educational level, marital status and number of comorbidities, using Generalized Linear Model.

Note: higher scores on the Piper Fatigue Scale-Revised indicate higher fatigue; SD: standard deviation.

Table 3. Description of mean scores, median and range of quality of life (World Health Organization Quality of Life Instrument) in breast cancer survivors and women with no cancer history

Domains	Breast cancer survivors (n=202)		Women with no cancer history (n=200)*		p-value**
	Mean (SD)	Median (range: 0–100)	Mean (SD)	Median (range: 0–100)	
Physical	63.1 (17.8)	63.4 (0–100)	67.7 (20.8)	74.9 (7.1–99.8)	0.002
Psychological	66.2 (18.4)	70.8 (0–100)	70 (22.6)	75 (8.3–100)	0.03
Social relationships	74.2 (20.1)	75 (0–100)	76 (23.2)	83.3 (0–100)	0.03
Environmental	64.3 (16.6)	68.7 (0–100)	68.3 (17.7)	68.8 (18.8–100)	0.08

*Exclusion of two women with missing data on educational level; **adjusted for educational level, marital status and number of comorbidities, using Generalized Linear Model.

Note: higher scores on the WHOQOL-BREF indicate better quality of life; SD: standard deviation.

of life. The relationship between fatigue and quality of life scores was similar among the breast cancer survivors and women with no cancer history. In both groups, higher total and subscale fatigue scores were significantly associated with poorer quality of life for all domains (all p -values < 0.01).

The physical domain of quality of life for breast cancer survivors was most strongly correlated with total fatigue score ($r = -0.6$) and subscale fatigue ($r = -0.6$ for behavior, $r = -0.53$ for affective and $r = -0.58$ for sensory/cognitive subscale). The lowest correlation was found for social relationship domain of quality of life and sensory/cognitive fatigue subscale ($r = -0.28$). The physical domain of quality of life for women with no cancer history was also more strongly correlated with total fatigue score ($r = -0.39$) and subscale fatigue ($r = -0.39$ for behavior, $r = -0.37$ for affective and $r = -0.4$ for sensory/cognitive subscale). The lowest correlation was found for social relationship domain of quality of life and sensory/cognitive fatigue subscale ($r = -0.26$).

Discussion

In the current study, fatigue and quality of life in breast cancer survivors were compared with women of a similar age with no cancer history. In addition, correlations among fatigue and quality of life were assessed in both groups.

Breast cancer survivors and women with no cancer history differed in their total fatigue and subscale scores, with higher levels of fatigue evident in survivors. These findings diverge somewhat from other reports in the literature indicating no differences in fatigue for survivors of breast cancer compared with controls^{23,24}.

Bower et al.¹¹ assessed fatigue and quality of life in disease-free breast cancer survivors ($n = 1,957$) at stage 0, I, or II of diagnosis between 1 and 5 years after initial breast cancer diagnosis using the Medical Outcomes Study (SF-36). The breast cancer survivors reported slightly lower levels of fatigue than age-matched women from the general population. In addition, the study showed that survivors reported increased levels of fatigue compared with similar demographic and socio-economic group of women at high risk for breast cancer.

Evidence suggests that fatigue appears to be increased in breast cancer survivors compared with control group^{9,10,15,20-22}. For example, Andrykowski et al.⁹ evaluated 88 breast cancer survivors with stage 0-IIIa breast cancer (an average of 28 months after treatment) and observed greater fatigue (Piper Fatigue Scale and the Medical Outcomes Study Vitality Scale) than an age-matched sample of 88 women with benign breast problems and no history of breast cancer at an initial

and 4-month assessment. In a more recent study, Lee et al.¹⁵ reported that stage I-IV breast cancer survivors referred increased fatigue (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC QLQ-C30) soon after diagnosis ($n = 286$) and 1 year later ($n = 206$) compared with general female population. These findings are consistent with the findings of this study, reinforcing the observation that survivors may experience more severe fatigue than women with no cancer history matched for age and adjusted for other confounding variables. It would be important to raise the awareness of professionals regarding the fatigue of breast cancer survivors, thereby exposing the diagnosis and treatment advances and encouraging additional investment by health managers in specific training for counseling, fatigue assessment tools, quantitative measurements and appropriate therapeutic approaches.

In a study about fatigue, associations of fatigue with health variables were identified in the general population. Subjects who reported illnesses or health problems displayed higher scores for total, mental, and physical fatigue when adjusted for the age and sex of the individuals who reported no health problems¹⁸. In the light of the fatigue level results in this current study, it is interesting to note that increased fatigue was reported for the survivors despite the fact that the majority of women with no cancer history reported a significantly increased number of comorbidities compared with survivors. These findings suggest that fatigue status is related at least partially with cancer disease. More in-depth research on the relationship between current health problems and comorbidities in patients and cancer survivors is warranted.

With regard to quality of life, breast cancer survivors and women with no cancer history showed different results for the quality of life domains. Breast cancer survivors reported significantly lower scores than women with no cancer history for physical, psychological and social relationships domains. On the other hand, environmental domains were similar between breast cancer survivors and women with no cancer history.

In a study by Amir and Ramati²⁵, long-time breast cancer survivors displayed significantly lower scores for the physical and psychological domains (WHOQOL-BREF) compared with women not reporting any chronic disease. The physical impairment of the breast cancer survivors was observed in previous studies^{24,28}. Romito et al.³⁷, in a study involving 255 Italian long-term breast cancer survivors, suggested that health-related quality of life (The Medical Outcomes Study Short Form 12), especially the physical aspect, was worse than in healthy subjects even a decade after the cancer experience. This result was particularly true for younger breast cancer survivors.

The psychological aspect of quality of life was also worse, because the depressive symptoms (The Zung Self-rating Depression Scale) were observed in about 30% of the cases and fatigue (The Brief Fatigue Inventory) showed a similar pattern.

Effective treatment for breast cancer can produce a good ten-year survival rate compared with other cancer types. However, the potential psychological dysfunction caused by sexual and physical diagnosis and treatment can have a deleterious effect on the quality of life in women. The treatment options may have similar results in terms of response and survival but can variably affect emotional³⁸ and physical well-being^{21,27,38}. Therefore, physical activity and psychosocial interventions are recommended for practice⁷.

The survivors reported poorer ratings for the social relationships domain compared with the control group. This finding may indicate that friends, relatives or caregivers did not provide targeted assistance to breast cancer survivors in this area. Family and friends should be counseled about the importance of social support for survivors who require special attention even after the initial phase of diagnosis and treatment. As an example, a project of psychosocial intervention provided positive short- and long-term results for patients after breast cancer treatment; improved quality of life and reduced health care costs were observed in patients receiving intervention compared with women with no psychosocial intervention³⁹.

The environmental domain did not differ between the two groups, which may have resulted from similarities in socio-demographic characteristics between the groups, such as age at interview, ethnicity, children, employment status, and individual income per month.

The survivors and women with no cancer history reported a similar impact of fatigue on quality of life. In both groups, higher total and subscale fatigue scores were significantly correlated with poorer quality of life. In accordance with these findings, it appears that the impact of fatigue on quality of life does not differ for survivors and women with no cancer history. These findings are also consistent with research reporting that fatigue severity correlates with poorer quality of life in breast cancer survivors^{7,11,12,16,23,37} and in healthy women²³.

Schmidt et al.¹⁶ investigated different courses of fatigue (Fatigue Assessment Questionnaire) and quality of life (EORTC QLQ-C30) at follow-up (median: 5.8 years) and retrospectively rated fatigue level pre-diagnosis, during different treatment phases, and 1 year post-surgery in 1,928 disease-free breast cancer survivors and comparisons with the general population. Survivors with persisting long-term fatigue had worse scores for all quality of life functions and symptoms

about six years post-diagnosis than other survivors and compared to the general population.

Cancer-related fatigue affects functioning and impacts quality of life. Possible causal factors include physical conditions, affective and cognitive states, pro-inflammatory cytokines, and metabolic factors⁷. In the present study, higher fatigue scores for survivors were most strongly related to the physical domain of quality of life, reinforcing the findings that physical symptoms (such as pain, dyspnea, insomnia, and nausea and vomiting) serve as predictors of fatigue in breast cancer survivors³⁰.

Fatigue should be screened and monitored closely by healthcare professionals, and patients should understand that fatigue can impair health and quality of life. Furthermore, the barriers that may interfere with approach of fatigue (*i.e.* patients believe that the doctors would discuss fatigue if it was a major issue and lack of fatigue documentation and supportive care referrals) reflect the need to develop and implement educational strategies for patients and providers for better communication and treatment of fatigue⁴⁰.

During the continuous treatment of women with breast cancer, clinicians must screen, further assess as indicated, and treat cancer-related fatigue, because it is associated with emotional distress and limits function and willingness to exercise⁷. Moreover, persistent fatigue post-treatment may lead to extensive long-term loss in quality of life, concerning physical, social, cognitive, and financial aspects. Therefore, fatigue management should be obligatory during and after cancer treatment¹⁶.

Although quality of life is a decisive and important outcome measure for cancer patients and treatment⁴¹, targeted interventions to alleviate fatigue may improve the quality of life for both survivors and women without cancer.

Limitations were related to study design (cross-sectional). In addition, no causal relations among the variables and fatigue and quality of life could be established, and these relationships did not change over time. The study was conducted at two medical centers, and the findings cannot be generalized. Despite these limitations, the current study was designed including two standard, multidimensional, internationally validated measures: the R-PFS and the WHOQOL-BREF. Additionally, this study included an age- and gender-matched comparison group composed of women with no history of cancer.

The findings of this study provide directions for assessment, monitoring, and treatment programs to prevent or reduce fatigue in breast cancer patients upon completion of treatment and highlight the importance of assessing the quality of life in this population.

References

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
- Cancer Research UK [Internet]. Breast cancer [cited 2014 Nov 24]. Available from: <http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_KF_BREAST.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014 [citado 2014 Nov 25]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>
- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(4):252-71.
- Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Basic information about cancer survivorship, 2014 [cited 2014 Nov 25]. Available from: <http://www.cdc.gov/cancer/survivorship/basic_info/>
- Wang XS, Zhao F, Fisch MJ, O'Mara AM, Cella D, Mendoza TR, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer*. 2014;120(3):425-32.
- Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*. 2012;118(8 Suppl):2261-9.
- Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist*. 1999;4(1):1-10.
- Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med*. 1998;21(1):1-18.
- Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1689-96.
- Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin RR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):743-53.
- Meeske K, Smith AW, Alfano CM, McGregor BA, McTiernan A, Baumgartner KB, et al. Fatigue in breast cancer survivors two to five years post diagnosis: a HEAL Study report. *Qual Life Res*. 2007;16(6):947-60.
- Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang J, Lee S, et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(6):644-55.
- Alexander S, Minton O, Andrews P, Stone P. Comparison of the characteristics of disease-free breast cancer survivors with or without cancer-related fatigue syndrome. *Eur J Cancer*. 2009;45(3):384-92.
- Lee ES, Lee MK, Kim SH, Ro JS, Kang HS, Kim SW, et al. Health-related quality of life in survivors with breast cancer 1 year after diagnosis compared with general population: a prospective cohort study. *Ann Surg*. 2011;253(1):101-8.
- Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D, Steindorf K. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv*. 2012;6(1):11-9.
- Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002;94(2):528-38.
- Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychom Res*. 1998;45(1):53-65.
- Jacobsen PB, Donovan KA, Small BJ, Jim HS, Munster PN, Andrykowski MA. Fatigue after treatment for early stage breast cancer: a controlled comparison. *Cancer*. 2007;110(8):1851-59.
- Ahn SH, Park BW, Noh DY, Nam SJ, Lee ES, Lee MK, et al. Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population. *Ann Oncol*. 2007;18(1):173-82.
- Robb C, Haley WE, Balducci L, Extermann M, Perkins EA, Small BJ, et al. Impact of breast cancer survivorship on quality of life in older women. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;62(1):84-91.
- Von Ah DM, Russell KM, Carpenter J, Monahan PO, Qianqian Z, Tallman E, et al. Health-related quality of life of African American breast cancer survivors compared with healthy African American women. *Cancer Nurs*. 2012;35(5):337-46.
- Hann DH, Jacobsen P, Martin S, Azzarello L, Greenberg H. Fatigue and quality of life following radiotherapy for breast cancer: a comparative study. *J Clin Psychol Med Settings*. 1998;5(1):19-33.
- Tomich PL, Helgeson VS. Five years later: a cross-sectional comparison of breast cancer survivors with healthy women. *Psychooncology*. 2002;11(2):154-69.
- Amir M, Ramati A. Post-traumatic symptoms, emotional distress and quality of life in long-term survivors of breast cancer: a preliminary research. *J Anxiety Disord*. 2002;16(2):195-206.
- Ganz PA, Rowland JH, Desmond K, Meyerowitz BE, Wyatt GE. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):501-14.
- Trentham-Dietz A, Sprague BL, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ, Fryback DG, et al. Health-related quality of life before and after a breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(2):379-87.
- Helgeson VS, Tomich PL. Surviving cancer: a comparison of 5-year disease free breast cancer survivors with healthy women. *Psychooncology*. 2005;14(4):307-17.
- Harrison SE, Watson EK, Ward AM, Khan NF, Turner D, Adams E, et al. Primary health and supportive care needs of long-term cancer survivors: a questionnaire survey. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2091-8.
- Kluthcovsky AC, Urbanetz AA, Carvalho DS, Maluf EM, Sylvestre GC, Hatschbach SB. Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2012;20(8):1901-9.
- Kluthcovsky AC, Urbanetz AA. [Quality of life in breast cancer survivors compared to healthy women]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(10):453-8. Portuguese.
- Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1998;25(4):677-84.
- Mota DD, Pimenta CA, Piper BF. Fatigue in Brazilian cancer patients, caregivers, and nursing students: a psychometric validation study of the Piper Fatigue Scale-Revised. *Support Care Cancer*. 2009;17(6):645-52.
- Skevington SM, Lofy M, O'Connell KA; WHOQOL Group. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res*. 2004;13(2):299-310.

35. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação de qualidade de vida WHOQOL-BREF. *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178-83.
36. World Health Organization [Internet]. Program on mental health: WHOQOL user manual [cited 2014 Nov 24]. Geneva: WHO; 1998. Available from: <http://www.who.int/mental_health/evidence/who_qol_user_manual_98.pdf>
37. Romito F, Cormio C, Giotto F, Colucci G, Mattioli V. Quality of life, fatigue and depression in Italian long-term breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2012;20(11):2941-8.
38. Fallowfield LJ. Assessment of quality of life in breast cancer. *Acta Oncol*. 1995;34(5):689-94.
39. Simpson JS, Carlson LE, Trew ME. Effect of group therapy for breast cancer on healthcare utilization. *Cancer Pract*. 2001;9(1):19-26.
40. Borneman T, Piper BF, Sun VC, Koczywas M, Uman G, Ferrell B. Implementing the fatigue guidelines at one NCCN member institution: process and outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(10):1092-101.
41. Arndt V, Merx H, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Age specific detriments to quality of life among breast cancer patients one year after diagnosis. *Eur J Cancer*. 2004;40(5):673-80.

Método mecânico de indução do parto em gestantes de alto risco com cesariana anterior

Mechanical method of induction of labor in high-risk pregnant women with previous cesarean section

Artigo Original

Palavras-chave

Trabalho de parto induzido/métodos
Cesárea
Nascimento vaginal após cesárea
Parto

Keywords

Labor, induced/methods
Cesarean section
Vaginal birth after cesarean
Parturition

Resumo

OBJETIVO: Descrever os desfechos materno-fetais com o uso da sonda de Foley para indução do trabalho de parto em gestantes de alto risco com cesariana anterior. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo de intervenção e descritivo, no período de novembro de 2013 a junho de 2014. Foram incluídas 39 gestantes a termo, com feto vivo, apresentação cefálica, peso estimado <4.000 g, cesariana prévia, com indicação de indução do trabalho de parto, escore de Bishop ≤ 6 e índice de líquido amniótico >5 cm. A sonda de Foley nº 16F foi introduzida, por no máximo 24 horas, sendo considerado satisfatória quando a paciente entrou em trabalho de parto nas primeiras 24 horas. **RESULTADOS:** O trabalho de parto foi induzido satisfatoriamente em 79,5% das gestantes. Nove mulheres evoluíram para parto vaginal (23,1%), com uma frequência de 18% de partos vaginais ocorridos dentro de 24 horas. As principais indicações da indução do parto foram as síndromes hipertensivas (75%). As médias dos intervalos entre a colocação da sonda de Foley e o início do trabalho de parto e o parto foram de 8,7 $\pm$ 7,1 e 14,7 $\pm$ 9,8 horas, respectivamente. A eliminação de mecônio foi observada em 2 pacientes e o escore de Apgar <7 no primeiro minuto foi observado em 5 recém-nascidos (12,8%). **CONCLUSÕES:** A sonda de Foley é uma alternativa para indução do trabalho de parto em gestantes com cesariana anterior, apesar da baixa taxa de parto vaginal.

Abstract

PURPOSE: To describe the maternal and fetal outcomes with the use of the Foley catheter for induction of labor in high-risk pregnant women with previous caesarean section. **METHODS:** An interventional and descriptive study was conducted from November 2013 to June 2014. A total of 39 pregnant women at term, with a live fetus, cephalic presentation, estimated fetal weight <4,000 g, with previous caesarean section, medical indications for induction of labor, Bishop score ≤ 6 and amniotic fluid index >5 cm were included. A number 16F Foley catheter was introduced for a maximum of 24 hours, and was considered to be satisfactory when the patient began labor within 24 hours. **RESULTS:** Labor was successfully induced in 79.5% of pregnant women. Nine women achieved vaginal delivery (23.1%), with a frequency of 18% of vaginal births occurring within 24 hours. The main indications for the induction of labor were hypertensive disorders (75%). The mean interval between the placement of the Foley catheter and the beginning of labor and delivery were 8.7 $\pm$ 7.1 and 14.7 $\pm$ 9.8 hours, respectively. Meconium-stained amniotic fluid was observed in two patients; and an Apgar score <7 in the first minute was detected in 5 newborns (12.8%). **CONCLUSIONS:** The Foley catheter is an alternative for the induction of labor in women with previous caesarean section, despite the low vaginal delivery rate.

Correspondência

Alex Sandro Rolland de Souza
Rua dos Coelhos, 300 – Boa Vista
CEP: 50070-550
Recife (PE), Brasil

Recebido

16/08/2014

Aceito com modificações

29/01/2015

DOI: 10.1590/S0100-720320150005120

Centro de Atenção à Mulher do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil.

¹Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP; Departamento Materno Infantil, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE), Brasil.

²Curso Acadêmico de Medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS – Cidade (PE), Brasil.

³Enfermaria de Gestação de Alto Risco, Centro de Atenção à Mulher, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP – Recife (PE), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Durante as duas últimas décadas, os índices de cesarianas se elevaram em muitos países de renda elevada¹. Nos países de baixa renda, as taxas de cesárea variam bastante. No Brasil, no ano de 2011, a proporção de cesarianas chegou a aproximadamente 54%².

Existe uma tendência dos obstetras a realizar uma nova cesariana nas gestantes com cicatriz uterina anterior, apesar de não haver respaldo na literatura^{3,4}. Um estudo observou que a taxa de parto vaginal em mulheres com cesariana anterior e trabalho de parto espontâneo foi de 72,1% e que o risco para não ocorrer o parto vaginal está associado a fatores como índice de massa corpórea (IMC) maior do que 25 kg/m², idade gestacional maior do que a 40ª semana e dilatação cervical menor do que 4 cm na admissão⁵.

Em duas revisões sistemáticas os autores concluíram que a realização de uma cesariana eletiva ou a indução do parto ou o trabalho de parto espontâneo em mulheres com uma cesárea anterior podem estar associados a benefícios (parto vaginal) e malefícios (possibilidade de ruptura uterina). Porém, não há evidência suficiente baseada em ensaios clínicos para se determinar qual é a melhor conduta^{6,7}.

Nesse cenário, o principal risco das mulheres com cesariana prévia é a ruptura uterina, principalmente quando o parto é induzido⁸. Assim, estudos foram realizados para fundamentar decisões clínicas sobre os métodos de indução do parto com menores taxas de complicações⁹. Porém, ainda não existem informações suficientes baseadas em ensaios clínicos para decidir qual método é preferível⁹.

Outra revisão sistemática, de estudos de coorte retrospectiva em mulheres com cesariana anterior, comparou a indução do parto com o parto espontâneo. Foi observado que a indução causa menor taxa de parto vaginal e maiores taxas de ruptura uterina/deiscência de cicatriz uterina e hemorragia pós-parto. Entretanto, destaca-se que dos oito estudos incluídos apenas dois utilizaram a sonda de Foley¹⁰.

A sonda de Foley é usada na indução do trabalho de parto, principalmente nos casos em que há contraindicação para uso das prostaglandinas, como na presença de cesariana anterior^{8,11,12}. Esse método consiste na inserção da sonda ultrapassando o orifício interno do colo uterino, enchimento do balão e tração por fixação da sonda à perna da gestante. O mecanismo de ação ocorre pela ação mecânica e por liberação de prostaglandinas devido à separação do córion da decídua^{12,13}.

Estudos e revisões da literatura sugerem que o uso da sonda de Foley é efetivo para indução do parto, cursando com menor frequência de hiperestimulação, taquissístolia e ruptura uterina quando comparado às prostaglandinas¹¹⁻¹³. Porém, sugere-se um aumento na frequência de infecção materna e fetal¹⁴, devendo ser respeitadas as contraindicações, sobretudo no caso de placenta de inserção baixa^{12,15}.

Um estudo de coorte retrospectiva foi realizado na França com 151 mulheres para avaliar a segurança e eficácia da indução do parto em mulheres com cesárea anterior, que usaram o cateter de Foley para amadurecimento cervical. A taxa de parto vaginal foi de 54% e houve ruptura uterina em 2 pacientes¹⁶. Outro estudo retrospectivo no mesmo país com 135 pacientes relatou que o amadurecimento do colo do útero com sonda de Foley é uma boa opção em pacientes com cicatriz uterina prévia, ocorrendo o desfecho de parto vaginal em 64,1% das mulheres, sem nenhuma complicação materna ou fetal¹⁷.

Dessa forma, esse estudo prospectivo, diferente da maioria dos encontrados na literatura, foi realizado com o intuito de descrever os desfechos materno-fetais com o uso da sonda de Foley para induzir o trabalho de parto de feto vivo a termo em gestantes com cesariana anterior.

Métodos

Foi realizado um estudo de intervenção envolvendo 39 gestantes com cesariana prévia e indicação de indução do trabalho de parto, internadas na enfermaria de gestação de alto risco e no pré-parto do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) no período de novembro de 2013 a junho de 2014.

O IMIP encontra-se situado em Recife (PE), no Nordeste do Brasil. É uma entidade filantrópica (sem fins lucrativos) que atende às comunidades carentes do estado e regiões próximas. É um hospital terciário, credenciado como hospital de ensino pelos Ministérios da Educação e da Saúde e como Centro de Referência Nacional e Estadual na área Materno-Infantil pelo Ministério da Saúde e Sistema Único de Saúde (SUS)-PE, respectivamente. Na Maternidade do IMIP são assistidos anualmente cerca de 6 mil partos, com um elevado percentual de gestações de alto risco (em torno de 50%).

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética de Pesquisa (CEP) em Seres Humanos (nº 1.911 de 10/11/2010) e, somente após a sua aprovação, teve a coleta de dados iniciada. Todas as pacientes foram devidamente informadas sobre os objetivos e a importância da pesquisa e somente foram incluídas após concordarem livremente em participar do estudo e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram gestação a termo (acima da 37ª semana), feto vivo, apresentação cefálica de vértice, peso fetal estimado pela ultrassonografia <4.000 g, índice de líquido amniótico (ILA) >5 cm, índice de Bishop ≤5 e cesárea em gestação anterior. Foram excluídas as gestantes com outras cicatrizes uterinas prévias que não cesariana segmentar, prova de vitalidade fetal alterada, anomalias fetais, restrição de crescimento fetal, gestação múltipla, sangramento genital e placenta de inserção baixa, corioamnionite.

A paciente com indicação de indução de trabalho de parto era identificada por médico plantonista e/ou residente da triagem obstétrica e/ou médico assistente da enfermagem de gestação de alto risco da instituição. A paciente recebeu esclarecimento sobre os objetivos e as possíveis consequências da sua participação.

A idade gestacional foi calculada a partir da data da última menstruação (DUM), desde que conhecida e confiável e confirmada pelo primeiro exame ecográfico. Quando a DUM era desconhecida ou havia discordância com o exame ultrassonográfico, a datação da gestação foi realizada com base na primeira ultrassonografia. Antes da indução do parto com a sonda de Foley, todas as gestantes foram submetidas a uma ultrassonografia obstétrica, registrando-se a estimativa do peso do feto, valor do ILA, estática fetal, além da avaliação da vitalidade fetal. Também era realizada avaliação digital do colo uterino, para avaliar a dilatação, esvaecimento, posição, consistência e altura da apresentação, atribuindo a cada um valores zero a três pontos, para obtenção do índice de Bishop¹⁸.

As gestantes foram acompanhadas no centro obstétrico, onde foi colocada a sonda de Foley por médico capacitado. O colo uterino foi visualizado utilizando um espéculo vaginal e a sonda de Foley nº 16F (Solidor, China) foi introduzida dentro do colo uterino ultrapassando o orifício cervical interno e insuflado o balão com 30 mL de água destilada, além de fixação na face lateral da coxa, aplicando uma tração para baixo^{18,19}. A sonda era mantida tracionada por 24 horas ou até sua expulsão, mesmo que o trabalho de parto tivesse iniciado. Caso o parto não fosse deflagrado nesse período, a sonda era retirada e a cesariana indicada por falha de indução.

A paciente ficou internada no pré-parto com livre deambulação e dieta livre, sendo monitorada a dinâmica uterina e a frequência cardíaca fetal a cada 2 horas, enquanto não desencadeava o trabalho de parto, e a cada 15 minutos, a partir do momento que o trabalho de parto foi deflagrado. Todo o trabalho de parto foi acompanhado e conduzido de acordo com a rotina do serviço, pelos médicos plantonistas.

Como características da amostra foram analisadas as seguintes variáveis maternas: idade materna (em anos), idade gestacional (em semanas), número de gestações, paridade, as indicações da indução do parto, o escore de Bishop modificado e o peso fetal estimado pela ultrassonografia. Os desfechos do estudo foram a frequência da indução do parto satisfatória, do parto vaginal e do parto vaginal dentro de 24 horas. A indução do parto foi considerada satisfatória quando a paciente entrou em trabalho de parto nas primeiras 24 horas de indução independente da via de parto ocorrida.

Outras variáveis avaliadas foram: ocorrência de síndrome de hiperestimulação uterina; de cesariana (intraparto e sem trabalho de parto) e suas indicações; a morbidade neonatal grave (convulsões e asfixia neonatal) ou morte perinatal;

morbidade materna grave (ruptura uterina, septicemia e admissão na unidade de terapia intensiva – UTI) ou morte materna; modificações da cérvix uterina com 12 e 24 horas; necessidade de ocitocina; tempo transcorrido entre a colocação da sonda e o início do trabalho de parto e o parto; falha de indução; taquissistolia; hipertonia/hipersistolia; ruptura uterina; corioamnionite; necessidade de analgesia peridural; parto vaginal instrumental; e morte materna.

Após o parto, foram avaliadas ainda as complicações neonatais, como mecônio no líquido amniótico, escores de Apgar <7 no primeiro e quinto minutos, admissão em UTI neonatal, encefalopatia neonatal e morte perinatal.

As alterações da contratilidade uterina foram classificadas como taquissistolia (presença de 6 ou mais contrações por dois períodos consecutivos de 10 minutos), hipertonia/hipersistolia (contração uterina com duração de 2 minutos ou mais) e a síndrome de hiperestimulação uterina com a presença de alteração da contratilidade uterina (taquissistolia ou hipertonia/hipersistolia) associada à frequência cardíaca fetal (FCF) não tranquilizadora¹⁸.

A FCF não tranquilizadora foi definida como uma persistência dos batimentos cardíacos <110 batimentos por minuto (bpm) ou acima de 160 bpm ou ainda na presença de desacelerações intraparto por meio da auscultação fetal intermitente¹⁸. Foi considerada falha de indução a ausência de contrações uterinas eficazes após 24 horas da colocação da sonda de Foley e a distócia de progressão, quando não ocorreu adequada evolução da dilatação cervical, com o trabalho de parto deflagrado, porém ultrapassando a linha de ação do partograma.

Depois da sonda de Foley expulsa devido à dilatação cervical, havendo necessidade, a ocitocina foi iniciada com uma infusão de 2 mIU/min dobrando esse fluxo a cada 30 min com infusão máxima de 32 mIU/min^{18,19}.

O trabalho de parto foi definido quando a paciente se encontrava com um mínimo de 3 contrações uterinas em 10 minutos, de no mínimo 40 segundos de duração, as quais levassem a modificações da cérvix uterina.

Os dados foram digitados no banco de dados criado no programa Epi Info™ versão 7.1 para Windows (Atlanta, GA, EUA). Para as variáveis categóricas foram obtidas tabelas de distribuição de frequência, enquanto para as variáveis numéricas foram calculadas medidas de tendência central e de dispersão.

Resultados

Foram incluídas 39 gestantes. A média da idade materna foi de 29 anos e as medianas dos números de gestações, paridade e do índice de Bishop foram de 2, 1 e 1, respectivamente. As médias de idade gestacional e do peso fetal estimado pela ultrassonografia foram de 38,3 semanas e 3.197 g, respectivamente (Tabela 1).

As principais indicações da indução do parto foram síndromes hipertensivas (75%; n=30), seguida de diabetes (20%, n=8), ruptura prematura das membranas (5%; n=2), gestação prolongada (2,5%; n=1) e líquido amniótico diminuído (2,5%; n=1).

A média do intervalo de tempo entre a colocação da sonda e o início do trabalho de parto foi de 8,7 horas, variando de 1 a 28 horas (n=31; desses apenas 1 mulher foi do grupo de cesariana); entre a colocação da sonda e o parto foi de 14,7 horas, variando de 4 a 36 horas; e a duração do trabalho de parto foi de 7,2 horas (n=9; todas do grupo de parto vaginal). Houve modificação do colo uterino dentro de 12 horas em 71,8% das pacientes e com 24 horas em 79,5%. O uso de ocitocina foi necessário em 84,6% das gestantes. A indução foi considerada satisfatória em 79,5% das mulheres, porém 9 evoluíram para parto vaginal e 30 para cesariana, com uma frequência de 17,9% de partos vaginais ocorridos dentro de 24 horas. Quatro mulheres mantiveram picos hipertensivos após o parto e foram admitidas na UTI obstétrica para controle pressórico, configurando a morbidade materna grave (Tabela 2).

Tabela 1. Características das gestantes com cesariana anterior submetidas à indução do parto com sonda de Foley

Característica (n=39)	Valores	Varição
Idade materna, anos (média±DP)	29±7,1	17–42
Gestações anteriores (mediana; IIQ)	2; 2–3	2–7
Paridade (mediana; IIQ)	1; 1–1	1–4
Idade gestacional, semanas (média±DP)	38,3±1,2	37–41,6
Índice de Bishop (mediana; IIQ)	1; 0–3	0–5
Peso fetal estimado pela USG em gramas (média±DP)	3.197±501	1.900–3.908

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; USG: ultrassonografia.

Tabela 2. Desfechos maternos das gestantes com cesariana anterior submetida à indução do parto com sonda de Foley

Desfechos (n=39)	Valores
Intervalo da colocação da sonda e início do TP (variação) (n=31)	1–28 horas
Intervalo da colocação da sonda e início do TP (média±DP) (n=31)	8,7±7,1 horas
Intervalo da colocação da sonda e o parto (variação) (n=9)	4–36 horas
Intervalo da colocação da sonda e o parto (média±DP) (n=9)	14,7±9,8 horas
Modificações da cérvice uterina com 12 horas, n (%)	28 (71,8)
Modificações da cérvice uterina com 24 horas, n (%)	31 (79,5)
Necessidade de ocitocina, n (%)	33 (84,6)
Indução do parto satisfatória, n (%)	31 (79,5)
Parto vaginal, n (%)	9 (23,1)
Parto vaginal dentro de 24 horas, n (%)	7 (17,9)
Cesariana, n (%)	30 (76,9)
Cesariana intraparto, n (%)	22 (56,4)
Cesariana sem trabalho de parto, n (%)	8 (20,5)
Necessidade de internamento da UTI obstétrica, n (%)	4 (10,3)

TP: Trabalho de parto; DP: desvio padrão; UTI: unidade de terapia intensiva

Nenhuma gestante apresentou síndrome de hiperestimulação uterina, hipertonia/hipersístolia, taquissístolia, ruptura uterina, corioamnionite, uso de analgesia peridural, parto instrumental ou morte materna.

As indicações de cesariana foram Bishop desfavorável (n=12), distócia de progressão (n=7), picos pressóricos (n=6), frequência cardíaca fetal não tranquilizadora (n=3), desproporção cefalopélvica (n=2) e falha de indução, suspeita de descolamento prematuro da placenta (DPP), distensão segmentar e macrosomia (todos com 1 caso cada).

A análise dos desfechos neonatais mostrou que 5 recém-nascidos (12,8%) obtiveram escores de Apgar <7 no primeiro minuto. Dos cinco, dois precisaram de medidas de reanimação na sala de parto, excluindo o diagnóstico de anóxia no período neonatal imediato. A eliminação de mecônio aconteceu em 2 casos (5,1%). Nenhum recém-nascido foi internado em UTI neonatal, nem apresentou encefalopatia, infecção ou morte perinatal.

Discussão

O uso da sonda de Foley na indução de parto vem sendo estudado, pois se torna uma boa opção quando a paciente apresenta alguma contraindicação ao uso de métodos farmacológicos, como uma cicatriz uterina prévia^{10-12,16,17}. A ideia desta pesquisa partiu da necessidade de descrever na nossa população a efetividade e segurança da utilização da sonda na indução do parto e comparar os desfechos com a literatura. No presente estudo foi observada uma taxa de indução satisfatória em aproximadamente 80% das mulheres. Entretanto, a taxa de parto vaginal foi de 23,1%, sendo que 17,9% das mulheres pariram dentro das primeiras 24 horas e a taxa de cesariana foi de 77%. Destaca-se que tivemos uma taxa de indução satisfatória adequada, apesar da baixa frequência de parto vaginal, o que pode ter ocorrido devido às características de nossa amostra — gestações de alto risco.

A taxa de parto vaginal foi menor do que a encontrada em outros estudos que utilizaram a sonda de Foley em mulheres com cesariana prévia, o qual variou entre 43,7 e 64,1%^{16,17,20,21}. A alta incidência de cesáreas pode ter ocorrido em razão da nossa pequena amostra, bem como pela tendência de alguns plantonistas em realizar uma nova cesariana nas mulheres com cesariana prévia e também porque nossa principal indicação de indução do trabalho de parto foram as síndromes hipertensivas, que cursaram com seis pacientes submetidas à cesariana por picos hipertensivos.

O que chama a atenção em relação à tendência a essa prática é a elevada quantidade de cesarianas indicadas por Bishop desfavorável e distócia de progressão, situações essas que necessitam de uma fase ativa do trabalho de parto mais prolongado para um diagnóstico mais preciso.

Além disso, é importante ressaltar que em oito pacientes o trabalho de parto nem sequer foi deflagrado. Essa necessidade resolutive dos plantonistas corrobora um estudo que sugere que a presença da sonda de Foley é um fator de risco isolado para uma nova cesariana²⁰.

Outras publicações observaram que pacientes com cesárea anterior que desencadearam o trabalho de parto espontâneo tiveram menores taxas de cesarianas, quando comparadas com mulheres que iniciaram a indução com sonda de Foley^{10,20,22}. Destacamos que todas as nossas gestantes tiveram o trabalho de parto induzido com sonda de Foley, diferente dos estudos mencionados, que compararam a indução com o parto espontâneo.

Outro fator que pode estar envolvido na pequena taxa de parto vaginal observada neste estudo é a ausência de pelo menos um parto vaginal prévio, além da cesárea anterior, na maioria das pacientes envolvidas^{4,20}. Esse dado pode ser identificado pelas características maternas do presente estudo, pois a mediana de gestações anteriores das pacientes foi de dois, e a da paridade foi de um.

Ainda sobre efetividade, apesar da reduzida frequência de parto vaginal dentro de 24 horas, consideramos que a sonda de Foley para indução do trabalho de parto foi efetiva devido a aproximadamente 80% das induções do trabalho de parto terem ocorrido de forma satisfatória. Outros estudos, avaliando o misoprostol, encontraram uma proporção de indução do parto satisfatória oscilando entre 90 e 96%^{23,24}. Talvez a nossa proporção de indução satisfatória não foi tão efetiva quanto esses estudos^{23,24} devido a diferentes métodos de indução utilizados por eles.

Apenas uma paciente apresentou o diagnóstico de falha de indução. Abaixo da porcentagem encontrada em outro estudo, que foi de 12%¹⁷. Ressaltamos a dificuldade em definir falha de indução, pois até o momento ainda não se tem um consenso na literatura, dificultando o confronto com outros estudos. Optou-se, então, por usar a definição de ausência de contrações eficazes após 24 horas da introdução da sonda de Foley.

Observou-se ainda no presente estudo que a média do intervalo entre a colocação da sonda e o parto foi inferior a outros descritos na literatura^{25,26}. Enquanto no nosso estudo foi encontrado um intervalo médio de 14,7 horas até o parto, outros autores observaram um intervalo médio que variou de 16,5 a 29,6 horas²⁵⁻²⁷. Da mesma forma, a duração do trabalho de parto no presente estudo foi de 7,2 horas, menor do que a média encontrada em outro estudo, que foi de 14,2 horas com a sonda e de 12 horas na indução com misoprostol²⁸. Provavelmente, esse tempo médio inferior foi devido à realização de cesarianas, como explicado anteriormente, pela necessidade resolutive dos médicos plantonistas.

Observamos que a principal indicação de indução foi por síndromes hipertensivas gestacionais (75%). Divergente da literatura, na qual predomina gestação

avanzada como principal indicação^{18,19}. É importante citar que a instituição onde a pesquisa foi realizada é um centro de gestação de alto risco, favorecendo a presença de pacientes que se enquadram nesse perfil.

Quanto à segurança, estudos sugerem que o uso da sonda de Foley para indução do trabalho de parto pode aumentar de forma geral o risco de corioamnionite¹⁴. Porém, no presente estudo não foi observado nenhum caso, mesmo nas pacientes incluídas com ruptura prematura das membranas. Destaca-se o pequeno número da amostra e que nossa avaliação foi possível apenas para detecção da corioamnionite clínica.

Especificamente nas pacientes com cesariana prévia existe ainda um risco teórico de ruptura uterina, devido à presença da cicatriz uterina^{18,19}. Porém, autores demonstraram que pacientes com cesárea prévia, quando submetidas a uma segunda cirurgia, apresentam maior morbimortalidade materno/fetal (hemorragia, ruptura uterina, asfixia e morte perinatal) em comparação àquelas que evoluíram para parto vaginal²⁹. Outro estudo também observou que a sonda de Foley se mostrou superior, pelo menor risco de ruptura, que acontece em aproximadamente 1% dos casos⁸. No nosso estudo também foi observado nenhum caso de morbidade por hemorragia ou ruptura uterina, porém, destacamos o pequeno número amostral.

Nas pacientes com cesariana prévia, autores sugerem que os métodos de indução não aumentam outros desfechos desfavoráveis maternos e nem fetais³⁰. Em relação às alterações da contratilidade uterina, a sonda de Foley apresentou índices mais baixos de taquissístolia, hipertonia e/ou síndrome de hiperestimulação uterina em comparação às prostaglandinas, segundo revisão sistemática disponibilizada na biblioteca Cochrane¹³. Em nosso estudo não observamos nenhuma das alterações citadas nas pacientes avaliadas.

Quanto às repercussões perinatais, observa-se que não houve nenhuma admissão em UTI neonatal, apesar de dois recém-nascidos apresentarem casos de asfixia neonatal, que foram revertidos com ventilação por pressão positiva, sem ocorrência de morte fetal ou neonatal. É importante ressaltar a nossa pequena amostra.

Como limitações do presente estudo, destacamos que não houve um grupo controle, o tamanho amostral foi pequeno, não houve randomização e o estudo foi descritivo. Assim, sugerimos que novos estudos sejam realizados com um tamanho amostral maior e a presença de um grupo controle, comparando diferentes métodos de indução e em grupos específicos de pacientes, como por exemplo, gestantes com ruptura prematura das membranas e cesariana anterior.

Assim, concluímos que a sonda de Foley é uma alternativa para indução do trabalho de parto em gestantes com cesariana anterior, porém novos estudos devem ser realizados para que essa hipótese seja confirmada.

Referências

- MacDorman MF, Menacker F, Declercq E. Cesarean birth in the United States: epidemiology, trends, and outcomes. *Clin Perinatol*. 2008;35(2):293-307.
- Brasil. Ministério da Saúde. Rede Interagencial de Informações para a Saúde [Internet]. Indicadores de cobertura: proporção de partos cesáreos. 2012 [citado 2014 Mar 10]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/f08.def>>
- Eden KB, McDonagh M, Denman MA, Marshall N, Emeis C, Fu R, et al. New insights on vaginal birth after cesarean: can it be predicted? *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):967-81.
- Guise JM, Denman MA, Emeis C, Marshall N, Walker M, Fu R, et al. Vaginal birth after cesarean: new insights on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2010;115(6):1267-78.
- Siddiqui SA. Obstetric factors for unsuccessful trial of labor in second-order birth following previous cesarean. *Ann Saudi Med*. 2013;33(4):356-62.
- Dodd JM, Crowther CA, Grivell RM, Deussen AR. Elective repeat caesarean section versus induction of labour for women with a previous caesarean birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD004906.
- Dodd JM, Crowther CA, Huertas E, Guise JM, Horey D. Planned elective repeat caesarean section versus planned vaginal birth for women with a previous caesarean birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD004224.
- Bujold E, Blackwell SC, Gauthier RJ. Cervical ripening with transcervical foley catheter and the risk of uterine rupture. *Obstet Gynecol*. 2004;103(1):18-23.
- Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD009792.
- Rossi AC, Prefumo F. Pregnancy outcomes of induced labor in women with previous cesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(2):273-80.
- Souza AS, Costa AA, Coutinho I, Noronha Neto C, Amorim MM. [Critical analysis of non-pharmacological methods for induction of labor]. *Femina*. 2010;38(4):195-201. Portuguese.
- Surita FG, Cecatti JG, Kruppa F, Tedesco RP, Parpinelli MA. Cervical ripening methods for labor induction. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2004;4(2):125-33.
- Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BW, Irion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD001233.
- Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):177-87.
- ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: induction of labor. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):386-97.
- Sarreau M, Leufflen L, Monceau E, Tariel D, Villemonteix P, Morel O, et al. [Balloon catheter for cervical ripening on scarred uterus with unfavorable cervix: multicenter retrospective study of 151 patients]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43(1):46-55. French.
- Rossard L, Arlicot C, Blasco H, Potin J, Denis C, Mercier D, et al. [Cervical ripening with balloon catheter for scarred uterus: a three-year retrospective study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(5):480-7. French.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; RCOG Clinical Effectiveness Support Unit. Induction of labour. Evidence-based clinical guideline No. 9. London: RCOG Press; 2001.
- World Health Organization. WHO recommendations for induction of labour. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Sananès N, Rodriguez M, Stora C, Pinton A, Fritz G, Gaudineau A, et al. Efficacy and safety of labour induction in patients with a single previous caesarean section: a proposal for a clinical protocol. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(4):669-76.
- Jozwiak M, van de Lest HA, Burger NB, Dijksterhuis MG, De Leeuw JW. Cervical ripening with Foley catheter for induction of labor after cesarean section: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(3):296-301.
- Al-Shaikh G, Al-Mandeel H. The outcomes of trial of labour after cesarean section following induction of labour compared to spontaneous labour. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(6):1099-103.
- Gattás DS, Souza AS, Souza CG, Florentino AV, Nóbrega BV, Fook VP, et al. [Low dose of sublingual misoprostol (12.5 µg) for labor induction]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(4):164-9. Portuguese.
- Souza AS, Scavuzzi A, Rodrigues DC, Oliveira RD, Feitosa FE, Amorim MM. [Titrated oral solution of misoprostol for labour induction: a pilot study]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(5):208-13. Portuguese.
- Jozwiak M, Oude Rengerink K, Benthem M, van Beek E, Dijksterhuis MG, de Graaf IM, et al. Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2095-103.
- Karjane NW, Brock EL, Walsh SW. Induction of labor using a foley balloon, with and without extra-amniotic saline infusion. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):234-9.
- Oliveira MV, Oberst PV, Leite GK, Aguiari A, Kenj G, Leme VD, et al. [Cervical Foley catheter versus vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labor: a randomized clinical trial]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(7):346-51. Portuguese.
- Tuuli MG, Keegan MB, Odibo AO, Roehl K, Macones GA, Cahill AG. Progress of labor in women induced with misoprostol versus the Foley catheter. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(3):237.e1-7.
- Oliveira TA, Aquino MM, Mariani Neto C. Indução do parto em pacientes com cesárea anterior. *Femina*. 2009;37(8):427-32.
- Ashwal E, Hirsch L, Melamed N, Ben-Zion M, Brezovsky A, Wiznitzer A, et al. Pregnancy outcome after induction of labor in women with previous cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014:1-6. [Epub ahead of print]

Fetal heart rate responses during maternal resistance exercise: a pilot study

Respostas da frequência cardíaca fetal durante exercício de força materno: um estudo piloto

Original Article

Keywords

Pregnancy
Fetus
Heart rate, fetal/physiology
Exercise/physiology

Palavras-chave

Gestação
Feto
Frequência cardíaca fetal/fisiologia
Exercício/fisiologia

Abstract

PURPOSE: To determine fetal heart rate (FHR) responses to maternal resistance exercise for the upper and lower body at two different volumes, and after 25 minutes post-exercise. **METHODS:** Ten pregnant women (22–24 weeks gestation, 25.2±4.4 years of age, 69.8±9.5 kg, 161.6±5.2 cm tall) performed, at 22–24, 28–32 and 34–36 weeks, the following experimental sessions: Session 1 was a familiarization with the equipment and the determination of one estimated maximum repetition. For sessions 2, 3, 4 and 5, FHR was determined during the execution of resistance exercise on bilateral leg extension and pec-deck fly machines, with 1 and 3 sets of 15 repetitions; 50% of the weight load and an estimated repetition maximum. FHR was assessed with a portable digital cardiotocograph. Results were analyzed using Student's *t* test, ANOVA with repeated measures and Bonferroni ($\alpha=0.05$; SPSS 17.0). **RESULTS:** FHR showed no significant differences between the exercises at 22–24 weeks (bilateral leg extension=143.8±9.4 bpm, pec-deck fly=140.2±10.2 bpm, $p=0.34$), 28–30 weeks (bilateral leg extension=138.4±12.2 bpm, pec-deck fly=137.6±14.0 bpm, $p=0.75$) and 34–36 weeks (bilateral leg extension=135.7±5.8 bpm, pec-deck fly=139.7±13.3 bpm, $p=0.38$), between the volumes (bilateral leg extension at 22–24 weeks: $p=0.36$, at 28–30 weeks: $p=0.19$ and at 34–36 weeks: $p=0.87$; pec-deck fly at 22–24 weeks: $p=0.43$, at 28–30 weeks: $p=0.61$ and at 34–36 weeks: $p=0.49$) and after 25 minutes post-exercise. **CONCLUSION:** Results of this pilot study would suggest that maternal resistance exercise is safe for the fetus.

Resumo

OBJETIVO: O objetivo do presente estudo foi determinar a frequência cardíaca fetal (FCF) enquanto gestantes realizavam exercícios de força para os membros superiores e inferiores, com dois volumes diferentes, e 25 minutos pós-exercício. **MÉTODOS:** Dez gestantes (22–24 semanas, 25,2±4,4 anos, 69,8±9,5 kg, 161,6±5,2 cm) realizaram as seguintes sessões experimentais com 22–24, 28–32 e 34–36 semanas de gestação: A Sessão 1 foi a familiarização com os equipamentos e determinação de uma repetição máxima estimada. Para as Sessões 2, 3, 4 e 5, foi determinada a FCF durante a execução do exercício de força nos equipamentos extensão de joelhos bilateral e voador, com 1 e 3 séries de 15 repetições e carga de 50% de uma repetição máxima estimada. A FCF foi avaliada com um cardiotocógrafo digital portátil. Os resultados foram analisados com teste *t* de Student, ANOVA com medidas repetidas e Bonferroni ($\alpha=0,05$; SPSS 17.0). **RESULTADOS:** A FCF não demonstrou diferença significativa entre os exercícios com 22–24 semanas (extensão de joelhos bilateral=143,8±9,4 bpm, voador=140,2±10,2 bpm, $p=0,34$), 28–30 semanas (extensão de joelhos bilateral=138,4±12,2 bpm, voador=137,6±14,0 bpm, $p=0,75$) e 34–36 semanas (extensão de joelhos bilateral=135,7±5,8 bpm, voador=139,7±13,3 bpm, $p=0,38$), entre os volumes (extensão de joelhos bilateral com 22–24 semanas: $p=0,36$, 28–30 semanas: $p=0,19$ e 34–36 semanas: $p=0,87$; voador com 22–24 semanas: $p=0,43$, 28–30 semanas: $p=0,61$ e 34–36 semanas: $p=0,49$) e 25 minutos pós-exercícios. **CONCLUSÃO:** Os resultados deste estudo piloto podem sugerir que o exercício de força materno é seguro para o feto.

Correspondence

Roberta Bgeinski
Rua Felizardo, 750, room 208 – Jardim Botânico
Zip code: 90690-200
Porto Alegre (RS), Brazil

Received

08/26/2014

Accepted with modifications

01/07/2015

DOI: 10.1590/S0100-720320150005132

Laboratory of Exercise Studies of School of Physical Education of Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brazil.

¹Graduate Program in Medicine, Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brazil.

²School of Physical Education, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brazil.

Conflict of interests: none.

Introduction

Regular participation of pregnant women in a physical exercise program is encouraged, as it can control weight gain without compromising fetal development and can facilitate postpartum recovery¹. Several types of exercise have been recommended for pregnant women²⁻⁸. However, there is insufficient data to counsel pregnant women on resistance exercise, particularly those women who wish to continue training during pregnancy, and also insufficient data regarding the corresponding fetal response⁹.

The analysis of fetal heart rate (FHR) during maternal exercise provides the assessment of fetal well-being as a safe and non-invasive method. There is little information regarding resistance exercise and FHR, because of methodological difficulty in analyzing this variable during maternal exercise, and potential measuring artifact. Therefore, reports of fetal well-being during maternal exercise are scarce.

Maternal aerobic exercise may lead to fetal bradycardia and tachycardia due to blood redistribution, the circulation of catecholamines and increased maternal body temperature^{1,10,11}. However, there is a lack in the literature about the fetal responses during maternal resistance exercise. Nevertheless, pregnant women were tested while performing three different resistance exercises and fetal well-being was not compromised¹².

Results of the present pilot study may provide professionals with new information that will inform a safer training prescription for pregnant women. It was hypothesized that maternal resistance exercise would not affect FHR when performed in different gestational trimesters. In this context, the aim of the present study was to determine FHR responses while pregnant women perform resistance exercise for the upper and lower body at two different volumes, at three gestational ages.

Methods

The experimental design was previously approved by the Ethics Committee of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2008185) and by the Ethics Committee of the Municipal Health Department of Porto Alegre (log 449; process 001.000397.10.5). All participants were informed about the study purpose and protocol and signed a written informed consent.

Participants

Ten pregnant women from Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, volunteered. The inclusion criteria included: age over 18 years, gestational age between 22nd and 24th weeks, confirmed by ultrasound, not practicing regular exercise in the last three months, without orthopedic limitations or medical constraints (consented by a physician)¹³,

and not taking any medication that could alter heart rate. Each pregnant woman performed the exercises at 22–24, 28–32 and 34–36 weeks gestational age.

Body height and weight were measured using a stadiometer and a scale at 0.5 cm and 100 g, respectively (Filizola, São Paulo, SP, Brazil). Uterine height was measured with an anthropometric tape at 0.1 mm (Gulick model, Mabbis, Curitiba, PR, Brazil) by fixing the tape from the middle of the upper margin of the pubic symphysis to the height of the fundus of the uterus.

Experimental procedure

Each pregnant woman performed one estimated repetition maximum test (1-RM) randomized for lower and upper limbs, using a bilateral leg extension and a pec-deck fly exercise machines, respectively (Taurus, Porto Alegre, RS, Brazil). The exercise protocol has been published previously¹⁴. The muscles mainly activated during the exercise in the bilateral leg extension are the quadriceps femoris, and during the exercise in the pec-deck fly, the pectoralis major and anterior deltoid muscles are activated. Women were seated with their back supported for both exercises, and when performing the pec-deck fly exercise, they also had a foot hold support.

The women were familiarized with the procedures, followed by a specific warm-up (10 repetitions with a low load) and by a 1-RM test. The 1-RM test was estimated from the highest possible number of repetitions in the resistance exercise, up to a maximum of ten. The maximum load for each woman was determined with no more than five attempts, with a five minute recovery between each attempt and 40-minute recovery between exercises to avoid the influence of fatigue in the 1-RM values. Performance time for each contraction (concentric and eccentric) was two seconds, controlled by an electronic metronome (Korg, New York, USA). Apnea was avoided. After this procedure, the load was scaled using the coefficients proposed by Lombardi¹⁵, to estimate the corresponding 1-RM value. From the values of 1-RM for each exercise, a value corresponding to 50% of this load was calculated¹⁶ and this value was used to perform 15 repetitions of the following stage.

The tests consisted of performing two resistance exercises preceded by a rest period, followed by 25 minutes of recovery. Such exercise protocols were selected respecting the guidelines and recommendations published in relation to resistance training in pregnancy^{1,13,17,18}. The exercises chosen were pec-deck fly for the upper body and bilateral leg extension for the lower body, since it represents major muscle mass.

Each participant visited the laboratory 12 times in total. For each of the three gestational ages proposed (22–24, 28–32 and 34–36 weeks), the women visited the laboratory four times on four different days, with

a minimum interval of 48 hours between each visit, to complete four randomized resistance exercise protocols: 1 set of 15 repetitions of the pec-deck fly, 1 set of 15 repetitions of bilateral leg extension, 3 sets of 15 repetitions of the pec-deck fly, 3 sets of 15 repetitions of bilateral leg extension. A passive interval of two minutes between sets was allowed and a relative load of 50% of 1-RM was used.

Prior to exercise, participants were positioned in a semi-recumbent position (45°) with legs extended on a gurney for 25 minutes and FHR at rest was recorded every minute. The FHR evaluation was performed with a portable digital cardiocograph (model MD 700D; MICROEM, Ribeirão Preto, Brazil) and the maternal heart rate was monitored (model T61™; POLAR, Kempele, Finland) for certification that the beats recorded in the cardiocograph were fetal. The resistance exercise was performed and FHR was recorded on the 7th and 15th repetitions of each set and maternal heart rate was recorded every ten seconds until the fifteenth repetition. The post-exercise recovery lasted 25 minutes, with the woman positioned as in the pre-exercise rest described above. FHR and maternal heart rate were recorded once each minute during recovery and an average of every five minutes was reported.

Statistical analysis

Normal distribution was verified with Shapiro-Wilk's test. Results were reported as mean±SD. Sample characterization between the three gestational ages, FHR at rest, post-exercise and between the three sets were compared via repeated measures analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni ($\alpha=0.05$). Paired *t* test was used to compare FHR between the two exercises at 1 set of 15 repetitions at each gestational age ($\alpha=0.05$). Statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences software (version 17.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

Results

The maternal characteristics are shown in Table 1. Birth weight was 3192.00±403.65 g, birth length was 48.80±2.05 cm, 1-minute APGAR score was 8.40±1.52 (median 9, range 610), and 5-minutes APGAR score was 9.40±0.55 (median 9, range 910).

FHR was measured 25 minutes prior to exercise with no significant difference at rest during 22–24 weeks (n=7); Session 1: 144.3±11.0 bpm; Session 2: 145.9±8.1 bpm; Session 3: 144.3±10.4 bpm; Session 4: 144.0±9.1 bpm p=0.80), 28–30 weeks (n=5); Session 1: 141.9±10.0 bpm; Session 2: 142.8±11.8 bpm; Session 3: 138.0±14.7 bpm; Session 4: 142.8±13.3 bpm; p=0.44) finally at 34–36 weeks gestation (n=4); Session 1: 140.2±10.2 bpm; Session 2: 138.4±13.1 bpm; Session 3: 140.2±10.8 bpm; Session 4: 135.8±9.1 bpm, p=0.53).

FHR was compared while performing the bilateral leg extension and pec-deck fly exercise in 1 set of 15 repetitions and 3 sets of 15 repetitions. No significant differences were found between the exercises at 22–24 weeks (n=5; Bilateral leg extension=143.8±9.4 bpm; Pec-deck fly=140.2±10.2 bpm, p=0.3) at 28–30 weeks (n=5; Bilateral leg extension=138.4±12.2 bpm; Pec-deck fly=137.6±14.0 bpm, p=0.75) at 34–36 weeks (n=4; Bilateral leg extension=135.7±5.8 bpm; Pec-deck fly=139.7±13.3 bpm, p=0.38) respecting the volume (1 or 3 sets of 15 repetitions) performed during bilateral leg extension at 22–24 weeks (n=8, p=0.3); at 28–30 weeks (n=6, p=0.1) and at 34–36 weeks (n=4, p=0.8) about pec-deck fly exercise at 22–24 weeks (n=9, p=0.4); at 28–30 weeks (n=6, p=0.6) and 34–36 weeks (n=3, p=0.4) (Figure 1).

The post-exercise analysis showed no significant difference between resting 0–5, 10–15, 20–25 minutes after performing 1 set of 15 repetitions (Table 2) and 3 sets of 15 repetitions (Table 3) for both bilateral leg extension and pec-deck fly exercises.

Table 1. Maternal characteristics

Variables	22–24 weeks (n=10)	28–32 weeks (n=6)	34–36 weeks (n=5)	F	Sig.
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD		
Age (years)	25.2±4.4				
Height (cm)	161.6±5.2				
Pre-pregnancy body mass (kg)	61.5±7.3				
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	23.5±2.5				
Current body mass (kg)	69.8±9.5*	74.0±10.1†	78.2±10.4	56.34	0.00
Current BMI (kg/m ²)	25.8±2.5*	27.0±3.3	28.0±3.8	8.62	0.01
Uterine height (cm)	22.9±2.8*	29.2±2.3†	33.0±1.6	94.58	0.00
1-RM Bilateral leg extension (kg)	24.3±10.2	21.1±6.0	21.8±6.7	1.06	0.36
1-RM Pec-deck fly (kg)	10.7±4.1	10.3±2.4	10.0±2.3	0.57	0.58
Mean maternal HR for 1 set of 15 repetitions - bilateral leg extension (bpm)	109.1±10.7	101.0±24.7	113.0±6.6	1.27	0.33
Mean maternal HR for 3 sets of 15 repetitions - bilateral leg extension (bpm)	114.8±17.0	106.8±14.0	109.6±8.9	1.05	0.39
Mean maternal HR for 1 set of 15 repetitions - pec-deck fly (bpm)	101.2±6.6	98.9±17.6	98.7±11.9	0.05	0.95
Mean maternal HR for 3 sets of 15 repetitions - pec-deck fly (bpm)	109.1±7.8	111.1±8.5	103.8±16.0	1.06	0.40

SD: standard deviation; BMI: body mass index; 1-RM: one estimated maximum repetition; HR: heart rate; *significantly different from 2832 weeks and 3436 weeks, p≤0.05;

†significantly different from 3436 weeks, p≤0.05

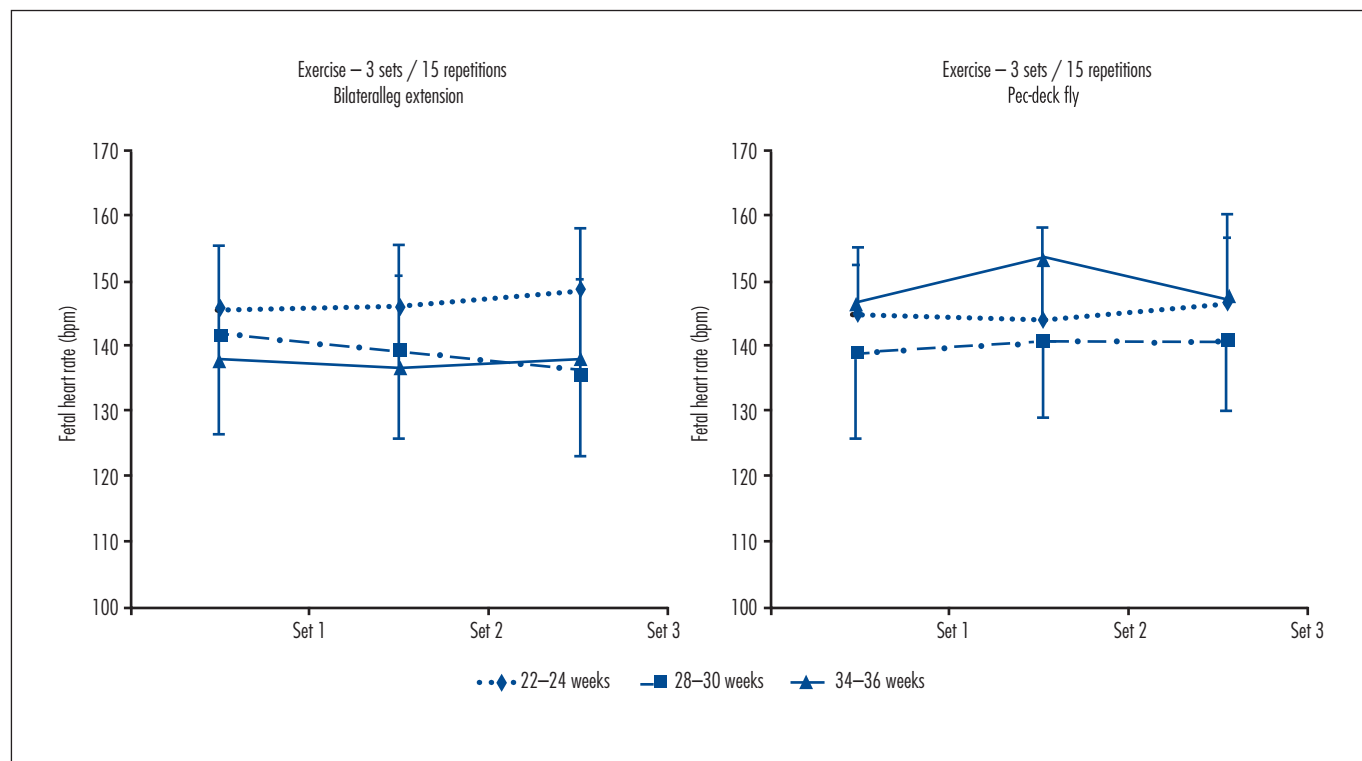


Figure 1. Comparison of fetal heart rate (bpm) at set 1 (15 repetitions), set 2 (15 repetitions) and set 3 (15 repetitions) of leg extension and pec-deck fly exercises for specific gestational ages. Data are presented as mean±standard deviation ($p < 0.05$).

Table 2. Mean±standard deviation for fetal heart rate at rest pre-exercise and 0–5, 10–15 and 20–25 minutes post bilateral leg extension and pec-deck fly exercise (1 set of 15 repetitions) ($p \leq 0.05$)

Variable	Exercise	Weeks of gestation	Time	n	Mean±SD	F	Sig.
Fetal heart rate (bpm)	Bilateral leg extension 1 set of 15 repetitions	22–24	Rest (pre-exercise)	7	141.8±8.3	0.95	0.43
			0–5 minutes (post)		144.2±7.2		
			10–15 minutes (post)		142.9±7.9		
			20–25 minutes (post)		141.1±7.9		
		28–30	Rest (pre-exercise)	6	141.0±9.13	0.02	0.99
			0–5 minutes (post)		141.6±12.7		
			10–15 minutes (post)		141.1±8.0		
			20–25 minutes (post)		141.3±10.2		
		34–36	Rest (pre-exercise)	5	138.8±9.4	1.50	0.26
			0–5 minutes (post)		135.7±9.4		
			10–15 minutes (post)		137.4±8.8		
			20–25 minutes (post)		136.6±8.3		
	Pec-deck fly 1 set of 15 repetitions	22–24	Rest (pre-exercise)	8	143.7±8.9	0.92	0.44
			0–5 minutes (post)		143.9±8.8		
			10–15 minutes (post)		141.6±9.9		
			20–25 minutes (post)		144.0±5.8		
		28–30	Rest (pre-exercise)	6	138.5±13.2	1.16	0.35
			0–5 minutes (post)		136.1±8.8		
			10–15 minutes (post)		137.1±8.6		
			20–25 minutes (post)		141.2±5.6		
		34–36	Rest (pre-exercise)	4	140.2±10.8	0.73	0.55
			0–5 minutes (post)		141.9±12.7		
			10–15 minutes (post)		137.4±10.7		
			20–25 minutes (post)		140.8±10.2		

Table 3. Mean±standard deviation for fetal heart rate at pre-exercise rest and at 0–5, 10–15 and 20–25 minutes post-exercise for bilateral leg extension and pec-deck fly exercises (3 sets of 15 repetitions) ($p \leq 0.05$)

Variable	Exercise	Weeks of gestation	Time	n	Mean±SD	F	Sig.
Fetal heart rate (bpm)	Bilateral leg extension 3 sets of 15 repetitions	22–24	Rest (pre-exercise)	7	146.3±8.1	2.81	0.07
			0–5 minutes (post)		147.1±8.8		
			10–15 minutes (post)		145.6±9.9		
			20–25 minutes (post)		141.0±8.2		
		28–30	Rest (pre-exercise)	4	142.7±13.6	1.90	0.25
			0–5 minutes (post)		134.1±17.6		
			10–15 minutes (post)		142.0±14.4		
			20–25 minutes (post)		141.9±5.2		
		34–36	Rest (pre-exercise)	3	136.1±14.6	2.35	0.26
			0–5 minutes (post)		132.3±9.3		
			10–15 minutes (post)		139.1±6.5		
			20–25 minutes (post)		141.2±7.8		
	Pec-deck fly 3 sets of 15 repetitions	22–24	Rest (pre-exercise)	9	144.1±7.9	2.08	0.13
			0–5 minutes (post)		148.2±9.5		
			10–15 minutes (post)		145.2±10.3		
			20–25 minutes (post)		145.0±8.1		
		28–30	Rest (pre-exercise)	5	142.8±13.3	0.40	0.75
			0–5 minutes (post)		141.5±11.9		
			10–15 minutes (post)		140.3±12.5		
			20–25 minutes (post)		141.6±6.3		
		34–36	Rest (pre-exercise)	4	135.8±9.1	0.26	0.85
			0–5 minutes (post)		138.0±11.8		
			10–15 minutes (post)		137.3±13.8		
			20–25 minutes (post)		138.9±7.8		

Discussion

The purpose of the present study was to determine the response of FHR at three gestational ages to maternal resistance exercises for the upper and lower body at two different volumes. As originally hypothesized, the current study demonstrated that FHR was not altered by maternal resistance exercise and during 25 minutes of post-exercise recovery. All fetuses showed a normal response, between 120–160 bpm, indicating that the fetuses did not experience hypoxia and their well-being was not compromised throughout the exercise or during recovery^{12,19}. In the present study, one protocol of a single type of exercise was assessed each day the women visited the laboratory, which may indicate that the duration of the muscle contraction was small and did not reflect in the FHR response. Even with the accumulation of sets and the increase in total exercise time, no FHR alterations were found. These results are similar to those of Avery et al.¹², who tested ($n=12$, gestational age 31 ± 1 weeks) the performance of bilateral leg extension exercise with 3 sets of 10 repetitions at 50, 70 and 90% of 10-RM and found no significant difference in FHR between all intensities measured.

The biggest concern regarding the safety of maternal resistance exercise is the possibility of decrease in uterine blood flow to increase blood perfusion to the muscles

required for physical exertion²⁰. However, no alterations were observed in FHR in any of the fetuses examined. The protocol design was selected in agreement with the literature, which recommends resistance training for non-pregnant individuals and beginners, with emphasis on improving muscular endurance, with the performance of 1 to 3 sets with 10–15 repetitions and a relative load ranging from 50 to 70% of 1-RM²¹, which are similar recommendations for women during pregnancy^{17,18}.

The literature reports cases of fetal bradycardia and tachycardia during maternal aerobic exercise^{1,10,11} due to blood redistribution, the circulation of catecholamines and increased maternal body temperature. Webb et al.¹¹ reported one event of fetal bradycardia while pregnant women ($n=22$) exercised for 15 minutes on a cycle ergometer (intensity of 145 bpm) and two events during exercise recovery, but FHR quickly returned to the normal baseline and none was associated with adverse fetal responses. The investigators also found that FHR was similar in trained and untrained subjects. Fetal bradycardia and tachycardia did not occur in the present study, probably due to the intermittent characteristic of the resistance exercise, in addition to the small amount of time these women exercised, since each set lasted 1 minute (15 repetitions with 2 seconds for each phase of movement), adding a maximum of 3 minutes of effort when the woman performed 3 sets.

The current literature cannot affirm yet whether the selective blood redistribution during regular or prolonged exercise in pregnancy interferes with the transplacental transport of oxygen, carbon dioxide and nutrients, and if such interference can cause any lasting effect. Even though there is indirect evidence that there are no lasting effects, Barakat et al.²²⁻²⁴ tested a training period for previously sedentary pregnant women (12 to 39 gestational weeks) with 12 different resistance exercises in each session, using elastic bands and free weights (never more than 3 kg). The authors did not assess maternal hemodynamic responses throughout the training; nevertheless, it was concluded that the training did not negatively affect the fetus, and did not show a negative impact on body size and general health of the newborn. Recently, another study assessed pregnancy outcomes after an intervention with supervised resistance exercises twice a week, performed at an activity level equivalent to moderate-to-vigorous exercise (n=51, 14 to 25 gestational weeks), compared to the control group (n=41), who received a generalized exercise recommendation, a home-based training program and a telephone follow-up. Even though the newborns delivered by women who underwent resistant exercise during pregnancy were significantly heavier than those born to control women; 3,561 g (± 452) versus 3,251 g (± 437) (p=0.02), the supervised resistance training appeared to be an appropriate form of exercise in healthy pregnancies²⁵.

It is important to note the limitations of this study. First, a larger sample size may have increased the statistical power. Since this is a pilot study, there was a very small sample number. However, even though there were only 10 subjects, the resistance exercise was safe for FHR and fetal well-being. Second, the sample loss during the protocol, due to the methodological difficulty in analyzing FHR, made the sample size even smaller for some analyzes. Finally, only tested two resistance exercises and two volumes were tested, thus FHR results cannot be generalized to different resistance exercises, mainly if they are performed with multiple joints or in a sequence, like in a resistance training session, for example.

Results from the present pilot study suggest that FHR does not seem to be affected by maternal resistance exercise or during 25 minutes post-exercise, and these activities seem to be safe for the fetus. These preliminary findings support the need for a large study that tests other resistance exercise protocols, such as the effects of selective active muscle mass, as well as studies regarding FHR responses to a maternal workout with at least 10 different resistance exercises in sequence, for longer duration.

Acknowledgements

The authors would like to thank CAPES and CNPq for their support of this project and Dr. Michelle F. Mottola for the revision of this manuscript.

References

1. Artal R, O'Toole M, White S. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med.* 2003;37(1):6-12.
2. Mottola MF, Campbell MK. Activity patterns during pregnancy. *Can J Appl Physiol.* 2003;28(4):642-53.
3. Finkelstein I, Bgeginski R, Tartaruga MP, Alberton CL, Krue LFM. Heart rate and blood pressure behavior throughout pregnancy, with training in water medium. *Rev Bras Med Esporte.* 2006;12(6):376-80.
4. Chuntharapat S, Petpichetchian W, Hatthakit U. Yoga during pregnancy: effects on maternal comfort, labor pain and birth outcomes. *Complement Ther Clin Pract.* 2008;14(2):105-15.
5. Yeo S, Davidge S, Ronis DL, Antonakos CL, Hayashi R, O'Leary S. A comparison of walking versus stretching exercises to reduce the incidence of preeclampsia: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(2):113-30.
6. Bgeginski R, Finkelstein I, Alberton CL, Tartaruga MP, Krue LFM. Effects of water-gymnastics training on hemodynamic variables in pregnant women at rest. *IJARE.* 2009;3(2):151-61.
7. Finkelstein I, Bgeginski R, Figueiredo PAP, Alberton CL, Stein R, Krue LFM. [Cardiorespiratory responses of pregnant women during different types of exercise on land and in water]. *Rev Bras Med.* 2009;66(6):174-7. Portuguese.
8. Finkelstein I, Figueiredo PA, Alberton CL, Bgeginski R, Stein R, Krue LFM. Cardiorespiratory responses during and after water exercise in pregnant and non-pregnant women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(12):388-94.
9. Szymanski LM, Satin AJ. Strenuous exercise during pregnancy: is there a limit? *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3):179.e1-6.
10. Stevenson L. Exercise in pregnancy. Part 1: Update on pathophysiology. *Can Fam Physician.* 1997;43:97-104.
11. Webb KA, Wolfe LA, McGrath MJ. Effects of acute and chronic maternal exercise on fetal heart rate. *J Appl Physiol.* 1994;77(5):2207-13.
12. Avery ND, Stocking KD, Tranmer JE, Davies GA, Wolfe LA. Fetal responses to maternal strength conditioning exercises in late gestation. *Can J Appl Physiol.* 1999;24(4):362-76.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Exercise during pregnancy and the postpartum period. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(2):496-9.
14. Bgeginski R, Almada BP, Krue LFM. Cardiorespiratory responses of pregnant and non-pregnant women during resistance exercise. *J Strength Cond Res.* 2014 Sep 15. [Epub ahead of print].
15. Lombardi VP. Beginning weight training: the safe and effective way. Dubuque: Brown & Benchmark; 1989.

16. Baechle TR, Earle RW. Essential of strength training and conditioning. Champaign: Human Kinetics; 2000.
17. Pivarnik JM, Mudd L. Oh Baby! Exercise during pregnancy and the postpartum period. *ACSMs Health Fit J.* 2009;13(3):8-13.
18. Evenson KR, Barakat R, Brown WJ, Dargent-Molina P, Haruna M, Mikkelsen EM, et al. Guidelines for physical activity during pregnancy: comparisons from around the world. *Am J Lifestyle Med.* 2014;8(2):102-21.
19. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;68(2):175-85.
20. Wolfe LA, Brenner IKM, Mottola MF. Maternal exercise, fetal well-being and pregnancy outcome. *Exerc Sport Sci Rev.* 1994;22(1):145-94.
21. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E, Dudley GA, Dooly C, Feigenbaum MS, Fleck SJ, Franklin B, Fry AC, Hoffman JR, Newton RU, Potteiger J, Stone MH, Ratamess NA, Triplett-McBride T; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(2):364-80.
22. Barakat R, Stirling JR, Lucia A. Does exercise training during pregnancy affect gestational age? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2008;42(8):674-8.
23. Barakat R, Lucia A, Ruiz JR. Resistance exercise training during pregnancy and newborn's birth size: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(9):1048-57.
24. Barakat R, Ruiz JR, Stirling JR, Zakynthinaki M, Lucia A. Type of delivery is not affected by light resistance and toning exercise training during pregnancy: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(6):590.e1-6.
25. Fieril KP, Glantz A, Olsen MF. The efficacy of moderate-to-vigorous resistance exercise during pregnancy: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(1):35-42.

RODRIGO MELO GALLINDO¹
FRANCES LANHELLAS GONÇALVES¹
REBECA LOPES FIGUEIRA¹
LOURENÇO SBRAGIA²

Manejo pré-natal da hérnia diafragmática congênita: presente, passado e futuro

Prenatal management of congenital diaphragmatic hernia: present, past and future

Artigo de Revisão

Palavras-chave

Hérnia diafragmática
Traqueia/fisiologia
Anormalidades congênitas/cirurgia

Keywords

Hernia, diaphragmatic
Trachea/physiology
Congenital abnormalities/surgery

Resumo

A hérnia diafragmática congênita é um defeito de formação do diafragma que acomete entre 1:2.000 e 1:4.000 nascidos vivos e constitui 8% das principais anomalias congênitas. Avanços médicos nos últimos 30 anos envolvendo diagnóstico pré-natal, intervenção fetal, manejo clínico e cirúrgico neonatal têm mudado a sobrevivência dos seus portadores. A evolução histórica desses avanços ajuda a compreender o esforço na busca de melhores resultados desse defeito muitas vezes fatal. Perspectivas na utilização de bioengenharia e terapia envolvendo células tronco podem trazer novas esperanças para os fetos com hérnia diafragmática congênita.

Abstract

The congenital diaphragmatic hernia is a defect in the formation of the diaphragm, which affects between 1:2,000 and 1:4,000 live births and represents 8% of major congenital anomalies. Medical advances in the last 30 years involving prenatal diagnosis, fetal intervention, neonatal surgical and clinical management have changed the survival of these patients. The historical evolution of these advances helps us to understand the effort in pursuit of better results of this defect, which is often lethal. Perspectives on the use of bioengineering and therapy involving stem cells may bring new hope for fetuses with congenital diaphragmatic hernia.

Correspondência

Laurenço Sbragia
Divisão de Cirurgia Pediátrica
Departamento de Cirurgia e Anatomia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo
Avenida Bandeirantes, 3.900 – Monte Alegre
CEP: 14049-900
Ribeirão Preto (SP), Brasil

Recebido

06/07/2014

Aceito com modificações

09/01/2015

DOI: 10.1590/S0100-720320150005203

Divisão de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

¹Laboratório de Cirurgia Fetal Experimental, Programa em Clínica Cirúrgica, Departamento de Cirurgia e Anatomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

²Divisão de Cirurgia Pediátrica, Departamento de Cirurgia e Anatomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

História

O primeiro relato de uma hérnia diafragmática congênita (HDC) foi feito em 1679 por Lazarus Riverius, em uma necrópsia de um paciente de 24 anos. Posteriormente, em 1761, Giovanni Battista Morgagni publicou uma revisão sobre hérnias diafragmáticas traumáticas e congênitas e descreveu a HDC anterior, que hoje leva seu nome. Victor Bochdalek, em 1848, descreveu pacientes com defeitos diafragmáticos pósterio-laterais à direita e à esquerda. Defeitos nessa localização são hoje chamados de hérnia de Bochdalek e correspondem a 80% dos casos, sendo a apresentação mais comum de HDC^{1,2}.

Realizamos um estudo de revisão histórica narrativa, realizado por meio de pesquisa na base de dados do PubMed utilizando os descritores: hérnia diafragmática congênita, tratamento, cirurgia fetal e oclusão traqueal, além de análise dos dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) e da Organização Mundial de Saúde.

Incidência

A HDC acomete entre 1:2.000 e 1:4.000 nascidos vivos e constitui 8% das principais anomalias congênitas^{1,3}. O Atlas Mundial de Defeitos Congênitos (*World Atlas of Birth Defects*), publicação da Organização Mundial de Saúde, relata incidências entre 1:1.600, em Malta, e 1:23.800, na China⁴. Acomete predominantemente fetos do sexo masculino (1,5:1), mas não há diferença na incidência entre raças¹. É mais frequente à esquerda (80%)¹ e cerca de 30% dos pacientes apresentam anomalias cromossômicas, tais como trissomia do 13 ou do 18 ou outros defeitos associados, sendo os mais frequentes os cardíacos⁵⁻⁷.

De acordo com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) foram registrados 1.075 nascimentos com HDC entre 2001 e 2009 no Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC), o que corresponde a uma incidência aproximada de 1:25.000. No mesmo período, no Estado de São Paulo, a incidência foi de cerca de 1:14.000⁸. Porém, esse número é muito subestimado, visto que nem sempre a HDC tem diagnóstico pré-natal ou é diagnosticada na sala de parto, momento em que a Declaração de Nascido Vivo é preenchida, pois o quadro clínico inicial se confunde com outras malformações, principalmente com as do aparelho respiratório e cardiovascular, podendo, inclusive, ser assintomática ou oligossintomática.

Dados do relatório final da 41ª Reunião Anual do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações

Congênitas (ECLAMC), em 2009, mostram uma incidência acumulada, entre os anos de 1982 e 2008, de 1:3.700 nos países e serviços participantes⁹. Essa incidência, bem maior do que a relatada pelo DATASUS, é superestimada, visto que foi colhida apenas em serviços de referência, porém, é mais próxima da incidência real devido ao rigor na coleta dos dados.

Embriologia e fisiopatologia

Embriologicamente, o diafragma é formado por quatro componentes: o septo transversal, o mesentério do esôfago, as membranas pleuro-peritoneais e a musculatura da parede do corpo¹⁰. Até a quinta semana de via embrionária, a cavidade torácica se comunica com a cavidade abdominal pelos canais pericárdio-peritoneais, que se fecham no fim da sexta semana com a fusão das membranas pleuro-peritoneais¹¹. Na HDC ocorre um erro de sinalização celular que resulta no não fechamento dos canais pericárdio-peritoneais, com consequente passagem de órgãos abdominais para o interior da cavidade torácica¹¹.

Na história natural da HDC, os órgãos abdominais presente dentro do tórax (geralmente fígado, estômago e intestino) atuam como massas que impedem que o pulmão cresça e acabam comprimindo o órgão e comprometendo seu desenvolvimento normal¹¹. Essa compressão leva à hipoplasia pulmonar bilateral, pois há desvio do mediastino e também ocorre compressão do pulmão contralateral. Junto com a hipoplasia, há uma hipertrofia da camada média das arteríolas pulmonares e aumento da resistência vascular pulmonar, levando à hipertensão pulmonar (HP), que conforme sua gravidade pode levar à persistência do padrão fetal de circulação, acidose metabólica e respiratória, e morte neonatal^{3,12}.

A hipoplasia pulmonar na HDC se caracteriza por um pulmão de tamanho menor do que o normal, diminuição da alveolarização, diminuição do volume alveolar, com diminuição da área de trocas gasosas, espessamento dos septos alveolares, alterações vasculares, como um aumento na espessura da camada média das arteríolas, e diminuição do conteúdo proteico e de DNA pulmonar bilateralmente^{13,14}.

Manejo ventilatório neonatal

A despeito do avanço nas unidades de cuidados intensivos neonatais, a mortalidade continuava alta até meados dos anos 1990. Mantinha-se em torno de 50% para pacientes com diagnóstico isolado de HDC e em torno de 80% quando há anomalias associadas^{1,3,12,14}. Harrison et al.¹⁵ sugerem que a mortalidade perinatal seria ainda maior ao se considerar o óbito intrauterino

de crianças sem o diagnóstico dessa anomalia (*hidden mortality*). O único relato de mortalidade por HDC em um serviço brasileiro foi publicado por Ruano et al.¹⁶, que avaliaram pacientes com diagnóstico pré-natal de HDC e encontraram uma mortalidade geral de 92% e de 89% nos portadores de diagnóstico isolado de HDC, todavia esses resultados podem não representar a real mortalidade brasileira.

Devido à hipoplasia e hipertensão pulmonares, os portadores de HDC são de difícil manuseio ventilatório, apresentando shunt direita-esquerda, hipóxia, hipercapnia e acidose mista. No intuito de aumentar a pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e a saturação de oxigênio (SatO_2) e diminuir a pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2), havia a tendência de aumentar a fração inspirada de oxigênio (FiO_2), aumentar a frequência ventilatória e aumentar os volumes ventilatórios, levando a pressões inspiratórias maiores. Com isso, a frequência de lesão pulmonar, barotrauma e pneumotórax nesses pacientes eram muito altas, o que muitas vezes causava o óbito.

O manejo da ventilação neonatal dos portadores de HDC vem sofrendo constantes modificações nas últimas décadas. Wung et al.¹⁷ instituíram o uso de baixas pressões ventilatórias, a hipercapnia permissiva, usando o mínimo possível de oxigênio suplementar (a chamada *gentle ventilation*), associado a uma postergação da correção cirúrgica da HDC. Observaram que a hipercapnia moderada, per se, não era nociva, desde que se pudesse corrigir a acidose farmacologicamente. Cronologicamente foi verificado que com o emprego da *gentle ventilation* o barotrauma e a lesão pulmonar foram minimizados³. A seguir, foi utilizado o ventilador de alta frequência (*high frequency ventilator* – HFV), que permitiu um maior recrutamento alveolar e a melhora da troca gasosa, diminuindo também o barotrauma. O uso de óxido nítrico inalatório (*inhaled nitric oxide* – iNO), que leva a vasodilatação pulmonar e diminui o shunt direita-esquerda, também teve lugar no arsenal ventilatório, mas normalmente sabe-se que existe a necessidade de associação com drogas inotrópicas a fim de corrigir seu efeito colateral, que é a hipotensão sistêmica. Além do mais, sabe-se que o uso do iNO pode diminuir a indicação de oxigenação por membrana com circulação extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO)¹⁸. A colocação do paciente em ECMO permitiu a reversão da hipóxia, da hipercapnia e da acidose, podendo o pulmão permanecer em repouso por vários dias, o que pode diminuir a hipertensão local e restaurar a capacidade de trocas gasosas. No entanto, o real benefício do ECMO ainda não está completamente comprovado na HDC¹⁹. Mais recentemente, em alguns centros, a mortalidade vem caindo para 20 a 30% com a instituição de protocolos de tratamento padronizados^{20,21}.

Modelos animais para estudar hérnia diafragmática congênita

Os modelos animais de HDC são de fundamental importância para a compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos da doença e suas complicações, dos mecanismos genéticos e moleculares, além de avaliar possíveis tratamentos pré- e pós-natais. Os três tipos principais são os cirúrgicos, em vários animais como ovelhas²², coelhos²³ e ratos²⁴, os genéticos e os teratogênicos^{25,26}. O mais utilizado é o toxicológico em ratos com o uso do Nitrofen (2,4-dicloro-4'-nitrodifenil éter). O Nitrofen é um teratogêno que quando administrado no dia gestacional (DG) 9,5, na dose de 100 mg, causa HDC em cerca de 40% dos fetos de ratas²⁷.

O modelo de HDC em ratos tem várias vantagens: curto período gestacional (termo corresponde ao 22º dia de gestação), maior número de fetos por gestação, baixo custo de aquisição e manutenção, além de possibilitar uma vasta gama de estudos de biologia molecular, não disponíveis em animais de maior porte²⁸.

História da intervenção fetal e o diagnóstico pré-natal

Estudos experimentais, nos quais o conceito de correção fetal de um defeito pudesse minimizar os efeitos neonatais da mesma doença, abriram caminho para o desenvolvimento das intervenções fetais de várias anomalias congênitas. Historicamente, a correção cirúrgica fetal da HDC sofreu várias etapas e estratégias no intuito de minimizar os efeitos da hipertensão pulmonar.

A HDC foi um dos primeiros defeitos a serem considerados para o racional tratamento da correção fetal, ou seja, a correção pré-natal minimizaria ou mesmo cessaria a evolução da hipoplasia pulmonar e suas consequências. Harrison et al.¹², na University of California, San Francisco (UCSF), começaram um ensaio clínico no qual foi empregada a correção cirúrgica fetal da HDC. Os resultados iniciais, de 1990, concluíram que quando havia herniação do fígado dentro do tórax, a correção fetal não deveria ser realizada, pois com a redução do fígado para a cavidade abdominal havia um acotovelamento da veia umbilical e consequente óbito fetal¹².

O mesmo grupo conduziu um novo ensaio para correção cirúrgica de fetos com HDC, no período de 1993 a 1996, mas sem evidência de componente hepático no tórax. Nesse segundo estudo, não foi observada diferença na sobrevida entre os pacientes operados no período fetal e os tratados convencionalmente com cirurgia neonatal. Os autores concluíram que não há indicação de correção fetal da hérnia nos pacientes com HDC sem herniação do fígado para o tórax, pois esses pacientes têm um

prognóstico melhor, independente do tratamento, além do risco potencial da cirurgia para o feto e para a mãe²⁹.

A obstrução congênita das vias aéreas superiores é uma anomalia muito rara. Hedrick et al.³⁰ descreveram uma série de quatro casos diagnosticados durante o pré-natal e criaram o termo obstrução congênita das vias aéreas superiores (*congenital high airway obstruction syndrome – CHAOS*), em que todos os fetos apresentavam achados similares: grandes pulmões ecogênicos, diafragmas retificados ou invertidos, vias aéreas dilatadas distalmente à obstrução e ascite ou hidrôpsia fetal³⁰.

Com base nesses achados, DiFiore et al.²² criaram um modelo de tráfego-oclusão (TO) em fetos de ovelhas com HDC no intuito de promover o crescimento do pulmão intraútero e reverter a hipoplasia pulmonar¹². Os resultados demonstraram que a TO impedia a saída de fluido produzido normalmente pelo pulmão e, por ação mecânica, levava à distensão alveolar, crescimento e aceleração da maturidade e desenvolvimento da vasculatura pulmonar. Essas mudanças reduziam os efeitos deletérios da hipoplasia e da hipertensão pulmonar^{12,22,24}.

A TO aumenta gradualmente a pressão intratraqueal e leva à expansão do pulmão, principal fator responsável pela aceleração do seu crescimento. Após a retirada da TO, ocorre um grande aumento da quantidade de muco intrapulmonar, que não está esclarecido se é devido ao acúmulo que ocorreu em consequência da TO ou ao aumento da produção de muco pelas células caliciformes do epitélio traqueal^{24,31,32}.

Harrison et al.³¹ avaliaram fetos que não entraram no ensaio clínico de correção cirúrgica fetal da HDC por terem herniação hepática intratorácica e iniciaram um protocolo de TO fetal por via aberta, ou seja, por histerotomia materna, para acessar a traqueia fetal. Inicialmente a oclusão foi realizada com um tampão esponjoso intratraqueal e posteriormente com um clipe extratraqueal. Para a retirada do clipe foi necessário desenvolver uma estratégia para ter acesso à via respiratória do feto denominada *ex-utero intrapartum treatment* (EXIT). EXIT é definido pela retirada da oclusão traqueal por meio de cesariana, quando o polo cefálico fetal é exteriorizado na incisão, mantendo a circulação placentária até a retirada da TO e intubação traqueal, seguido da retirada do feto e clampeamento do cordão fetal assim que a via respiratória estiver garantida pela intubação³¹. Posteriormente, essa técnica passou a ser usada para acessar a via traqueal em fetos com massas cervicais gigantes³³.

Os resultados iniciais da TO com clipe foram publicados em 1996 e os finais em 2000, com a conclusão de que a técnica promovia o crescimento pulmonar, mas a mortalidade e as complicações eram muito grandes, em especial, prematuridade^{31,34}. Ainda em 1996, VanderWall et al.³⁵,

também da UCSF, publicaram o aprimoramento da técnica de clipagem traqueal, substituindo o acesso fetal por cirurgia materna com abertura uterina, pelo acesso fechado por meio da utilização de fetoscopia videoassistida. O procedimento foi denominado, Fetendo-Clip³⁵, intervenção bem menos invasiva, que foi rapidamente empregada na prática clínica³⁶. Embora tenha tido avanço na via de acesso, essa técnica também foi abandonada devido às altas taxas de prematuridade e de lesões irreversíveis que ocorriam na traqueia e no nervo laríngeo recorrente dos fetos³⁷.

Benachi et al.³⁸ descreveram uma técnica menos invasiva de TO, em fetos de ovelhas, usando um balão destacável também por via fetoscópica videoassistida. O grupo da UCSF, Harrison et al.³⁹, relatou dois pacientes em que realizaram a TO utilizando um trocáter de 5 mm, para acesso ao útero, e um histeroscópio reto de 4,5 mm para aposição do balão. O balão foi removido por EXIT³⁹. O mesmo grupo publicou⁴⁰ os resultados de um ensaio clínico randomizado comparando o tratamento endoscópico colocando o balão fetal e o convencional operando a HDC no período neonatal. Esse estudo foi interrompido precocemente, pois os resultados do tratamento endoscópico não foram superiores ao tratamento convencional da correção da HDC devido a altas taxas de prematuridade, média de $30,8 \pm 2,0$ semanas de idade gestacional, e de rotura prematura das membranas que atingiu 100%.

Concomitante ao avanço das técnicas de intervenção fetal houve também avanço na qualificação da ultrassonografia fetal com desenvolvimento de marcadores prognósticos da HDC. Entre os marcadores prognósticos, os mais importantes são a presença de herniação hepática (*liver up*) e o índice pulmão/cabeça (*lung-to-head ratio – LHR*). A presença do fígado intratorácico leva a um maior grau de hipoplasia e tem relação direta com a sobrevivência^{3,29,41}.

O LHR, um indicador ultrassonográfico de sobrevivência, foi descrito em 1996 por Metkus et al.⁴² apenas em pacientes com HDC à esquerda. O cálculo desse marcador era feito dividindo a área do pulmão direito, aferido em um corte transversal do tórax fetal, na altura do átrio direito, pelo perímetro cefálico do feto. A área do pulmão era calculada multiplicando os maiores diâmetros perpendiculares do pulmão, em milímetros. Usava-se o pulmão direito, pois nem sempre é possível individualizar o pulmão esquerdo do conteúdo herniário. O perímetro cefálico era usado para diminuir diferenças pulmonares devido à idade gestacional⁴². No entanto, as imagens utilizadas para explicar a técnica eram inconsistentes, levando a resultados diferentes nos estudos posteriores e à criação de outras técnicas de medição⁴¹.

Atualmente, o método mais utilizado e que melhor mede o grau de hipoplasia pulmonar é o LHR aferido

na altura das quatro câmaras cardíacas, levando-se em consideração o produto dos maiores diâmetros do pulmão contralateral à hérnia, possibilitando medir o LHR quando a HDC se apresenta à direita⁴³. Geralmente, fetos com LHR abaixo de 1,0 têm prognóstico muito ruim, de 0 a 20% de sobrevivência; pacientes com LHR entre 1,0 e 1,4 têm prognóstico intermediário, de 38 a 60% de sobrevivência e acima de 1,4 têm bom prognóstico, de 73 a 100% de sobrevivência⁴⁴.

Trabalhos mais recentes têm apontado que o indicador prognóstico mais fidedigno é a utilização do LHR observado/esperado (o/e LHR), independente da presença ou não de fígado no tórax, da localização da hérnia ou da idade gestacional⁴¹. Descrito por Jani et al.⁴⁴, o o/e LHR é o resultado da divisão do LHR no feto com HDC pelo LHR de fetos normais na mesma idade gestacional.

Papadakis et al.⁴⁵ publicaram estudo em fetos de ovelhas, nos quais realizaram a TO utilizando um trocáter de 5 mm, uma bainha de 9 Fr e um fetoscópio, sendo os dois últimos mais finos (3,0 e 1,2 mm, respectivamente) do que aquele utilizado por Harrison et al.³⁹. Deprest et al.⁴⁶ aperfeiçoaram a técnica minimamente invasiva, usando apenas a bainha e o fetoscópio para acesso ao útero, e fazendo a retirada do balão cerca de 15 dias após o primeiro procedimento. O mesmo grupo publicou⁷ os resultados dos primeiros 21 casos dessa nova técnica denominada oclusão traqueal fetoscópica (*fetoscopic tracheal occlusion* – FETO), usando o equipamento descrito. FETO é indicado em pacientes sem malformações associadas ou anomalias cromossômicas, com HDC de mal prognóstico, i.e., com herniação hepática (*liver up*) e LHR abaixo de 1,0. Nessa nova técnica foi observada uma taxa de 52% de amniorrexe prematura e 90,5% de partos prematuros, média de 33,3±3,3 semanas de idade gestacional⁷, médias bem menores do que as relatadas pelo grupo da UCSF que usou um trocáter de 5 mm⁴⁰. No estudo multicêntrico europeu realizado por Jani et al.⁴⁷ foram avaliados 210 casos submetidos à FETO e foi verificado um aumento do LHR e, conseqüentemente, da sobrevida para 48%, com 47,1% de amniorrexe prematura e média de 35,3 semanas de gestação.

Hoje, sabe-se que a idade gestacional ideal para a realização da FETO é entre 26 e 29 semanas, no fim da fase canalicular do desenvolvimento pulmonar. O balão deve ser retirado com 34 semanas após a aposição, pois um tempo prolongado de oclusão traqueal pode lesar os pneumócitos tipo II e levar à diminuição da produção de surfactante⁴⁷⁻⁴⁹.

Embora a utilização da FETO seja um notável avanço no aumento da sobrevida de fetos com HDC grave, sabe-se que o balão causa leves alterações na traqueia, com mudanças inflamatórias locais, e defeitos epiteliais limitados, como diminuição da superfície de contato com o ar⁴⁶. Contudo, essas modificações ainda não foram

morfologicamente bem estudadas, nem sua evolução temporal. Radiologicamente foi observada traqueomegalia em lactentes que sobreviveram e tinham sido submetidos à FETO, porém, sem impacto clínico importante além de uma tosse ladrante⁴⁹⁻⁵¹. É possível que os efeitos da TO, tanto benéficos como adversos, não se restrinjam apenas aos pulmões e possam se estender à traqueia³².

A despeito do grande avanço na compreensão do desenvolvimento da história natural e no tratamento perinatal da HDC nos últimos 30 anos, ainda não há um completo consenso no benefício empregando FETO. Há uma discordância entre americanos e europeus (Eurofetos). Alguns autores norte-americanos advogam que não existe um marcador pré-natal específico para o prognóstico e mesmo a evolução da história natural da doença é profundamente variável e dependente de uma série de fatores que vai do correto diagnóstico pré-natal ao atendimento pós-natal, fatores esses que influenciam dramaticamente a evolução, especialmente se o centro de atendimento neonatal for terciário e com experiência no manejo da HDC⁵². Isso estaria demonstrado pela falha da maioria dos estudos tentando correlacionar os fatores pré e pós-natais da HDC, mesmo nos ensaios clínicos. A experiência com TO em dois centros terciários de referência nos EUA mostrou melhora na sobrevivência muito mais devido ao cuidado neonatal⁴⁰, que envolveu enormes custos econômicos e sequelas clínicas, do que à intervenção fetal propriamente realizada^{34,40}. No momento, dois novos ensaios clínicos promovidos pelo Eurofetos envolvendo o prognóstico e a estratificação da FETO para HDC moderada e grave, especialmente aquelas que envolvem a colocação de patch para a reconstrução do diafragma, talvez possam esclarecer essas dúvidas e provar ainda mais sua eficácia para os grupos americanos.

■ FETO no Brasil

Peralta et al.⁵³, em 2011, compararam a sobrevivência pós-natal de 28 fetos com HDC esquerda grave e isolada que foram submetidos à FETO com a de 13 fetos controles não randomizados no período de quatro anos e concluíram que houve melhora significativa na sobrevida pós-natal com alta do berçário (de 0 para 35,6%) de fetos com HDC.

Ruano et al.⁵⁴, em 2012, realizaram o mesmo estudo randomizado e controlado para avaliar o efeito da FETO entre 20 fetos com HDC grave e 21 controles que foram submetidos à cirurgia neonatal. A diferença desse estudo em relação a outros estudos foi que a remoção do balão foi feita por EXIT ao nascimento ao invés de se retirar o balão antes do nascimento como recomendam os autores da FETO⁴⁹. Os autores obtiveram uma maior taxa de sobrevivência entre o grupo FETO em relação ao grupo controle (50 *versus* 4,8%)⁵⁴.

Embora essas experiências pioneiras em tratamento fetal da HDC sejam promissoras, por razões políticas e econômicas ainda estamos muito aquém do suporte completo e adequado pós-natal da doença, especialmente pela carência de um centro de referência neonatal especializado onde se tenha ECMO com um protocolo adequado à doença a ser implantado no país.

Perspectivas

Algumas perspectivas, além dos ensaios clínicos, podem ser consideradas promissoras. A colocação do balão fetal por FETO mais precoce (anterior às 24 semanas) para os fetos de muito mal prognóstico (LHR < 0,7) talvez possa fazer com que haja um maior crescimento pulmonar, pois ainda não está comprovado se ocorre uma efetiva melhora da sobrevida⁵⁵.

O crescimento da medicina regenerativa, da bioengenharia e da terapia celular nas últimas décadas também ocupou espaço nas perspectivas de tratamento da HDC. Turner et al.⁵⁶ validou a utilização de matriz para o implante de células tronco mesenquimais do líquido amniótico em ovelhas com a finalidade de criar um diafragma a partir de células autólogas. Fauza⁵⁷, em artigo de revisão, comenta a retirada das mesmas células de humanos e a implantação em uma matriz acelular construindo um “músculo diafragma” a partir das próprias células do paciente. Evidentemente, isso não é uma prática corriqueira, uma vez que o *Food and Drug Administration* (FDA) ainda não permite sua utilização, mas é possível construir um tendão muscular diafragmático autólogo, sem a necessidade de colocar uma prótese nas situações graves quando não existe diafragma⁵⁷, visto que o uso de próteses pode levar a uma taxa de recidiva da hérnia de até 50%⁵⁸.

Futuramente, o mesmo tratamento pode ser empregado para melhorar não só o crescimento, mas também a hipertensão pulmonar quando ocorre uma reestruturação do parênquima a partir de células tronco já identificadas no próprio pulmão⁵⁹. No modelo experimental de lesão pulmonar em ratos, a utilização de células tronco de origem pulmonar formou bronquíolos e alvéolos, e houve remodelação pulmonar⁶⁰. Esses dados suportam a ideia de que possa haver a capacidade de tratamento para a hipoplasia e a hipertensão pulmonar na HDC.

Conclusão

Avanços no diagnóstico pré-natal, no aconselhamento familiar e na possibilidade de tratamento da HDC grave antes do nascimento são realidades que podem aumentar a sobrevivência de fetos portadores desse defeito. A utilização de bioengenharia associada à terapia com células tronco para reconstrução diafragmática é factível e pode ser empregada nos fetos com agenesia de diafragma. No Brasil, há necessidade de um maior alinhamento e organização entre as equipes multidisciplinares a fim de oferecer todo o suporte necessário que envolve o acompanhamento neonatal desses pacientes, especialmente no que se refere ao emprego de ECMO na HDC.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP – Bolsa de Investigação nº 11/00794-1) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelos apoios financeiros.

Referências

1. Doyle NM, Lally KP. The CDH Study Group and advances in the clinical care of the patient with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol*. 2004;28(3):174-84.
2. Greer JJ. Current concepts on the pathogenesis and etiology of congenital diaphragmatic hernia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(2):232-40.
3. Laberge JM, Flageole H. Fetal tracheal occlusion for the treatment of congenital diaphragmatic hernia. *World J Surg*. 2007;31(8):1577-86.
4. World Health Organization (WHO). World atlas of birth defects [Internet]. Geneva: WHO; 2003 [cited 2014 May 22]. Available from: <<http://www.who.int/genomics/about/en/diaphragmatic.pdf?ua=1>>
5. Tonks A, Wyldes M, Somerset DA, Dent K, Abhyankar A, Bagchi I, et al. Congenital malformations of the diaphragm: findings of the West Midlands Congenital Anomaly Register 1995 to 2000. *Prenat Diagn*. 2004;24(8):596-604.
6. Braby J. Current and emerging treatment for congenital diaphragmatic hernia. *Neonatal Netw*. 2001;20(2):5-15.
7. Deprest J, Gratacos E, Nicolaidis KH, FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(2):121-6.
8. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde. Nascidos vivos. Download de arquivos - a partir de 1996 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 2014 Maio 22]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/dados/nov_indice.htm>
9. Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas [Internet]. XXXXI Reunion Anual del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. Angra dos Reis; 2009 [citado 2014 May 23]. Disponível em: <http://www.eclamc.org/descargas/DF-RAE41_Parte%201.pdf>

10. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *Embriologia clínica*. 8a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
11. Mayer S, Metzger R, Kluth D. The embryology of the diaphragm. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(3):161-9.
12. Harrison MR, Langer JC, Adzick NS, Golbus MS, Filly RA, Anderson RL, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg*. 1990;25(1):47-55.
13. Kotecha S, Barbato A, Bush A, Claus F, Davenport M, Delacourt C, et al. Congenital diaphragmatic hernia. *Eur Respir J*. 2012;39(4):820-9.
14. Deprest JA, Gratacos E, Nicolaides K, Done E, Van Mieghem T, Gucciardo L, et al. Changing perspectives on the perinatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia in Europe. *Clin Perinatol*. 2009;36(2):329-47.
15. Harrison MR, Adzick NS, Estes JM, Howell LJ. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA*. 1994;271(5):382-4.
16. Ruano R, Bunduki V, Silva MM, Yoshizaki CT, Tanuri U, Macksoud JG, et al. Prenatal diagnosis and perinatal outcome of 38 cases with congenital diaphragmatic hernia: 8-year experience of a tertiary Brazilian center. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(3):197-202.
17. Wung JT, Sahni R, Moffitt ST, Lipsitz E, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *J Pediatr Surg*. 1995;30(3):406-9.
18. Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 1997;99(6):838-45.
19. Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;3:CD001340.
20. Rollins MD. Recent advances in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(3):379-85.
21. van den Hout L, Schaible T, Cohen-Overbeek TE, Hop W, Siemer J, van de Ven K, et al. Actual outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia: the role of a standardized postnatal treatment protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(1):55-63.
22. DiFiore JW, Fauza DO, Slavin R, Peters CA, Fackler JC, Wilson JM. Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1994;29(2):248-56.
23. De Paepe ME, Johnson BD, Papadakis K, Sueishi K, Luks FI. Temporal pattern of accelerated lung growth after tracheal occlusion in the fetal rabbit. *Am J Pathol*. 1998;152(1):179-90.
24. Kitano Y, Yang EY, von Allmen D, Quinn TM, Adzick NS, Flake AW. Tracheal occlusion in the fetal rat: a new experimental model for the study of accelerated lung growth. *J Pediatr Surg*. 1998;33(12):1741-4.
25. Beurskens N, Klaassens M, Rottier R, de Klein A, Tibboel D. Linking animal models to human congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79(8):565-72.
26. van Loenhout RB, Tibboel D, Post M, Keijzer R. Congenital diaphragmatic hernia: comparison of animal models and relevance to the human situation. *Neonatology*. 2009;96(3):137-49.
27. Kluth D, Kangah R, Reich P, Tenbrinck R, Tibboel D, Lambrecht W. Nitrofen-induced diaphragmatic hernias in rats: an animal model. *J Pediatr Surg*. 1990;25(8):850-4.
28. Kitano Y, Kanai M, Davies P, von Allmen D, Yang EY, Radu A, et al. BAPS prize-1999: lung growth induced by prenatal tracheal occlusion and its modifying factors: a study in the rat model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2001;36(2):251-9.
29. Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, Farrell JA, Howell LJ, Rosen MA, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg*. 1997;32(11):1637-42.
30. Hedrick MH, Ferro MM, Filly RA, Flake AW, Harrison MR, Adzick NS. Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS): a potential for perinatal intervention. *J Pediatr Surg*. 1994;29(2):271-4.
31. Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, VanderWall KJ, Bealer JF, Howell LJ, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg*. 1996;31(10):1339-48.
32. Gallindo RM, Gonçalves FL, Barreto CT, Schmidt AF, Pereira LA, Sbragia L. Evaluation of histological changes after tracheal occlusion at different gestational ages in a fetal rat model. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(1):59-63.
33. Liechty KW, Crombleholme TM, Flake AW, Morgan MA, Kurth CD, Hubbard AM, et al. Intrapartum airway management for giant fetal neck masses: the EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(4):870-4.
34. Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(5):1059-66.
35. VanderWall KJ, Bruch SW, Meuli M, Kohl T, Szabo Z, Adzick NS, et al. Fetal endoscopic ('Fetendo') tracheal clip. *J Pediatr Surg*. 1996;31(8):1101-3.
36. VanderWall KJ, Skarsgard ED, Filly RA, Eckert J, Harrison MR. Fetendo-clip: a fetal endoscopic tracheal clip procedure in a human fetus. *J Pediatr Surg*. 1997;32(7):970-2.
37. Harrison MR, Sydorak RM, Farrell JA, Kitterman JA, Filly RA, Albanese CT. Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial. *J Pediatr Surg*. 2003;38(7):1012-20.
38. Benachi A, Dommergues M, Delezoide AL, Bourbon J, Dumez Y, Brunnelle F. Tracheal obstruction in experimental diaphragmatic hernia: an endoscopic approach in the fetal lamb. *Prenat Diagn*. 1997;17(7):629-34.
39. Harrison MR, Albanese CT, Hawgood SB, Farmer DL, Farrell JA, Sandberg PL, et al. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(3):730-3.
40. Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, Kitterman JA, Sandberg PL, Farmer DL, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1916-24.
41. Jani JC, Peralta CF, Nicolaides KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39(1):2-6.
42. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996;31(1):148-51.
43. Doné E, Gucciardo L, Van Mieghem T, Jani J, Cannie M, Van Schoubroeck D, et al. Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn*. 2008;28(7):581-91.
44. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(1):18-22.
45. Papadakis K, Luks FI, Deprest JA, Evrard VE, Flageole H, Miserez M, et al. Single-port tracheoscopic surgery in the fetal lamb. *J Pediatr Surg*. 1998;33(6):918-20.

46. Deprest JA, Evrard VA, Verbeken EK, Perales AJ, Delaere PR, Lerut TE, et al. Tracheal side effects of endoscopic balloon tracheal occlusion in the fetal lamb model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;92(1):119-26.
47. Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, Valencia CM, Doné E, Martínez JM, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):304-10.
48. Deprest J, Jani J, Gratacos E, Vandecruys H, Naulaers G, Delgado J, et al. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia: the European experience. *Semin Perinatol.* 2005;29(2):94-103.
49. Deprest J, Nicolaides K, Done' E, Lewi P, Barki G, Largent E, et al. Technical aspects of fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46(1):22-32.
50. Jani J, Valencia C, Cannie M, Vuckovic A, Sellars M, Nicolaides KH. Tracheal diameter at birth in severe congenital diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Prenat Diagn.* 2011;31(7):699-704.
51. Deprest J, Breysem L, Gratacos E, Nicolaides K, Claus F, Debeer A, et al. Tracheal side effects following fetal endoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Radiol.* 2010;40(5):670-3.
52. Vrecenak JD, Flake AW. Fetal surgical intervention: progress and perspectives. *Pediatr Surg Int.* 2013;29(5):407-17.
53. Peralta CF, Sbragia L, Bennini JR, Cavalli RC, Rousselet MS, Barini R. [Tracheal occlusion for fetuses with severe isolated left-sided diaphragmatic hernia: a nonrandomized controlled experimental study]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(12):381-7. Portuguese.
54. Ruano R, Yoshisaki CT, da Silva MM, Cecon ME, Grasi MS, Tannuri U, et al. A randomized controlled trial of fetal endoscopic tracheal occlusion versus postnatal management of severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(1):20-7.
55. Ruano R, Peiro JL, da Silva MM, Campos JA, Carreras E, Tannuri U, et al. Early fetoscopic tracheal occlusion for extremely severe pulmonary hypoplasia in isolated congenital diaphragmatic hernia: preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):70-6.
56. Turner CG, Klein JD, Steigman SA, Armant M, Nicksa GA, Zurakowski D, et al. Preclinical regulatory validation of an engineered diaphragmatic tendon made with amniotic mesenchymal stem cells. *J Pediatr Surg.* 2011;46(1):57-61.
57. Fauza DO. Tissue engineering in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(3):135-40.
58. Tsai J, Sulkowsky J, Adzick NS, Hedrick HL, Flake AW. Patch repair for congenital diaphragmatic hernia: is it really a problem? *J Pediatr Surg.* 2012;47(4):637-41.
59. Anversa P, Kajstura J, Leri A, Loscalzo J. Tissue-specific adult stem cells in the human lung. *Nat Med.* 2011;17(9):1038-9.
60. Kajstura J, Rota M, Hall SR, Hosoda T, D'Amario D, Sanada F, et al. Evidence for human lung stem cells. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1795-806.

ABRIL**23 a 25 de abril de 2015**

XIII Congresso Paranaense de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Curitiba (PR)

Informações: (41) 3232-2535

E-mail: sogipa2002@terra.com.br

MAIO**13 a 16 de maio de 2015**

VIII Congresso Mineiro de Ginecologia e Obstetrícia

XXXIX Encontro Mineiro de Ginecologistas e Obstetras

II Congresso Brasileiro de Ginecologia Oncológica

Jornada Latino-Americana de ginecologia Oncológica

Local: Minascentro – Belo Horizonte

Informações: CONSULT Eventos –

(31) 3291-9899

www.cmgo.com.br

27 a 29 de maio de 2015

Congresso Espírito Santense de Ginecologia e Obstetrícia (CESGO)

Local: Vitória Grand Hall – Vitória (ES)

Informações: www.sogoes.com.br

28 a 30 de maio de 2015

41º Congresso Pernambucano de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Mar Hotel Recife – Recife-PE

Informações: (81) 3097-2011 ou

(81) 9289-9719

E-mail: secretaria@sogope.com.br

JUNHO**17 a 19 de junho de 2015**

4º Congresso Goiano de Ginecologia e Obstetrícia

40ª Jornada Goiana de Ginecologia e Obstetrícia

Informações: (62) 3285-4607

E-mail: ginecologia@sggo.com.br

www.sggo.com.br

25 a 27 de junho de 2015

VII Congresso Catarinense de Obstetrícia e Ginecologia

II Congresso Catarinense de Perinatologia

Local: Expoville – Joinville (SC)

AGOSTO**27 a 29 de agosto de 2015**

XX Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia

Local: Transamérica Expo Center

Informações: (11) 3894-7100

Realização: SOGESP

OUTUBRO**02 e 03 de outubro de 2015**

Curso Internacional de Ultrassom da Ian Donald School

IV Congresso de Gestaçao de Alto Risco e Perinatologia da SGORJ

Local: Colégio Brasileiro de Cirurgiões – CBC (Botafogo) – Rio de Janeiro

Informações: sgorj@sgorj.com.br

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/>