

REVISTA CONTEMPORÂNEA DE GO

Feminina®

Vol 46 - nº3 - 2018

Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Avaliação da Reserva Ovariana



Quando e como investigar na predição do mau prognóstico reprodutivo?

Ponto de Vista com três colegas

Análise sobre caso de Síndrome da Bexiga Hiperativa é destaque

Câncer de Colo Útero no Brasil

Veja documento oficial Febrasgo entregue ao Ministério da Saúde

Notícias Febrasgo do seu interesse

Entidade participa de encontros, valorizando apoio aos associados

Artigos para reavaliar conceitos

Gestação: Trombocitopenia, tabagismo e patógenos associados à ITU

Caro Associado,

Vem aí novidades no portal da Febrasgo: serão lançados 122 protocolos que estarão disponíveis apenas aos associados que estiverem com a anuidade 2018 quite.



Aproveite a oportunidade de ter contato com esse precioso conteúdo para ampliar seus conhecimentos; Para acessar o boleto, acesse: www.febrasgo.org.br

- 1 Realize seu login no site da FEBRASGO;
- 2 Acesse "Meus Pagamentos" no menu superior;
- 3 Imprima seu boleto ou verifique seu recibo de pagamento.



Nova FEBRASGO

Diretoria

PRESIDENTE

César Eduardo Fernandes (SP)

DIRETOR ADMINISTRATIVO/FINANCEIRO

Corintio Mariani Neto (SP)

DIRETOR CIENTÍFICO

Marcos Felipe Silva de Sá (SP)

DIRETOR DE DEFESA E VALORIZAÇÃO PROFISSIONAL

Juvenal Barreto Borriello de Andrade (SP)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO CENTRO-OESTE

Alex Bortotto Garcia (MS)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO NORDESTE

Flávio Lucio Pontes Ibiapina (CE)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO NORTE

Hilka Flávia Espírito Santo (AM)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO SUDESTE

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

VICE-PRESIDENTE DA REGIÃO SUL

Maria Celeste Osório Wender (RS)

PRESIDÊNCIA

Avenida Brigadeiro Luís Antônio, 3421 - conj. 903
CEP 01401-001 - São Paulo - SP - Tel. (011) 5573-4919

SECRETARIA EXECUTIVA

Avenida das Américas - 8.445 - sala 711
Rio de Janeiro - RJ - CEP: 22793-08
Tel. (21) 2487-6336 - Fax (21) 2429-5133

www.febrasgo.org.br
editorial.office@febrasgo.org.br

Femina® é uma revista disponível
para os sócios da FEBRASGO



#3

C O R P O E D I T O R I A L



Editor-Chefe

Sebastião Freitas de Medeiros



Coeditor

Gerson Pereira Lopes



Editor Científico de Honra

Jean Claude Nahoum



Ex-Editores-Chefes

Jean Claude Nahoum

Paulo Roberto de Bastos Canella

Maria do Carmo Borges de Souza

Carlos Antonio Barbosa Montenegro

Ivan Lemgruber

Alberto Soares Pereira Filho

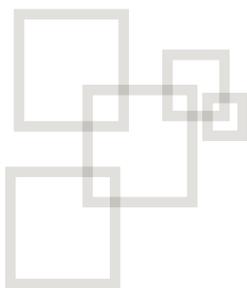
Mário Gáspare Giordano

Aroldo Fernando Camargos

Renato Augusto Moreira de Sá

febrasgo
Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetria

limay Editora Produção de Conteúdo/Projetos Especiais e de Comercialização. Tel. (11) 4858-2392 - assef@limay.com.br - Diretor-Presidente: José Carlos Asséf - Editor: Walter Salton Vieira/ MTB 12.458 - Diretor de Arte: Andre Chiodo Silva - Tiragem: 15.000 exemplares. Cartas Redação: Rua Geórgia, 170 - Brooklin - São Paulo - SP - CEP: 04559-010 - e-mail: editora@limay.com.br. Não é permitida reprodução total ou parcial dos artigos, sem prévia autorização da Revista Femina®.



Agnaldo Lopes da Silva Filho
Alberto Carlos Moreno Zaconeta
Alex Sandro Rolland de Souza
Almir Antonio Urbanetz
Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva
Antonio Rodrigues Braga Neto
Belmiro Gonçalves Pereira
Bruno Henrique Sena Ferreira
Bruno Ramalho de Carvalho
Camil Castelo Branco
Carlos Augusto Faria
César Eduardo Fernandes
Claudia Navarro Carvalho Duarte Lemos
Cristiane Alves de Oliveira
Cristina Laguna Benetti Pinto
Corintio Mariani Neto
David Barreira Gomes Sobrinho
Denise Leite Maia Monteiro
Edmund Chada Baracat
Eduardo Borges da Fonseca
Eduardo Cordioli
Eduardo de Souza
Fernanda Campos da Silva
Fernando Maia Peixoto Filho
Gabriel Ozanan
Garibalde Mortoza Junior
Geraldo Duarte
Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa
Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior
Jesus Paula Carvalho
Jorge Fonte de Rezende Filho
José Eleutério Junior
José Geraldo Lopes Ramos
José Mauro Madi
Jose Mendes Aldrighi
Julio Cesar Rosa e Silva
Julio Cesar Teixeira

Lucia Alves da Silva Lara
Luciano Marcondes Machado Nardozza
Luiz Gustavo Oliveira Brito
Luiz Henrique Gebrim
Marcelo Zugaib
Marco Aurélio Albernaz
Marco Aurelio Pinho de Oliveira
Marcos Felipe Silva de Sá
Maria Celeste Osorio Wender
Marilza Vieira Cunha Rudge
Mário Dias Corrêa Júnior
Mario Vicente Giordano
Marta Francis Benevides Rehme
Mauri José Piazza
Newton Eduardo Busso
Olimpio Barbosa de Moraes Filho
Paulo Roberto Nassar de Carvalho
Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar
Renato Augusto Moreira de Sá
Renato de Souza Bravo
Renato Zocchio Torresan
Ricardo de Carvalho Cavalli
Rodolfo de Carvalho Pacagnella
Rodrigo de Aquino Castro
Rogério Bonassi Machado
Rosa Maria Neme
Roseli Mieko Yamamoto Nomura
Rosires Pereira de Andrade
Sabas Carlos Vieira
Samira El Maerrawi Tebecherane Haddad
Sergio Podgaec
Silvana Maria Quintana
Soubhi Kahhale
Vera Lúcia Mota da Fonseca
Walquíria Quida Salles Pereira Primo
Zuleide Aparecida Felix Cabral

Femina® chega a você com ótimas notícias

A partir de agora, a Febrasgo disponibiliza seu acesso eletrônico, na íntegra, a todos os ginecologistas e obstetras brasileiros. Essa estratégia atende ao objetivo da universalização do conhecimento como deseja a sua Febrasgo. Além disso, Femina® assegurou sua permanência na base de dados Lilacs, podendo assim ser utilizada como referência nas demais publicações científicas.

É o braço científico da Febrasgo que acolhe você.

O corpo editorial de Femina® também está renovado, permanecendo a gratidão aos que saíram. Ao incluir um número maior de membros das Comissões Especializadas (CNEs) no Conselho Editorial, Femina® pretende que o texto publicado chegue a você com redobrado cuidado com a qualidade científica e que, em grande parte, reflita a experiência da CNEs. Enfim, que seja útil na sua prática clínica!

Nesse volume, Femina® examina as propostas atuais para se avaliar a reserva ovariana em seu artigo de capa. É assunto provocativo já que todos nós atendemos, cada vez com maior frequência, mulheres com mais de 30-35 anos sem que tenham planejado a gravidez.

Leitura obrigatória é o texto da CNEs específica acerca da prevenção e tratamento da toxoplasmose na gravidez. Segue sendo tema atual, pois cerca de um terço ou mais das mulheres grávidas não têm anticorpos protetores e merecem cuidados especiais.

Também obrigatória é a leitura de um documento importante entregue ao Ministério da Saúde pela Febrasgo: Rastreamento do Câncer de Colo de Útero no Brasil, criado pelas CNEs de Trato Genital Inferior e de Ginecologia Oncológica.

Tabagismo na gestação e trombocitopenias na gravidez são outros textos destacados nessa edição. Os agentes terapêuticos e as complicações associadas à infecção no trato urinário na mulher são também revistos.

Além de seu conteúdo científico, Femina® diversifica com outros textos informativos para os seus leitores, como a participação a Febrasgo no Conselho Federal de Medicina no Fórum sobre Obstetrícia, a entrega da nova Matriz de Competências para o Residente Médico em GO ao Ministério da Educação e outras notícias para sua valorização profissional. São informações selecionadas especialmente para quem exerce a ginecologia e a obstetrícia com zelo e paixão.

Assim é a sua Femina®. Pensa sempre em você antes de ser editada.

Contribua. Escreva. Opine. Critique. Enfim, participe. Femina® com um perfil mais científico é a nossa tarefa.

Boa leitura!

SFM, Editor-Chefe de Femina*

MATÉRIA DE CAPA

144

Avaliação da reserva ovariana é um desafio para o GO nesta época em que a concepção foi relegada para idades mais avançadas. Conheça mais.

ARTIGOS CNES

154

Toxoplasmose: destaque nos protocolos durante o pré-natal

FÓRUM FEBRASGO

158

Exclusivo: Dossiê Estratégias do Rastreamento do Câncer de Colo de Útero no Brasil

DROPS FEMINA

168

Selecionamos 4 notícias de saúde e medicina que você deveria saber

INFORME FEBRASGO

170

Entidade apresenta propostas no Fórum sobre Obstetrícia no CFM

PONTO DE VISTA

172

Três colegas opinam a respeito de caso de Síndrome da Bexiga Hiperativa

MATRIZ DE COMPETÊNCIAS

178

Febrasgo entrega novo formato da PRM-GO ao Ministério da Educação

179

ARTIGOS DE REVISÃO

179. *Patógenos e complicações associadas a infecções do trato urinário no período gestacional*

190. *Trombocitopenia na gravidez*

197. *Tabagismo e gravidez: influência na morfologia fetal*

Após a publicação do artigo “Humanização no atendimento ao parto baseado em evidências” em *Femina*® [Femina® 45(4):212-22,2017], recebemos cartas de dois leitores associados da Febrasgo, argumentando que *Femina*® não deveria tê-lo publicado em suas páginas. Considerando que as cartas são muito longas, incluindo referências e a limitação no número de páginas, publicamos aqui as respostas dadas aos dois missivistas.

Prezado Dr. Raphael Câmara Medeiros Parente (RJ)

Os Editores de Femina® agradecem sua “carta” comentando artigo publicado no volume 45(4),2017. Inicialmente, devemos considerar que os textos publicados em Femina® são escritos por especialistas nas diferentes áreas da GO e passam pela avaliação técnica de, pelo menos, dois revisores do Corpo Editorial da revista antes da publicação. Logo, os textos não refletem o pensamento e não são de autoria dos Editores de Femina® ou da Febrasgo.

Assim, quando o missivista diz “que os autores da Femina® referiam...”, deve ficar claro que, na verdade, deve-se ler “que os autores do artigo publicado em Femina® referiam...”. Além disso, vossa senhoria afirma “considero no mínimo estranho numa revista patrocinada pela sociedade de ginecologistas-obstetras, não estando elas embasadas por nenhuma evidência”. A revista Femina® publica textos técnicos, avaliados e aprovados pelos pares, e sua afirmação de que “não estando elas embasadas por nenhuma evidência” não é completamente correta, já que nenhuma significa nenhuma e esse certamente não é o caso.

Caro Dr. Cleomenes Barros Simões (SP)

Com todo o respeito à figura do Prof. Jorge de Rezende, de saudosa memória, vimos esclarecer que dezesseis anos após a manifestação do Prof. Rezende (Fonte: Revista Femina® - agosto 2002. Nº 7 Volume 30.), muitas evidências apareceram na literatura médica. Naquela época, o acesso às informações da literatura médica (na época pré-informática) era escasso. A medicina evoluiu muito e hoje as informações científicas inundam nossos computadores diariamente. Em que pese pregação do uso da cesariana como “proteção integral à vida da gestante e de seu concepto”, ainda nos dias de hoje, infelizmente, o Brasil tem a marca negativa em ter um dos piores indicadores de obstetrícia do mundo, com taxas de mortalidade materna altíssima em comparação com os países avançados, apesar de ter a maior taxa de cesárea do mundo. A simples realização da cesariana não resolveu o problema e, pelas estatísticas, não deu proteção integral à vida da gestante e seu concepto como apregoado.

O artigo publicado em Femina® tem bases científicas e está retratando a literatura médica atualizada e relatada nas melhores revistas da especialidade. Femina® cumpre o seu papel pois continua a ser uma revista de acesso fácil a todos os colegas, distribuída gratuitamente a todos os sócios, com informações científicas de qualidade e notícias de interesse do associado. Quanto ao site www.partohumanizado.blogger.com.br, a Febrasgo ou Femina® não têm qualquer vinculação com o mesmo e não tem conhecimento das matérias lá publicadas.

Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico da Febrasgo

Sebastião Freitas de Medeiros
Editor-Chefe de Femina®

Avaliação da reserva ovariana na predição do mau prognóstico reprodutivo: quando e como investigar*

Ovarian reserve evaluation in the prediction of poor reproductive prognosis: when and how to investigate?

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva¹, Bruno Ramalho de Carvalho², Andréa Prestes Náci³, Cristina Laguna Benetti Pinto⁴, Daniela Angerame Yela⁴, Gustavo Arantes Rosa Maciel⁵, José Maria Soares Júnior⁶, Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa⁶, Sebastião Freitas de Medeiros⁷, Têcia Maria Oliveira Maranhão⁸

Resumo

Muitas vezes, torna-se um grande desafio para o ginecologista a identificação daquelas com maior ou menor chance de concepção. Vários marcadores laboratoriais e ultrassonográficos, conhecidos conjuntamente como testes de avaliação da reserva ovariana, são estudados há décadas com a intenção de se buscar uma ferramenta para a predição do potencial reprodutivo. E, embora ainda se busquem os marcadores ideais para aplicação clínica, mais difícil do que os definir é definir quando eles estão indicados. Este artigo de atualização, assinado pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Febrasgo, pretende oferecer ao leitor as ferramentas necessárias para o uso racional dos testes de avaliação da reserva ovariana no cotidiano.

Descritores: Reserva ovariana; Hormônio folículo-estimulante; Estradiol; Infertilidade; Envelhecimento

Abstract

Often, it becomes a great challenge for the gynecologist to identify women with a greater or lesser chance of conception. Several laboratory and ultrasound markers, known jointly as ovarian reserve evaluation tests, have been studied for decades with the intention of seeking a tool for the prediction of reproductive potential. And, while the ideal markers for clinical application are still sought, defining them is as harder as defining when they are indicated. This update article, signed by the National Specialized Committee on Gynecologic Endocrinology, Febrasgo, intends to offer the reader the necessary tools for the rational use of ovarian reserve evaluation tests in daily practice.

Keywords: Ovarian reserve; Follicle-stimulating hormone; Estradiol; Infertility; Aging

*Artigo realizado pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira de Associações de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO.

1. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil. **2.** Bonvena – Medicina Reprodutiva, Brasília, DF, Brasil. **3.** Hospital Fêmina – Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil. **4.** Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil. **5.** Disciplina de Ginecologia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. **6.** Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil. **7.** Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil. **8.** Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil. **Autor correspondente:** Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva. Laboratório de Reprodução Humana, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Av. Bandeirantes, 3900, 14048-900, Bairro Monte Alegre, Ribeirão Preto, São Paulo, SP, Brasil. anasars@fmrp.usp.br/Bruno Ramalho de Carvalho. Bonvena – Medicina Reprodutiva, QMSW 6, Lotes 11/12, 70680-643, Consultórios Médicos Brasília, Salas 13/14, Sudoeste, Brasília, DF, Brasil. bruno@bonvena.med.br. **Data de Submissão:** 14/12/2017. **Data de Aprovação:** 07/03/2018.



Introdução

Ao longo da vida, o ovário humano é marcado pela perda de oócitos devida à atresia folicular espontânea. Ao nascimento, cerca de dois milhões de folículos primordiais habitam as gônadas femininas, mas, à menarca, restam apenas cerca de 400 mil. A velocidade de diminuição da população de folículos ovarianos começa a aumentar por volta dos 35 anos de idade e, ao fim da quarta década de vida, o número de folículos é de aproximadamente 25 mil.⁽¹⁾

Não há dúvida de que idade seja o marcador isolado mais importante na estimativa do potencial reprodutivo da mulher. Em coortes históricas, a infertilidade foi identificada em 6%, 9%, 15%, 30% e 64% das mulheres que se casaram nas faixas etárias de 20-24 anos, 25-29 anos, 30-34 anos, 35-39 anos e 40-44 anos, respectivamente.⁽²⁾

Mais que a quantidade, a qualidade dos oócitos humanos é o fator fundamental para a concepção e que, embora a idade também seja definidora da qualidade dos gametas, a fecundidade pode variar significativamente entre as mulheres de uma mesma faixa etária. Por isso, muitas vezes, torna-se um grande desafio para o ginecologista a identificação daquelas com maior ou menor chance de concepção.

Em função do exposto, vários marcadores laboratoriais e ultrassonográficos, conhecidos conjuntamente como testes de avaliação da reserva ovariana, são estudados há décadas. A intenção é de se buscar uma ferramenta para a predição do potencial reprodutivo, mas não há até o momento um marcador de avaliação da reserva ovariana que permita, de forma consistente, a identificação do declínio da fertilidade, a aferição das chances reais de se obter uma gravidez espontânea ou a previsão da menopausa em mulheres com ciclos menstruais regulares.⁽³⁾

O racional dos testes de avaliação de reserva ovariana

Para contextualização, um conceito primário é de que esteroidogênese (produção de esteroides) e foliculogênese (crescimento folicular para maturação de oócitos saudáveis) são processos concomitantes, porém distintos. Isso fica claramente comprovado pela discrepância que existe entre a idade em que se encerra a vida reprodutiva da mulher e a idade média da menopausa.

As curvas de fertilidade, sejam elas em ciclos espontâneos ou em técnicas de reprodução assistida (TRA), decaem de maneira acentuada após os 40 anos de idade;⁽⁴⁾ entretanto, em estudo norte-americano, a idade média da menopausa foi estimada em cerca de 50 anos.⁽⁵⁾ Ou seja, pode haver um intervalo de dez anos entre a queda do potencial reprodutivo e o fim da menacme.

Dessa forma, a medição da produção de hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO) representa a atividade ovariana para produção hormonal adequada, mas não necessariamente para produção de oócitos saudáveis para gerar uma criança.

Nesse sentido, a limitação dos testes de avaliação da reserva ovariana é que quase a totalidade deles refere-se à produção hormonal dos ovários (estradiol – E2 – e inibinas) ou ao efeito dessa produção sobre o eixo HHO (hormônio folículo-estimulante – FSH, do inglês *follicle stimulating hormone* – e hormônio luteinizante – LH, do inglês *luteinizing hormone*). Como a capacidade ovariana de reprodução encerra-se antes da capacidade de produção hormonal, o que verificamos na prática é que quando os exames indicam perda parcial na produção hormonal – elevação dos valores de FSH, por exemplo –, a função reprodutiva já está bastante prejudicada; por outro lado, produção hormonal normal não garante boa função reprodutiva.

Mais recentemente, busca-se identificar marcadores que façam referência direta à população folicular, tais como hormônio anti-mülleriano (AMH, do inglês *anti-Müllerian hormone*) e contagem

de folículos antrais iniciais (CFA). A despeito da crescente aplicação desses marcadores na prática cotidiana, ambos refletem apenas indiretamente o número de folículos funcionais nos ovários, na fase antral inicial ou nos estágios pré-antrais, no momento da dosagem.

Quando está indicado avaliar a reserva ovariana?

Mais difícil do que definir que testes de avaliação da reserva ovariana devem ser utilizados, é definir quando eles estão indicados uma vez que, à luz do conhecimento atual, não podem ser parâmetros para inferências sobre o futuro reprodutivo em médio ou longo prazo.

Dessa forma, não podem ser argumentos para a tomada de decisão, por parte da mulher, de adiar ou não a maternidade e também não há indicação de se incluir a avaliação de reserva ovariana como rotina clínica para mulheres jovens ainda sem intenção de engravidar.⁽⁶⁾

Apesar de todas as questões levantadas, em algumas situações, especialmente nos casos de mulheres que serão submetidas à TRA, os testes de avaliação da reserva ovariana representam a oportunidade de condução clínica personalizada e de individualização dos planos terapêuticos em casos de infertilidade.

Tais dosagens podem ser úteis para nortear o protocolo de estimulação ovariana e sugerir, ainda que de maneira limitada, o prognóstico do tratamento, uma vez que os pacientes com reserva ovariana diminuída podem evoluir com pior resposta ovariana, taxas maiores de aneuploidias e perda gestacional, e maior risco de menopausa precoce.

É importante enfatizar que os testes de avaliação da reserva ovariana não são infalíveis e não devem ser adotados como critérios definidores de tratamento, já que a evidência de reserva ovariana diminuída não implica exatamente a incapacidade de conceber,⁽³⁾ tampouco dosagens normais garantem o sucesso do tratamento.

Na ausência de um marcador definitivamente relacionado aos desfechos em TRA, aceita-se que se proceda o primeiro ciclo de indução ovariana sem qualquer teste prévio, considerando-se que a resposta ovariana ao estímulo gonadotrópico exógeno seja a mais fidedigna fonte de informação sobre a reserva ovariana.⁽⁷⁾

Como avaliar a reserva ovariana?

Hormônio folículo-estimulante – FSH

O FSH dosado na fase folicular precoce (até o quinto dia do ciclo menstrual) é o marcador de reserva ovariana há mais tempo utilizado. Entretanto, para ser um marcador eficaz na predição de má resposta ao estímulo em técnicas de reprodução assistida, seriam necessárias concentrações sanguíneas muito altas, o que, pela baixa frequência, reduz seu valor na prática cotidiana.⁽⁷⁾ Um grande problema desse marcador está na grande variabilidade dos níveis sanguíneos entre ciclos menstruais consecutivos e mesmo entre dosagens realizadas em uma mesma amostra, além das alterações potencialmente provocadas por fatores externos, como o tabagismo.⁽⁸⁾

Van der Steeg *et al.*⁽⁹⁾ estudaram o valor preditivo do FSH basal para gestação espontânea em mulheres ovuladoras com menos de 40 anos e observaram chances reduzidas quando os níveis superavam 8 UI/L, embora não tenham obtido conclusões para níveis mais baixos.

Em estudos avaliando pacientes em ciclos de fertilização *in vitro*, níveis de FSH ≥ 15 UI/mL foram associados a menor número de oócitos aspirados e maior frequência de cancelamentos.^(10,11) Entretanto, estudos utilizando padrões mais confiáveis de avaliação demonstram especificidade de 83% a 100% para predição de má resposta ao estímulo exógeno (em geral definida como menos de 2 ou 3 folículos dominantes, ou menos de 5 oócitos recuperados) quando a concentração sanguínea de FSH é superior a 10 UI/L.⁽¹²⁾

Por fim, as taxas de gravidez em mulheres com menos de 35 anos e FSH basal $\geq 13,03$ UI/L – considerado elevado – foram maiores que as observadas

com idade maior e níveis de FSH $< 13,03$ UI/L – considerados normais –, sugerindo a superioridade do fator idade como marcador da reserva ovariana em relação ao FSH.⁽¹³⁾

Em outras palavras, concentrações claramente elevadas de FSH confirmam mau prognóstico reprodutivo à mulher em idade avançada (alta especificidade), o FSH elevado pode representar um falso positivo, não apenas pela variabilidade entre ciclos e dentro de um mesmo ciclo, mas especialmente quando utilizado como marcador em mulheres jovens, de baixo risco para reserva diminuída (baixa sensibilidade).⁽³⁾

Dessa forma, pode-se dizer que uma única dosagem elevada de FSH tem valor muito limitado na avaliação do potencial reprodutivo, seja em mulheres candidatas à concepção espontânea, seja em candidatas à reprodução assistida; níveis séricos elevados devem ser assim, confirmados por uma nova aferição em amostra distinta.

Por fim, para uniformização da interpretação clínica dos níveis de FSH na prática cotidiana, sugere-se o estabelecimento do valor de corte em 10 UI/L,^(12,14) acima do qual se deve considerar prognóstico reprodutivo menos favorável, tanto para concepção espontânea quanto para a gravidez resultante de tratamento.



Hormônio anti-mülleriano – AMH

O AMH é uma glicoproteína dimérica da super-família dos fatores de crescimento tumoral beta produzido pelas células da granulosa dos folículos ovarianos, com diâmetro de até 8 mm, a partir de quando a dominância estabelece relação aparentemente exclusiva com o FSH.⁽¹⁵⁾

Os aspectos técnicos de dosagem do AMH sanguíneo surgem como importante barreira na interpretação da literatura e no estabelecimento do marcador como ferramenta de uso cotidiano. Os níveis sanguíneos de AMH, com os kits laboratoriais comumente utilizados, podem sofrer variações de até 40%^(16,17) e ainda não há corpo científico suficiente que dê respaldo aos kits ultrasensíveis recentemente introduzidos no mercado.⁽¹⁸⁾

Com isso, a variabilidade do AMH em um mesmo ciclo menstrual, considerada insignificante na literatura inicial,^(19,20) tem sido colocada à prova por estudos mais recentes.⁽²¹⁾ Autores com grande volume de publicação sobre AMH mudaram de ideia ao reanalisar dados de seus estudos anteriores,⁽²⁰⁾ concluindo que, em mulheres jovens, uma única dosagem do AMH pode não corresponder à reserva gonadal real.⁽²¹⁾ Dessa forma, deve ser dosado preferencialmente na fase folicular precoce (até o quinto dia do ciclo menstrual) e repetido quando o valor obtido for inconsistente com a avaliação clínica.

De acordo com as evidências atuais, é o marcador sanguíneo mais confiável para estimativa da reserva ovariana, uma vez que estabelece correlação positiva com a resposta ovariana ao estímulo exógeno em ciclos de reprodução assistida.^(22,23) Outros desfechos, contudo, não podem ser associados claramente aos níveis circulantes de AMH, a exemplo do que ocorre com o FSH.

Embora o desenvolvimento de embriões em ciclos de fertilização *in vitro* pareça estar relacionado aos níveis sanguíneos de AMH entre 1,4 ng/mL e 4,83 ng/mL,⁽²⁴⁾ são poucas as evidências de relação com ocorrência de gravidez.⁽²⁵⁾ Gleicher *et al.*⁽²⁶⁾ observaram que níveis séricos de AMH iguais ou maiores de 1,05 ng/mL podem estar associados a maiores taxas de nascidos vivos concebidos por FIV.

Para uniformização da interpretação clínica dos níveis de AMH na prática cotidiana, sugere-se o estabelecimento do valor de corte em 1,0 ng/mL,^(14,26) abaixo do qual se deve considerar prognóstico reprodutivo menos favorável, tanto para concepção espontânea quanto para a gravidez resultante de tratamento.

Contagem de Folículos Antrais – CFA

A CFA consiste na soma de todos os folículos visibilizados em ambos os ovários ao exame de ultrassonografia transvaginal realizado entre o segundo e o quinto dia do ciclo menstrual (fase folicular inicial). A maioria dos estudos define folículo antral com tendo diâmetro médio entre 2-10 mm nos maiores planos bidimensionais.^(3,27)

Segundo Broekmans *et al.*,⁽²⁸⁾ o ideal é que se tenha um profissional treinado em ultrassonografia transvaginal, e um transdutor com frequência mínima de 7 MHz, com resolução para estruturas de, no mínimo, 2 mm para a CFA. Os autores propõem a sistematização da CFA com os seguintes passos:

1. Identificação do ovário;
2. Avaliação das dimensões ovarianas em dois planos (por varredura);
3. Definição da direção da varredura para fazer a medida e a contagem dos folículos, e
4. Medição do maior folículo em duas direções.
 - a. Quando o maior folículo tem diâmetro médio ≤ 10 mm, deve-se proceder a contagem a partir da margem externa do ovário, fazendo a varredura até a margem oposta, considerando todas as estruturas arredondadas ou ovais dentro das margens do ovário como folículos; o procedimento deve ser repetido no ovário contralateral; a soma dos folículos de ambos os ovários resultará na CFA final, e
 - b. Quando o maior folículo tem diâmetro médio > 10 mm, deve-se confirmar a variação das medidas dos folículos pela medida sequencial de maior para menor, até que um folículo com diâmetro ≤ 10 mm seja encontrado; a contagem total deve ser realizada, conforme descrita, independentemente dos diâmetros dos folículos; a soma dos folículos ≤ 10 mm de ambos os ovários resultará na CFA final.

As vantagens da CFA são o resultado imediato, a boa confiabilidade entre ciclos e entre observadores. O sobrepeso e a obesidade são fatores que podem comprometer a acurácia do teste.^(7,29)

Em estudo comparativo dos testes de avaliação da reserva ovariana, o AMH e a CFA foram os únicos testes com poder preditivo significativo para má resposta na estimulação ovariana, ou seja, a captação de menos de 3 oócitos ou o cancelamento do ciclo.⁽³⁰⁾

Uma revisão sistemática avaliando a CFA demonstrou sensibilidade de 86% e especificidade de 84% para um ponto de corte abaixo de 4 folículos antrais para prever má resposta em TRA.⁽⁷⁾ Klinkert *et al.*⁽¹¹⁾ demonstraram que a frequência de resposta normal à estimulação foi significativamente mais elevada em pacientes que apresentaram CFA ≥ 5 unidades com diâmetros iguais ou inferiores a 5 mm, assim como foram maiores para aquelas pacientes as taxas de gestação.

Maseelall *et al.*⁽²⁷⁾, por sua vez, observaram que CFA igual ou maior que 11 folículos, com até 10 mm na soma de ambos os ovários, confere à mulher maior chance de obter um nascimento vivo e aquelas com contagens menores deveriam ser esclarecidas sobre risco aumentado de perdas gestacionais, cancelamentos de ciclos terapêuticos, necessidade de doses maiores de gonadotrofinas para estimulação ovariana e quantidades inferiores de oócitos aspirados.

Para uniformização da interpretação clínica da CFA na prática cotidiana, sugere-se o estabelecimento do valor de corte em 11 folículos com diâmetro médio de até 10 mm na soma de ambos os ovários,⁽²⁷⁾ abaixo da qual se deve considerar prognóstico reprodutivo menos favorável, tanto para concepção espontânea quanto para a gravidez resultante de tratamento.

Outros marcadores de reserva ovariana

Estradiol basal – E2

A concentração sanguínea de E2, aferida entre o segundo e o quinto dia do ciclo menstrual (basal), tem baixa confiabilidade entre ciclos e em momentos distintos de um mesmo ciclo, e não deve ser usada isoladamente como marcador de reserva ovariana,⁽³¹⁾ com valor apenas com o objetivo de auxiliar na interpretação de um FSH basal falsamente normal.

Aumento precoce nas concentrações sanguíneas do E2 é uma característica do envelhecimento ovariano e pode manter o FSH, que esperaríamos estar elevado, em níveis “normais”, levando à interpretação equivocada do resultado. Quando a concentração de FSH na fase folicular inicial está na faixa considerada normal, mas os níveis de E2 estão elevados (> 60-80 pg/mL), há limitada evidência para associação com má resposta, aumento dos índices de cancelamento de ciclo e baixos índices de gestação.⁽³²⁾

Hormônio folículo-estimulante – FSH



Inibina-B

A inibina-B é produzida pelas células da granulosa e da teca, tendo ação inibitória na secreção de FSH.⁽³³⁾ Estudos prévios mostraram boa resposta após estimulação em mulheres com níveis de inibina-B acima de 45 pg/ml, bem como uma correlação entre níveis de inibina-B e a CFA na fase folicular inicial.^(34,35) Porém, como apresenta acurácia menor em relação aos outros marcadores disponíveis e expressivos resultados falso-positivos, tem caído em desuso.⁽⁷⁾

Volume ovariano

A utilização da medida do volume ovariano, como marcador ultrassonográfico da reserva ovariana, foi avaliada em estudos prévios, porém mostrou pouca aplicabilidade clínica e baixa acurácia para prever má resposta para gestação.⁽⁷⁾

Considerações finais

Não há, até o momento, um marcador de avaliação da reserva ovariana que permita a previsão da menopausa em mulheres com ciclos menstruais regulares ou nelas identifique, com precisão, se há declínio da fertilidade. A identificação de reserva ovariana diminuída não implica exatamente a incapacidade de conceber e, em sentido inverso, testes normais não garantem o sucesso reprodutivo, seja ele espontâneo ou em tratamento.

A avaliação de reserva ovariana pelos marcadores atuais indica o estado do funcionamento ovariano no momento em que os testes são realizados e não podem ser parâmetro para inferências relativas ao futuro reprodutivo em médio e longo prazo.

Ademais, a quase totalidade dos estudos disponíveis contempla mulheres inférteis submetidas a tratamentos de indução da ovulação, muitas vezes candidatas à TRA, o que limita significativamente a extrapolação dos resultados para a população de

Testes dinâmicos

Testes dinâmicos, como o teste do citrato de clomifeno e o teste de estimulação com análogo do GnRH, não são empregados na prática clínica por terem baixa acurácia, por necessitarem de avaliações repetidas da paciente e terem maior custo.^(36,37)

mulheres supostamente férteis. Por esse motivo, não há indicação de se incluir a avaliação de reserva ovariana como rotina clínica para mulheres jovens ainda sem prole definida.

O emprego dos marcadores de avaliação de reserva ovariana pode trazer benefícios para mulheres inférteis, especialmente naquelas que serão submetidas à TRA. Embora não conclusivos com relação ao prognóstico do tratamento, testes indicando reserva ovariana diminuída podem indicar menor fecundabilidade, maior incidência de aneuploidias e perdas gestacionais, pior resposta à estimulação ovariana com as gonadotrofinas e maior risco de menopausa precoce.

O AMH e a CFA são os únicos testes com poder preditivo significativo para má resposta à estimulação em estudos comparativos dos testes de avaliação da reserva ovariana. O FSH, embora seja o marcador mais difundido e o mais antigo em uso, tem sensibilidade aceitável como marcador de prognóstico reprodutivo desfavorável quando em níveis elevados, mas tem pouco valor de predição quando os níveis estão abaixo do corte ou em mulheres com idade menor de 40 anos.

Por fim, E2, inibina, medida do volume ovariano e testes dinâmicos têm pouca aplicabilidade clínica e baixa acurácia para predição de má resposta ovariana e/ou chance de gestação e, por isso, não devem ser realizados rotineiramente.

Referências

1. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):129-40. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.027
2. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science*. 1986;233(4771):1389-94. doi: 10.1126/science.3755843
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
4. Eijkemans MJ, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1304-12. doi: 10.1093/humrep/deu056
5. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gen Based Med*. 2001;10(9):843-8. doi: 10.1089/152460901753285732
6. Greenwood EA, Cedars MI, Santoro N, Eisenberg E, Kao CN, Haisenleder DJ, et al. Antimüllerian hormone levels and antral follicle counts are not reduced compared with community controls in patients with rigorously defined unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2017;108(6):1070-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.015
7. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034
8. Lambalk CB, de Koning CH. Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. *Maturitas*. 1998;30(2):215-20. doi: 10.1016/S0378-5122(98)00076-0
9. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Broekmans FJ, et al. Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2163-8. doi: 10.1210/jc.2006-2399
10. Ashrafi M, Madani T, Tehranian AS, Malekzadeh F. Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;91(1):53-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.06.017
11. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. The antral follicle count is a better marker than basal follicle-stimulating hormone for the selection of older patients with acceptable pregnancy prospects after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2005;83(3):811-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.005
12. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod*. 2002;17(1):118-23. doi: 10.1093/humrep/17.1.118
13. Luna M, Grunfeld L, Mukherjee T, Sandler B, Copperman AB. Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2007;87(4):782-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.094
14. La Marca A, Ferraretti AP, Palermo R, Ubaldi FM. The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(1):1-5. doi: 10.3109/09513590.2015.1102879
15. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(2):77-83. doi: 10.1093/molehr/gah015
16. Wallace AM, Faye SA, Fleming R, Nelson SM. A multicentre evaluation of the new Beckman Coulter anti-Müllerian hormone immunoassay (AMH Gen II). *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt 4):370-3. doi: 10.1258/acb.2011.010172
17. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, Krishnan M, et al. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3085-91. doi: 10.1093/humrep/des260
18. Su HI, Sammel MD, Homer MV, Bui K, Haunschild C, Stanczyk FZ. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1766-72. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.046
19. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3103-7. doi: 10.1093/humrep/del291
20. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4057-63.
21. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, van Disseldorp J, van Dulmen-den Broeder E, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(6):664-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.02.023
21. Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhauser MH. Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril*. 2008;89(4):927-33. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.054
22. Fadini R, Comi R, Mignini Renzini M, Coticchio G, Crippa M, De Ponti E, et al. Anti-Müllerian hormone as a predictive marker for the selection of women for oocyte in vitro maturation treatment. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(6):501-8. doi: 10.1007/s10815-011-9589-6
23. Patrelli TS, Gizzo S, Sianesi N, Levati L, Pezzuto A, Ferrari B, et al. Anti-Müllerian hormone serum values and ovarian reserve: can it predict a decrease in fertility after ovarian stimulation by ART cycles? *PLoS One*. 2012;7(9):e44571. doi: 10.1371/journal.pone.0044571

24. Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S. Different serum anti-Müllerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5):1295-301. doi: 10.1007/s00404-011-1979-6
25. Arabzadeh S, Hossein G, Rashidi BH, Hosseini MA, Zeraati H. Comparing serum basal and follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone as a predictor of in vitro fertilization outcomes in patients with and without polycystic ovary syndrome. *Ann Saudi Med*. 2010;30(6):442-7. doi: 10.4103/0256-4947.71063
26. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2824-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.067
27. Maseelall PB, Hernandez-Rey AE, Oh C, Maagdenberg T, McCulloh DH, McGovern PG. Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1595-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.11.001
28. Broekmans FJM, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*. 2010;94(3):1044-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.040
29. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of anti-Müllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*. 2009;91(3):705-14. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.013
30. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2010;93(3):855-64. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.042
31. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. 2005;20(4):923-7. doi: 10.1093/humrep/deh688
32. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995;64(6):1136-40. doi: 10.1016/S0015-0282(16)57974-6
33. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Battaglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(7):2742-5. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675606
34. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 1997;67(1):110-4. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81865-1
35. Tinkanen H, Bläuer M, Laippala P, Tuohimaa P, Kujansuu E. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;94(1):109-13. doi: 10.1016/S0301-2115(00)00319-5
36. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet*. 1987;2(8560):645-7. doi: 10.1016/S0140-6736(87)92439-1
37. Ranieri DM, Quinn F, Makhoulouf A, Khadum I, Ghutmi W, McGarrigle H, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1998;70(2):227-33. doi: 10.1016/S0015-0282(98)00159-9

Vonau[®] *Flash*
ondansetrona *cloridrato*

Alta eficácia e segurança para o controle de NVG^{1,2}

Estudos comprovam que a ondansetrona:

Não oferece risco de **malformação fetal**¹

Não compromete o **desenvolvimento
neuronal do feto**³



Guardiões
da Gestação



Vonau Flash[®] (cloridrato de ondansetrona), 4 mg e 8 mg, comprimido de desintegração oral. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 ANOS DE IDADE. Indicações: prevenção e tratamento de náuseas e vômitos em geral. **Contraindicações:** pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Crianças abaixo de 2 anos. **Advertências e precauções:** Não deve ser usado em substituição a aspiração nasogástrica. Fenilcetônúricos e lactantes devem utilizar com cautela. Mulheres grávidas não devem utilizar sem orientação médica. Em pacientes com insuficiência hepática grave, não se recomenda exceder a dose diária 8 mg. **Interações medicamentosas:** indutores ou inibidores das enzimas do sistema citocromo P450. **Reações adversas:** cefaleia, constipação, fadiga, diarreia, exantema cutâneo. Para maiores informações sobre reações incomuns, consultar a bula de Vonau Flash[®]. **Posologia:** Uso adulto: 16 mg de ondansetrona (2 comprimidos de 8 mg). Uso pediátrico: Para pacientes maiores de 11 anos, recomenda-se a dose de 4 a 8 mg de ondansetrona (1 a 2 comprimidos de 4 mg). Para crianças de 2 a 11 anos: recomenda-se a dose de 4 mg de ondansetrona (1 comprimido de 4 mg). Verificar a bula de Vonau Flash[®] sobre a necessidade de ajuste de dose/populações especiais. Registro MS – 1.0974.0194. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTEREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Para mais informações, consulte a bula completa do produto ou Serviço de Atendimento ao Cliente Biolab - SAC 0800-724-6522 – e-mail: fale conosco@biolabfarma.com.br.

CONTRAINDICAÇÕES: PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE AOS COMPONENTES DA FÓRMULA. CRIANÇAS ABAIXO DE 2 ANOS.
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: INDUTORES OU INIBIDORES DAS ENZIMAS DO SISTEMA CITOCROMO P450.

Referências Bibliográficas:

- 1 - Pasternak e Col. Ondansetron in Pregnancy and Risk of Adverse Fetal Outcomes. N Engl J Med 2013;368:814.
- 2 - Niebyl JR, et al. Nausea and Vomiting in Pregnancy. N Engl J Med 2010;363:1544-50.
- 3 - Larrimer MB, et al. Antiemetic medications in pregnancy: a prospective investigation of obstetric and neurobehavioral outcomes. Am J Obstet Gynecol 2014;210:270.e1-7.
- 4 - Vonau[®]Flash: cloridrato de ondansetrona. Bula do medicamento. Taboão da Serra – SP: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, 2018.

SAC 0800 724 65 22

www.biolabfarma.com.br

Material científico destinado exclusivamente a profissionais da saúde habilitados
a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

Rua Olímpadas, 242 • 3º andar • 04551-000 • São Paulo SP • Tel: 55 11 3573 6000

biolab[®]
FARMACÊUTICA

ARTIGO

CNEs

SÉRIES ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO
COMISSÕES NACIONAIS ESPECIALIZADAS

Toxoplasmose: protocolos durante o pré-natal

Joelma Queiroz Andrade¹

INTRODUÇÃO

O agente etiológico da toxoplasmose é o *Toxoplasma gondii*, um protozoário que tem o gato como hospedeiro definitivo e os outros animais, incluindo o homem, como hospedeiros intermediários⁽¹⁾, está presente em todo o mundo. A prevalência da infecção é variável e, em algumas regiões do Brasil, pode atingir 65% da população.

É um parasita intracelular obrigatório que existe em três formas: os oocistos (presentes nas fezes dos gatos), os taquizoítas (na corrente sanguínea durante a fase aguda) e os bradizoítas (nos cistos teciduais).⁽¹⁾ Os gatos eliminam milhões de oocistos pelas fezes no período de uma a três semanas, após a infecção pelo *T. gondii*. Esses oocistos se tornam infectantes no período de um a cinco dias no solo e persistem infectantes por cerca de um ano, especialmente em locais quentes e úmidos.⁽¹⁾

INFECÇÃO MATERNA

A gestante adquire o *T. gondii* pela ingestão de cistos teciduais presentes em carnes mal cozidas ou por oocistos que contaminam o solo, a água e os alimentos, como frutas e verduras. A infecção materna é geralmente assintomática. Os sinais e sintomas são inespecíficos como febre, mialgia, rash cutâneo, mal-estar e cefaleia. A linfadenopatia é o sinal mais específico; porém, não é muito frequente.⁽¹⁾ O diagnóstico da infecção materna é pela sorologia. O diagnóstico mais fácil é o da soroconversão confirmada em duas amostras de soro colhidas com intervalo de duas semanas, em que a paciente que era IgG e IGM não reagentes se torna IgG e IgM reagentes.

Os anticorpos da classe IgG surgem após duas semanas do início da infecção, atingem o pico com seis a oito semanas e persistem por período indefinido. Por outro lado, os anticorpos da classe IgM podem ser detectados precocemente, com uma semana de infecção, geralmente desaparecendo

Este texto faz parte das Séries Orientações e Recomendações da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria - FEBRASGO. Os autores são membros da Comissão Nacional Especializada em Vacinas.

1. Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. **Autor correspondente:** Joelma Queiroz Andrade. Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 05403-000, Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil. joelma.queiroz@uol.com.br



em torno de 12 semanas.^(1,2) A presença de IgM no soro materno não é diagnóstico definitivo de infecção aguda. Pode corresponder a um resultado falso positivo de IgM, reação cruzada ou persistência desta após infecção passada.⁽²⁾

A avides de IgG foi introduzida no rastreamento das infecções. Ele avalia a afinidade entre o anticorpo da classe IgG e o antígeno. Esse teste tem auxiliado na diferenciação de uma infecção recente de outra adquirida há algum tempo, uma vez que a afinidade do anticorpo pelo antígeno tende a aumentar com o intervalo de tempo. Dessa forma, a presença de alta avides permite definir que a infecção ocorreu há mais de 12 a 16 semanas, e a baixa avides que a infecção ocorreu nos três meses anteriores.⁽³⁾

Embora esteja documentada que a alta avides possa indicar infecção crônica, a presença de IgG de baixa avides por si só não é suficiente para indicar quadro agudo, já que há fatores que interferem na maturação da IgG durante a gestação. Essa maturação é variável e depende da idade gestacional no momento da infecção, da utilização da espiramicina e também de fatores individuais. Tais variáveis devem ser consideradas durante a interpretação dos resultados dos exames. Não se conhece se o retardo na maturação da IgG interfere na taxa de transmissão vertical da toxoplasmose.⁽³⁾ O rastreamento universal no pré-natal permite adoção de medidas profiláticas e terapêuticas, reduzindo a taxa de transmissão vertical e o acometimento fetal.⁽¹⁾

RESULTADO DA SOROLOGIA NO PRÉ-NATAL

1. Gestantes imunes (IgG reagente e IgM não reagente) devem seguir no pré-natal de rotina. Se a paciente é imunocompetente, não há risco de transmissão vertical.
2. Gestantes susceptíveis (IgG e IgM não reagentes) devem receber as orientações da equipe de saúde de como evitar a doença, e repetir a sorologia bimensalmente até o final da gravidez.

As seguintes orientações devem ser fornecidas:

1. não ingerir carnes cruas ou mal cozidas.
2. toda carne deve ser cozida até atingir temperatura superior a 670°C.
3. a água deve ser tratada ou fervida.
4. lavar frutas e verduras adequadamente.
5. usar luvas para manipular carnes cruas.

6. não utilizar a mesma faca para cortar carnes e outros vegetais ou frutas.
7. evitar contato com qualquer material que possa estar contaminado com fezes de gatos, como solo, gramados e caixas de areia.⁽¹⁾

Os gatos domésticos devem ser alimentados com carnes bem cozidas ou rações comerciais. As suas fezes devem ser desprezadas diariamente, com lavagem do recipiente com água fervente - com esta medida, o oocisto não se torna infectante, pois necessita de, no mínimo, 24 horas em temperatura ambiente para se atingir essa fase.⁽¹⁾

3. Pacientes com suspeita de infecção aguda (IgG e IgM reagentes).

Recomenda-se o início imediato da profilaxia da transmissão vertical com espiramicina, na dose de três gramas ou 9.000.000 UI ao dia, até descartar o caso como doença aguda e se, isso não for possível, deve-se mantê-la até o final da gravidez. Esta droga pode ser utilizada no primeiro trimestre da gravidez. Também nos casos suspeitos orienta-se nova sorologia com teste diferente do rastreamento inicial. O resultado de alta avides de IgG, em amostra colhida no primeiro trimestre da gravidez, praticamente descarta um quadro agudo durante a gestação.⁽¹⁾

INFECÇÃO FETAL

A prevalência da infecção congênita varia entre 0,1 e 0,3 por 1.000 nascidos vivos. A via de transmissão é transplacentária. O período da gestação, a parasitemia e o genótipo do parasita interferem na gravidade do caso. O genótipo tipo II e os atípicos parecem ser mais virulentos e responsáveis pelos casos mais graves.

No Brasil, os genótipos mais encontrados são os atípicos.⁽⁴⁾ A taxa de transmissão vertical do toxoplasma é de 14% no primeiro trimestre, 29% no segundo e 59% no terceiro. No momento do parto, essa taxa pode ser de 80%.⁽⁵⁾ Porém, a gravidade do acometimento fetal é muito maior nos casos da doença na primeira metade da gravidez.

No terceiro trimestre, a retinocoroidite ocorre, mas as calcificações cerebrais e hidrocefalia não são mais observadas.⁽¹⁾ A maioria dos recém-nascidos é assintomático ao nascimento, sendo que a tríade clássica de retinocoroidite, hidrocefalia e calcificações intracranianas está presente em apenas 10% dos casos. Na maioria das crianças afetadas, as sequelas são tardias e a manifestação mais comum é a retinocoroidite, que pode acometer até 70% dos infectados.⁽¹⁾

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FETAL

Ultrassonografia

Os fetos infectados geralmente não apresentam sinais ultrassonográficos e estes, quando presentes, são de aparecimento tardio. Os principais achados descritos são: calcificações intracranianas, hidrocefalia, hepatoesplenomegalia e espessamento da placenta. Segundo uma publicação, essas alterações foram observadas em aproximadamente 28% dos fetos infectados.⁽⁶⁾

Nos fetos infectados e em casos suspeitos de acometimento, é importante realizar acompanhamento ultrassonográfico quinzenal na tentativa de detectar alterações tardias, as quais podem modificar a condução dos casos.⁽¹⁾

Procedimento invasivo

A importância da coleta do líquido amniótico está na possibilidade da detecção do parasita no líquido amniótico e na modificação do tratamento, com a utilização de drogas que atravessam a barreira placentária e que sejam parasiticidas. A amniocentese está indicada nos casos de soroconversão diagnosticada na repetição da sorologia, na presença de quadro clínico materno com confirmação pela sorologia e nos casos com alterações ultrassonográficas sugestivas de toxoplasmose congênita. No líquido amniótico, a pesquisa do parasita é realizada pela técnica do PCR e/ou cultura e isolamento.^(1,7)

A sensibilidade do diagnóstico molecular por PCR no líquido amniótico está em torno de 81% e 100%.⁽³⁾ A coleta do líquido amniótico deve ser realizada, preferencialmente, após quatro semanas do início da infecção, e também a sensibilidade do PCR é maior quando o procedimento é realizado após a 21ª semana de gravidez.^(3,7)

Nos casos de doença aguda após 32 semanas de gestação, não é recomendado o procedimento invasivo pela elevada taxa de transmissão vertical neste período: deve-se iniciar o tratamento com as três drogas, imediatamente.⁽⁸⁾

TRATAMENTO DA INFECÇÃO FETAL

O tratamento da infecção fetal baseia-se na utilização da pirimetamina, sulfadiazina e do ácido fólico até o final da gestação. As dosagens são:^(9,10)

- Sulfadiazina 3,0 g/dia (2 comprimidos de 500 mg de 8/8 horas);

- Pirimetamina 50 mg/dia (1 comprimido de 25 mg de 12/12 horas), e
- Ácido fólico 15 mg/dia (1 comprimido de 15 mg ao dia).

A pirimetamina e a sulfadiazina são antagonistas do ácido fólico, atuam sinergicamente no ataque aos taquizoítas e podem causar supressão da medula óssea. Entre os efeitos adversos estão anemia, leucopenia, plaquetopenia e insuficiência renal reversível. Devido à toxicidade destas drogas, a sua prescrição é limitada aos casos comprovados de infecção fetal.^(1,9,10) Hemograma quinzenal tem de ser realizado para controle do número de glóbulos vermelhos, plaquetas e leucócitos, e na presença de alterações, as drogas devem ser suspensas, sendo prescrita espiramicina na dose de três gramas ao dia.

O tratamento é contraindicado durante o primeiro trimestre da gestação, devendo ser iniciado a partir da 16ª semana. No primeiro trimestre, utiliza-se a espiramicina na dose de três gramas ao dia e, nos casos com o resultado da pesquisa do toxoplasma no líquido amniótico negativo, mantém-se a espiramicina até o final da gestação.^(1,9) Para as pacientes não gestantes que adquirirem toxoplasmose aguda, recomenda-se intervalo de três meses entre o quadro clínico ou a confirmação sorológica e o início da futura gestação.^(1,2)

REFERÊNCIAS

1. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. IN: Infectious Diseases of The Fetus and Newborn Infant/ Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, Eds.
2. Montoya JS, Remington JS. Management of toxoplasmosis gondii infection during pregnancy. CID.2008; 47:554-65.
3. Candolfi E, Pastor R, Huber R, Filisetti D, Villard O. IgG avidity assay firms up the diagnosis of acute toxoplasmosis on the first serum sample in immunocompetent pregnant women. DiagMicrobiol and Infectious Disease.2007;58:83-8.
4. C. P. Rico-Torres, J. A. Vargas-Villavicencio1 and D. Correa. Is Toxoplasma gondii type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.2016; 2656-2.
5. Dunn, D. Mother-to child transmission of toxoplasmosis: Risk estimate for clinical counseling. Lancet 1999; 353:1829-1833.
6. Abboud DP, Harika G, Saneia D, et al. Ultrasound signs of fetal lesions due to toxoplasmosis. J Gynecol Reprod Biol.1995; 24:733-8.
7. Hohlfeld P, Daffos F, Costa J, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase chain reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med 1994; 331: 695-9.
8. Amorim Filho AG, Andrade JQ. Toxoplasmose. IN: Protocolos Assistenciais/ Zugaib M, Bittar RE. 4 ed. - São Paulo: Atheneu, 2011; p.309-16.
9. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ.1999;318:1511-14.
10. Congenital Toxoplasma Infection: Monthly Prenatal Screening Decreases Transmission Rateand Improves Clinical Outcome at Age 3 Years. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz C, Bonithon Kopp, Binquet C. Clinical Infectious Diseases 28, 2013.

iumi

Conectado com as jovens,
trazendo o que importa.



iumi é feito especialmente para as adolescentes, na formulação e nos benefícios terapêuticos. Iumi é valorizado por elas porque vai além, oferecendo apoio e orientação. É por isso que agora Iumi está nas redes sociais. Através do #TarjaRosa, Iumi vai falar com elas sobre sexualidade, DSTs, contracepção, carreira e muito mais. Visite também #TarjaRosa nas principais redes sociais.

iumi - DROSPIRENONA 3 mg - ETINILESTRADIOL 0,02 mg contendo 1 cartela ou 3 cartelas com 24 COMPRIMIDOS REVESTIDOS - USO ORAL E ADULTO. **INDICAÇÕES:** contraceptivo oral, com efeitos antimínimo-corticóide e antiandrogênico (mulheres com retenção de líquido de origem hormonal e seus sintomas). **CONTRAINDICAÇÕES:** presença ou história de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Presença ou história de sintomas e/ou sinais prodromáticos de trombose. História de enxaqueca com sintomas neurológicos focais (enxaqueca com aura). Diabetes mellitus com alterações vasculares. Presença de um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco para trombose arterial e venosa. Presença ou história de pancreatite associada a hipertrigliceridemia grave. Presença ou história de doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal. Insuficiência renal grave ou falência renal aguda. Presença ou história de tumores hepáticos benignos ou malignos. Diagnóstico ou suspeita de neoplasias dependentes de esteroides sexuais. Sangramento vaginal não diagnosticado. Suspeita ou diagnóstico de gravidez. Tabagismo em pacientes com idade superior a 35 anos. Hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** fumo; diabetes; excesso de peso; hipertensão; cardiopatias; distúrbios tromboembólicos; infarto do miocárdio ou AVC; enxaqueca; epilepsia; hiperpotassemia; distúrbios metabólicos como hipercolesterolemia; histórico ou suspeita de câncer de mama; distúrbios hepáticos; doença de Crohn ou colite ulcerativa; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica, anemia falciforme; perda de audição, porfiria, herpes gestacional e coreia de Sydenham, cloasma. Evitar a exposição excessiva ao sol ou à radiação ultravioleta. **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:** categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento e nem por aquelas que estão amamentando. **INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS, ALIMENTOS E ALCÓOL:** fenitoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, modafinila e oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina e produtos contendo erva-de-são-joaquim; certos antibióticos, como as penicilinas e tetraciclina; inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE), antagonistas do receptor de angiotensina II, indometacina, diuréticos poupadores de potássio e antagonistas da aldosterona. **REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS:** intolerância às lentes de contato, náusea e dor abdominal, vômitos e diarreia; hipersensibilidade; aumento de peso corporal; diminuição de peso corporal; retenção de líquido; cefaleia; enxaqueca; estados depressivos e alterações de humor; diminuição ou aumento da libido; dor e hipersensibilidade nas mamas; hipertrofia mamária; secreção vaginal e secreção das mamas; erupção cutânea e urticária; eritema nodoso e eritema multiforme. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. **INTERAÇÕES COM TESTES LABORATORIAIS:** pode alterar os parâmetros bioquímicos da função hepática, tireoidiana, adrenal e renal, os níveis plasmáticos de proteínas transportadoras (como globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídico-lipoproteicas), parâmetros do metabolismo de carboidratos e parâmetros da coagulação e fibrinólise. A drospirenona provoca aumento na aldosterona plasmática e na atividade da renina plasmática. **POSOLOGIA:** um comprimido por dia durante 24 dias consecutivos, sempre no mesmo horário, iniciando no primeiro dia de sangramento até o final da cartela. Cada nova cartela deve ser iniciada após um intervalo de pausa de quatro dias sem a ingestão dos comprimidos, no qual deve ocorrer sangramento por privação hormonal. A nova cartela deve ser iniciada no quinto dia, independente do sangramento ter ou não cessado. Na troca de outro contraceptivo oral combinado (COC) para Iumi, iniciar o tratamento no dia seguinte após a ingestão do último comprimido ativo do COC ou no máximo, no dia seguinte ao último dia de pausa ou da tomada dos comprimidos inertes. Na troca da utilização de anel vaginal ou adesivo transdérmico, iniciar Iumi no dia da retirada ou no máximo no dia previsto da próxima aplicação. Se a paciente estiver mudando de um método contraceptivo contendo somente progestagênio poderá iniciar Iumi em qualquer dia no caso da minipílula; no dia da retirada do implante ou do SIU; ou no dia previsto para a próxima injeção. Nesses casos, recomendar o uso adicional de método de barreira nos 7 primeiros dias de ingestão. - Reg. M.S. 1.0033.0154/ Farm. resp.: Cinília Delphino de Andrade - CRF-SP nº 25.125 LIBBS FARMACEÚTICA LTDA/CNPJ: 61.230.314/0001-75/Rua Alberto Correia Francfort, 88/Embu das Artes - SP/CNPJ: 61.230.314/0005-07/Iumi-MB10-15/SAC: 08000-135044. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. A persistirem os sintomas, o médico deve ser consultado. Documentação Científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica, mediante solicitação.

Contra-indicações: trombose venosa profunda/gestação.
Interações com medicamentos: antibacterianos/antifúngicos.

iumi
drospirenona 3 mg
etinilestradiol 0,02 mg

Libbs
Porque se trata da vida

Febrasgo entrega documento ao Ministério da Saúde

Diretoria Científica apresenta oficialmente resultados do Fórum sobre Rastreamento do Câncer de Colo de Útero no Brasil

No 57º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, na cidade de Belém, em novembro p.p., realizou-se o Fórum para se debater as estratégias para melhorar o rastreamento e o diagnóstico do câncer de colo uterino.

O evento teve a intensa participação das Comissões Nacionais Especializadas (CNEs) de Trato Genital Inferior e a de Oncologia Ginecológica da Febrasgo, no qual renomados profissionais e pesquisadores nacionais expuseram, de maneira didática, aspectos científicos relacionados ao tema e puderam debater com a plateia. Na mesa, os presidentes de ambas as CNEs coordenaram a Sessão e participaram como Relatores da Sessão.



Na foto, da direita para a esquerda: Gustavo Salata Romão, Maria Gerlivia de Melo Maia Angelim, Marcos Felipe Silva de Sá, Mônica Almeida Neri, Haydée Padilla, Monica Iassanã dos Reis.

Assinaram o documento: **Coordenadores do Fórum e Relatores:** Neila Maria de Góis Speck (Presidente da CNE Trato Genital Inferior), Jesus Paula Carvalho (Presidente da CNE Oncologia). **Membros do Fórum:** Sophie Francoise Mauricette Derchain, Walquiria Quida Salles Pereira Primo, Diama Bhadra Andrade Peixoto do Vale. **Membros da CNE TGI:** Adriana Bittencourt Campaner, Adriane Cristina Bovo, Gustavo Rubino de Azevedo Focchi, Homero Gustavo de Campos Guidi, Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães, Jefferson Elias Cordeiro Valença, José Humberto Belmiro Chaves, Maria Inês de Miranda Lima, Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo, Neide Aparecida Tosato Boldrini, Raquel Autran Coelho, Yara Lucia Mendes Furtado de Melo, Sidney Roberto Nadal, Silvana Maria Quintana. **Membros da CNE Oncologia:** Agnaldo Lopes da Silva Cedenho, Ricardo dos Reis, Francisco Jose Candido dos Reis, Heloisa de Andrade de Carvalho, Luis Otavio Zanatta Sarian, Mauricio Augusto Silva Magalhães Costa, Gustavo Fernandes, Antonio Chambo Filho, Sophie Francoise Mauricette Derchain, Suzana Arenhart Pessini, Wagner José Gonçalves, Walquiria Quida Salles Pereira Primo. **Presidente da Febrasgo:** César Eduardo Fernandes. **Diretor Científico da Febrasgo:** Marcos Felipe Silva de Sá.

A partir deste Fórum formulou-se um documento *Dossiê de Estratégias do Rastreamento do Câncer de Colo Uterino no Brasil*, colocando a posição da Febrasgo com sugestões ao Ministério da Saúde de como o governo deveria orientar as ações de rastreamento deste câncer, doença tão prevalente em nosso país.

O documento, apresentado a seguir, reúne publicações de grande impacto científico, mostrando a necessidade urgente de medidas simples que poderiam diminuir as taxas de incidência e mortalidade desta neoplasia. Propõe mudanças na estratégia de rastreamento em adição ao que se aplica atualmente documentado pelas “Diretrizes de rastreamento do câncer de colo do útero – 2016, MS-INCA”.

No dia 18 de abril de 2018, o documento foi formalmente entregue, em mãos, à Dra. Mônica Almeida Neri, Coordenadora Nacional de Saúde das Mulheres do Ministério da Saúde, em reunião havida na sede da Organização Pan Americana de Saúde – OPAS, com a participação da Dra. Haydée Padilla, Coordenadora da Unidade Técnica de Família e Gênero da OPAS/OMS – Representação no Brasil, da Enfermeira Mônica Iassanã dos Reis, consultora de Saúde da Mulher da OPAS/OMS, e da Dra. Maria Gerlivia de Melo Maia Angelim, Coordenadora Adjunta CSGS/DAPES do Ministério da Saúde.

Houve ótima receptividade por parte da Dra. Mônica Neri sobre o documento. Durante a reunião foram tratados outros temas de interesse comum entre o MS, OPAS/OMS e a Febrasgo no que diz respeito aos programas visando a saúde da mulher. Foi também apresentado à Dra Mônica Neri cópia do Documento sobre Rastreamento da Diabetes na Gestação, elaborado pela Comissão Nacional Especializada de Hiperglicemia na Gestação da Febrasgo, em parceria com a OPAS e a OMS em 2017.

Dossiê de Estratégias do Rastreamento do Câncer de Colo Uterino no Brasil

Neila Maria de Góis Speck - Presidente da Comissão Nacional Especializada de Trato Genital Inferior da Febrasgo

Jesus Paula Carvalho - Presidente da Comissão Nacional Especializada de Ginecologia Oncológica da Febrasgo

O texto abaixo se refere ao relatório final do Fórum "Rastreamento do câncer do colo uterino no Brasil", promoção conjunta das duas CNEs, durante o 57º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetrícia, realizado em Belém, PA, em novembro de 2017. Ela foi apresentado ao Ministério da Saúde como proposta da Febrasgo para ser analisada pelas seções competentes daquele órgão.

Os apresentadores dos temas debatidos foram: Dra. Walquiria Quida Salles Pereira Pinto, Dra. Diama Bhadra Andrade Peixoto do Vale e Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é a terceira neoplasia mais frequente em mulheres brasileiras. Grande variação regional é observada, refletindo os diferentes níveis de desenvolvimento das regiões. Apesar da mortalidade e incidência serem altas no Brasil, na última década vem sendo observada uma discreta redução nessas taxas. Este fato pode representar uma melhora nos indicadores de desenvolvimento ou ser resultado de recentes políticas públicas no controle do câncer.

Em nosso meio, apenas 20% dos casos de câncer do colo do útero são diagnosticados em estágio inicial (Estágio I) pelo rastreamento. Cerca de 80% dos casos são diagnosticados em mulheres que não estão participando do rastreamento. Isto indica baixa cobertura da população alvo e/ou uma baixa eficiência do programa de rastreamento vigente (INCA, 2015).

O rastreamento organizado é também chamado de base populacional, na qual todas as pessoas da

população alvo são convocadas para a realização do teste. Já no rastreamento oportunístico, as pessoas participam de acordo com a procura espontânea ao serviço de saúde. O rastreamento oportunístico, que é o que acontece no Brasil, é de baixa eficiência porque um grande número de mulheres fora da população alvo é rastreada, ou por estar fora da faixa etária ou por estar realizando o teste a um intervalo menor do que o recomendado. E o mais importante: o rastreamento oportunístico deixa de rastrear parte da população alvo, atingindo, portanto, uma baixa cobertura.

No Brasil, se considerarmos que a nossa população alvo é de cerca de 50 milhões de mulheres, e que a recomendação é de que sejam realizados exames a cada três anos, cerca de 17 milhões de mulheres deveriam realizar o exame anualmente. O SUS realiza anualmente cerca de 10 milhões de exames; entretanto, como o nosso programa é oportunístico, sabemos que boa parte desses exames é realizada fora das recomendações; então, a taxa de cobertura é baixa.

Em países que adotam programas organizados de rastreamento, as mulheres são convocadas principalmente de forma individual por carta. A convocação é realizada através de registros de base populacional na maior parte dos programas. Para que isso aconteça, a mulher deve estar inserida num sistema de informação que seja capaz de identificar as mulheres alvo.

Uma questão importante no rastreamento do câncer do colo do útero que contribui para a baixa eficiência do programa é a baixa sensibilidade da citologia como teste de rastreamento, e a dificuldade de se estabelecer um controle de qualidade deste teste. Estudos demonstraram a superioridade da pesquisa do DNA-HPV (ou teste de HPV) na detecção de lesões precursoras e câncer, às custas de uma discreta redução da especificidade.

O principal valor do teste HPV é o seu alto valor preditivo negativo, ou seja, um exame negativo praticamente assegura a ausência de lesão por um longo período de tempo. Já a presença do teste positivo estratifica a mulher para exames subsidiários, como a citologia e, se alterada, a colposcopia. O teste de DNA-HPV pode ser utilizado como método de rastreamento primário, e o intervalo de cinco anos entre os exames é seguro. O teste de HPV, por ser automatizado, permite um controle de qualidade mais eficiente e pode ser uma estratégia para aumentar a cobertura se considerarmos a possibilidade de atingir com mais facilidade a população com dificuldade de acesso ao serviço de saúde. Isso porque, com o teste de HPV, é possível oferecer a técnica da autocoleta, com discreta perda da sensibilidade e especificidade.

REVISÃO DA LITERATURA

No Brasil, em 2016, são esperados 16.340 casos novos, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. É a terceira localização primária de incidência e de mortalidade por câncer em mulheres no país, excluído pele não melanoma. Em 2013, ocorreram 5.430 óbitos por esta neoplasia, representando uma taxa de mortalidade ajustada para a população mundial de 4,86 óbitos para cada 100 mil mulheres.

As taxas de incidência estimada e de mortalidade no Brasil apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento, porém são elevadas quando comparadas às de países desenvolvidos com programas de detecção precoce bem estruturados.

Na análise regional, o câncer do colo do útero se destaca como o primeiro mais incidente na região Norte do Brasil, com 23,97 casos por 100 mil mulheres. Nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, ele ocupa a segunda posição, com taxas de 20,72/100 mil e 19,49/100 mil, respectivamente, e é o terceiro mais incidente na região Sudeste (11,3/100 mil) e quarto na Sul (15,17/100 mil). Quanto à mortalidade, é também na região Norte que se evidenciam as maiores taxas do país, sendo a única com nítida tendência temporal de crescimento.

Em 2013, a taxa padronizada pela população mundial foi de 11,51 mortes por 100 mil mulheres, representando a primeira causa de óbito por câncer feminino nesta região. Nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, onde este câncer representou a terceira causa, as taxas de mortalidade foram de 5,83/100 mil e 5,63/100 mil. As regiões Sul e Sudeste tiveram as menores taxas (4,39/100 mil e 3,59/100 mil), representando a sexta colocação entre os óbitos por câncer em mulheres. (Nível de Evidência NE -1A). *Schilithz AOC et al Estimativa 2016 Incidência de Câncer no Brasil (2015) Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva p25-113.*

A identificação de alguns tipos de papiloma vírus humano (HPV) como necessário, mas não suficiente para causa de câncer cervical, sugeriu o uso de testes de HPV na prevenção do câncer cervical. Estaria indicado como teste primário de triagem, para alteração citológica limítrofe, para seguimento após teste primário positivo, mas sem histologia anormal e como teste de cura após tratamento de lesão de alto grau.

Baseado em revisão extensa de literatura, conclui-se que o rastreio do câncer de colo do útero com base no teste de DNA do HPV como teste primário de triagem é mais protetor do que o rastreamento

baseado em citologia. O excesso de encaminhamento à colposcopia e o excesso de diagnóstico de lesões com potencial regressivo podem ser evitados seguindo os protocolos apropriados: intervalo de rastreio maiores (≥ 5 anos), idade para iniciar (30-35 anos) e parada (64-65 anos). Além do mais, o teste de HPV é eficiente para triagem da citologia ASC-US, na qual a positividade requer exames subsidiários e a negatividade libera a mulher do exame para acompanhamento diagnóstico e como teste de cura. (NE - 2A) *Ronco G, Rossi PG, Role Of Hpv Dna Testing In Modern Gynaecological Practice, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology (2017), doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.002.*

De acordo com o Centro de Informação sobre o HPV e o Câncer do Instituto Catalão de Oncologia (ICO), a prevalência de HPV relatada em diferentes estudos entre mulheres com citologia normal variou entre 3,8% no Peru (mulheres entre 18 e 65 anos) e 49,9% na Argentina (mulheres entre 18 e 69 anos). Como esperado, a prevalência aumentou consistentemente com a gravidade das lesões, especialmente para determinados tipos de HPV, como HPV16 e HPV18, o mesmo também foi observado em outras regiões do mundo. A prevalência desses dois tipos de HPV foi de 4,5% em mulheres com normalidade da citologia e 69,5% em mulheres com câncer cervical invasivo.

No entanto, os dados disponíveis mostram alguma variabilidade na prevalência de HPV16 e HPV18 em países da América Central e do Sul, variando entre 38,3% na Bolívia e 85,2% no Chile para câncer invasivo, e de 37,8% em Cuba para 71,0 % no Chile para lesões de alto grau (HSIL). Essas variações podem influenciar a relação custo-eficácia dos programas de vacinação contra o HPV, bem como o desempenho de estratégias de triagem baseadas em genótipos de HPV. No entanto, as limitações na qualidade dos dados devem ser revistas.

Os países da região com taxas de incidência mais baixas têm uma maior prevalência desses dois tipos de HPV em câncer invasivo e vice-versa (ou seja, uma incidência de câncer de 13,9 por 100 mil e prevalência de câncer de HPV16/18 de 85,8% no

Chile, mas uma incidência de câncer de 22,2 por 100 mil e prevalência de câncer de HPV16/18 de 38,3% na Bolívia).(NE -1A) *Murillo R, Herrero R, Sierra MS, Forman D (2016). Etiology of cervical cancer (C53) in Central and South America. In: Cancer in Central and South America. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: http://www-dep.iarc.fr/CSU_resources.htm, accessed [11/09/2017].*

Apesar das vacinas contra o HPV, o rastreio permanecerá necessário durante décadas para controlar o câncer cervical. Recentemente, o teste de HPV sozinho ou com citologia foi introduzido como uma alternativa à triagem citológica. No entanto, a maioria das infecções por HPV é inofensiva e são necessários testes adicionais para identificar mulheres com infecções progressivas ou pré-câncer.

Com três opções para triagem primária e sem estratégias claras para triagem de mulheres positivas para o rastreio, há uma grande confusão sobre a melhor abordagem. Além disso, o aumento da cobertura da vacinação contra o HPV conduzirá a uma menor prevalência da doença e forçar novas abordagens de triagem.

Atualmente as estratégias de triagem recomendadas para a triagem primária de HPV incluem genotipagem de HPV para HPV16 e HPV18 e citologia. Outras alternativas atualmente avaliadas incluem a citologia de coloração dupla p16 / Ki-67, metilação do hospedeiro e teste de metilação viral. Um ótimo rastreio integrado e a estratégia de triagem devem tranquilizar a grande maioria das mulheres que está em um risco muito baixo de câncer cervical, enviar as mulheres com maior risco para colposcopia no momento certo, quando a doença pode ser detectada por colposcopia, e minimizar o grupo de risco intermediário que requer vigilância contínua.(NE - 2A) *Wentzensen N, et al. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening (2016) Journal of Clinical Virology (76) S49-S55.*

Em estudo mexicano comparando estratégias de rastreamento com o desempenho dos testes de HPV com citologia convencional para rastreio de câncer cervical, foram obtidos espécimes de esfregaços de Papanicolau, espécimes vaginais autocoletados e espécimes coletados por profissional da

saúde para testes de HPV em colo em 7.868 mulheres com as idades compreendidas entre 15 e 85 anos, atendendo às diretrizes de rastreamento do câncer cervical no Instituto Mexicano de Segurança Social (IMSS), entre maio e outubro de 1999.

Os espécimes de autocoleta e coletados por profissionais foram selecionados para o teste de DNA HPV oncogênico por Captura híbrida 2. Mulheres que receberam interpretações citológicas de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) e/ou um teste HPV positivo foram encaminhadas para colposcopia e estudos histológicos. As estimativas relativas de sensibilidade, especificidade e valores preditivos de cada teste foram calculados, utilizando-se diagnósticos histológicos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) graus 2 ou 3, ou câncer. Como resultados, a taxa de detecção de HPV oncogênico foi de 11,6% para autocoleta e 9,3% para coleta por profissional. Foram observadas anormalidades de esfregaços de Papanicolau em 2,4% das mulheres. Das 1147 mulheres que tiveram pelo menos um resultado de teste anormal, 88,5% foram submetidas à colposcopia, e 101 casos de NIC 2/3 confirmados por biópsia ou casos de câncer foram identificados. As estimativas de sensibilidade relativa para o teste de Papanicolau, autocoleta e coleta profissional foram 59,4% (IC 95%: 49,2-68,9), 71,3% (IC 95%: 61,3-79,6) e 93,1% (IC 95%: 85,8-96,9), respectivamente, enquanto as especificidades foram de 98,3% (IC 95%: 98,0-98,6), 89,2% (IC 95%: 88,5-89,9) e 91,8% (95% CI: 91,2-92,4), respectivamente.

Os valores preditivos positivos de Papanicolau, autocoleta e coleta profissional foram 36,1, 9,1 e 14,9, na colposcopia, as referências necessárias para detectar um caso de NIC 2/3 ou câncer foram 2,8, 11,0 e 6,7, respectivamente. Ambos os testes de HPV detectaram mais casos de NIC 2/3 ou câncer cervical do que a citologia convencional. No entanto, os ensaios de HPV aumentaram o número de referências para a colposcopia. Este estudo sugere que o teste de HPV pode ser um meio efetivo para melhorar o desempenho da triagem para o câncer. (NE – 2a) *Salmerón, J et al, Comparison of HPV-based assays with Papanicolau smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico (2003) Cancer Causes & Control 14 (6) 505-512.*

No estudo Athena, o objetivo foi descrever os dados de uma análise prospectiva e multicêntrica de rastreamento do câncer cervical nos EUA. Um total de 47.208 mulheres com idade igual ou superior a 21 anos, submetidas a rastreio de rotina, foram matriculadas. A citologia líquida e os testes de HPV foram realizados. As mulheres com citologia anormal foram submetidas à colposcopia, assim como as mulheres positivas para HPV de alto risco (hrHPV) e um subconjunto aleatório de mulheres negativas para ambos os testes com idade igual ou superior a 25 anos.

A prevalência de anormalidades citológicas foi de 7,1%; positividade para hrHPV, genotipagem para HPV 16 e HPV 18 (teste de cobas) em 12,6%, 2,8% e 1,0% das mulheres, respectivamente. Anormalidades citológicas e positividade ao hrHPV diminuíram com o aumento da idade. A prevalência ajustada de neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 (NIC 2) ou maior em mulheres com idade entre 25-34 anos foi de 2,3%, diminuindo para 1,5% entre mulheres mais velhas.

Concluiu-se que o estudo fornece importantes estimativas da prevalência de anormalidades citológicas, positividade ao hrHPV e NIC 2 ou maior em uma população de triagem dos EUA. (NE – 1B) *Wright Jr, TC et al The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results(2012) American Journal of Obstetrics & Gynecology 46 e1-e11.*

Neste mesmo estudo, compararam-se estratégias de triagem do câncer de colo do útero com o padrão atual de triagem para a detecção de doença cervical de alto grau. As mulheres (n = 34.254) com idade igual ou superior a 30 anos foram submetidas a rastreamento com citologia e testes de HPV com genotipagem simultânea para os HPV16/18; aquelas com citologia contendo células escamosas atípicas de significado indeterminada (ASCUS+) ou maior ou HPV-positivo foram encaminhadas para colposcopia. Em geral, as estratégias de triagem que ofereciam maior sensibilidade também requeriam mais encaminhamento para colposcopia.

O teste de HPV foi mais sensível do que a citologia para a detecção de neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou superior (NIC 2+), mas as estratégias que

dependem de citologia para triagem de mulheres positivas para HPV diminuíram essa sensibilidade. Várias estratégias de associação da citologia com HPV aumentaram a sensibilidade no diagnóstico. Estratégias que incluíram testes integrados de HPV 16/18 forneceram uma remessa mais eficiente para colposcopia.

Concluiu-se que estratégias que maximizam a detecção de mulheres com maior risco de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 ou superior referem-se imediatamente à colposcopia; para mulheres com risco intermediário, diminuir o encaminhamento para colposcopia. Incorporando ao rastreamento com HPV, a triagem de mulheres positivas para HPV16/18 e citologia proporcionou um bom equilíbrio entre maximizar a sensibilidade e a especificidade, limitando o número de colposcopias. (NE – 1B) *Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. Am J Obstet Gynecol 2012;208:1.e1-1.e11.*

O teste de genotipagem de HPV 16 e 18 pode permitir que os clínicos identifiquem as mulheres com maior risco de neoplasia intraepitelial cervical subjacente perdida pela citologia oncológica. O objetivo do estudo foi determinar a relação custo-eficácia da adição de triagem de genótipos de HPV-16 e 18 às atuais estratégias de triagem de câncer cervical nos Estados Unidos.

Foi desenvolvido um modelo Markov de vida para avaliar a relação custo-eficácia dos seguintes algoritmos de triagem de câncer cervical: (1) citologia em meio líquido (LBC), (2) triagem LBC + HPV, (3) triagem HPV + LBC, (4) co-teste, (5) co-teste + genotipagem HPV, e (6) somente HPV + genotipagem HPV. Os custos foram estimados a partir de uma perspectiva do pagador em dólares norte-americanos de 2007. As medidas de resultado incluíram o risco ao longo da vida de câncer de colo do útero, os anos de vida ajustados pela qualidade salvos (QALYs) e os índices incrementais de custo-efetividade (ICERs).

Em nosso modelo, o uso de estratégias de genotipagem do HPV impediu 51-73 mortes por 100 mil mulheres selecionadas em comparação com o rastreamento usando LBC, seguido de triagem de HPV

e 4-26 óbitos em comparação com co-teste com LBC e HPV de alto risco. O uso de genotipagem de HPV para triagem de todas as mulheres positivas para HPV de alto risco a cada três anos teve um ICER de US\$ 34,074 por QALY em comparação com o co-teste de HPV e LBC.

A genotipagem do HPV com co-teste foi a estratégia mais eficaz e teve um ICER de US\$ 33.807 por QALY em comparação com a genotipagem do HPV para todas as mulheres com HPV de alto risco. A adição de triagem de genótipos de HPV-16 e 18 ao co-teste e LBC foi uma estratégia de triagem econômica nos Estados Unidos. (NE- 2B) *Vijayaraghavan A et al Cost effectiveness of using human papillomavirus(HPV) 16/18 genotype triagein cervical cancer screening(2010) Gynecologic Oncology 119(2) 237-242.*

A autocoleta vaginal do teste de HPV pode ser uma alternativa para as mulheres que recusam a triagem citológica. Foi organizada uma campanha de triagem cervical utilizando autoamostragem hRHPV, incluindo 22.702 mulheres com idade entre 35 e 69 anos residentes em bairros socioeconômicos baixos de Marselha (França). Um seguimento citológico e/ou histológico foi realizado para um subconjunto de mulheres portadoras de tipos hRHPV. O teste *Abbott RealTime High Risk HPV* foi utilizado para triagem, enquanto o teste *INNO-LiPA HPV Genotyping Extra* foi usado para genotipagem.

Foram realizadas 4245 autoamostras (taxa de participação, 18,7%), das quais 609 (14,3%) foram hRHPV + pelo teste de triagem incluindo 114 HPV 16 (18,7%), 41 HPV 18 (6,7%), 454 hRHPV não-16/18 (75,4%). Uma amostra de 260 de 454 hRHPV não-16/18 foi genotipada pelo INNO-LiPA, que revelou HPV52 (35%), 66 (22,6%), 51 (19,6%), 31 (15,7%), 39 (13%), 56 (10,4%) e 53, 35, 59, 33, 58, 82, 45, 68, 73 (<10% cada).

No mês 12, um 2º kit de autocoleta foi enviado para 274 das mulheres 609 anteriormente hRHPV + que não possuíam um teste de Papanicolau previamente realizado. Destas 274 mulheres, 130 forneceram uma amostra para testes de HPV; um não era interpretável, 56 eram HPV negativos e 73 eram hRHPV + (10HPV16 +, 3HPV18 +, 60hRHPV não-16/18 +). Das 345 mulheres com seguimento citológico e/ou his-

tológico, 19 (5,5%) apresentaram lesões \geq NIC 2 (11 foram HPV16 + e 8 hRHPV não-16/18).

Este estudo ilustra a eficácia potencial da autoamostragem como uma estratégia de triagem de câncer para mulheres com deficiência socioeconômica que não participam de programas regulares de triagem de Papanicolau. (NE – 2A) *Tamalet C et al Genotyping and follow-up of HR-HPV types detected by self-sampling in women from low socioeconomic groups not participating in regular cervical cancer screening in France(2016) Journal of Clinical Virology (78) 102-107.*

A persistência de papiloma vírus humano de alto risco (hRHPV) é a principal causa de neoplasia cervical. A detecção precoce de hRHPV é importante para identificar mulheres em risco de desenvolver lesões cervicais. Aproximadamente 85% dos novos casos de câncer cervical em todo o mundo e 50% das mortes totais de câncer cervical ocorreram em países em desenvolvimento. No Brasil, uma nova metodologia para apoiar um programa de rastreio de câncer cervical foi avaliada em mulheres de várias regiões brasileiras.

Duas mil mulheres com idade entre 18 e 77 anos foram matriculadas em um programa oportunista de seleção de câncer de colo do útero e foram distribuídas aleatoriamente em grupos de amostragem cervical por autocoleta ou com orientação profissional de saúde. O teste QIAGEN careHPV™ foi realizado em todas as amostras. Testes de Papanicolau foram realizados em todas as mulheres, usando citologia em meio líquido.

Os resultados positivos de hRHPV foram obtidos em 12,3% (245/2000) das mulheres; taxas semelhantes foram observadas em amostras coletadas por profissionais de saúde. Oitenta e nove por cento (1719/2000) de citologias cervicais classificadas como normais foram negativas para hRHPV. Entre as amostras citológicas, 36,6% classificadas como ASC-US + foram positivas para hRHPV, 78,8% de positividade do hRHPV, lesão de baixo grau, e 75%, lesão de alto grau. Os espécimes vaginais / cervicais amostrados de acordo com material de autocoleta e com material de coleta profissional não diferiram em suas taxas de detecção de hRHPV.

Portanto, o teste de DNA do HPV em material cervico-vaginal de autocoleta é uma alternativa à triagem primária em locais de recursos baixos. (NE – 2C) *Lorenzi AT, et al Self-collection for high-risk HPV detection in Brazilian women using the careHPV™ test (2013) Gynecologic Oncology 131 (1) 131-134.*

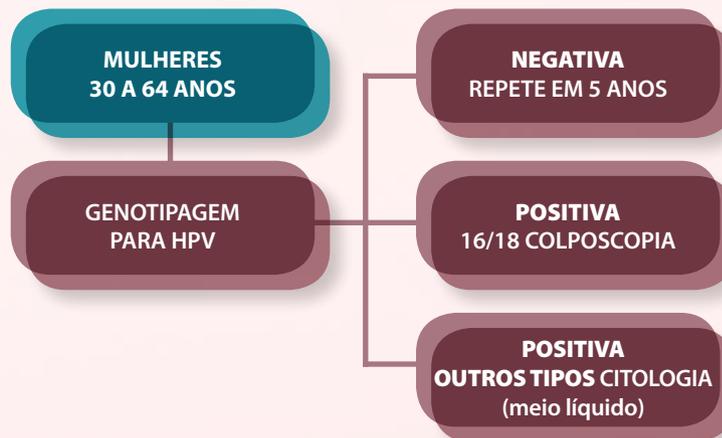
Dentre o planejamento estratégico do Ministério da Saúde do Brasil para controle de doenças crônicas não transmissíveis, está o controle do câncer do colo do útero.

Assim, nós, como entidade respeitada na especialidade de Ginecologia, vimos fazer proposta de adequação das ações de rastreamento deste câncer no nosso país.

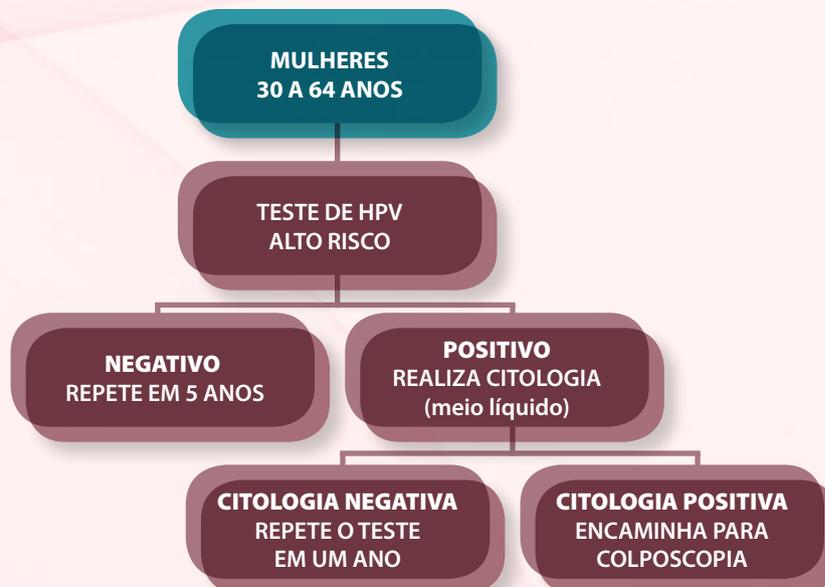
Proposta da FEBRASGO para Rastreamento do Câncer de Colo Uterino, como acréscimo às diretrizes do ano de 2016 do MS-INCA:

- 1- Organizar o sistema de rastreamento, tornando-o organizado a partir de uma base populacional.
- 2- Inserção do teste de DNA-HPV como teste primário seguido de citologia oncológica em meio líquido para os casos positivos.
- 3- Como teste primário, se houver a inserção da genotipagem, as mulheres positivas para o HPV 16/18 serão encaminhadas diretamente à colposcopia. As positivas para outros HPV não 16/18 terão a citologia oncológica em meio líquido como segundo exame.
- 4- Utilizar autocoleta com teste de DNA-HPV para mulheres que rejeitam o exame profissional, ou àquelas viventes em áreas longínquas.

Fluxograma da Ação de Rastreamento



OU



REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>. Accessed 15 Mar 2016
2. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, et al (2016) Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. *Cancer Causes Control CCC* 27:889–896 . doi: 10.1007/s10552-016-0766-x
3. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Registro hospitalar de câncer. <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>. Accessed 3 Jun 2015
4. Adab P, McGhee SM, Yanova J, et al (2004) Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening: comparison with organized screening. *Med Care* 42:600–609
5. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2015) Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e idade: 2000-2030. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm. Accessed 28 May 2015
6. Instituto Nacional de Câncer (2016) Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero 2016 - segunda edição
7. Brasil. DATASUS. SISCOLO / SISMAMA. <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/epidemiologicos/siscolo-sismama>. Accessed 3 Aug 2017
8. Basu P, Ponti A, Anttila A, et al (2017) Status of implementation and organization of cancer screening in the European Union Member States - summary results from the second European screening report. *Int J Cancer*. doi: 10.1002/ijc.31043
9. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al (2017) Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD008587 . doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2
10. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, et al (2008) Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 337:a1754
11. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al (2012) Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13:78–88 . doi: 10.1016/S1470-2045(11)70296-0
12. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al (2010) Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 11:249–257 . doi: 10.1016/S1470-2045(09)70360-2
13. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, et al (2014) Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 15:172–183 . doi: 10.1016/S1470-2045(13)70570-9

PARTICIPE DO MAIOR CONGRESSO MUNDIAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA E INSCREVA-SE EM UM CURSO PRÉ-CONGRESSO*

- › Causes and Prevention of Prematurity
- › The Art of Instrumental Birth
- › Refresher Training in Menopausal Medicine
- › Adolescents in the 21st Century: Risks and the opportunities for positive interventions to optimise young womens' health
- › FIGO Post Graduate Course – Maternal and Offspring Health and Non-Communicable Disease – Connecting Maternal Fetal Medicine to the Future Generations – Pregnancy Complications & NCD
- › Abortion Technology
- › Novel Avenues in ART
- › Quality and Safety in Second Stage and Essential Gynaecology Skills
- › PPH – Post Partum Hemorrhage Plenary & Simulations
- › Mastering Techniques for Screening of Breast and Cervical Cancer and Management of Cervical Pre-Invasive Lesions
- › Obstetrical Ultrasound Simulation

**Os cursos pré-congresso não estão incluídos na inscrição do congresso.*



PROMOÇÃO



APOIO



14 A 19 DE OUTUBRO DE 2018
RIO DE JANEIRO | BRASIL

figo2018.org

[facebook.com/figocongress](https://www.facebook.com/figocongress)
#FIGO2018 #EveryWomanMatters

Você sabia que...



CFM critica Ministério

Apiterapia, Aromaterapia, Bioenergética, Constelação familiar, Cromoterapia, Geoterapia, Hipnoterapia, Imposição de mãos, Ozonioterapia, Terapia de Florais.

Estas são as dez novas Práticas Integrativas e Complementares (PICS) que estão disponíveis para os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com a resolução do Ministério da Saúde (MS), publicada em 12 de março. Segundo o órgão, estes tratamentos utilizam recursos terapêuticos, baseados nos conhecimentos tradicionais voltados para curar e prevenir doenças, como depressão e hipertensão. Agora, o SUS passa a ofertar 29 PICS.

A notícia teve repercussão imediata no Conselho Federal de Medicina (CFM). A entidade divulgou nota à imprensa informando que as práticas alternativas ou integrativas, como as aprovadas recentemente, "não apresentam resultados e eficácia comprovadas cientificamente". Destaca também que a prescrição e os procedimentos terapêuticos

alternativos, sem reconhecimento científico, são proibidos aos médicos brasileiros conforme previsto pelo Código de Ética Médica.

Para o vice-presidente do CFM, Mauro Ribeiro, o governo está errando no foco da prevenção. "Há outras prioridades no Brasil, como a febre amarela, e o recrudescimento dos índices de sarampo, tuberculose e sífilis. Com a liberação destas 10 novas práticas, a população pode acreditar que isso pode suplantar a medicina tradicional". Quanto às 29 PCS, ele diz que somente a homeopatia e a acupuntura são reconhecidas pelo CFM. Já o presidente da entidade, Carlos Vidal, segue a mesma linha de raciocínio, afirmando que "a acupuntura, quando praticada como especialidade médica, é feita de maneira completamente diferente do que está colocada no SUS como uma prática integrativa. Ela é realizada com base em evidências científicas e com alto grau de complexidade".

Cinco anos sem novos cursos

O MEC (Ministério de Educação) anunciou, em novembro de 2017, a suspensão da implantação de novos cursos de Medicina durante 5 anos. Porém, a medida não atinge os processos já em curso para a abertura de 25 cursos, já autorizados, nas regiões Sudeste e Sul.

Em nota, o Ministério da Educação (MEC) afirma ter levado em conta os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), que apontam o Brasil como o país

que atingiu a meta de alunos/vagas estabelecidas (11 mil/ano), e as críticas frequentes da classe médica, com apoio da Febrasgo, pela baixa qualidade na maioria das faculdades de medicina implantadas nos últimos dez anos.

Segundo Pesquisa Demográfica Médica do Brasil, do Conselho Federal de Medicina, entre 2013 e 2015, foram abertas 5.306 vagas em cursos de medicina, sendo que 685 delas em faculdades particulares.

Deficiências na estrutura hospitalar

No ano passado, a Universidade Federal de Minas Gerais e a IESS (Instituto de Estudos de Saúde Suplementar) promoveram uma pesquisa para identificar os principais gargalos na gestão e na administração geral de recursos de hospitais brasileiros. Os números foram publicados no Anuário da Segurança Assistencial Hospital no Brasil e apontam a necessidade de grandes reformulações para melhorar o atendimento à população. Confira alguns destes números e comente com seus colegas GO:

- **30%** dos pacientes internados poderiam ser atendidos em outro perfil de serviço.
- **60%** dos hospitais têm até **50** leitos, contra um porte mínimo recomendado de **200** leitos.
- As internações desnecessárias geram custo de **10 bilhões**/ano.
- O hospital brasileiro típico é de pequeno porte, de baixa complexidade e tem apenas **34%** de eficiência se comparado aos melhores hospitais do país.
- Absorvem **70%** dos gastos com saúde.

ANS liberou 18 novos procedimentos; 4 para o GO.

Desde 2 de janeiro, o novo Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde foi liberado pela ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), que acontece, em média, de dois em dois anos. Seu cumprimento é obrigatório para todos os planos de saúde contratados a partir da entrada em vigor da Lei n 9.656/98 e também àqueles que foram adaptados a essa lei. Para os GOs, foram liberados os seguintes procedimentos, todos para a cirurgia laparoscópica.

1. *Tratamento de câncer de ovário (debulking);*
2. *Restaurar o suporte pélvico (prolapso de cúpula vaginal);*

3. *Desobstrução das tubas uterinas;*
4. *Restaurar a permeabilidade das tubas uterinas*

A principal novidade neste Rol foi a inclusão de um medicamento imunobiológico para o tratamento da esclerose múltipla.

Os outros procedimentos atendem a 9 na oncologia (8 medicamentos orais e um exame de PET-CT para diagnóstico de tumores neuroendócrinos), 2 na oftalmologia (quimioterapia e radiação), 2 na pediatria (endoscopia e terapia imunoprolifática).

Fórum sobre Obstetrícia no CFM

Evento teve o tema “Alinhando valores e práticas”. Foram debatidos tópicos essenciais para pacientes e médicos, como humanização do parto



Dr. Corintio M. Neto foi um dos expositores da Febrasgo.

A Diretoria da Febrasgo foi uma das protagonistas do Fórum Assistência Obstétrica no Brasil, realizado no CFM (Conselho Federal de Medicina), em 24 de abril, em Brasília.

“Foi uma interessante iniciativa do CFM realizar o Fórum, pois houve aproximação do Conselho com as outras entidades médicas e sociedades de especialidades. Nas apresentações, a maioria dos palestrantes destacou que é preciso, na assistência pré-natal e ao parto, trabalhar de forma integrada com outros profissionais da saúde como enfermagem, psicologia e terapeuta, por exemplo, para atender melhor a paciente, desde que não haja interferência nas competências privativas de cada área profissional. O parto precisa de uma equipe multiprofissional, certamente”, declarou Dr. Marcos Felipe de Sá, Diretor Científico da entidade, que representou o presidente, Dr. César Eduardo Fernandes.

Ainda segundo ele, é preciso reconhecer que “seguem em pauta diversos problemas referentes à chamada violência obstétrica. É fundamental registrar que não aceitamos a *pecha* de que o obstetra pratica violência contra a mulher grávida. O médico sim sofre violência quando é obrigado a trabalhar em locais onde não existem condições adequadas

para atender à paciente, quando não existe leito para interná-la, quando não há medicamentos nas prateleiras. Todo este processo é uma truculência não só contra a paciente, mas também contra os profissionais da saúde que a assistem. Por outro lado, nós precisamos olhar para o que é nossa responsabilidade. Não há dúvidas de que temos que investir na formação profissional dos médicos que assistem o parto”.

Melhorar a formação dos futuros colegas

Para a Febrasgo, algumas práticas obstétricas que eram plenamente aceitáveis e indicadas décadas atrás não são mais recomendadas nos dias de hoje. Há uma tendência a ser menos intervencionista na assistência ao parto. É compreensível, portanto, que alguns obstetras que tiveram a formação naquele modelo resistam às mudanças propostas pela medicina moderna e exigidas pela sociedade nos dias de hoje. Contudo, é preciso oferecer oportunidades por meio de programas de educação continuada para que os obstetras se atualizem.

A Febrasgo edita duas revistas, RBGO e FEMINA®, totalmente dedicadas à divulgação do conhecimento científico em GO, disponibilizadas a todos os profissionais brasileiros, com acesso livre e gratuito.

Dr. Marcos Felipe também ressalta que a entidade está em franca campanha para melhorar a formação dos médicos residentes em GO: “Muitas escolas não têm infraestrutura adequada para a formação. Algumas sequer têm hospitais-escola para o treinamento de seus alunos e residentes. Muitos cursos médicos não oferecem residência médica ou então não oferecem vagas para todos os seus formandos”.

Segundo o Diretor Científico da Febrasgo, “vamos atuar não só junto aos novos profissionais, mas também colaborar com a Comissão Nacional de



Público presente no evento em Brasília.



Mesa de trabalhos com especialistas convidados.



Dr. Juvenal destacou a importância de associações como a Febrasgo.

Residência Médica, oferecendo a *expertise* de seus associados no sentido de oferecer programas de educação continuada, à distância ou presencial, especialmente para os preceptores de residência médica de todo o Brasil. Este investimento trará reflexos positivos para os programas de Residência Médica em GO já implementados no país”.

Falta de recurso e má gestão

O Diretor Financeiro da Febrasgo, Dr. Corintio Mariani Neto, diretor técnico e coordenador científico do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, foi o conferencista em “Situação atual das maternidades públicas”, e Etelvino de Souza Trindade, integrante da Comissão de Defesa Profissional da Febrasgo, presidiu a mesa.

Para Dr. Corintio, “o financiamento insuficiente da saúde pública repercute no atendimento ao paciente e no trabalho do profissional, que muitas vezes é responsabilizado pela precariedade. Temos o binômio falta de recurso e má gestão em todos os níveis. O risco de morte neonatal é quase três vezes maior na rede pública do que na privada. São nos hospitais públicos onde se realiza o maior volume de partos, principalmente de alto risco. Isso é extremamente preocupante.”

Mas, conforme completa o próprio Corintio, é possível manter a qualidade da assistência à saúde na rede pública com envolvimento da gestão local, equipe motivada, treinamento dos recursos humanos disponíveis, além da mudança cultural sobre a qualidade do serviço público e persistência diante dos reveses.

Outros participantes da Febrasgo

Olímpio Barbosa de Moraes Filho, da Comissão Nacional de Pré-Natal da entidade, foi o palestrante em “No SUS: equipe multiprofissional”. Já o diretor de Defesa e Valorização Profissional da Febrasgo, Juvenal Barreto Borrielo de Andrade, falou sobre “O papel das Associações de Especialidades”, enquanto Alberto Trapani Júnior, da Comissão de Assistência ao Parto, Puerpério e Abortamento, ministrou palestra sobre Pré-Natal.

Uma questão de saúde pública

O Fórum contou com a participação de especialistas que trataram de questões primordiais para o bem-estar das pacientes, dos recém-nascidos e dos obstetras, como situações de violência, sistematização de protocolos, mortalidade materna, financiamento da saúde e precariedade do sistema.

O presidente do CFM, Carlos Vital, fez a abertura oficial. Observou que a assistência obstétrica precisa de gestão e planejamento. “É uma questão de saúde pública, mas é preciso reconhecer as devidas competências e responsabilidades na assistência à parturiente. Sendo primordial destacar que a obstetrícia é absolutamente necessária, pois se destina aos cuidados com as gerações futuras deste país.”

Entre os temas abordados, a humanização da assistência ao parto foi um dos destaques. Os especialistas apontaram que é preciso adequação hospitalar e atendimento personalizado para a gestante e que o ciclo de violência precisa ser solucionado e, mesmo com limitações financeiras, é possível reverter o quadro com integração da equipe e acolhimento.

SÍNDROME DA BEXIGA HIPERATIVA

Paciente DFN, 53 anos, pós-menopausa há 2,5 anos, sem reposição hormonal por decisão própria. Teve dois partos normais há 24 e 27 anos. Há aproximadamente um ano começou apresentar perda involuntária de urina. Perde urina em pequenos volumes, por várias vezes, exigindo que use absorvente durante o dia. Assim, relata necessidade de urinar a cada 2-3 horas durante o dia e 3 a 4 micções no período noturno, prejudicando a qualidade do sono. Explica ainda que, após sair, apresenta urgência urinária ao chegar em casa. Quando interrogada, nega perda ao tossir ou espirrar. Há alguns anos, tem evitado ingerir líquidos devido ao desconforto com a incontinência. Relata atividades aeróbicas regulares, nega tabagismo, é etilista social e ingere café após e entre as refeições. Ao exame físico, tem sobrepeso (IMC de 28,7 Kg/m²), mamas e abdome normais. Ao exame genital, não há prolapso das paredes vaginais mas observa-se pequeno descenso da cérvix uterina.

Considerando essa paciente:

- 1. Quais os diagnósticos possíveis e o mais provável?**
- 2. Quais exames complementares deveriam ser solicitados?**
- 3. Quais medidas deveriam ser adotadas no tratamento?**

Esse cenário clínico foi enviado a cinco especialistas e três responderam. A eles, gratidão dos editores e leitores de Femina (SFM – Editor - Chefe).

Especialistas respondedores:

Daniela Siqueira Prado - SP

Rodrigo de Aquino Castro - SP

Thaís Guimarães dos Santos - RS

1. Quais os diagnósticos possíveis e o mais provável?

Daniela Siqueira Prado

Diagnósticos possíveis e o mais provável:

- Síndrome da bexiga hiperativa;
- Infecção urinária (pouco provável visto que a queixa ocorre há um ano e não há relato de disúria);
- Incontinência urinária de esforço (pouco provável visto que a paciente nega perda aos esforços), e
- Obstrução infravesical (que pode cursar com sintomas irritativos tais como urgência, frequência e nictúria, mas não haveria a queixa de perda de urina e seria comum o relato de necessidade de força para urinar e/ou sensação de esvaziamento vesical incompleto).

Portanto, o diagnóstico mais provável é a síndrome da bexiga hiperativa (paciente com urgência, urge-incontinência, aumento da frequência e nictúria).

Rodrigo de Aquino Castro

Frente a uma paciente com perda urinária a esclarecer, é muito importante, dentro da história clínica, caracterizar em que momento a perda urinária acontece e isto não está muito claro dentro nesta história.

Segundo o relato do caso, trata-se de uma paciente de 53 anos que apresenta perda de urina em pequenos volumes, por várias vezes, exigindo que use absorvente durante o dia. Neste momento, é importante indagar se esta perda urinária precede urgência miccional, caracterizando uma incontinência de urgência, se há alguma relação com o esforço, ou mesmo se não se relaciona com qualquer sintomatologia.

A paciente nega qualquer perda aos esforços. Além disto, a paciente apresenta uma frequência urinária diurna que está adequada, porém apresenta uma frequência urinária noturna aumentada cerca de 3 a 4 vezes no período noturno. O normal é apenas uma micção à noite. Relata também urgência miccional.



Neste momento, é muito importante questionar a paciente se ela perde urina. É importante também, dentro do exame físico, caracterizarmos o trofismo genital. Frente à história clínica e o exame físico, a paciente apresenta perda urinária, urgência miccional e noctúria. O diagnóstico mais provável entre as incontinências é a síndrome da bexiga hiperativa.

Thaís Guimarães dos Santos

O diagnóstico mais provável é a síndrome da bexiga hiperativa que consiste numa síndrome clínica caracterizada por urgência urinária, com ou sem incontinência urinária de urgência, frequentemente acompanhada de aumento da frequência miccional e noctúria (na ausência de infecção do trato urinário ou outra patologia).

2. Quais exames complementares deveriam ser solicitados?

Daniela Siqueira Prado

Em princípio, apenas um sumário de urina e urocultura com antibiograma para exclusão de infecção do trato urinário. O estudo urodinâmico só seria necessário em caso de falha do tratamento clínico empírico.

Rodrigo de Aquino Castro

É sempre muito importante solicitar uma urina 1 + urocultura para excluirmos infecção. Ressalto que o diagnóstico da síndrome da bexiga hiperativa é eminentemente clínico, estabelecido a partir dos sintomas como definido pela Sociedade Internacional de Continência desde 2002. Desse modo, uma anamnese cuidadosa é fundamental.

A urgência miccional (não fisiológica) é o sintoma que define a síndrome, ou seja, é obrigatório, ainda que de difícil caracterização e quantificação. Alguns autores têm avaliado a urgência miccional por meio de escalas analógicas visuais.

É essencial ter a relação de medicamentos em uso, fator importante na avaliação de qualquer tipo de

perda de urina. Os sintomas podem não se originar do trato urinário. Assim, deve-se pesquisar história de diabetes, insuficiência cardíaca, constipação intestinal, ingesta hídrica exagerada, hipotireoidismo, radioterapia prévia, cirurgias medulares, etc. Após a anamnese, deve-se realizar o exame físico, incluindo o neurológico.

Muitas vezes, a bexiga hiperativa é o primeiro sinal de doença neurológica. O exame dos órgãos genitais internos deve ser minucioso. Especial atenção deve ser dada aos casos em que houve cirurgia prévia para correção de incontinência urinária, avaliando mobilidade da uretra e dos tecidos parauretrais. Não podemos esquecer a avaliação do trofismo da mucosa vaginal.

A seguir, investiga-se a região lombossacral, pesquisando sinais de espinha bífida, cicatrizes ou deformidade da coluna vertebral. O exame neurológico inclui a análise da sensibilidade perineal e dos membros inferiores, os reflexos bulbocavernoso e clitoridiano, bem como o tônus do esfíncter anal, já que refletem a integridade dos segmentos sacrais.

O diário miccional é auxiliar importante no diagnóstico, além de ser útil para avaliar os efeitos do tratamento. Possibilita identificar o tipo e a quantidade de líquido ingerido, o volume urinado, a intensidade dos sintomas de urgência e das perdas urinárias.

Pacientes com bexiga hiperativa costumam apresentar várias micções com pequeno volume, bem como diminuição do volume máximo urinado em relação às pacientes que não têm a afecção. Os exames de urina tipo I e urocultura são indispensáveis para se afastar infecções do trato urinário

Thaís Guimarães dos Santos

Uma cuidadosa história, o exame físico e a análise de amostra de urina constituem o tripé básico para diagnosticar a bexiga hiperativa (BH) e excluir outras doenças. A análise da urina tem como objetivo excluir hematúria e infecção do trato urinário (ITU).

Quando ocorre o diagnóstico de ITU, os sintomas devem ser reavaliados após o seu tratamento. A

urodinâmica não deve ser utilizada de rotina para o diagnóstico da bexiga hiperativa antes do tratamento inicial em casos não complicados. É uma ferramenta que pode ser útil nos casos complicados para aconselhamento das pacientes, especialmente aquelas que são candidatas a tratamentos invasivos.

3. Quais medidas deveriam ser adotadas no tratamento?

Daniela Siqueira Prado

É de extrema importância explicar a afecção à paciente, que o problema é crônico, que o tratamento não tem duração limitada, que a maioria dos tratamentos obtém até 80% de cura/melhora e, com isto, melhoramos a adesão aos tratamentos.

Seguindo as recomendações da Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia da Febrasgo¹, inicialmente, devem ser adotadas medidas gerais tais como:

- restrição hídrica 1,5l/dia (o que frequentemente a paciente já vem, intuitivamente, realizando);
- evitar irritantes vesicais tais como cafeína, álcool, frutas cítricas e bebidas gaseificadas e perda de peso;
- treinamento vesical com aumento gradual do intervalo entre as micções, e
- adjuvância com estrogênio tópico, visto que a queixa se iniciou na pós-menopausa, apesar das controvérsias na literatura.

Caso a paciente permaneça com sintomas após a abordagem inicial, seriam a primeira linha de tratamento a fisioterapia de assoalho pélvico e/ou tratamento medicamentoso com anticolinérgicos. A decisão da opção inicial seria compartilhada com a paciente, após exclusão da presença de arritmia cardíaca ou glaucoma de ângulo fechado, que seriam contraindicações aos anticolinérgicos.

Atualmente, temos disponível no Brasil também o mirabegron (agonista beta-adrenérgico) que pode ser opção medicamentosa para pacientes que não podem ou não toleram o uso dos anticolinérgicos.

Rodrigo de Aquino Castro

Quanto ao tratamento, as pacientes devem ser orientadas que o objetivo é promover alívio dos sintomas e melhorar a qualidade de vida, visto que, na grande maioria das vezes, não há cura.

Neste caso em especial, o tratamento inicia-se por terapia comportamental que inclui orientações quanto aos hábitos alimentares e ingestão hídrica, o treinamento vesical, treinamento dos músculos do assoalho pélvico (exercícios perineais) e educação sobre o trato urinário inferior. Neste momento, como a paciente apresenta uma atrofia genital, cabe o uso do estrogênio tópico que melhora de forma significativa os sintomas irritativos.

O treinamento vesical tem por objetivo fazer com que a paciente readquira o controle sobre o reflexo da micção, deixando de

experimentar episódios de urgência e de urgeincontinência. E dentre as modalidades de tratamento fisioterapêutico, merecem destaque os exercícios perineais (com ou sem associação com técnicas de biofeedback) e a eletroestimulação.

Se houver falha da primeira linha, deve-se introduzir o tratamento farmacológico, que é a segunda linha de tratamento da bexiga hiperativa. A duração do uso dos medicamentos não é estabelecida, e grande parte das pacientes necessita de tratamento contínuo.

De um modo geral, preconiza-se tratamento com duração de, pelo menos, seis meses. Os anticolinérgicos são os medicamentos de escolha e, idealmente, devem ser indicados como adjuvantes ao tratamento comportamental e fisioterapêutico.

Na maioria dos casos, não há cura; objetivos são alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida

No Brasil, temos quatro anticolinérgicos disponíveis, todos com nível 1 de evidência clínica e grau de recomendação A: oxibutinina, tolterodina, darifenacin e solifenacin. Mais recentemente, os agonistas β_3 adrenérgicos têm-se mostrado eficazes no tratamento da bexiga hiperativa e da hiperatividade do detrusor. Estão especialmente indicados quando, em função dos efeitos colaterais, as pacientes não conseguem tomar os anticolinérgicos ou se os mesmos não são eficazes para o controle dos sintomas da bexiga hiperativa.

Por fim, se caso a paciente for refratária à primeira e à segunda linha de tratamento, devemos realizar os seguintes procedimentos: avaliação urodinâmica e uretrrocistoscopia. Confirmando a bexiga hiperativa, as opções de tratamento são a utilização da toxina botulínica e a neuromodulação sacral.

Thaís Guimarães dos Santos

A paciente em questão ingere café com frequência, está acima do peso e encontra-se no período pós-menopáusicos. A quantidade e o tipo de ingestão de líquidos podem afetar a função da bexiga. É comum identificarmos redução da ingesta hídrica entre as pacientes com incontinência urinária, com intuito de reduzir a perda de urina. O consumo excessivo ou inadequado de líquidos (principalmente xantinas) pode produzir ou exacerbar alguns dos sintomas de bexiga hiperativa.

Portanto, os hábitos de ingesta hídrica devem ser investigados. Isso oferecerá, no plano terapêutico, uma oportunidade para educar os pacientes sobre hábitos modificáveis.

O estado nutricional deve sempre ser avaliado. Mulheres com bexiga hiperativa que estão acima do peso devem receber a recomendação de redução de peso. A associação entre o período pós-menopáusicos e sintomas de bexiga hiperativa foi relatada em vários estudos. Portanto, sua identificação na anamnese e no exame físico (sinais de atrofia urogenital) é fundamental.

Todas as pacientes devem ser orientadas em relação ao tratamento comportamental, bem como às mudanças nos hábitos de vida. Essa linha terapêutica pode ser combinada com outras formas de tratamento.

A terapêutica comportamental compreende o retraining vesical e os exercícios de reforço da musculatura perineal. Esse último pode incluir estratégias de supressão da urgência. Nesse caso, a paciente é orientada a realizar de 6 a 10 contrações rápidas da musculatura perineal no momento do episódio de urgência miccional, o que previne o relaxamento do esfíncter quando a urgência se apresenta.

Os intervalos de micção devem ser determinados individualmente, dependendo do padrão miccional inicial. Para avaliação completa dos resultados do tratamento, é necessário realizar de 8-12 semanas de tratamento. O período mínimo de 6 semanas de tratamento é recomendado. As mudanças no estilo de vida compreendem adequação da ingesta hídrica, redução da ingesta de cafeína, álcool e aspartame, manejo dietético e perda de peso.

A segunda linha terapêutica é representada pelo manejo farmacológico. Estrogênio vaginal deve ser oferecido para mulheres pós-menopáusicas com atrofia vaginal e sintomas de bexiga hiperativa. As medicações com propriedades anticolinérgicas bloqueiam os receptores muscarínicos da bexiga. Oxibutinina, tolterodina, solifenacino, darifenacino, trospium, propiverina e fesoterodina são os anti-muscarínicos utilizados. Os quatro primeiros estão disponíveis no Brasil. Deve ser oferecida, como primeira escolha para pacientes com bexiga hiperativa, uma das seguintes medicações: oxibutinina (liberação imediata), tolterodina (liberação imediata) ou darifenacino (dose única diária).

Oxibutinina de liberação imediata não deve ser oferecida a mulheres idosas com saúde fragilizada, já que os agentes anticolinérgicos estão associados a diversos efeitos adversos como xerostomia e constipação. A oxibutinina, especialmente a de liberação imediata, quando usada por via oral em doses maiores do que 10 mg/dia, está associada com pior perfil

de efeitos adversos em comparação com outros anticolinérgicos como atolterodina, solifenacino, darifenacino, trospium, propiverina e fesoterodina.

Os antimuscarínicos estão contraindicados em pacientes com glaucoma de ângulo estreito e têm sido relacionados à disfunção cognitiva bem como ao aumento do risco cardiovascular.

Além dos anticolinérgicos, existe a opção de uso de agonista beta 3 adrenérgico. O mirabegron ativa os beta 3-adrenoreceptores, permitindo o relaxamento e melhorando o enchimento e armazenamento vesical. É recomendado como opção para tratamento dos sintomas de bexiga hiperativa quando há contraindicação ao uso de anticolinérgicos, na presença de efeitos adversos que impossibilitam seu uso ou quando não houve resposta satisfatória ao uso dessas medicações. Os efeitos adversos mais comuns são hipertensão, nasofaringite, infecção do trato urinário, além de cefaleia e dor lombar.

Como terceira linha terapêutica, pode ser oferecida a toxina botulínica A às pacientes selecionadas com sintomas de bexiga hiperativa e que não obtiveram controle satisfatório dos sintomas com as outras medicações, ou àquelas que apresentaram intolerância ao uso destas medicações. Deve-se discutir detalhadamente os riscos e benefícios dessa terapêutica. As pacientes devem ser orientadas a respeito da possibilidade de necessitar sondagem de alívio e sobre a necessidade de repetir as injeções, após um período de tempo, para manter a melhora dos sintomas.

Ainda temos a opção da estimulação percutânea de nervo tibial, neuromodulação sacral e estimulação transcutânea do nervo tibial. Segundo o NICE *Guideline*, não há evidência para recomendar a estimulação percutânea de nervo tibial como uma terapêutica de rotina para sintomas da bexiga hiperativa. Deve ser indicada para pacientes que não obtiveram resposta com as injeções de toxina botulínica A. Contudo, existe a possibilidade de realização de estimulação transcutânea do nervo tibial, que tem se mostrado superior aos exercícios de reforço da musculatura perineal e à terapia comportamental,

em 12 semanas de tratamento. A neuromodulação sacral é mais invasiva e apresenta um risco maior em relação às outras opções de terceira linha terapêutica, porém é uma alternativa adequada para pacientes com sintomas de bexiga hiperativa refratária às terapêuticas anteriormente descritas.

Resumindo, o ginecologista frequentemente recebe pacientes apresentando sintomas urinários compatíveis com a síndrome da bexiga hiperativa. É fundamental que ocorra a suspeição clínica desta condição para que a investigação diagnóstica possa ser adequadamente realizada, excluindo infecção do trato urinário ou outra patologia que possa estar mimetizando estes sintomas.

O tratamento da síndrome da bexiga hiperativa visa melhorar a qualidade de vida da paciente. Deve ser iniciado por medidas conservadoras com modificações no estilo de vida e terapia comportamental. Não havendo resposta, o tratamento de segunda linha com farmacoterapia pode ser empregado, individualizando-se sempre os fatores de risco e contraindicações ao uso.

As terapias de terceira linha, com toxina botulínica A, eletroestimulação do nervo tibial e neuromodulação sacral ficam restritas para alguns casos individualizados.

Referência

1. *Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Manual e Uroginecologia e Cirurgia Vaginal. São Paulo; 2015.*



CNRM aprova Matriz de Competências

Febrasgo apresenta novo formato para PRM-GO. Ministério da Educação dá o aval.

No dia 18 de abril de 2018, durante a Reunião Plenária da CNRM (Comissão Nacional de Residência Médica), realizada no Ministério da Educação, foi apresentada e debatida, em todos os detalhes, a Matriz de Competências para os Programas de Residência em GO (PRM-GO).



Mesa da Reunião Plenária. Da esquerda para direita, Drs. Marcos Felipe (Febrasgo), Rosana L. Melo (CNRM), Lincoln L. Ferreira (AMB) e Gustavo R. Salata (Febrasgo).

Esta Matriz é uma iniciativa da Diretoria Científica da FEBRASGO e tem como objetivo essencial assegurar maior consistência e coerência na orientação dos PRM-GO. Na metodologia utilizada para elaboração da Matriz de Competências, partiu-se de uma proposta inicial hierarquizada, baseada em modelos internacionais e nas Diretrizes Nacionais para os Programas de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia do MEC (PRM-GO), considerando a realidade local dos PRMs e o nível profissional pretendido para servir à sociedade brasileira.

O trabalho foi desenvolvido por uma Comissão Especial de Educação Médica (CEM), composta por membros da Febrasgo, com expertise reconhecida em ensino e treinamento na área GO (Drs. Gustavo Salata Romão, Francisco Cândido dos Reis e Ricardo de Carvalho Cavalli).

A versão inicial da Matriz apresentava 24 eixos de competências, sendo cada um relacionado a uma área de atuação do ginecologista e obstetra. Cada eixo da versão inicial foi enviado às Comissões Nacionais Especializadas da Febrasgo (CNEs) a ele relacionadas para o processo de validação por pares no formato de painel de especialistas. Os membros das CNEs avaliaram os eixos em relação à pertinência e à adequação dos conhecimentos, habilidades e às atitudes aos níveis preconizados (R1, R2 e R3), sugerindo a inclusão, exclusão e/ou reformulação de itens.

Como primeiro passo, a Matriz de Competências foi submetida à avaliação da Associação Médica Brasileira (AMB) e aprovada por esta em 4 de outubro de 2017, sem qualquer restrição. Por intermédio da representação da própria AMB, o texto foi inserido na pauta da Reunião Plenária da CNRM para análise e aprovação.

A Reunião Plenária foi coordenada pela Dra. Rosana Leite de Melo, Presidente da CNRM. A proposta da Matriz de Competências da Febrasgo foi apresentada pelo Dr. Gustavo Romão Salata, Presidente da Comissão de Residência Médica da Febrasgo, e pelo Dr. Marcos Felipe Silva de Sá, Diretor Científico da Febrasgo.

Os membros da CNRM presentes à Reunião Plenária analisaram item por item de cada Eixo da Matriz de Competências. Foi uma avaliação cuidadosa e pacientemente conduzida, por mais de 3 horas pela Dra. Rosana Leite de Melo. A Reunião Plenária foi prestigiada pela presença do Presidente da AMB, Dr. Lincoln Lopes Ferreira.

Ao final, a proposta da Febrasgo foi elogiada pela Presidente da CNRM e pelo Presidente da AMB. Segundo informação da Dra. Rosana Leite de Melo, o texto definitivo, aprovado após as alterações sugeridas pelos presentes, deverá ser publicado no Diário Oficial da União proximamente.

Este foi um passo importante da Febrasgo dentro dos objetivos da atual Diretoria no sentido de colaborar com a CNRM para o aprimoramento dos Programas de RM em GO. Outras ações estão em andamento como o Curso para Preceptores de Residência em GO, para o qual estão inscritos quase 500 associados, e o Teste de Progresso Individual a ser oferecido aos residentes de todo Brasil em julho de 2018.

O NÚMERO 1

em **PREFERÊNCIA** das mulheres
do projeto **CHOICE**¹

Mirena[®] foi o método mais escolhido do projeto e as mulheres que utilizaram tiveram a maior taxa de satisfação e continuidade entre todos os métodos.^{1}*

**Eficácia e
comodidade
da adolescência
à menopausa.^{2,3}**

MIRENA[®] - LEVONORGESTREL. REG. MS-1.0020.0087. INDICAÇÕES: CONTRACEPÇÃO, MENORRAGIA IDIOPÁTICA, PREVENÇÃO DA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL NA TERAPIA DE REPOSIÇÃO ESTROGÊNICA. CONTRA-INDICAÇÕES: SUSPEITA OU DIAGNÓSTICO DE GRAVIDEZ; DOENÇA INFLAMATÓRIA PÉLVICA ATUAL OU RECORRENTE; INFECÇÃO DO TRATO GENITAL INFERIOR; ENDOMETRITE PÓS-PARTO; ABORTO INFECTADO DURANTE OS ÚLTIMOS 3 MESES; CERVICITE; DISPLASIA CERVICAL; TUMOR MALIGNO UTERINO OU CERVICAL; TUMORES PROGESTÓGENO - DEPENDENTES; SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL, NÃO-DIAGNOSTICADO; ANOMALIA UTERINA CONGÊNITA OU ADQUIRIDA QUE CAUSAM DEFORMAÇÃO DA CAVIDADE UTERINA; CONDIÇÕES ASSOCIADAS COM AUMENTO DE SUSCEPTIBILIDADE A INFECÇÕES; DOENÇA HEPÁTICA AGUDA OU TUMOR HEPÁTICO; HIPERSENSIBILIDADE AO PRINCÍPIO ATIVO OU A QUALQUER UM DOS EXCIPIENTES. CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS: ENXAQUECA FOCAL COM PERDA VISUAL ASSIMÉTRICA OU OUTROS SINTOMAS INDICATIVOS DE ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITÓRIA; CEFALEIA EXCEPCIONALMENTE INTENSA; ICTERICIA; AUMENTO ACENTUADO DA PRESSÃO ARTERIAL; DOENÇA ARTERIAL GRAVE, CARDIOPATIA CONGÊNITA OU VALVULOPATIA. A GLICEMIA DEVE SER CONTROLADA EM PACIENTES DIABÉTICAS. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: INDUTORES DE ENZIMAS DO CITOCROMO P450. NÃO SE ESPERA QUE SEJA DE MAIOR IMPORTÂNCIA, CONSIDERANDO O MECANISMO DE AÇÃO LOCAL DE MIRENA[®]. EVENTOS ADVERSOS: HIPERSENSIBILIDADE, HUMOR DEPRIMIDO, DEPRESSÃO, CEFALEIA, ENXAQUECA, ACNE, HIRSUTISMO, ALOPECIA, DOR NAS COSTAS, ALTERAÇÕES NO PADRÃO DE SANGRAMENTO, INFECÇÃO DO TRATO GENITAL SUPERIOR, CISTOS OVARIANOS, DISMENORREIA, MASTALGIA, PERFURAÇÃO UTERINA, EXPULSÃO, VULVOVAGINITES, AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL. POSOLOGIA: INSERIR UMA UNIDADE DE MIRENA[®] NA CAVIDADE UTERINA. CADA ADMINISTRAÇÃO É EFICAZ POR 5 ANOS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SAC 08007021241.

CONTRA INDICAÇÕES: SUSPEITA OU DIAGNÓSTICO DE GRAVIDEZ.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: INDUTORES DE ENZIMAS DO CITOCROMO P450.

REFERÊNCIAS: • 1. PEIPERT ET AL. CONTINUATION AND SATISFACTION OF REVERSIBLE CONTRACEPTION. OBSTETRICS & GYNECOLOGY 117:1105-13, 2011. • 2. SUHONEN ET AL. CLINICAL PERFORMANCE OF A LEVONORGESTREL - RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM AND ORAL CONTRACEPTIVES IN YOUNG NULLIPAROUS WOMEN: A COMPARATIVE STUDY. CONTRACEPTION 2004; 69: 407-412. • 3. SUHONEN SP, HOLMSTRÖM T, ALLONENHO, LÄTÉNEMÄKI P. INT RAUTERINE AND SUBDERMAL PROGESTIN ADMINISTRATION IN POSTMENO PAUSAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY. FERTILSTERIL 1995; 63:336-42. * VERSUS DIU DE COBRE, IMPLANTE, CONTRACEPTIVOS ORAIS, INJETÁVEIS, ADESIVO E ANEL VAGINAL.

MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE A PROFISSIONAIS DE SAÚDE
HABILITADOS A PRESCREVER OU DISPENSAR MEDICAMENTOS.

L.BR.MKT.08.2016.5823

 0800 7021241
sac@bayer.com
Respeito por você



WWW.MIRENA.COM.BR

Patógenos e complicações associadas a infecções do trato urinário no período gestacional

Pathogens and complications associated with urinary tract infections in the gestational period

Yasmim Figueiredo¹
Geiziane Gomes de Moraes Souza¹
Helayne Moreira de Assis Feitosa¹
Emerith Mayra Hungria Pinto¹
Kelly Deyse Segati¹

RESUMO

Objetivo: O objetivo do estudo foi realizar um levantamento de documentos na literatura científica, identificando os principais sintomas e complicações da ITU no período gestacional bem como analisar as classes microbiológicas envolvidas. **Fontes de dados:** Análise de artigos publicados na literatura nacional e internacional indexados no PubMed e Scielo. **Seleção dos estudos:** Foram analisados 30 artigos, entre os anos de 2007 a 2017. Os critérios de inclusão: artigos completos disponíveis online, em português ou inglês, que abordassem o tema. Os critérios de exclusão: artigos incompletos, dissertações ou teses sem a publicação do artigo, livros e apostilas. **Coleta de dados:** Após a leitura de 30 artigos, 15 foram selecionados para o estudo, sendo 80% de estudo transversal, 13,3% de estudo retrospectivo e 6,6%, revisão de literatura. **Síntese de dados:** Dos artigos analisados, bacteriúria assintomática foi a infecção mais relatada; em seguida, pielonefrite e cistite. A sintomatologia foi variada, a presença de disúria, urgência miccional e polaciúria foram os sintomas relatados na maioria dos estudos. As complicações observadas: parto prematuro, baixo peso do recém-nascido e complicações infecciosas pós-parto. O microrganismo mais prevalente nos estudos foi *Escherichia coli* com, aproximadamente, 85% dos casos. **Conclusões:** Este trabalho evidenciou elevada importância do tema pela grande incidência na população de estudo e os riscos gerados à saúde da mulher e do feto.

ABSTRACT

Objective: The goal of the study was to carry out a survey of scientific literature documents, identifying both the main symptoms and complications of ITU during the gestation period and analyze microbiological classes involved. **Data Source:** Analysis of articles published on national literature and international literature indexed on (PubMed and Scielo). **Studies Selection:** 30 articles were analyzed, between 2007 and 2017. The inclusion criteria were: Complete articles available online, in Portuguese or English that approached the theme. The exclusion criteria were: incomplete articles, dissertations or theses without the publication of the article, books and workbooks. **Data Gathering:** After reading the 30 articles, 15 were selected for the study, 80% in cross-section study, 13,3% in being retrospective study and 6,6% being literature reviews. **Data Summary:** From the analyzed articles, asymptomatic bacteriuria was the most reported infection being followed by pyelonephritis and cystitis. The symptomatology was diverse, presented by dysuria, mictional urgency and polaciuria were the symptoms reported in most articles. The complications observed were premature delivery, low weight from the newborn and postpartum infectious complications. The most prevailing in the studies microorganism was *Escherichia coli*, with approximately 85% of the cases. **Conclusion:** This work highlighted the high importance of the theme, by its great occurrence among the population from the state and the risks caused to the unborn baby and woman's health

Descritores:

Aspectos urinários;
Bacteriúria;
Cistite;
Gestantes;
Pielonefrite

Keywords:

Urinary aspects;
Bacteriuria;
Cystitis;
Pregnant;
Pyelonephritis

1. Centro Universitário de Anápolis, Anápolis, GO, Brasil. **Autor correspondente:** Kelly Deyse Segati. Avenida Universitária, km 3,5, Bloco D, 75070-290, Cidade Universitária, Anápolis, GO, Brasil/kellysegati@hotmail.com. **Data de Submissão:** 15/12/2018. **Data de Aprovação:** 09/04/2018.



INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) apresentam incidência anual global de aproximadamente 150 milhões de casos. Atingindo cerca de 40% das mulheres e 12% dos homens com, pelo menos, uma ITU sintomática durante a vida e cerca de 40% das mulheres afetadas apresentam ITU recorrente.^(1,2)

Esta enfermidade é extremamente importante no âmbito ambulatorial, sendo responsável por grande parte dos serviços de atenção básica, atendimentos de urgência e emergência.

Os principais agentes etiológicos são bactérias gram negativas encontradas na microbiota entérica normal. *Escherichia coli* é responsável por 85 - 95% das ITU sintomáticas em mulheres.⁽³⁾ Seguem-se as infecções por *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas sp* e outras bactérias (10 - 15%).⁽⁴⁾ A frequência dessas últimas aumenta muito em casos de ITU complicadas (instrumentação urológica e obstrução urinária). Bactérias gram positivas, notadamente estafilococos e *Streptococcus faecalis*, contribuem com baixa frequência.⁽⁵⁾

As alterações na anatomia, fisiologia e hormonal durante a gravidez favorecem o aumento de risco para ITU. Essas mudanças estão envolvidas no tamanho dos rins, na localização da bexiga, aumento do fluxo urinário, diminuição da força da musculatura dos esfíncteres e no pH da urina, que se eleva.

Estes fatores contribuem para a estase urinária por dilatação fisiológica do ureter e da pelve e aumento da produção de bactérias no trato urinário, levando às infecções durante a gestação.⁽⁶⁾

O quadro de ITU refere-se ao processo infeccioso que acomete vias urinárias, dos rins à bexiga, provocando lesões de graus variáveis.⁽⁶⁾ Estas infecções podem ser classificadas em quatro clínicas diferentes, conforme a localidade anatômica espaço agravo e a proliferação bacteriana: a bacteriúria assintomática, uretrite, cistite e pielonefrite.

Deve-se ter o rastreamento da bacteriúria assintomática e seu tratamento para que não ocorra o agravamento e prejudique a gestação. Sendo assim, recomenda-se a realização de, pelo menos, dois exames de urina durante o pré-natal.⁽⁷⁾

A bacteriúria assintomática caracteriza-se como a colonização bacteriana significativa do trato urinário inferior, sem sintomatologia específica. De acordo com as Diretrizes Brasileiras para Infecções do Trato Urinário, a bacteriúria é considerada significativa quando houver o crescimento bacteriano de 100.000 UFC/ml da mesma espécie bacteriana na cultura quantitativa em, pelo menos, duas amostras de urina.⁽⁸⁾

A bacteriúria assintomática, se não tratada, pode desenvolver a cistite sintomática em cerca de 30% dos pacientes, podendo progredir para a pielonefrite em cerca de 50% dos pacientes.⁽⁹⁾

A pielonefrite caracteriza-se pela inflamação dos rins, quase sempre bacteriana acompanhada de acometimento do cálice, da pelve e do ureter, acomete aproximadamente 2% das gestantes geralmente no último trimestre, clinicamente cursa com um início abrupto ou súbito, comprometendo o estado geral da grávida.⁽¹⁰⁾

Os sintomas são cistite, febre, calafrios, dor lombar e na virilha. A pielonefrite na gestação pode estar associada à morbidade para a mãe e feto, assim como à pré-eclâmpsia, polidrâmnio, parto prematuro e baixo peso ao nascer.⁽¹¹⁾

A cistite bacteriana caracteriza-se pela aderência da bactéria à bexiga levando ao quadro de infecção do trato urinário baixo.⁽⁸⁾ As cistites apresentam sintomas como aumento da frequência urinária, nictúria, dor supra púbica e urgência miccional.⁽⁴⁾

A escolha do tratamento para ITUs depende da síndrome clínica apresentada pela paciente, sua situação clínica, doenças subjacentes, presença de obstrução e fatores de risco.⁽¹²⁾ O tratamento das infecções urinárias no período gestacional deve, obviamente,



levar em consideração a toxicidade materna e fetal dos antibióticos.

As principais drogas para uso durante a gravidez são antibióticos de uso oral: amoxicilina 250mg, ingerida de 8 em 8 horas, ampicilina 500mg, de 6 em 6 horas, penicilina 500mg, de 6 em 6 horas, cefalexina 500mg, de 6 em 6 horas, cefalosporina 500mg, de 6 em 6 horas, e nitrofurantoína 100mg, de 6 em 6 horas.

Antibióticos de uso parenteral administrados na gestação são: ceftriaxone 1g por dia IV ou IM, ampicilina 1g, de 6 em 6 horas + gentamicina 3 a 5 mg/kg/dia/3 doses IV e alguns outros.⁽¹³⁾ O período de tratamento pode variar entre 10 e 14 dias.⁽¹⁴⁾

A gestação pode trazer diversas mudanças hormonais e mecânicas no corpo humano. Estas adaptações podem contribuir para infecções do trato urinário.

Diante do exposto, esta revisão objetivou realizar um levantamento de documentos na literatura científica, identificando os principais sintomas e complicações da ITU no período gestacional, bem como analisar as classes microbiológicas envolvidas.

MÉTODOS

Desenho do estudo

O estudo retrata uma análise de revisão bibliográfica realizada entre os anos de 2007 a 2017. Esta metodologia permite analisar e identificar as evidências científicas encontradas na prática clínica, além de sintetizar os resultados de forma sistemática e ordenada nas publicações.

Para a realização desta revisão seguiu-se o rigor metodológico, utilizando-se as seguintes etapas: identificação do tema e seleção da questão da pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; definição das informações a serem extraídas dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação dos dados e, por fim, apresentação da revisão, ou seja, a síntese do conhecimento.⁽¹⁵⁾

A questão norteadora do presente estudo foi quais os principais sintomas, complicações e as classes microbiológicas bacterianas nas ITU envolvendo mulheres no período gestacional?

Este estudo foi constituído por artigos que abordavam o tema proposto, publicados na literatura nacional e internacional, indexados no *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo). Para esta busca foram utilizados os descritores em ciências da saúde (DeCS): infecção, gravidez, gestação, bactérias e sistema urinário.

Os critérios de inclusão foram: artigos completos disponíveis online em português ou inglês que abordassem o tema. Os critérios de exclusão foram: artigos incompletos, dissertações ou teses sem a publicação do artigo, livros e apostilas.

RESULTADOS

Após a leitura completa de 30 artigos, 15 foram selecionados para o estudo, 60% foram publicações nacionais e 40% publicações internacionais.

O período das publicações compreendiam os anos de 2007 a 2017. As metodologias utilizadas foram variadas, destacando-se os estudos de corte transversal (80%).

Dos artigos apresentados, 60% (9/15) mostraram a presença de bacteriúria assintomática, 33,3% (5/15) abordaram o quadro clínico de cistite e 40% (6/15) demonstraram a ocorrência de pielonefrite e como ITUs em gestantes.

A bacteriúria assintomática foi a infecção de maior prevalência entre as gestantes, com variação de 1,1 – 43,4% e média de 21,40% (DP±15,62) nos estudos. Passos *et al.* (2008)⁽¹⁶⁾ e Calegari *et al.* (2012)⁽¹⁷⁾ relataram a presença de bacteriúria prévia em 34% e 33% dos casos de mulheres em tratamento por pielonefrite, respectivamente.



Schenkel *et al.* (2014)⁽¹⁸⁾ encontraram um número expressivo de bacteriúria assintomática entre as gestantes do Sul do Brasil (42%).

Em contraste, Kant *et al.* (2017)⁽¹¹⁾ diagnosticaram bacteriúria assintomática em apenas 1,1% das pacientes atendidas em um hospital da Índia.

Segundo levantamento dos artigos, a pielonefrite foi o segundo quadro clínico com maior prevalência, com variação de 1- 38% dos casos, com média de 19,15% (DP±17,77). Dois trabalhos abordaram somente os pacientes com pielonefrite: Passos *et al.* (2008)⁽¹⁶⁾ e Calegari *et al.* (2012).⁽¹⁷⁾

Os autores atribuíram a pielonefrite a 9,2% dos internamentos por patologia gravídica, quinze mulheres foram reinternadas, uma das quais por 3 vezes, o que fez 17 recorrências.⁽¹⁶⁾ Gestantes com infecção do trato urinário prévia tiveram maior risco de recorrência (OR=10,8; p<0,05).⁽¹⁷⁾

A cistite foi relatada nos artigos com média de 17,68% (DP±15,70), variando de 1-34,0% dos casos.⁽¹⁹⁾ Kant *et al.* (2017)⁽¹¹⁾ encontraram a porcentagem de cistite de 2,2% entre gestantes atendidas em acompanhamento de pré-natal.

Nos resultados relatados pelos autores, a distribuição da sintomatologia foi variada, com a presença de disúria 33,3 - 72,8%^(1,17), urgência miccional 12,5 - 13,8%^(16,20) e polaciúria 49,6 - 72,8%.^(20,21)

Darzé *et al.* (2008)⁽²⁰⁾ relataram que a presença de leucocitúria, nitrito e bactérias frequentes no exame de urina de rotina foram preditores para o diagnóstico de bacteriúria assintomática (p=<0,001).

A especificidade, sensibilidade, valores preditivos negativos e positivos das variáveis mais significativas, obtidas da urinálise foram mensurados, observando-se uma acurácia muito próxima entre os parâmetros analisados: 88,5% para flora bacteriana aumentada, 82% para leucocitúria e de 88,5% para a presença de nitrito.⁽²⁰⁾

Os sintomas associados à pielonefrite, disúria, polaciúria e dor em baixo ventre foram os mais frequentes e estiveram presentes em 72,8%.

Quanto aos sinais, a febre foi a mais associada ao quadro clínico.⁽²⁰⁾ O sintoma de urgência miccional esteve associado ao quadro clínico de bacteriúria assintomática (OR=5,9 IC95%=2,2-16,3 p=0,002).⁽²⁰⁾

Um estudo apontou a proporção geral de mulheres com sintomas de UTI de 33,3% (IC95%= 30,7- 35,9). Do total de grávidas que apresentavam sintomas, 6,7% (CI 95%= 4,7- 9,5) tinham análises laboratoriais que confirmavam ITU e entre as grávidas com urocultura positiva, dois terços (2,2%) (IC95%= 1,6-3,2) foram sintomáticas.

A presença de infecção do trato urinário esteve associada à presença de sintomas (OR=7,35; IC95%=1,95 - 27,77; p= 0.003).⁽¹⁾

As complicações em decorrência de ITU foram observadas em menor frequência: um estudo indicou que 88,3% das pacientes não apresentavam comorbidade, 2,9% apresentaram complicações infecciosas pós-parto, 15,5% dos recém-nascidos tinham baixo peso e parto pré-termo.⁽¹⁷⁾ Onze autores não relataram esse critério em seus trabalhos.

As ITUs foram observadas com frequência entre as gestantes e as análises de uroculturas revelaram porcentagens variadas, independentemente das manifestações clínicas (5,5 - 73,07%).

As bactérias comumente isoladas em amostra de urina foram as enterobactérias, as fermentadoras de ácidos mistos como *Escherichia coli* foram isoladas em 13,3 - 98,2 % (11,22) e *Proteus mirabilis* em 3,1 - 20%^(21,22) dos casos.

Os membros do gênero *Escherichia* são habitantes praticamente universais do trato intestinal de seres humanos, embora não sejam os organismos dominantes nesse habitat, podendo desempenhar um papel nutricional no trato intestinal pela síntese de vitamina K.

Tabela 1. Levantamento de estudos realizados entre 2007 e 2017, relacionando o quadro clínico de ITU, patógeno, sintomas e complicações em período gestacional

	Local	Autores	Método	Número de casos	Quadro clínico			Urocultura positiva	Patógeno	Sintomas	Complicações
					B	C	P				
1	Ásia/ Índia	Kant <i>et al.</i> (2017) ⁽¹⁾	ET	1253	1,10%	2,20%	-	-	-	Maior frequência de micção, ardor e disúria (33,3%)	-
2	Europa/ Polónia	Szweda e Józwick (2016) ⁽¹⁹⁾	RL	NI	2-13%	1-2%	1-4%	-	-	Disúria, hematúria, febre, calafrios, náuseas e vômitos	-
3	América/ Brasil	Ramos <i>et al.</i> (2016) ⁽²²⁾	ET	1129	-	-	-	12,89%	<i>Escherichia coli</i> (98,2%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (0,60%), <i>Enterococcus faecalis</i> (0,60%), <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (0,60%)	-	-
4	África/ Gana	Labi <i>et al.</i> (2015) ⁽¹¹⁾	ET	274	5,50%	-	-	5,50%	<i>Enterococcus faecalis</i> (26,7%), <i>Proteus mirabilis</i> (20,0%), <i>Escherichia coli</i> (13,3%), <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (13,3%), <i>Citrobacter</i> (6,7%), <i>Enterobacter</i> (6,7%)	-	-
5	África/ Nigéria	Onu <i>et al.</i> (2015) ⁽²⁶⁾	ET	300	24,70%	-	-	24,66%	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (45,9%), <i>Escherichia coli</i> (28,4%), Coliformes não especificados (14,9%), <i>Proteus mirabilis</i> (10,8%)	-	-
6	América/ EUA	Hines <i>et al.</i> (2015) ⁽²⁷⁾	ET	149	-	-	20%	30,20%	<i>Escherichia coli</i> (45%), <i>Proteus mirabilis</i> (4%), <i>Citrobacter koseri</i> (1%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1%)	Frequência e urgência urinária, disúria com piúria	-
7	América/ Brasil	Amaro <i>et al.</i> (2015) ⁽²⁵⁾	ET	699	-	-	-	13,80%	<i>Escherichia coli</i> (55,2%), <i>Enterococcus faecalis</i> (12,5%), <i>Streptococcus agalactiae</i> (11,5%), <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (10,4%)	-	-
8	América/ Brasil	Schenkel <i>et al.</i> (2014) ⁽¹⁸⁾	ET	471	42,60%	17,20%	38%	30,93%	<i>Escherichia coli</i> (75,4%), <i>Enterococcus faecalis</i> (7,0%), <i>Streptococcus agalactiae</i> (3,9%), <i>Proteus mirabilis</i> (3,7%)	-	-
9	América/ Brasil	Mata <i>et al.</i> (2014) ⁽⁷⁾	ET	80	-	-	13,75%	-	-	-	Parto prematuro (57,5%)
10	Europa/ Turquia	Bilir <i>et al.</i> (2013) ⁽²⁸⁾	ET	69	43,47%	-	-	43,47%	<i>Escherichia coli</i> (87,0%), <i>Proteus mirabilis</i> (10,0%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (3,0%)	-	-
11	América/ Brasil	Chambô Filho <i>et al.</i> (2013) ⁽²¹⁾	ET	5564	-	-	-	10,50%	<i>Escherichia coli</i> (69,9%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (6,0%), <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (5,1%), <i>Proteus mirabilis</i> (3,1%)	-	-
12	América/ Brasil	Calegari <i>et al.</i> (2012) ⁽¹⁷⁾	ER	106	-	33% prévia	100%	67,92%	<i>Escherichia coli</i> (45,0%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (7,0%), <i>Enterococcus faecalis</i> (1,2%), <i>Streptococcus agalactiae</i> (1,2%)	Febre (60,2%), disúria, polaciúria e dor em baixo ventre (72,8%)	Complicações infecciosas pós-parto (2,9%) baixo peso do RN (15,5%), parto pré-termo (15,5%)
13	América/ Brasil	Darzé <i>et al.</i> (2011) ⁽²⁰⁾	ET	260	12,30%	-	-	12,30%	<i>Escherichia coli</i> (59,4%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (9,4%), <i>Streptococcus agalactiae</i> (9,4%), <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (9,4%), <i>Enterobacter sp</i> (6,3%), <i>Enterococcus faecalis</i> (3,1%), <i>Proteus mirabilis</i> (3,1%)	Polaciúria (49,6%), leucocitúria (14%), urgência miccional (13,8%), micção infrequente (5,4%)	Incontinência urinária (17,7%)
14	América/ Brasil	Passos <i>et al.</i> (2008) ⁽¹⁶⁾	ER	112	34% prévia	34% prévia	38%	73,07%	<i>Escherichia coli</i> (89,5%), <i>Proteus mirabilis</i> (4,0%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (3,0%)	Disúria (47,3%), polaciúria (50,0%), urgência miccional (12,5%), dor lombar (93,7%), febre (66%), náuseas e vômitos (4%)	Litíase (7,1%)
15	América/ Brasil	Jacociunas e Pícoli (2007) ⁽²⁹⁾	ET	100	16%	-	-	16,00%	<i>Escherichia coli</i> (76,0%), <i>Enterococcus faecalis</i> (6,0%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (6,0%), <i>Proteus mirabilis</i> (6,0%), <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (6,0%)	-	-

ET: Estudo transversal; RL: Revisão de literatura; ER: Estudo retrospectivo; B: Bacteriúria assintomática; C: Cistite; P: Pielonefrite; RN: Recém-nascido; -: dado não informado.



A colonização de trato urinário é uma das principais causas de ITU em mulheres. O gênero *Proteus* contém células altamente móveis e produzem urease. São frequentemente relacionadas à ITU, provavelmente se beneficiando de sua capacidade de degradar ureia por meio da urease.⁽²³⁾

As enterobactérias fermentadoras de butanediol encontradas nos trabalhos foram *Klebsiela pneumoniae* (0,6 - 9,4%)^(20,22) e *Enterobacter* (6,3 - 6,7%).^(20,11)

A maioria dos estudos relata infecção monomicrobiana e apenas dois casos apresentavam infecção por dois patógenos simultaneamente.⁽¹¹⁾ *Enterobacter aerogenes* e *Klebsiela pneumoniae* são espécies comumente encontradas na água e no esgoto, assim como no trato intestinal de animais de sangue quente.⁽²³⁾

Em menor frequência foram isoladas bactérias do grupo gram positivo, patógenos comuns em infecções nosocônicas, como *Staphylococcus saprophyticus* com variação de 0,6 - 13,3%^(24,14), *Enterococcus faecalis* em 0,6 - 26,7%^(22,11) e *Streptococcus agalactiae* em 1,2 - 11,5%^(17,25) dos casos.

Em contraste com os estudos levantados, Onu *et al.* (2015),⁽²⁶⁾ isolaram *Staphylococcus aureus* em 45,9% das pacientes com diagnóstico de bacteriúria assintomática.

Os autores atribuíram esse achado à possibilidade de *S. aureus* ser um agente causal emergente naquele território. Os resultados estão dispostos na tabela 1.

DISCUSSÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são frequentes durante o período gestacional, chegando a ser a terceira ocorrência clínica comum a essas pacientes devido às mudanças anatômicas e fisiológicas do trato urinário.^(24,30)

Os fatores que mais propiciam riscos às ITUs no início da gestação ou até mesmo antes são o histórico de ITU da paciente, alto nível de atividade sexual, número de gestação, diabetes, anomalias anatômicas, status

socioeconômico, idade materna avançada e imunodeficiência humana.⁽¹⁹⁾

São considerados também fatores de risco as alterações fisiológicas que propiciam a ITU que incluem: peristaltismo diminuído, dilatação do trato urinário superior, obstrução mecânica do útero gravídico, aumento capacidade da bexiga, mudança na urina como glicosúria, relaxamento muscular lisa pela progesterona.^(5,19)

Na avaliação inicial, todas as gestantes no período pré-natal precisam submeter-se a um exame clínico cuidadoso, análise da urina de jato médio, sedimento e urocultura com antibiograma, hemograma, avaliação da função renal, a fim de diferenciar o sítio da infecção.⁽³¹⁾

São através dos exames que as infecções urinárias são descobertas e tratadas conforme sua etiologia. O tratamento precisa ser acompanhado de forma que estas infecções não evoluam.⁽⁷⁾

A prevalência relativamente alta de bacteriúria assintomática durante a gravidez, suas consequências danosas tanto para a mãe quanto para o feto e a capacidade de evitar resultados indesejados com o tratamento adequado justificam seu rastreamento neste período de vida da mulher.⁽³²⁾ O tratamento da bacteriúria assintomática e da cistite pode ser administrado ambulatorialmente por via oral.⁽³³⁾

A pielonefrite é uma síndrome clínica que conjuga, em proporções variáveis, uma série de sintomas e sinais (dor lombar, sinais gerais de infecção, febre, arrepios, náuseas, vômitos, disúria, urgência urinária e polaquiúria). Recidivas ou reinfecções não são raras, sobretudo se persistirem os fatores predisponentes.⁽⁵⁾

Para o tratamento, faz-se necessário a internação hospitalar, terapia antibiótica intravenosa, hidratação, anti-térmico, analgésico e avaliação do estado geral.⁽³³⁾

A ocorrência de ITU e a deficiência do prognóstico gestacional estão relacionadas aos problemas e complicações no trabalho de parto e parto pré-termo, ruptura prematura das membranas amnióticas, restrição



de crescimento intrauterino, recém-nascido de baixo peso e óbito perinatal.

Estas complicações decorrentes da infecção urinária causam também na gestante hipertensão e pré-eclâmpsia, anemia, corio-amnionite, endometrite e septicemias.⁽³⁴⁻³⁶⁾

Em alguns casos, o início do trabalho de parto pode ser devido à resposta inflamatória local secundária às infecções urogenitais; outro mecanismo seria a colonização do fluido amniótico por bactérias provenientes do foco infeccioso urinário, produtoras de fosfolipases e, em última análise, de prostaglandinas.⁽³⁵⁾

A interpretação dos achados microbiológicos de culturas urinárias pode ser complicada, uma vez que a maioria dos agentes causadores de ITU é membro da flora normal, porém de outro sítio anatômico.

Meios de cultura seletivos permitem a diferenciação inicial entre organismos fermentadores e não fermentadores de lactose, e inibem o crescimento de possíveis contaminantes, como as espécies do gênero *Staphylococcus*.⁽²³⁾

Segundo artigos analisados, a gravidez como evento isolado não é responsável pela maior incidência de infecção urinária.

Mas as mudanças impostas ao trato urinário durante a gravidez tornam as mulheres mais vulneráveis às infecções, decorrente do aumento do pH urinário, causado pela redução da capacidade renal de concentrar urina e pelo aumento na excreção de sódio, glicose e aminoácidos que favorecem o meio para o desenvolvimento bacteriano.

Adicionalmente, o aumento do estrógeno gestacional contribui para a adesão de *Escherichia coli* portadoras de adesinas tipo I às células uroepiteliais.^(37,38)

Os bacilos gram negativos são os mais prevalentes em ITU e, entre estes, o *Escherichia coli* pode ser isolado em grande parte dos casos.⁽³⁹⁾

Chama atenção a importância dos gram positivos que estiveram presentes em 22,1% das pacientes com bacteriúria assintomática e, entre estes, o *Streptococcus* do grupo B, isolado em 9,4% das culturas positivas, tornando necessária a adoção de medidas de profilaxia intra-parto da sepse neonatal por este microrganismo.⁽⁴⁰⁾

Os fatores de virulência bacteriana de um lado e a integridade dos mecanismos de defesa do hospedeiro do outro lado são os principais fatores determinantes do curso da infecção.

Na ITU não complicada, as enterobactérias são responsáveis pela maioria das infecções enquanto nas ITUs nosocomiais, o espectro de bactérias envolvido é mais amplo, incluindo também bactérias gram positivas e com elevada frequência de organismos multirresistentes.⁽⁴¹⁾

É importante lembrar que, para a escolha do antibiótico, deve-se levar em conta, além da sensibilidade das bactérias mais prevalentes, outros fatores como a facilidade de obtenção pela paciente, a sua tolerabilidade, a comodidade de sua posologia, custo e toxicidade, além do risco à saúde do bebê e o da gestante.⁽²⁹⁾

CONCLUSÃO

Com base nas informações obtidas neste estudo, conclui-se que as ITUs têm uma elevada incidência nas gestantes e que, nessa fase da mulher, essas sintomatologias podem desencadear várias complicações para a mãe e para o feto.

Foi verificado também que os microrganismos envolvidos nesses casos foram, em maior prevalência, os da classe gram negativos. Portanto, o tratamento adequado desde o pré-natal até o nascimento do feto pode evitar muitas complicações indesejáveis para gestantes.



REFERÊNCIAS

1. Kant S, Lohiya A, Kapil A, Gupta SK. Urinary tract infection among pregnant women at a secondary level hospital in Northern India. *Indian J Public Health*. 2017;61(2):118-23. doi: 10.4103/ijph.IJPH_293_15
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7(12):653-60. doi: 10.1038/nrurol.2010.190
3. Norrby SR. Abordagem dos pacientes com infecções do trato urinário. In: Goldman I, Ausiello D, editores. *Cecil Medicina*. 23a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. Vol. 2, p. 2459-65.
4. Roriz-Filho JS, Vilar FC, Mota LM, Leal CL, Pisi PCB. Infecção do trato urinário. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(2):118-25. doi: 10.11606/issn.2176-7262.v43i2p118-125
5. Godoy P. Sistema urinário. In: Brasileiro Filho G. *Bogliolo Patologia*. 9a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 545-614.
6. Bulka LC, Furlani MCRL. As complicações da infecção urinária em gestantes. *FAIT [Internet]*. 2015 [cited 2017 Jan 10];2(3):14-30-55. Available from: http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Ty0lcaKZ6aBIZ-PG_2015-2-3-14-30-55.pdf
7. Mata KS, Santos AAP, Silva JMO, Holanda JBL, Silva FCL. Complicações causadas pela infecção do trato urinário na gestante. *Espaç Saúde*. 2014;15(4):57-63. doi: 10.22421/1517-7130.2014v15n4p57
8. Baumgarten MCS, Silva VG, Mastalir FBP, Klaus F, d'Azevedo PA. Infecção urinária na gestação: uma revisão da literatura. *Unopar Cient Ciênc Biol Saúde*. 2011;13(Esp):333-42. doi: 10.17921/2447-8938.2011v0n0p%25p
9. Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician*. 2000;61(3):713-21.
10. Narchi NZ, Kurdejak A. Ocorrência e registro de infecções do trato geniturinário na gestação. *Online Braz J Nurs*. 2008;7(2):35-8. doi: 10.5935/1676-4285.20081490
11. Labi AK, Yawson AE, Ganyaglo GY, Newman MJ. Prevalence and associated risk factors of asymptomatic bacteriuria in ante-natal clients in a large teaching hospital in Ghana. *Ghana Med J*. 2015;49(3):154-8.
12. Toro-Peinado I, Mediavilla-Gradolph MC, Tormo-Palop N, Palop-Borrás B. Diagnóstico microbiológico de las infecciones urinarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(Supl 2):34-9. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30013-6
13. Rodrigues TM, Grieco AS, Simões FA, Castilho LN. Infecção no trato urinário. *RBM Rev Bras Med*. 2010;67(1/2):100-9.
14. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(2):93-100. doi: 10.1590/S0100-72032008000200008
15. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008;17(4):758-64. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018
16. Passos F, Clode N, Mendes-da-Graça LM. Pielonefrite na gravidez. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2008;2(4):173-7.
17. Calegari SS, Konopka CK, Balestrin B, Hoffmann MS, Souza FS, Resener EV. [Results of two treatment regimens for pyelonephritis during pregnancy and correlation with pregnancy outcome]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(8):369-75. doi: 10.1590/S0100-72032012000800005. Portuguese.
18. Schenkel D, Dalle J, Antonello VS. Prevalência de uropatógenos e sensibilidade antimicrobiana em uroculturas de gestantes do Sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(3):102-6. doi: 10.1590/S0100-72032014000300002
19. Szweda H, Józwiak M. Urinary tract infections during pregnancy - an updated overview. *Dev Period Med*. 2016;20(4):263-72.
20. Darzé OI, Barroso U, Lordelo M. [Clinical predictors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(8):196-200. doi: 10.1590/S0100-72032011000800005. Portuguese.
21. Chambô Filho A, Camargo AS, Barbosa FA, Lopes TF, Motta YR. Estudo do perfil de resistência antimicrobiana das infecções urinárias em mulheres atendidas em hospital terciário. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2013;11(2):102-7.
22. Ramos GC, Laurentino AP, Fochesatto S, Francisquetti FA, Rodrigues AD. Prevalência de infecção do trato urinário em gestantes em uma cidade no sul do Brasil. *Saúde (Santa Maria)*. 2016;42(1):173-8. doi: 10.5902/2236583420173
23. Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. *Brock biology of microorganisms*. 14th ed. Boston: Pearson; 2016.
24. Nascimento WLS, Oliveira FM, Araújo GLS. Infecção do trato urinário em gestantes usuárias do sistema único de saúde. *Ensaio Ciênc Biol Agrárias Saúde*. 2012;16(4):111-23.
25. Amaro SL, Freitas BP, Rocha NP, Mariño PA, Ambrózio CL, Reis RO. Prevalência de infecção urinária em gestantes atendidas no laboratório municipal de análises clínicas do município Bagé-RS [Internet]. *Anais do 2º. ENCIF; 2015 Nov 18-19 [citado 2016 Ago 12]; Bajé, Brasil*. Disponível em: <http://www2.bage.ifsul.edu.br/encif2015/pdf/20150930081942000000.pdf>
26. Onu FA, Ajah LO, Ezeonu PO, Umeora OU, Ibekwe PC, Ajah MI. Profile and microbiological isolates of asymptomatic bacteriuria among pregnant women in Abakaliki, Nigeria. *Infect Drug Resist*. 2015;24(8):231-5. doi: 10.2147/IDR.S87052
27. Hines MC, Al-Salamah T, Heil EL, Mallemat H, Witting MD, Johnson JK, et al. Resistance patterns of escherichia coli in women with uncomplicated urinary tract infection do not correlate with emergency department antibiogram. *J Emerg Med*. 2015;49(6):998-1003. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.06.028
28. Bilir F, Akdemir N, Ozden S, Cevrioglu AS, Bilir C. Increased serum procalcitonin levels in pregnant patients with asymptomatic bacteriuria. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12:25. doi: 10.1186/1476-0711-12-25
29. Jacociunas LV, Picoli SU. Avaliação de infecção urinária em gestantes no primeiro trimestre de gravidez. *Rev Bras Anal Clin*. 2007;39(1):55-7.



30. Veiga SP, Boeira VL, Silva CM, Peder LD. Incidência de infecções do trato urinário em gestantes e correlação com o tempo de duração da gestação. *Acta Biomed Bras.* 2017;8(1):95-105. doi: 10.18571/acbm.125
31. Duarte G, Matos MA, Cunha SP, Nogueira AA, Mauad Filho F. Infecção urinária durante a gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1997;19(7):495-503.
32. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest.* 2008;38(2):50-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02009.x
33. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia. Manual de orientação: gestação de alto risco. Rio de Janeiro: FEBRASGO; 2011. Infecção urinária na gestação; p. 197-204.
34. Duarte G, Marcolin AC, Gonçalves CV, Quintana SM, Berezowski AT, Nogueira AA, et al. Infecção urinária na gravidez: análise dos métodos para diagnóstico e do tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(7):471-7. doi: 10.1590/S0100-72032002000700007
35. Heilberg IP, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário: ITU. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(1):109-16. doi: 10.1590/S0104-42302003000100043
36. Cesar JA, Mendoza-Sassi RA, González-Chica DA, Menezes EHM, Brink G, Pohlmann M, et al. Prevalência e fatores associados à percepção de ocorrência de corrimento vaginal patológico entre gestantes. *Cad Saúde Pública.* 2009;25(12):2705-14. doi: 10.1590/S0102-311X2009001200017
37. Câmara PAD. Infecção urinária na gravidez. In: Cunha SP, Duarte G, editores. *Gestação de alto risco.* Rio de Janeiro: Medsi; 1998. p. 211-20.
38. Celen S, Oruç AS, Karayalçın R, Sayqan S, Unlü S, Polat B, et al. Asymptomatic bacteriuria and antibacterial susceptibility patterns in an obstetric population. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011;2011:721872. doi: 10.5402/2011/721872
39. Anderson BL, Simhan HN, Simons KM, Wiesenfeld HC. Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):524.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.01.006
40. Khalesi N, Khosravi N, Jalali A, Amini L. Evaluation of maternal urinary tract infection as a potential risk factor for neonatal urinary tract infection. *J Family Reprod Health.* 2014;8(2):59-62.
41. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2004;38(10):1692-701. doi: 10.1345/aph.1D630



Na história de cada mulher, um pouco da nossa história

Nos últimos 20 anos, a Libbs desenvolveu produtos para todas as mulheres. De todas as idades. De todos os estilos de vida. Em todos os momentos. Da adolescente à mulher madura que já sabe o que quer. Da mulher que opta por não menstruar à mãe que amamenta e quer evitar nova gravidez.

Essa história prossegue. Escrita pela Libbs, pelas mulheres que usam nossos produtos e por você.

Porque essa história é de todos nós.

Ginecologia 20 anos

Trombocitopenia na gravidez

Carlos Antonio Barbosa Montenegro¹

Cristos Pritsivelis²

Jorge de Rezende-Filho²

RESUMO

A trombocitopenia na mulher grávida é diagnosticada frequentemente pelos obstetras porque a contagem de plaquetas está incluída nos exames de rotina no pré-natal. A trombocitopenia, definida como a contagem de plaquetas inferior a 150.000/mm³, é comum e ocorre em 7-12% das gestações. Algumas causas de trombocitopenia são graves desordens médicas com potencial para morbidade materna e fetal. Ao revés, outras condições, tais como trombocitopenia gestacional, são benignas e não acarretam riscos maternos ou fetais.

ABSTRACT

Thrombocytopenia in pregnant women is often diagnosed by obstetricians because platelet count is included in prenatal routine exams. Thrombocytopenia is defined as platelet count below 150,000 / mm³ is common and occurs in 7-12% of pregnancies. Some causes of thrombocytopenia are serious medical disorders with potential for maternal and fetal morbidity. Conversely, other conditions, such as gestational thrombocytopenia, are benign and do not cause maternal or fetal risks.

Descritores:

Trombocitopenia;
Gravidez;
Plaquetas;
Hemorragia intracraniana;
Pré-eclâmpsia

Keywords:

Thrombocytopenia;
Pregnancy;
Platelets;
Intracranial hemorrhages;
Pre-eclampsia

1. Hospital da Mulher Mariska Ribeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Autor correspondente:** Cristos Pritsivelis. Rua das Laranjeiras, 180, 22240-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil/cristos@me.ufrj.br. **Data de Submissão:** 03/05/2017. **Data de Aprovação:** 26/06/2017.



VISÃO PANORÂMICA

As mais comuns manifestações da trombocitopenia são petéquias, equimoses, epistaxe, sangramento gengival e menometrorragia.⁽¹⁾ Sangramento nas articulações geralmente não ocorrem. Embora a hemorragia que ameaça a vida seja incomum, quando ela ocorre, está associada à hematúria, ao sangramento gastrointestinal e, raramente, à hemorragia intracraniana.

A trombocitopenia é causada por destruição aumentada ou produção diminuída das plaquetas. A causa mais comum durante a gravidez é a trombocitopenia gestacional, que representa 80% dos casos (figura 1).

CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA NA GRAVIDEZ

Trombocitopenia gestacional

Hipertensão na gravidez

- Pré-eclâmpsia
- Síndrome HELLP

Trombocitopenia imune primária

Trombocitopenia imune secundária

- Síndrome antifosfolípido
- Lúpus erimatoso sistêmico
- Infecções (HIV, hepatite C, citomagalovírus, *Helicobacter pylori*)
- Trombocitopenia induzida por drogas (heparina, antimicrobianas, anticonvulsivantes, analgésicas)

Trombocitopenia associada com condições sistêmicas

- Coagulação intravascular disseminada
- Trombocitopenia trombótica/Síndrome hemolítico-urêmica
- Sequestro esplênico
- Desordens da medula óssea
- Deficiências nutricionais

Trombocitopenia congênita

- HELLP, hemólise, elevação das enzimas hepáticas, baixa de plaquetas

Fonte: ACOG, 2016

Figura 1. Diagnóstico diferencial da trombocitopenia na gravidez

Nesta revisão sobre trombocitopenia na gravidez, abordaremos apenas as principais: trombocitopenia gestacional e trombocitopenia imunológica - trombocitopenia imune e trombocitopenia aloimune.

DEFINIÇÃO DA TROMBOCITOPENIA

A variação normal da contagem de plaquetas em pessoas não grávidas é de 165-415.000/mm³.⁽¹⁾ Tradicionalmente, trombocitopenia na mulher grávida tem sido definida como a contagem de plaquetas menor que 150.000/mm³.

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

Diagnóstico da trombocitopenia materna

O diagnóstico diferencial da trombocitopenia na gravidez deve ser feito entre as doenças assinaladas na figura 1.⁽¹⁾ Estas desordens usualmente podem ser determinadas tomando por base uma história médica e exame físico pormenorizados, com atenção à medicação em uso, pressão sanguínea, esplenomegalia, sorologia viral e estudos laboratoriais complementares apropriados.

Um hemograma completo e esfregaço do sangue periférico estão indicados para avaliar a trombocitopenia materna.⁽¹⁾ Testes para anticorpos antiplaquetários são não específicos, pobremente padronizados e sujeitos a elevado grau de variação laboratorial.^(1,2)

Se drogas e outras desordens médicas estiverem excluídas, o diagnóstico mais provável no primeiro e segundo trimestre será trombocitopenia gestacional ou ITP.⁽¹⁾ Em geral, trombocitopenia materna entre 100.000 e 149.000/mm³ em mulher assintomática sem história de sangramento é usualmente devido à trombocitopenia gestacional. Uma contagem de plaquetas menor do que 100.000/mm³ é mais sugestiva de ITP e inferior a 50.000/mm³ é quase certeza de ITP.

Durante o terceiro trimestre ou no pós-parto, o súbito aparecimento de trombocitopenia materna significativa deverá levar à consideração de pré-eclâmpsia, púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)/síndrome urêmico-hemolítica ou coagulação intravascular disseminada (CID).⁽²⁾

TROMBOCITOPENIA GESTACIONAL

É de sobejo esta ser a causa mais comum de trombocitopenia durante a gestação (80%) e afeta 5-11% das mulheres grávidas.^(1,2) Existem diversas características da trombocitopenia gestacional.

Em primeiro lugar, o seu início ocorre no meio do segundo ou no terceiro trimestre, com a maioria dos casos exibindo uma contagem de plaquetas acima de 75.000/mm³. Em segundo, mulheres com trombocitopenia gestacional são assintomáticas sem história de sangramento. Em terceiro, mulheres não têm história de trombocitopenia fora da gravidez. Em quarto, a contagem de plaquetas usualmente retorna ao normal 1-2 meses do pós-parto. O risco de recorrência é desconhecido.

Finalmente, a incidência de trombocitopenia fetal/neonatal no cenário da trombocitopenia gestacional é baixa. A incidência de trombocitopenia neonatal, determinada pela contagem de plaquetas no sangue do cordão em mulheres com trombocitopenia gestacional, tem sido relatada, variando entre 0,1 e 1,7%. Mulheres com trombocitopenia gestacional não apresentam risco de hemorragia materna ou fetal, assim como complicações decorrentes do sangramento.

Conduta obstétrica na trombocitopenia gestacional

Gestações com trombocitopenia gestacional não apresentam geralmente risco aumentado para complicações do sangramento materno ou trombocitopenia fetal.⁽¹⁾ Assim, em pacientes com esta condição, não estão indicados o parto cesáreo e a determinação da contagem de plaquetas fetais.

Se o diagnóstico é realizado durante o período anteparto, a opinião de especialistas é checar a contagem de plaquetas semanalmente a partir de 34 semanas da gestação. Após o parto, a contagem de plaquetas deve ser repetida com 1-3 meses do pós-parto para verificar se ocorreu a resolução da trombocitopenia.

TROMBOCITOPENIA IMUNOLÓGICA

A trombocitopenia com um substrato imunológico durante a gravidez pode ser classificada, grosso modo, em duas desordens:

- 1) trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, e
- 2) trombocitopenia imune primária materna, uma condição autoimune.⁽¹⁾

A trombocitopenia aloimune fetal-neonatal não tem nenhum efeito na mulher mas pode ser responsável por mais casos de hemorragia intracraniana relacionados à trombocitopenia do que todas as outras condições trombocitopênicas primárias maternas. Em contrapartida, a trombocitopenia imune primária pode afetar mães e fetos, mas com tratamento apropriado, o prognóstico de ambos é excelente.

Trombocitopenia imune primária

A trombocitopenia imune primária (ITP) é determinada por processos complexos que impedem a produção de plaquetas.⁽¹⁾ Não há sinais patognomônicos, sintomas ou testes diagnósticos para a ITP, que é definida por critérios de exclusão.⁽¹⁾ Ela é caracterizada por trombocitopenia isolada (contagem de plaquetas < 100.000/mm³) na ausência de outras etiologias. A ITP é definida como uma desordem imune adquirida caracterizada por trombocitopenia isolada na ausência de qualquer causa iniciadora ou subjacente de trombocitopenia. A frequência da ITP durante a gravidez varia amplamente, afetando 1 em 1.000-10.000 gestações.

Nas gestantes, 66-91% não apresentam sintomas de sangramento e naquelas com evento hemorrágico, 92% são considerados leves a moderados (ie, sangramento nas mucosas, cutâneo ou ambos).⁽¹⁾ Anticorpos antiplaquetários IgG maternos podem atravessar a placenta, colocando o feto e o neonato sob risco de trombocitopenia.

Entre 8% e 15% dos neonatos serão tratados para trombocitopenia tomando por base fatores como contagem de plaquetas, sinais e sintomas de sangramento ou necessidade de procedimentos invasivos. A despeito dessa incidência, o risco de trombocitopenia associado à ITP que resulta em complicações hemorrágicas é raro (< 1%).

Tratamento da trombocitopenia imune materna

O tratamento da ITP é iniciado quando a paciente apresenta sangramento sintomático, contagem de plaquetas abaixo de 30.000/mm³ ou para aumentar a contagem de plaquetas a um nível seguro para procedimentos (80.000/mm³ para a anestesia regional e 50.000/mm³ para a cesariana).⁽¹⁾

Corticoide, imunoglobulina intravenosa (IGIV), ou ambos, constitui o tratamento de primeira linha para a ITP.⁽¹⁾ A recomendação padrão é iniciar o tratamento através de cursos de 21 dias. Via de regra utiliza-se a prednisona em dose baixa (10-20 mg/dia), então ajustada a uma dose mínima que produza adequada elevação da contagem de plaquetas e assim prevenir sangramento maior.



A IGIV é custosa e de limitada disponibilidade.⁽¹⁾ É a terapia apropriada para casos refratários ao corticoide, quando ocorrem efeitos colaterais importantes com essa medicação ou quando for necessária uma resposta mais rápida no aumento das plaquetas. A dose inicial da IGIV será de 1g/kg em uma tomada, mas a repetição pode ser necessária. A resposta ao tratamento mostra o seu máximo dentro de 2-7 dias.

A esplenectomia deve ser evitada na gravidez, mas pode estar indicada no segundo trimestre quando a ITP é refratária ao tratamento de primeira linha.⁽¹⁾

A transfusão de plaquetas deve ser utilizada apenas como medida de emergência para controlar hemorragia que ameaça a vida da paciente ou prepará-la para uma cirurgia, elevando acima de 50.000/mm³ a contagem de plaquetas.⁽¹⁾ Uma dose duas a três vezes a usual deve ser infundida com corticoide em alta dose ou IGIV a cada 30 minutos ou 8 horas.

Cuidados especiais na trombocitopenia imune

Grávidas com ITP devem ser instruídas a evitar agentes anti-inflamatórios não esteroides, salicilatos e traumatismo.⁽¹⁾ A paciente que sofreu esplenectomia deve ser imunizada contra pneumococo, *Hemophilus influenza* e meningococo.

TROMBOCITOPENIA ALOIMUNE FETAL-NEONATAL

A trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, também conhecida como trombocitopenia aloimune neonatal (NAIT), tem mecanismo patogênico equivalente ao da doença hemolítica perinatal (DHPN). Ela se desenvolve como resultado da aloimunização materna a antígenos plaquetários fetais com transferência de anticorpos plaquetários específicos e subsequente destruição das plaquetas do concepto.^(1,3)

Esta condição afeta 1 em 1.000-3.000 nascidos vivos, pode ser séria e potencialmente ameaçar a vida do infante. Ao contrário da aloimunização Rh, a trombocitopenia aloimune fetal-neonatal pode afetar a primeira gravidez.^(1,3)

Em casos típicos de trombocitopenia aloimune fetal-neonatal não antecipada, a mulher é saudável, tem contagem de plaquetas normal e sua gravidez e parto transcorrem como nas pacientes obstétricas de baixo risco.⁽¹⁾ O neonato, todavia, nasce com evidência de profunda trombocitopenia ou desenvolve a sintomatologia dentro

de algumas horas após o parto. Um infante afetado frequentemente manifesta petéquias ou equimoses generalizadas na apresentação fetal.

A complicação mais grave da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal é a hemorragia intracraniana. A incidência de hemorragia intracraniana em casos de imunização HPA-1a é de cerca de 20%.⁽³⁾ A maioria (80%) das hemorragias intracranianas ocorre *in utero*, com 14% antes 20 semanas e 28% antes de 30 semanas da gestação.

Metade (52%) das hemorragias intracranianas pode ser detectada pela ultrassonografia.⁽¹⁾ Os achados ultrassonográficos podem incluir hemorragia intraventricular, periventricular ou parenquimatosa. Estas observações estão em contraste com as hemorragias intracranianas devidas à ITP, que são extremamente raras e usualmente ocorrem no período neonatal.

Diversos sistemas de antígenos polimórficos, dialélicos, que residem nas glicoproteínas da membrana plaquetária são responsáveis pela trombocitopenia aloimune fetal-neonatal.⁽¹⁾ Existem mais de 15 antígenos plaquetários humanos (HPA) oficialmente reconhecidos.

Inúmeros HPA podem causar sensibilização e doença fetal importante, mas a maioria dos casos graves relatados na população caucasiana tem ocorrido como resultado da sensibilização contra o HPA-1a, primeiramente conhecido como P1^{A1} e Zw³. A trombocitopenia decorrente da sensibilização HPA-1a tende a ser grave e pode ocorrer já no início da gestação.

O HPA-1a é o mais comum antígeno plaquetário na população caucasiana, sendo responsável por cerca de 80% dos casos de trombocitopenia aloimune fetal-neonatal.⁽³⁾ Noventa e oito por cento das mulheres caucasianas apresentam genótipo HPA-1a e, aproximadamente, 2% são HPA-1a negativas (homozigotas HPA-1b/1b).

Se o pai tem o genótipo heterozigoto HPA-1a/1b, 50% dos filhos poderão ser afetados, e se o genótipo paterno for homozigoto HPA-1a/1a, 100% das crianças apresentam risco para a trombocitopenia aloimune fetal-neonatal.⁽⁴⁾ Assim, o risco de recorrência está relacionado à zigtotia do pai.

À semelhança da aloimunização Rh, a doença tende a ser igualmente grave ou progressivamente pior em gestações subsequentes.⁽¹⁾

Determinação da contagem de plaquetas fetais na trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

Atualmente, o único meio de estimar a contagem de plaquetas é através da cordocentese.⁽¹⁾ Mas graves complicações decorrentes da cordocentese em até 8% dos casos têm sido relatadas no cenário da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, de modo a contraindicar o procedimento invasivo.

O melhor sinal preditivo não invasivo de trombocitopenia fetal grave é a história de filho anterior com hemorragia intracraniana *in utero*.^(3,4)

Tratamento antenatal na trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

O principal objetivo da conduta obstétrica na gravidez complicada por trombocitopenia aloimune fetal-neonatal é prevenir a hemorragia intracraniana e suas complicações associadas, sequelas neurológicas e morte (figuras 2 e 2a).^(1,3)

Rastreamento universal da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

O teste pré-natal não invasivo (NIPT) é um novo método já disponível para genotipar o HPA-1a fetal no sangue



Figura 2. Hemorragia intracraniana fetal ao ultrassom em um caso de trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

materno que, certamente, substituirá a amniocentese, tornando talvez universal o rastreamento da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, evitando assim o infortúnio de conceito afetado na primeira gravidez (figura 3).⁽⁷⁾

Prevenção da hemorragia fetal/neonatal na trombocitopenia imune

Embora a hemorragia fetal/neonatal seja incomum na ITP, é lógico assumir que o tratamento realizado para elevar a contagem de plaquetas maternas também melhora a contagem de plaquetas fetais.⁽¹⁾

TRATAMENTO ANTENATAL

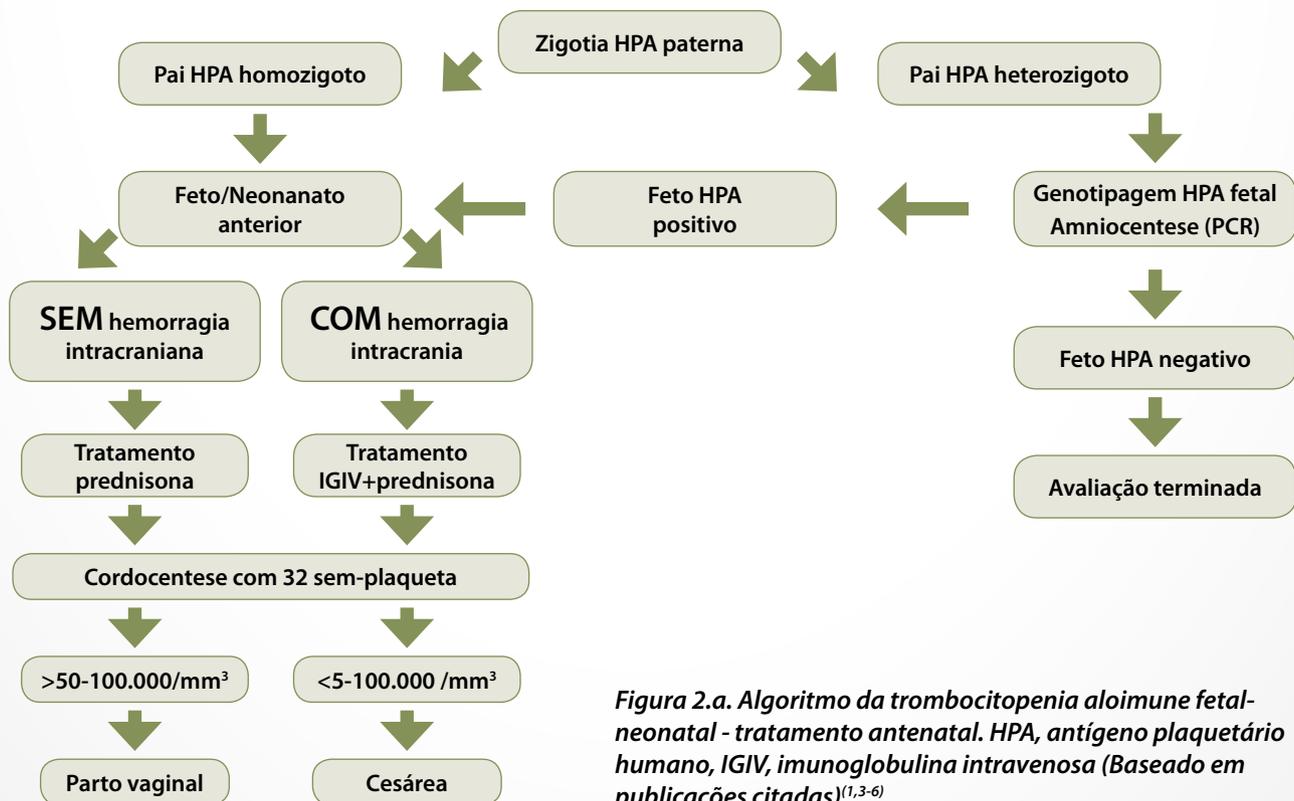


Figura 2.a. Algoritmo da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal - tratamento antenatal. HPA, antígeno plaquetário humano, IGIV, imunoglobulina intravenosa (Baseado em publicações citadas)^(1,3-6)



RASTREAMENTO UNIVERSAL

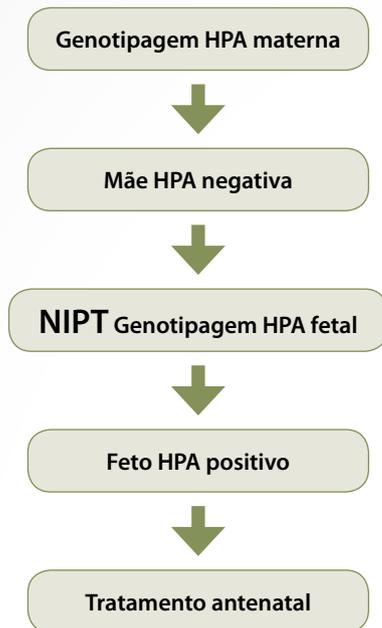


Figura 3. Algoritmo da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal - rastreamento universal; NIPT, teste pré-natal não invasivo

Na verdade, nenhum teste materno na ITP pode prever o grau de trombocitopenia no concepto.⁽¹⁾ Do mesmo passo, não está indicada a cordocentese para determinar a contagem de plaquetas fetais pelos riscos inerentes do procedimento.

Face ao pequeno risco de hemorragia neonatal na ITP em mulheres grávidas assintomáticas e sem história de sangramento, o tipo de parto será determinado apenas por fatores obstétricos.⁽¹⁾

A anestesia regional é considerada aceitável em pacientes com contagem de plaquetas acima de 80.000/mm³, desde que o nível de plaquetas permaneça estável, não haja outra coagulopatia congênita ou adquirida, a função das plaquetas seja normal e a paciente não esteja sob nenhuma terapia antiplaquetária ou anticoagulante.

Cuidados neonatais na trombocitopenia imune

Qualquer que seja o tipo de parto, ele deverá ser realizado em local apropriado, com médico familiarizado a complicações neonatais e com acesso à medicação necessária ao tratamento.⁽¹⁾

Após o parto, a contagem de plaquetas deve ser avaliada no sangue do cordão por venopunção. Injeção intramuscular de vitamina K deve ser reservada até que a contagem de plaquetas seja conhecida. Os infantes devem ser observados clinicamente e com parâmetros hematológicos monitorados porque a contagem de plaquetas tende a atingir o seu nadir entre 2 e 5 dias após o nascimento.

O tratamento ótimo dos fetos de risco para a trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, vale dizer, aqueles positivos para o antígeno incompatível (genotipagem no líquido amniótico) ou aqueles cujos pais sejam homocigotos para o antígeno, permanece incerto. Mulheres com trombocitopenia aloimune fetal-neonatal são subdivididas em dois grupos baseados na presença ou na ausência de gravidez previamente afetada e a idade gestacional.⁽¹⁾

Em gestações definidas como de *alto-risco* para hemorragia intracraniana (criança na gravidez anterior afetada por hemorragia intracraniana perinatal), as mães devem receber a combinação de IGIV e prednisona, tratamento mais efetivo para uma resposta fetal plaquetária satisfatória.⁽¹⁾ Enquanto que em gestações de *risco-padrão* (criança na gravidez anterior afetada sem hemorragia intracraniana), tanto a IGIV como a prednisona isoladas são benéficas.

Se uma hemorragia intracraniana for detectada no período antenatal, a trombocitopenia aloimune fetal-neonatal deve ser fortemente considerada, estando indicada a pesquisa de anticorpos antiplaquetários maternos e a genotipagem sorológica das plaquetas nos progenitores para identificar possível incompatibilidade.⁽³⁾

Tradicionalmente, a cordocentese tem sido incluída no controle da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal para determinar a necessidade de uma terapia efetiva. Todavia, diretrizes de consenso apontam que a cordocentese precoce não é necessária, devendo o tratamento ser iniciado empiricamente de acordo com o risco de recorrência evidenciado pela história da paciente, como já referido.⁽¹⁾ Além da história da paciente, o tratamento deve ser baseado na presença de anticorpos antiplaquetários maternos e no HPA correspondente nas células fetais. O HPA fetal é obtido por amniocentese (PCR no líquido amniótico) e é recomendado que a cordocentese seja reservada até 32 semanas em mulheres, planejando o parto vaginal.⁽⁵⁾

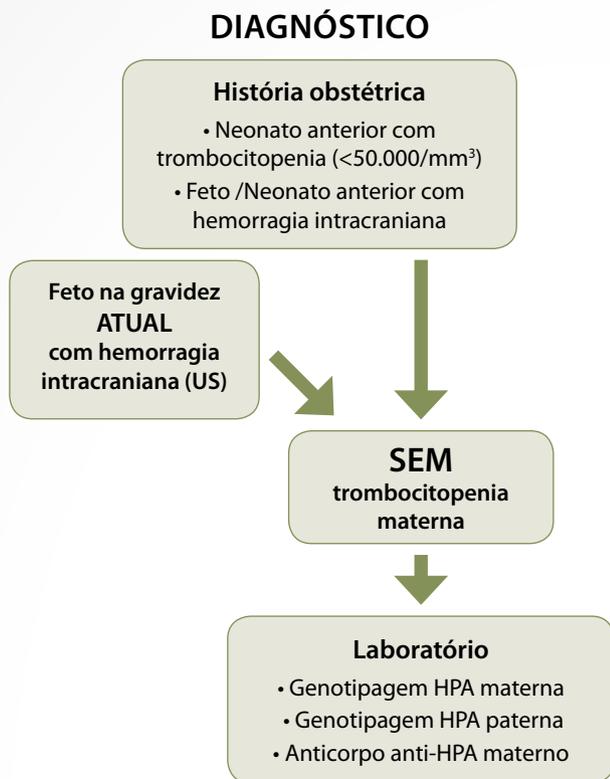


Figura 4. Algoritmo da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal - diagnóstico. US, ultrassom, HPA, antígeno plaquetário humano (Baseado em publicações citadas)^(1,3-6)

O parto vaginal não está contraindicado em fetos com contagem de plaquetas acima de $50.000-100.000/mm^3$, mas a cesárea será obrigatória em contagens de plaquetas abaixo desse nível (figuras 3 e 4).^(1,5)

Enquanto não é implementado o rastreamento universal da trombocitopenia aloimune fetal-neonatal, é importante considerar a recente investigação do grupo de Berkowitz sobre o tema.⁽⁸⁾

Em mulheres com trombocitopenia aloimune neonatal com história de criança afetada sem hemorragia intracraniana, utilizam o regime de IGIV na dose de $2g/kg$ por semana (dividida em 2 infusões por semana) ou IGIV na dose $1g/kg$ por semana associada à prednisona $0,5 mg/kg$ por dia, ambos os esquemas iniciados a partir de 20-30 semanas da gestação. Tratamento intensificado com IGIV na dose de $2g/kg$ por semana (dividida em 2 infusões por semana) mais prednisona $0,5mg/kg$ por dia é recomendado e usualmente iniciado com 32 semanas quando a contagem de plaquetas fetais for $< 50.000/mm^3$ ou a cordocentese não tiver sido realizada.

Ambos os esquemas de tratamento foram efetivos para elevar as plaquetas fetais, com omissão da cordocentese no início da gravidez.

Tratamento pós-natal na trombocitopenia aloimune fetal-neonatal

O tratamento é feito com concentrado de plaquetas compatíveis antígeno negativas.⁽³⁾ Não há consenso universal para o limite da contagem de plaquetas para iniciar o tratamento: para neonatos pré-termo 10.000 a $50.000/mm^3$ e para aqueles de termo 5.000 a $10.000/mm^3$. O tratamento com IGIV também tem sido relatado.

REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 166. Obstet Gynecol 2016; 128: e43.
2. Portugal RD, Montenegro CAB. Capítulo 50: Doenças Hematológicas. In Montenegro CAB, Rezende-Filho J, Rezende Obstetrícia, 13a ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2017, p. 521.
3. Symington A, Paes B. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: harvesting and evidence to develop a clinical approach to management. Am J Perinatol 2011; 28: 137.
4. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia state of art 2006. Am J Obstet Gynecol 2006;195: 907.
5. Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ, Bussel JB, McFarland JG, Saade GR. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. A management algorithm based on risk stratification. Obstet Gynecol 2011; 118: 1157.
6. Society for Maternal-Fetal Medicine, Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berguella V. Fetal blood sampling. SMFM Clinical Guideline. Am J Obstet Gynecol 2013; 209:170.
7. Wienzek-Lischka S, Krautwurst A, Frohner V, et al. Noninvasive fetal genotyping of human platelet antigen-1a using targeted massively parallel sequencing. Transfusion 2015; 55: 1538.
8. Lakkaraja M, Berkowitz RL, Vinograd CA, et al. Omission of fetal sampling in treatment of subsequent pregnancies in fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 471.

Tabagismo e gravidez: influência na morfologia fetal

Fernanda Sardinha de Abreu Tacon¹
Waldemar Naves do Amaral¹
Kelly Cristina Borges Tacon¹

RESUMO

O hábito de fumar durante a gravidez é uma das causas evitáveis de morbidade e mortalidade infantil e materna. A nicotina tem efeitos principalmente no desenvolvimento cerebral e pulmonar fetal. Considerando que apenas uma minoria das mulheres fumantes em idade fértil consegue parar de fumar ao engravidar, o tabagismo entre mulheres jovens é o principal determinante da prevalência do tabagismo durante a gravidez. Este estudo de revisão sistemática pesquisou nas bases de dados Bireme, Scielo, PubMed, Lilacs e Site Up to Date. A seleção levou em conta seus títulos e resumos relacionados ao assunto, no período entre 2010 e 2017, utilizando os descritores tabaco/*tobacco*, nicotina/*nicotine*, hábito de fumar/*smoking*, gravidez/*pregnancy* e desenvolvimento fetal/*fetal morphology*. Foram encontrados 75 artigos; destes, foram selecionados 25, os mais recentes estudos randomizados, relatos de casos, estudos coortes e de alto teor teórico, necessários para a construção do texto. Através desta análise, observou-se a necessidade de uma intervenção política mais intensa para desencorajar o hábito de fumar, ocasionar maior impacto das mídias e redes sociais sobre esse assunto e maior atuação dos profissionais da saúde. Portanto, identificar os fatores associados ao tabagismo no período gestacional pode facilitar a implementação de programas que ajudem a diminuir os malefícios sobre a saúde materno-fetal.

ABSTRACT

Smoking during pregnancy is one of the preventable causes of infant and maternal morbidity and mortality. Nicotine has effects primarily on fetal brain and lung development. Considering that only a minority of women of childbearing age can quit when they become pregnant, smoking among young women is the main determinant of the prevalence of smoking during pregnancy. This systematic review study searched the Bireme, Scielo, PubMed, Lilacs and Site Up to Date databases. The selection took into account the titles and summaries related to the subject, from 2010 to 2017, using the descriptors tabaco / tobacco, nicotine / nicotine, smoking / tuxedo, pregnancy / fetal development and fetal morphology. We found 75 articles, of which 25 were selected, the most recent randomized studies, case reports, cohort studies, and high theoretical content required for the construction of the text. Through this analysis we observed the need for a more intense political intervention that discourages smoking, greater impact of the media and social networks on this subject and greater performance of health professionals. Therefore, identifying the factors associated with smoking in the gestational period may facilitate the implementation of programs that help reduce the harm to maternal-fetal health.

Descritores:

Tabaco;
Nicotina;
Hábito de fumar;
Gravidez;
Desenvolvimento fetal

Keywords:

Tobacco;
Nicotine;
Smoking;
Pregnancy;
Fetal development

1. Universidade Federal de Goiânia, Goiânia,GO, Brasil. **Autor correspondente:** Fernanda Sardinha de Abreu Tacon. Rua Professora Maria Eliza Crispim, quadra 4, It 11, 75075-660, Anápolis, Goiás, Brasil./fernandabreu2010@yahoo.com.br. **Data de Submissão:** 17/08/2017. **Data de Aprovação:** 02/10/2017.

INTRODUÇÃO

Em 2011, o uso do tabaco matou quase 6 milhões de pessoas. Projeta-se que, para o ano de 2030, a ocorrência seja de 8 milhões de óbitos. No Brasil, em torno de 200 mil mortes são registradas por ano, sendo atribuídas ao tabagismo, de forma direta e indireta. O cigarro é composto por quase cinco mil substâncias tóxicas; a nicotina e o monóxido de carbono são as substâncias mais malélicas ao organismo humano.⁽¹⁾

Levando-se em consideração as possíveis complicações durante a gravidez, o tabagismo é um dos poucos malefícios que podem ser evitados no período. Seu uso está associado à gravidez ectópica, ao parto prematuro, ao descolamento placentário, à placenta prévia, ao aborto espontâneo, ao risco de fissuras orofaciais e à mortalidade perinatal. Seja qual for a forma utilizada para o consumo do tabaco (charuto, cachimbo, cigarro), seu uso é prejudicial e deve ser desestimulado.^(2,3)

Estudos realizados em diversos países europeus demonstram que o perfil das mulheres que fumavam mais de dez cigarros por dia, durante a gravidez, está relacionado à baixa formação educacional, à maior idade, à gravidez não planejada, a uma maior paridade e ao não uso de ácido fólico. Na União Europeia, estima-se que entre 10% e 27% das mulheres continuam fumando, mesmo grávidas.

Acredita-se que a exposição do tabaco no útero aumenta a quantidade de receptores nicotínicos no feto. Tal fato pode vir a contribuir para o aumento de incidências de uma iniciação precoce do tabagismo na adolescência.^(4,5)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que o uso de tabaco na gestação contribui com, aproximadamente, 800 mil mortes prematuras por ano, sendo ele a décima terceira causa de mortalidade em todo o mundo. Em lares onde parceiros ou familiares fumam, certas mudanças de comportamento fazem-se necessárias para estimular a gestante a cessar o hábito de fumar.⁽⁶⁾

Os efeitos adversos do tabagismo vão além da vida intrauterina. Pode-se inferir que os mencionados efeitos também causam danos à saúde futura da criança, problemas envolvendo distúrbios neuromotores, asma, sobrepeso e obesidade. Em animais, por exemplo, a ex-

posição do feto ao tabagismo leva a alterações no metabolismo da glicose, o que induz a associar o tabagismo à Diabetes Mellitus Gestacional e fortes evidências de que o indivíduo, na vida adulta, possa desenvolver essa doença, a qual tem grande impacto na saúde pública.^(7,8)

No Brasil, as políticas contra o tabagismo tentam contribuir para a redução no consumo do tabaco. Medidas como a inserção de avisos nas embalagens de cigarros e afins sobre as consequências nocivas à saúde, a criação de altos valores incididos sobre os impostos de produtos que contêm tabaco e a proibição de fumar em ambientes coletivos e internos.

Mesmo assim, as indústrias tentam enganar o consumidor com estratégias como a adição de sabores e aromas diferenciados, na tentativa de sugerir menores malefícios ao consumidor e maior aceitação social. Porém, independentemente de forma, cheiro ou gosto, todos esses produtos trazem prejuízos à saúde.⁽⁹⁾

Tendo em vista a importância do tema para a saúde pública, este artigo tem por objetivo discutir o hábito de fumar por parte de gestantes e suas principais consequências no desenvolvimento fetal.

METODOLOGIA

Este é um artigo de revisão sistemática que engloba o hábito de fumar e sua influência na morfologia fetal. Foi realizada uma busca nas bases de dados Bireme, Scielo, PubMed, Lilacs e Site Up to Date. A seleção levou em conta seus títulos e resumos relacionados ao assunto, dando prioridade aos mais recentes. A busca por artigos ocorreu nos idiomas português e inglês, classificados de acordo com seu nível e grau de recomendação.

Foram utilizadas as palavras-chaves: tabaco/*tobacco*; nicotina /*nicotine*; hábito de fumar/*smoking*; gravidez/*pregnancy*, e desenvolvimento fetal/*fetal morphology*. Foram encontrados 75 artigos, sendo que 25 foram selecionados. Os critérios de inclusão foram trabalhos mais recentes, estudos randomizados, relatos de casos, estudos coortes, os quais foram necessários para a construção do texto.



DISCUSSÃO

Substâncias do cigarro e suas implicações

O tabaco, em sua composição, tem mais de 4 mil metabólitos, sendo a nicotina a principal responsável pela dependência química. Quando inalada, atravessa os pulmões e atinge o cérebro em torno de dez segundos. Ela promove efeitos ionotrópicos e cronotrópicos positivos no miocárdio, atravessa a barreira placentária facilmente e promove taquicardia, vasoconstrição periférica e diminuição do fluxo sanguíneo placentário. A nicotina pode, também, diminuir a produção de leite. O risco de complicações para ex-fumantes, vale mencionar, continua a existir.⁽¹⁰⁾

Além da nicotina, existem outras substâncias como a amônia, a benzina, o tiocianato, o alcatrão, a cotidina e gases como óxido de nitrogênio, acetaldeído, metanol e o monóxido de carbono (CO) que fazem parte da composição do cigarro e de produtos similares. Como mencionado, o monóxido de carbono é o segundo maior responsável pelos malefícios analisados no presente artigo. O CO difunde-se lentamente pela placenta, e o nível de carboxi-hemoglobina fetal é de 10 a 15% mais elevado que o materno. Esse aumento está associado à diminuição do oxigênio no sangue, podendo provocar hipóxia fetal. O CO compete com o oxigênio (O₂) pela hemoglobina, a qual tem maior afinidade pelo CO do que pelo O₂, resultando na diminuição do oxigênio nos tecidos.⁽¹¹⁾

O acetaldeído, também encontrado no álcool, é um metabólito tóxico capaz de quebrar uma dupla fita de DNA e formar diferentes moléculas, podendo causar comprometimento no metabolismo celular e até provocar mutações que podem levar a alguns tipos de cânceres. O alcatrão é também um agente altamente cancerígeno, capaz de se ligar ao DNA e provocar alterações no mesmo. É o grande responsável pelas neoplasias.⁽¹²⁾

Efeitos do tabagismo na gestação

O hábito de fumar na gravidez é associado a alguns tipos de malformações congênitas, alterações no sistema cardiovascular, respiratório, digestivo e fissuras orais (quadro 1). As substâncias contidas no cigarro podem ocasionar efeitos diretamente no feto e/ou podem provocar alterações microscópicas na placenta, resultando em casos de aborto.⁽¹³⁾

Quadro 1. Efeitos do cigarro no feto e ao nascer

	Complicações para o feto e ao nascer
Efeitos do cigarro	Redução do crescimento intrauterino
	Problemas respiratórios
	Hipóxia
	Diminuição da altura e perímetro cefálico
	Morte súbita infantil
	Anomalias orofaciais
	Diminuição do fluxo sanguíneo placentário

Fonte: Zhang et al. (2007).⁽¹⁰⁾

Estudos demonstram que fatores como a raça, a etnia e a idade desempenham importante papel no hábito de fumar. As negras demonstraram maior resistência a parar de fumar, e as adolescentes demonstraram mais propensão para não fumar durante a gravidez, mas voltam logo após o nascimento do bebê. Não é viável voltar ao consumo do tabaco sob nenhuma ótica. Dito isso, pois, mesmo o tabagismo da forma passiva, pode induzir à teratogênese, causando alterações no tubo neural.⁽¹⁴⁾

Os efeitos do cigarro trazem consideráveis riscos para a saúde da mulher. A grande maioria não tem a dimensão dos malefícios que o hábito de fumar traz, tanto para o feto quanto para a gestante.⁽¹⁵⁾ No quadro 2, foram destacados os principais riscos para a mulher.

Quadro 2. Riscos de saúde para a mulher

	Complicações para a mulher
Efeitos do cigarro	Doenças cardiovasculares
	Vários tipos de câncer
	Osteoporose
	Fraturas ósseas
	Gravidez ectópica
	Aborto
	Placenta prévia
	Polidrâmnio

Fonte: Lombardi et al. (2011).⁽¹¹⁾

Um estudo feito com 2.758 gestantes demonstrou que as crianças apresentavam comportamentos mais internalizados, entre 2 e 14 anos, caso a mãe não tivesse conseguido parar de fumar até a décima oitava semana de gravidez, gerando uma relação dose-dependente. Esse cenário torna-se mais prejudicial nos primeiros meses de gestação, principalmente. Todavia, fatores genéticos e ambientais podem interferir nesse comportamento infantil.⁽¹⁶⁾

Para o transporte de nutrientes da placenta para o feto é necessário ATP, insulina e fatores de crescimento como o IGF-1. O uso de cigarro na gravidez causa a perda de funcionabilidade mitocondrial, causando a diminuição da energia em células, prejudicando, dessa forma, o transporte dos nutrientes, ocasionando crescimento fetal diminuído e baixo peso ao nascer.⁽¹⁷⁾

Em um estudo feito no Centro de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais, em Minas Gerais, detectou-se que o lábio e/ou palato fisicamente ofensivo é a malformação da região cabeça e pescoço mais associada ao hábito de fumar na gravidez. A chance de fenda nas crianças em que a mãe tinha o costume de fumar era duas vezes maior do que quando comparado a uma mãe não fumante. Nesses casos, as crianças mais atingidas são as do sexo masculino. A exposição aos componentes do cigarro aumenta a possibilidade de que genes, em algumas vias metabólicas, desempenhem um papel mais ativo no desenvolvimento da fenda ofensiva, a qual pode afetar a fala, a alimentação, a interação social, a audição e o desenvolvimento de alguns tipos de câncer.⁽¹⁸⁾

A verdadeira prevalência do tabagismo na gravidez é difícil de reconhecer-se devido à subnotificação dos casos, principalmente pelo fato de que dependem do autorrelato. O que se tem observado nas pessoas que realmente assumem o vício do cigarro é que são as mulheres geralmente jovens, nível econômico mais baixo e solteiras.

A maneira mais segura de obter-se a confirmação de que uma mulher fuma durante a gestação seria por meio de biomarcadores de longo prazo. O grande desafio aqui seria o alto custo da análise laboratorial; o valor de uma pesquisa com uma amostra significativa ainda se torna inviável.⁽¹⁹⁾

O tabagismo, dependendo da dose, interfere na fertilidade, sendo as mulheres mais suscetíveis. No homem não foram detectadas alterações na fertilidade. Estudos em animais sugerem que o tabaco tem interferência no início da gestação, sendo relatada, também, interferência na fertilidade e antecipação de menopausa devido à redução de estrogênio.⁽²⁰⁾

Os Estados Unidos gastam em torno de 170 bilhões de dólares em cuidados médicos relacionados ao tabagismo em adultos, cerca de 300 bilhões em gastos diretos com saúde, perdas de produtividade anual e, aproximadamente, 480 mil mortes prematuras. A implementação de intervenções para o controle do tabagismo ajuda a reduzir a morbidade, mortalidade e poderá ser revertido em renda para a saúde pública.⁽²¹⁾

Terapêuticas na cessação do tabagismo na gravidez

Estudos genéticos indicam que o grau de dependência e a dificuldade em abandonar o hábito de fumar envolvem polimorfismos genéticos. Além do fator genético, o ambiente e o estilo de vida interferem no processo.⁽²²⁾

Quando a dependência da nicotina é muito grande, tem-se a necessidade de intervenção farmacológica. Terapia de reposição de nicotina (chicletes, pastilhas de nicotina), antidepressivos de primeira linha, como bupropiona e vareniclina, e de segunda linha, como nortriptilina e clonidina, são utilizados. No caso das gestantes, tenta-se, primeiramente, medidas não farmacológicas, como acupuntura e exercícios físicos. Em gestantes, nenhum destes tratamentos farmacológicos são indicados, pois podem causar aumento da pressão arterial, irritabilidade, ganho ou perda de peso, diminuição da frequência cardíaca. Em casos de extrema necessidade, são utilizados a bupropiona ou vareniclina que são antidepressivos de primeira linha, não causam dependência e, quando comparados a outros, possuem poucos efeitos colaterais.^(23,24)

Técnicas de grupos com diferentes abordagens profissionais vêm consolidando, cada vez mais, a tentativa de cessar o hábito de fumar na gestação. Grupos de apoio tentam estimular hábitos de vida mais saudáveis, buscam reduzir a ansiedade, estimular atividade física, a diminuição do peso e a conscientização dos malefícios do tabagismo. Existem também formas



alternativas que não se tem evidência científica comprovada, porém os resultados são positivos, tais como a acupuntura e a terapia com laser.⁽²⁵⁾

CONCLUSÃO

Desestimular o hábito de fumar é necessário em qualquer fase da vida, em especial na gestação. Abolir o tabagismo é a forma mais eficaz de se evitar possíveis complicações para o feto e a gestante. Existe a necessidade de políticas públicas de combate ao tabagismo, voltadas especificamente para as gestantes, na tentativa de conscientizar a todos que o hábito de fumar pode contribuir para algumas malformações, principalmente na região da cabeça e do pescoço. Portanto, a redução e cessação do tabagismo na gravidez requerem esforços do próprio indivíduo, da sociedade, da família e dos profissionais envolvidos.

REFERÊNCIAS

- Murin S, Rafii R, Bilello K. Smoking and smoking cessation in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32(1):75-91. doi: 10.1016/j.ccm.2010.11.004
- England LJ, Tong VT, Koblitz A, Kish-Doto J, Lynch MM, Southwell BG. Perceptions of emerging tobacco products and nicotine replacement therapy among pregnant women and women planning a pregnancy. *Prev Med Rep.* 2016;4:481-5. doi: 10.1016/j.pmedr.2016.09.002
- Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Oliver S, Caird JR, Perlen SM, Eades SJ, et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD001055. doi: 10.1002/14651858.CD001055.pub4
- Smedberg J, Lupattelli A, Mardby AC, Nordeng H. Characteristics of women who continue smoking during pregnancy: a cross-sectional study of pregnant women and new mothers 15 European countries. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:213. doi: 10.1186/1471-2393-14-213
- Taylor AE, Howe LD, Heron JE, Ware JJ, Hickman M, Munafò MR. Maternal smoking during pregnancy and offspring smoking initiation: assessing the role of intrauterine exposure. *Addiction.* 2014;109(6):1013-21. doi: 10.1111/add.12514
- Behl M, Rao D, Aagaard K, Davidson TL, Levin ED, Slotkin TA, et al. Evaluation of the association between maternal smoking, childhood obesity, and metabolic disorders: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect.* 2013;121(2):170-80. doi: 10.1289/ehp.1205404
- Kharkova OA, Krettek A, Grijbovski AM, Nieboer E, Odland JO. Prevalence of smoking before and during pregnancy and changes in this habit during pregnancy in Northwest Russia: a Murmansk country birth registry study. *Reprod Health.* 2016;13:18. doi: 10.1186/s12978-016-0144-x
- Morgan H, Treasure E, Tabib M, Johnston M, Dunkley C, Ritchie D, et al. An interview study of pregnant women who were with indoor air quality measurements of second hand smoke to help them quit smoking. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):305. doi: 10.1186/s12884-016-1062-1
- Bao W, Michels KB, Tobias DK, Li S, Chavarro JE, Gaskins AJ, et al. Parental smoking during pregnancy and the risk of gestational diabetes in the daughter. *Int J Epidemiol.* 2016;45(1):160-9. doi: 10.1093/ije/dyv334
- Zhang L, González-Chica DA, Cesar JA, Mendoza-Sassi RA, Beskow B, Larentis N, et al. Tabagismo materno durante a gestação e medidas antropométricas do recém-nascido: um estudo de base populacional no extremo sul do Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2011;27(9):1768-76. doi: 10.1590/S0102-311X2011000900010
- Lombardi EMS, Prado GF, Santos UP, Fernandes FLA. O tabagismo e a mulher: riscos, impactos e desafios. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):118-28. doi: 10.1590/S1806-37132011000100017
- Barros MS, Schuck CP, Mana VM, Salicio MA, Bittencourt WS. Avaliação da concentração de monóxido de carbono em estudantes universitários da área da saúde. *J Health Sci Inst.* 2012;30(4):399-405.
- Mattson SN, Riley EP. The quest for a neurobehavioral profile of heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol Res Health.* 2011;34(1):51-5.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 637: Marijuana use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2015;126:234-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000467192.89321.a6
- Shoff C, Yang TC. Understanding maternal smoking during pregnancy: does residential context matter? *Soc Sci Med.* 2013;78:50-60. doi: 10.1016/j.socscimed.2012.11.027
- Santos HTS, Oliveira GS, Soares PCF, Araújo WA, Almeida EUA, Oliveira MMLR. Os malefícios do uso do tabaco na gestação e suas complicações ao feto. *Rev Enferm UFPE.* 2015;9 Supl 9:9978-82. doi: 10.5205/reuol.8808-76748-1-SM.SM.0909supl201508
- Moylan S, Gustavson K, Overland S, Karevold EB, Jacka FN, Pasco JA, et al. The impact of maternal smoking during pregnancy on depressive and anxiety behaviors in children: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Med.* 2015;13:24. doi: 10.1186/s12916-014-0257-4
- Pirini F, Goldman LR, Soudry E, Halden RU, Witter F, Sidransky D, et al. Prenatal exposure to tobacco smoke leads to increased mitochondrial DNA content in umbilical cord serum associated to reduced gestational age. *Int J Environ Health Res.* 2017;27(1):52-67. doi: 10.1080/09603123.2016.1268677
- Martelli DRB, Coletta RD, Oliveira EA, Swerts MSO, Rodrigues LAM, Oliveira MC, et al. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(5):514-9. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.07.011
- Nur N. Association of risk factors with smoking during pregnancy among women of childbearing age: an epidemiological field study in Turkey. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(2):100-6. doi: 10.1590/1516-3180.2016.021921102016
- Pereira CF, Vargas D. Perfil de mulheres que realizam tratamento para cessação do tabagismo: revisão sistemática. *Rev Saúde Pública.* 2015;49:40. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005783
- Jamal A, Homa DM, O'Connor E, Babb SD, Caraballo RS, Singh T, et al. Current cigarette smoking among adults—United States, 2005–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(44):1233-40. doi: 10.15585/mmwr.mm6444a2
- US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta: CDC; 2014.
- Dantas DRG, Pinheiro AHB, Rossoni ALM, Prado LO, Barreira SN. Tratamento do tabagismo no Brasil, com bupropiona ou vareniclina: uma revisão sistemática. *Rev Saúde Ciênc.* 2016;5(1):61-75.
- Duarte MLC, Campos LMP, Monteiro LR, Oliveira MC. O grupo de tabagismo de um ambulatório de saúde mental no Rio Grande do Sul. *Rev Contexto Saúde Ment.* 2014;14(27):75-80.

iumi[®]ES

drospirenona 3mg
etinilestradiol 0,02mg

Agora,
é o anticoncepcional
que se adapta
à mulher

IUMI ES é o mais novo anticoncepcional da Libbs.

No app de nome **IUMI ES**, elas acompanham a tomada dos comprimidos e também podem usar a agenda para que seus compromissos não coincidam com as pausas.

Com ele, suas pacientes entram no **Regime Estendido Planejado**. Isso significa até **120 dias sem pausa**, e elas ainda podem planejar quando querem menstruar.¹



Embalagens com **3 cartelas** e **porta-blisters** termomoldados, com **4 estampas** diferentes.

IUMI[®] ES - drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg - Embalagens com 1 ou 3 cartelas com 30 comprimidos revestidos. **USO ORAL. USO ADULTO.**

Indicações: contraceptivo oral, com efeitos antimineralocorticoide e antiandrogênico (mulheres com retenção de líquido de origem hormonal e seus sintomas). **Contraindicações:** presença ou história de trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral; presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose; presença de um fator de risco grave ou múltiplos fatores de risco para trombose arterial ou venosa; história de enxaqueca com sintomas neurológicos focais (enxaqueca com aura); diabetes *mellitus* com alterações vasculares; presença ou história de doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal; insuficiência renal grave ou falência renal aguda; presença ou história de tumores hepáticos benignos ou malignos; diagnóstico ou suspeita de neoplasias dependentes de esteroides sexuais; sangramento vaginal não diagnosticado; suspeita ou diagnóstico de gravidez; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento. **Precauções e advertências:** fumo; diabetes; excesso de peso; hipertensão; cardiopatias; distúrbios tromboembólicos; infarto do miocárdio ou AVC; enxaqueca; epilepsia; hipopotassemia; distúrbios metabólicos como hipercolesterolemia; histórico ou suspeita de câncer de mama; distúrbios hepáticos; doença de Crohn ou colite ulcerativa; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica, anemia falciforme; perda de audição, portíria, herpes gestacional e coreia de Sydenham, cloasma. Evitar exposição excessiva ao sol ou à radiação ultravioleta. **Gravidez e lactação:** categoria de risco na gravidez: **X**. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento e nem por aquelas que estão amamentando. Interações com medicamentos, alimentos e álcool:** fenitoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, modafinila e oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina e produtos com erva-de-são-joaão; certos antibióticos, como as penicilinas e tetraciclina; inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), antagonistas do receptor da angiotensina II, indometacina, diuréticos poupadores de potássio e antagonistas da aldosterona. **Reações adversas e alterações de exames laboratoriais:** intolerância a lentes de contato; náusea e dor abdominal; vômitos e diarreia; hipersensibilidade; aumento de peso corporal; diminuição de peso corporal; retenção de líquido; cefaleia; enxaqueca; estados depressivos e alterações de humor; diminuição ou aumento da libido; dor e hipersensibilidade nas mamas; hipertrofia mamária; secreção vaginal e secreção das mamas; erupção cutânea e urticária; eritema nodoso e eritema multiforme. Em mulheres com angioedema hereditário, estrogênios exógenos podem induzir ou intensificar os sintomas de angioedema. **Interações com testes laboratoriais:** pode alterar os parâmetros bioquímicos das funções hepática, tireoidiana, adrenal e renal; os níveis plasmáticos de proteínas transportadoras (como globulina de ligação a corticosteroides e frações lipídico-lipoproteicas); os parâmetros do metabolismo de carboidratos; e os parâmetros da coagulação e fibrinólise. A drospirenona provoca aumento na aldosterona plasmática e na atividade da renina plasmática. **Posologia:** ingerir um comprimido por dia durante 24 dias consecutivos, aproximadamente no mesmo horário. Durante o período entre o 25º dia e o 120º dia, a usuária pode decidir quando fará a pausa de 4 dias. Esse intervalo de pausa (sem ingestão de comprimidos) não pode ser maior do que 4 dias. O intervalo de pausa de 4 dias deve ser realizado no máximo após 120 dias de ingestão contínua dos comprimidos. Após cada intervalo de 4 dias sem ingestão de comprimidos, inicia-se um novo ciclo de tomada de comprimidos, com mínimo de 24 dias e máximo de 120 dias. Durante o intervalo de 4 dias sem ingestão de comprimidos, geralmente ocorre sangramento, e este pode não haver cessado antes do início da tomada do próximo comprimido revestido. Caso ocorra gotejamento e/ou sangramento de escape contínuos (três dias consecutivos) entre o 25º dia e o 120º dia, é aconselhável fazer o intervalo de 4 dias de pausa (sem a ingestão de comprimidos). Isso reduzirá o número total de dias com sangramento. **Para auxiliar no uso do regime flexível, recomendamos que a usuária baixe gratuitamente o aplicativo IUMI[®] ES, que está disponível para download nas principais lojas de aplicativos – App Store e Google Play. Reg. MS 1.0033.0154/Farm. resp.: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125/LIBBS FARMACÊUTICA LTDA./CNPJ 61.230.314/0001-75/Rua Alberto Correia Francfort, 88/Embu das Artes-SP/Indústria brasileira/IUMIES-MB01-18/Serviço de Atendimento Libbs: 0800-0135044. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica, mediante solicitação. Referência bibliográfica: 1. Bula do Medicamento.**

CONTRAINDICAÇÕES: TROMBOSE VENOSA PROFUNDA/GESTAÇÃO.

INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS: ANTICONVULSIVANTES/RIFAMPICINA/GRISEOFULVINA.

Libbs
Porque se trata da vida



TEGO 2018

TÍTULO DE ESPECIALISTA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Aplicado há mais de 30 anos, o TEGO é um título consagrado na especialidade.

O ano de 2017 foi um marco com a implantação da prova prática em estações, e esse ano continuará com o mesmo formato.

As provas serão realizadas na capital paulista nos dias 28 e 29 de Julho.

Saiba mais em:

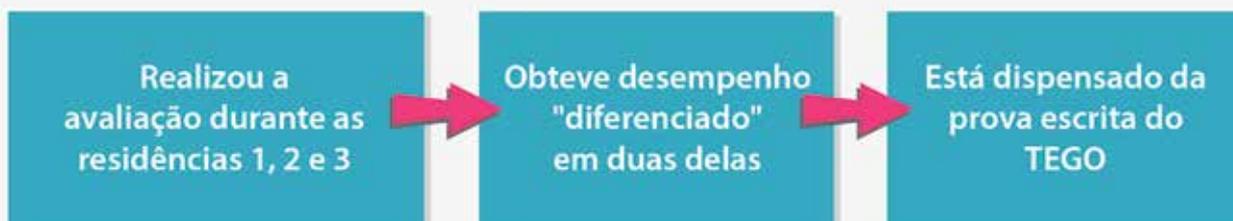
www.febrasgo.org.br



Por que participar do Teste de Progresso Individual do Residente?

- É uma avaliação confiável;
- Modelo semelhante aos aplicados historicamente nos Estados Unidos e Holanda;
- Porque os resultados são absolutamente sigilosos;
- Porque você poderá avaliar o seu progresso a cada ano de residência;
- Porque o teste será aplicado em várias cidades para sua comodidade;
- Porque você poderá ser dispensado da prova escrita do TEGO já em 2019 (*);
- Porque você poderá avaliar a qualidade do Programa de Residência.

Participe e seja bonificado:



A prova acontecerá no dia 28 de julho e será aplicada em Belo Horizonte (MG), Brasília (DF), Curitiba (PR), Porto Alegre (RS), Fortaleza (CE), Rio de Janeiro (RJ), Salvador (BA), Ribeirão Preto (SP) e São Paulo (SP).

Teste de Progresso Individual do Residente em Ginecologia e Obstetria:

É bom para o Residente;

É bom para o Programa de Residência.

Apoie esta ideia!

Inscreva-se em www.febrasgo.org.br/agenda/concursos/teste-de-progresso