



# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher

## ATM 2025/1

Jaqueline Neves Lubianca  
Edison Capp  
organizadores



### Alunos

Amanda Lisboa Vilar  
Amanda Vieiras Pessini  
Antônia Stumpf Martins  
Augusto Nicaretta  
Beatriz Padoin Camilo  
Bruna Faria Rosa  
Bruna Fernandes Lau de Oliveira  
Bruno Goularte da Silveira  
Camila Divério Pozzi  
Carlos Jean Panke Oleiniczak  
Cesar Augusto Weschenfelder  
Cristina Ribeiro Longo  
Dalvan Kasper Steffens  
Débora Regina da Rocha Rodrigues  
Débora Vitória M. Sant'Anna  
Denilson Doncatto Filho  
Eduarda Souza de Oliveira  
Fernanda Mello  
Filipe Novaes de Gois  
Flora Rodrigues Terra  
George Octávio da Costa Salecker  
Giovanni Donelli Costa  
Guilherme Costamilan Schlichting  
Guilherme Raymundo Müller  
Helena Piovesana  
Isabel Ghirardi Falkenberg  
Isabella Naomi Watanabe Di Gesu  
Isaque Silva Pordeus

Jaiza Aparecida Dias Silva  
Jerônimo Paniago Neto  
Joana Eschiletti  
Jordy Guimarães  
Julia Bellé Scholles  
Júlia Cordeiro Milke  
Júlia Kersting Chadanowicz  
Laura Fink Wayerbacher  
Leonardo Leivas Wagner  
Leonardo Vacaro de Fraga  
Lorenzo Oliveira Dias  
Luan de Jesus Montiel  
Luiz Fernandes Luciano Filho  
Maria Antonia Torres Artech  
Maria Brazão Lopes  
Mariele Luana Horz  
Marina Ferreira da Luz  
Marina Porto Nassif  
Maysa Tayane Santos Silva  
Nathália Pietroni Ferretjans  
Patrícia dos Santos Neves da Rosa  
Patrícia Ribeiro Rigo  
Pedro Angst Maciel  
Pedro Augusto Martins Barcellos  
Pedro Lavalle Carneiro  
Pietra Rosa Carneiro Borges  
Pollyanna Biagini Costa  
Rafaella Alessio Naibo  
Ramon Henrique Auler

Raquel Prates dos Santos  
Roberta Moschetta  
Rodrigo Silveira Seganfredo  
Tadeu Azeredo Azevedo  
Thales Smiljanic Carrijo  
Verônica Souza Nunes  
Wendel Makenzie Vieira Souza  
Wily dos Santos Lopes

### Monitores

Ariadne Garcia Leite  
Arthur Becker Simões  
Juliana da Silva Uhlmann  
Júlia Stüker de Almeida  
Letícia Zanotelli Fernandes

### Professores

Adriani Oliveira Galão  
Alberto Mantovani Abeche  
Andréa Pires Souto Damin  
Daniela Vettori  
Edimárlei Gonsales Valério  
Jaqueline Neves Lubianca  
João Sabino L. da Cunha Filho  
José Antônio de A. Magalhães  
Maria Lúcia da Rocha Oppermann  
Sérgio H. de A. Martins Costa  
Solange Garcia Accetta  
Suzana Arenhart Pessini  
Valentino Magno

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2025/1

Porto Alegre 2022  
UFRGS

U58p Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2025/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2022.

218p.

ISBN: 978-65-00- 43410-1

E-Book: 978-65-00- 43411-8

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Lubianca, Jaqueline Neves, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)  
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

FAMED – UFRGS

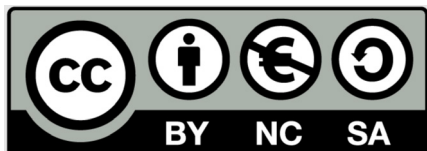
Rua Ramiro Barcelos, 2400/2º andar

CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Imagens da capa: [www.pexels.com](http://www.pexels.com) por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyán Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

Adequação e procedência das citações e das ilustrações, considerações e conceitos contidos nos textos são de responsabilidade dos autores.



ESTE LIVRO ESTÁ LICENCIADO SOB UMA  
LICENÇA CREATIVE COMMONS  
CC BY-NC-SA 4.0

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir deste trabalho, menos para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original.

Jaqueline Neves Lubianca  
Edison Capp  
Organizadores

**Autores**

Adriani Oliveira Galão  
Alberto Mantovani Abeche  
Amanda Lisboa Vilar  
Amanda Vieiras Pessini  
Andréa Pires Souto Damin  
Antônia Stumpf Martins  
Ariadne Garcia Leite  
Ariadne Garcia Leite  
Arthur Becker Simões  
Arthur Becker Simões  
Augusto Nicaretta  
Beatriz Padoin Camilo  
Bruna Faria Rosa  
Bruna Fernandes Lau de Oliveira  
Bruno Goularte da Silveira  
Camila Divério Pozzi  
Carlos Jean Panke Oleiniczak  
Cesar Augusto Weschenfelder  
Cristina Ribeiro Longo  
Dalvan Kasper Steffens  
Daniela Vettori  
Débora Regina da Rocha Rodrigues  
Débora Vitória Mendonça Sant'Anna  
Denilson Doncatto Filho  
Edimárlei Gonsales Valério  
Eduarda Souza de Oliveira  
Fernanda Mello  
Filipe Novaes de Gois  
Flora Rodrigues Terra  
George Octávio da Costa Salecker  
Giovanni Donelli Costa  
Guilherme Costamilan Schlichting  
Guilherme Raymundo Müller  
Helena Piovesana  
Isabel Ghirardi Falkenberg  
Isabella Naomi Watanabe Di Gesu  
Isaque Silva Pordeus  
Jaiza Aparecida Dias Silva  
Jaqueline Neves Lubianca  
Jerônimo Paniago Neto  
Joana Eschiletti  
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

Jordy Guimarães  
José Antônio de Azevedo Magalhães  
Julia Bellé Scholles  
Júlia Cordeiro Milke  
Júlia Kersting Chadanowicz  
Júlia Stüker de Almeida  
Juliana da Silva Uhlmann  
Laura Fink Wayerbacher  
Leonardo Leivas Wagner  
Leonardo Vacaro de Fraga  
Letícia Zanotelli Fernandes  
Lorenzo Oliveira Dias  
Luan de Jesus Montiel  
Luiz Fernandes Luciano Filho  
Maria Antonia Torres Arteché  
Maria Brazão Lopes  
Maria Lúcia da Rocha Oppermann  
Mariele Luana Horz  
Marina Ferreira da Luz  
Marina Porto Nassif  
Maysa Tayane Santos Silva  
Nathália Pietroni Ferretjans  
Patrícia dos Santos Neves da Rosa  
Patrícia Ribeiro Rigo  
Pedro Angst Maciel  
Pedro Augusto Martins Barcellos  
Pedro Lavalle Carneiro  
Pietra Rosa Carneiro Borges  
Pollyanna Biagini Costa  
Rafaella Alessio Naibo  
Ramon Henrique Auler  
Raquel Prates dos Santos  
Roberta Moschetta  
Rodrigo Silveira Seganfredo  
Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa  
Solange Garcia Accetta  
Suzana Arenhart Pessini  
Tadeu Azeredo Azevedo  
Thales Smiljanic Carrijo  
Valentino Magno  
Verônica Souza Nunes  
Wendel Makenzie Vieira Souza

## **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

Reitor: Prof. Carlos André Bulhões

Vice-Reitora: Profa. Patrícia Helena Lucas Pranke

## **Faculdade de Medicina**

Diretora: Profa. Lúcia Maria Kliemann

Vice-Diretora: Profa. Andréia Biolo

## **Departamento de Ginecologia e Obstetrícia**

Chefe: Profa. Maria Lúcia Rocha Oppermann

Chefe Substituta: Profa. Helena von Eye Corleta

Regente MED 07707: Profa. Jaqueline Neves Lubianca

Regente MED 07708: Profa. Márcia Luiza Montalvão Appel Binda

Regente MED 07709, 07710, 07711: Profa. Edimárlei Gonsáles Valério

## **PPG em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia**

Coordenador: Prof. Edison Capp

Coordenador substituto: Prof. Eduardo Pandolfi Passos

## **Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Diretora Presidente: Profa. Nadine Clausell

Diretor Médico: Prof. Brasil Silva Neto

Coordenador DENS: Profa. Luciana Cadore Stefani

Coordenadora GPPG: Profa. Patrícia Ashton Prolla

Coordenadora do GENF: Profa. Ninon Girardon da Rosa

## **Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - HCPA**

Chefe: Profa. Maria Celeste Osório Wender

## **Serviço de Mastologia - HCPA**

Chefe: Profa. Andréa Pires Souto Damin

## **Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia**

Presidente: Profa. Janete Vettorazzi

## **Fundação Médica do Rio Grande do Sul**

Presidente: Profa. Ana Luiza Maia

## **Autores**

### **Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia FAMED, UFRGS**

Adriani Oliveira Galão  
Alberto Mantovani Abeche  
Andréa Pires Souto Damin  
Daniela Vettori  
Edimárlei Gonsales Valério  
Jaqueline Neves Lubianca  
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

José Antônio de Azevedo Magalhães  
Maria Lúcia da Rocha Oppermann  
Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa  
Solange Garcia Accetta  
Suzana Arenhart Pessini  
Valentino Magno

### **Monitores PPSM**

Ariadne Garcia Leite  
Arthur Becker Simões  
Juliana da Silva Uhlmann

Júlia Stüker de Almeida  
Letícia Zanotelli Fernandes

### **Alunos PPSM**

Amanda Lisboa Vilar  
Amanda Vieiras Pessini  
Antônia Stumpf Martins  
Augusto Nicaretta  
Beatriz Padoin Camilo  
Bruna Faria Rosa  
Bruna Fernandes Lau de Oliveira  
Bruno Goularte da Silveira  
Camila Divério Pozzi  
Carlos Jean Panke Oleiniczak  
Cesar Augusto Weschenfelder  
Cristina Ribeiro Longo  
Dalvan Kasper Steffens  
Débora Regina da Rocha Rodrigues  
Débora Vitória Mendonça Sant'Anna  
Denilson Doncatto Filho  
Eduarda Souza de Oliveira  
Fernanda Mello  
Filipe Novaes de Gois  
Flora Rodrigues Terra  
George Octávio da Costa Salecker  
Giovanni Donelli Costa  
Guilherme Costamilan Schlichting  
Guilherme Raymundo Müller  
Helena Piovesana  
Isabel Ghirardi Falkenberg  
Isabella Naomi Watanabe Di Gesu  
Isaque Silva Pordeus  
Jaiza Aparecida Dias Silva  
Jerônimo Paniago Neto  
Joana Eschiletti  
Jordy Guimarães  
Julia Bellé Scholles

Júlia Cordeiro Milke  
Júlia Kersting Chadanowicz  
Laura Fink Wayerbacher  
Leonardo Leivas Wagner  
Leonardo Vacaro de Fraga  
Lorenzo Oliveira Dias  
Luan de Jesus Montiel  
Luiz Fernandes Luciano Filho  
Maria Antonia Torres Arteche  
Maria Brazão Lopes  
Mariele Luana Horz  
Marina Ferreira da Luz  
Marina Porto Nassif  
Maysa Tayane Santos Silva  
Nathália Pietroni Ferretjans  
Patrícia dos Santos Neves da Rosa  
Patrícia Ribeiro Rigo  
Pedro Angst Maciel  
Pedro Augusto Martins Barcellos  
Pedro Lavalle Carneiro  
Pietra Rosa Carneiro Borges  
Pollyanna Biagini Costa  
Rafaella Alessio Naibo  
Ramon Henrique Auler  
Raquel Prates dos Santos  
Roberta Moschetta  
Rodrigo Silveira Seganfredo  
Tadeu Azeredo Azevedo  
Thales Smiljanic Carrijo  
Verônica Souza Nunes  
Wendel Makenzie Vieira Souza  
Wily dos Santos Lopes



# Sumário

Apresentação .....	9
Prevenção e rastreamento do câncer de endométrio em pacientes com Síndrome de Lynch.....	15
Endometriose em adolescentes: uma revisão da literatura .....	27
Impacto dos fatores comportamentais na incidência de câncer de mama: uma revisão narrativa.....	47
Vulvovaginite em pré-púberes: uma breve atualização.....	61
Coletores menstruais: uma revisão narrativa .....	69
HPV: uma revisão da literatura e um estudo de prevalência vacinal entre acadêmicos de medicina da UFRGS .....	87
Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) na Gestaçã...	99
Transmissão vertical e Covid-19: uma revisão sistemática .....	115
Orientações do pré-natal inicial: 1º trimestre .....	131
Orientações pré-concepcionais.....	147
Pré-natal: janela de oportunidades na redução da transmissão de infecções: uma revisão narrativa da literatura .....	167
Gravidez na adolescência.....	187
Avaliação da ecografia transvaginal no diagnóstico de gravidez ectópica: uma revisão narrativa .....	205





## **Apresentação**

Em 2021, como consequência da pandemia da COVID-19, tivemos uma terceira turma de alunos na disciplina MED 07707 – Promoção e Proteção da Saúde da Mulher. O ensino remoto foi mantido e o distanciamento social respeitado, conforme as diretrizes da UFRGS. Mesmo com o avanço da vacinação, as atividades presenciais ainda não foram liberadas e os encontros foram realizados em plataformas virtuais. Assim foi possível professores e alunos ficarem próximos e, através da realização de monografias, cumprirem o plano de ensino.

Os trabalhos trataram da atenção primária e da prevenção à saúde da mulher. Os temas foram selecionados pelos próprios alunos, monitores e professores orientadores. De modo remoto, os encontros foram realizados com frequência semanal, foi orientada busca da literatura, foram empregados conhecimentos de disciplinas anteriores, foram consultadas bases de dados, foram lidos e revisados artigos. Foi uma oportunidade de integração de conhecimentos e de aprendizado.

Fazer a formatação da monografia foi um ótimo exercício prático para a futura produção científica dos discentes. Os textos produzidos ficaram excelentes e as apresentações foram de alta qualidade e muito interessantes de assistir.

Mesmo com as limitações causadas pela pandemia, os objetivos da disciplina de ensino e aprendizado foram atingidos, com grande mérito dos alunos, monitores e professores para que o semestre acadêmico fosse produtivo.

O esforço e dedicação coletiva de discentes e docentes tornou este livro possível. Parabéns à ATM 2025/1 e àqueles que tornaram este livro possível em mais um semestre com restrições!

Profa. Jaqueline Neves Lubianca  
Regente PPSM MED 07707



## **Apresentação DGO**

Seguimos, em 2021, com as consequências da pandemia do COVID19: o distanciamento social foi mantido na UFRGS e na FAMED, assim como o ensino remoto emergencial. Mais uma vez, a disciplina MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher foi ministrada de modo remoto. A produção de monografias mostrou-se muito adequada para as atividades nesta modalidade. Os temas abordados foram escolhidos pelos alunos, com a participação dos respectivos monitores e docentes orientadores. Foi uma ótima oportunidade de praticar estratégias para continuar o processo de aprender a aprender. Foi treinada a busca da melhor evidência científica para a tomada de decisão, escolha de textos, leitura e reflexão, redação. Com a ampla e ativa participação de alunos e professores, o resultado é uma coletânea de textos de excelente qualidade acadêmica, dignos de serem registrados aqui.

Os objetivos educacionais do PPSM foram alcançados com a integração de aprendizados e habilidades anteriores. Conhecimentos adquiridos previamente em disciplinas como anatomia, fisiologia, semiótica, patologia geral, introdução à teoria clínica e epidemiologia puderam ser interligados. Vários aspectos do cuidado integral da saúde das mulheres em suas diferentes etapas da vida foram examinados e explorados.

O comprometimento e o entusiasmo dos alunos podem ser identificados na qualidade dos trabalhos apresentados. A cuidadosa supervisão e acompanhamento dos monitores e docentes resultou em um excelente conjunto de textos sobre a saúde da mulher.

Parabéns a todos os autores: alunos e professores!

Profa. Maria Lúcia Rocha Oppermann  
Profa. Helena von Eye Corleta  
Chefia DGO  
FAMED/UFRGS



## **Apresentação FAMED**

Diante da pandemia COVID-19, a Faculdade de Medicina da UFRGS seguiu, em 2021, com o Ensino Remoto Emergencial conforme diretrizes da UFRGS, e com as medidas sanitárias preconizadas pelas instituições científicas.

Os Departamentos adaptados a esta realidade foram capazes de desenvolver atividades alternativas, como a da MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. A regente, Profa. Jaqueline Neves Lubianca, com criatividade e bastante trabalho, organizou a disciplina com a produção de monografias, sob o acompanhamento de monitores e professores.

Sem a possibilidade de encontros presenciais e atividades práticas em cenário hospitalar, os encontros foram realizados em plataformas virtuais. Assim, professores e alunos puderam ficar próximos e seguirem no processo ensino-aprendizagem. Esta atividade permitiu que fossem integrados conhecimentos de disciplinas anteriores, tais como epidemiologia, consulta a base de dados, análise crítica da literatura, redação de textos técnicos e científicos. Os alunos, junto com monitores e professores orientadores, escolheram os temas relacionados à disciplina. A proposta de desenvolvimento de monografias, dentro de uma metodologia ativa, centrada no aluno, seguiu as Diretrizes Curriculares do Curso de Medicina e permitiu o exercício de atividades e desenvolvimento de habilidades indispensáveis para uma boa formação médica.

Percebe-se pelos textos que foram momentos de muita leitura, de integração de conhecimentos e de aprendizado. Assim, temos aqui uma coletânea de textos com qualidade e também agradáveis de ler.

Iniciativas criativas, práticas e produtivas como esta são apoiadas com satisfação pela Direção da FAMED/UFRGS. Parabéns aos alunos, monitores e professores, por tornarem este livro possível em mais um semestre com restrições pela pandemia de COVID-19!

Profa. Lúcia Maria Kliemann

Profa. Andréia Biolo

Direção FAMED/UFRGS



## **Prevenção e rastreamento do câncer de endométrio em pacientes com Síndrome de Lynch**

*Débora Regina da Rocha Rodrigues  
Débora Vitória Mendonça Sant'Anna  
Maria Brazão Lopes  
Pedro Lavalle Carneiro  
Pollyanna Biagini Costa  
Juliana da Silva Uhlmann  
Suzana Arenhart Pessini*

O câncer de endométrio está entre as neoplasias ginecológicas com maior prevalência entre as mulheres. Sua classificação consiste nos tipos I e II, sendo os últimos mais agressivos em termos de prognóstico. A incidência desse tipo de câncer, mais expressivamente o tipo I, é maior em mulheres portadoras da Síndrome de Lynch (SL), e, por isso, faz-se necessário que sejam feitos estudos para um melhor entendimento dos possíveis benefícios do rastreamento e prevenção desse tipo de neoplasia nesse grupo de pacientes.

Nos 25 anos desde a descoberta da instabilidade de microssatélites (MSI) e o primeiro reconhecimento de variantes do gene MMR (*germline mismatch repair*) como a base etiológica da SL, houve um enorme progresso na compreensão do espectro de risco de câncer associado à SL, além do desenvolvimento de estratégias de prevenção e redução de risco do câncer.

Mulheres com SL têm um risco aumentado de desenvolvimento do câncer endometrial, sendo as portadoras das mutações MLH1 e MSH2 com um risco de aproximadamente 40% e uma incidência com idade média de 49 anos. Mulheres com mutações MSH6 têm um risco semelhante de câncer endometrial, mas com idade de diagnóstico mais tardia. Além disso, os cânceres endometriais que surgem no segmento uterino inferior, embora raros na população geral, são mais recorrentes em mulheres com síndrome de Lynch.



Embora nos últimos anos tenham ocorrido mudanças transformadoras no tratamento de cânceres associados à SL com inibidores de *checkpoint* imunológico, ainda há a preocupação em relação à incidência desse tipo de câncer em mulheres com a síndrome. Tendo isso em vista, um progresso real está sendo feito para entender métodos mais sofisticados de prevenção da neoplasia, incluindo agentes de prevenção quimioterápica (por exemplo, aspirina) e estratégias que alavancam o sistema imunológico para facilitar a prevenção de câncer primário em portadores da SL saudáveis.

Dessa forma, a identificação de indivíduos com predisposições hereditárias ao câncer, como a SL, tem auxiliado na prevenção do câncer e de morte relacionada ao câncer, permitindo a adoção de prevenção e rastreamento específicos. Este estudo tem como proposta avaliar os benefícios dos métodos de prevenção e rastreamento do câncer endometrial em pacientes portadoras da Síndrome de Lynch.

## Metodologia

A estratégia de busca foi feita em fevereiro de 2022 e envolveu as bases de dados SciELO, Embase e PubMed. Os estudos analisados foram delimitados pelo período de 2000 a 2021. Foram realizadas buscas através dos termos “(Mass Screening[mh] OR Mass Screening[tw] OR Screening[tw]) AND (Endometrial Neoplasms[mh] OR Endometrial Neoplasm[tw] OR Cancer of Endometrium[tw] OR Cancer of the Endometrium[tw] OR Carcinoma of Endometrium[tw] OR Endometrial Cancer[tw] OR Endometrial Carcinoma[tw] OR Endometrium Cancer[tw]) AND (Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis[mh] OR Colorectal Cancer Hereditary Nonpolyposis[tw] OR Familial Nonpolyposis Colon Cancer\*[tw] OR Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer[tw] OR Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer\*[tw] OR Hereditary Nonpolyposis Colorectal Neoplasms[tw] OR Lynch Cancer Family Syndrome I[tw] OR Lynch Syndrome\*[tw])”, e suas combinações, obtendo um total de 368 resultados. Ao configurarmos o filtro para metanálises e revisões de literatura, os resultados foram de 118 trabalhos. A partir disso, realizamos a pesquisa sobre a prevenção e o rastreamento do câncer de endométrio na Síndrome de Lynch.

## Panorama do Câncer de Endométrio

O câncer de endométrio é o quinto câncer mais frequente em mulheres, principalmente nos países que apresentam índice de desenvolvimento humano muito alto - levando em consideração taxas padronizadas por idade. Devido ao aumento da sua incidência nos últimos anos, relacionado ao envelhecimento da população e ao ganho de peso, espera-se que a carga de câncer de endométrio aumente ao longo dos anos, uma vez que este é tipicamente um câncer do período pós-menopausa. O câncer de endométrio (CE) é o câncer ginecológico mais comum em países de alta renda, com taxas de até 36,9/100.000 nos Estados Unidos. Segundo a *International Agency of Research on Cancer*, a previsão é um aumento de 50% até o ano de 2040 (4), possivelmente pelo aumento da obesidade e da expectativa de vida. Embora seja tipicamente uma doença de países desenvolvidos, o aumento da incidência foi observado mais recentemente em países de renda média-baixa, como África do Sul, Tailândia e Brasil. Recentemente a GLOBOCAN sugeriu que a incidência de câncer ginecológico deve aumentar em 57% nos próximos 20 anos, estima-se que 3% das mulheres desenvolverão CE ao longo da vida (4). O número de cânceres de mama, ovário, endométrio e colo do útero em todo o mundo deve aumentar em 46,5%, 47%, 53% e 36%, respectivamente. Correspondentemente, o número de mortes por esses cânceres em todo o mundo deverá aumentar em 58,3%, 58,6%, 71% e 48% respectivamente, até 2040. No que se refere à sua relação com a SL, cerca de 2 a 6% dos CE são causados pela SL (9), e o risco ao longo da vida para CE na SL pode chegar a 60% (18). Por isso, torna-se cada vez mais relevante o investimento em um método de rastreamento do câncer.

No Brasil, o câncer de corpo do útero - cujo principal representante consiste no CE - apresenta-se como a 3ª neoplasia ginecológica mais incidente, estimando-se, segundo dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020), 6.540 casos novos em mulheres para o triênio 2020-2022 (11). Esse valor corresponde a um risco estimado de 6,07 casos novos a cada 100 mil mulheres, com aumento significativo relacionado ao envelhecimento populacional e ao aumento da prevalência de obesidade na população brasileira nos últimos anos. Quanto à distribuição geográfica, tratando-se da prevalência do câncer de endométrio, segundo o INCA (2020), na região sul (6,53/100 mil), o câncer de endométrio ocupa a décima primeira posição; na região

sudeste (7,45/100 mil), ocupa a sexta posição; na região centro-oeste (5,27/100 mil), ocupa a sétima posição; na região nordeste (5,10/100 mil), a oitava posição; e na região norte (2,41/100 mil), a décima posição (11).

Em relação aos gastos financeiros brasileiros, Correa e cols. analisaram despesas do sistema público no INCA com casos oncológicos no ano de 2018: dos R\$ 3,4 bilhões gastos pelo SUS com o tratamento oncológico, R\$ 1,4 bilhão (ou 41,1%) foram em terapêuticas contra cânceres associados ao excesso de peso, principalmente tumores malignos de mama, intestino grosso (colorretal) e endométrio, sendo os dois primeiros mais prevalentes que o CE na população brasileira (1). O câncer de endométrio é o 8º câncer mais comum em mulheres no Brasil (11).

Histopatologicamente, o câncer de endométrio (CE) é dividido em tumores tipo I e tipo II, de acordo com o modelo Bockmans, diferenciando-se em incidência, responsividade ao estrogênio e prognóstico. Os tumores do tipo I (endometrioides) têm uma lesão precursora reconhecida, a hiperplasia atípica, e são os casos mais comuns (80 a 90% dos casos), inclusive dentro da SL. São tumores de baixo grau (graus 1 e 2), responsivos a estrogênio, e estão associados à obesidade, normalmente resultando em um melhor prognóstico. Os tumores do tipo II (não endometriode) são tumores clinicamente agressivos e com alta taxa de mortalidade. São relativamente raros, de alto grau (grau 3), e são mais comuns em mulheres não obesas. O tumor de tipo II geralmente surge em pacientes mais velhas na pós-menopausa e agem independentemente do estrogênio.

A classificação mais recente da *Cancer Genome Atlas Research Network* - com base em um análise genômica e transcriptômica abrangente - classifica o CE em quatro categorias moleculares com base em espectros de mutação, instabilidade de microssatélites e aberrações de número de cópias: deficiência no mecanismo MMR (*Mismatch Repair* - MMR-D, deficiente para MSH6 e PMS2), domínio de exonuclease POLE mutado (POLE EDM), p53 tipo selvagem e p53 anormal (nulo ou mutações missense em p53).

## Síndrome de Lynch e Câncer de Endométrio

A Síndrome de Lynch (SL) é uma doença hereditária de caráter autossômico dominante, caracterizada por mutações germinativas (não esporádica) nos genes de reparo de DNA – MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2 - os quais levam à deficiência no mecanismo MMR (mismatch repair - “sistema de reparo de mal pareamento do DNA”) e, conseqüentemente, à instabilidade de microssatélite (MSI). Microssatélites (MS) são seqüências curtas e repetidas, em tandem, do DNA que possuem de 1 a 6 pares de base, com alta propensão para mutações durante a replicação. A ausência ou deficiência da função de reparo do DNA, como a inativação das proteínas por alterações nos genes MMR, resulta em contrações ou expansões dos microssatélites. Mutações ou perda de função desses genes na SL resultam na perda de expressão das proteínas e, conseqüentemente, na deficiência do processo de reparo (dMMR) podendo predispor a ocorrência de vários tipos de cânceres, sendo os mais comuns o colorretal, endométrio e ovário. Com relação ao câncer de endométrio, a presença da síndrome eleva a possibilidade de desenvolvimento do CE para 40 a 60% (7).

Mulheres com SL têm aumento substancial na chance de câncer ginecológico. Esse risco parece estar diretamente relacionado à idade, sendo a ocorrência do CE 15 anos mais cedo do que no grupo de baixo risco, o qual tem maior incidência entre as idades de 55 e 65 anos (10). O acometimento do segmento baixo do útero ocorre em menos de 5% de todos os cânceres endometriais mas, na presença da síndrome, esta porcentagem sobe para 29%. As mutações mais estudadas são MSH2 e MSH6.

Até 70% dos centros que investigam SL em países latinos, incluindo o Brasil, não realizam rastreamento de MSI nem imunohistoquímica (IHQ) em CE para selecionar pacientes para testes genéticos de SL (12). A maioria desses centros usa apenas critérios clínicos para triagem, já que o teste de variantes de linhagem germinativa no Brasil só recentemente se tornou disponível para pacientes com planos de saúde privados e permanece indisponível no sistema público de saúde (SUS). Portanto, a prevalência de SL entre os pacientes de CE na população brasileira ainda não está tão bem elucidada. A *International Society of Gynecological Pathology* (ISGyP) recomenda pesquisa de SL em todas as amostras de carcinoma endometrial, preferencialmente por IHQ de MMR, independente da idade.

## Prevenção do Câncer de Endométrio na Síndrome de Lynch

A incidência de câncer de endométrio vem aumentando ao longo dos anos e hoje é a malignidade ginecológica mais comum no mundo ocidental, principalmente devido a mudanças nos estilos de vida e obesidade. Contudo, a maior parte do financiamento da pesquisa e da saúde continua focada no tratamento e no diagnóstico de doenças, em vez do rastreamento e prevenção. Melhorar a averiguação de mulheres de alto risco é um fator importante para melhorar a triagem e a prevenção direcionadas, que por sua vez reduzirá a incidência futura de câncer e mortalidade. Para ter um impacto maior na mortalidade, medidas preventivas e as estratégias de detecção precoce devem se concentrar na detecção de cânceres do tipo II em paralelo com os esforços em detectar aqueles que são fatais, seja Tipo I ou Tipo II.

De acordo com Schmeller KM (2006) (16), em relação aos métodos definitivos de prevenção do desenvolvimento da neoplasia endometrial, a histerectomia profilática com salpingo-ooforectomia bilateral após prole definida é eficaz na prevenção de CE e câncer de ovário em mulheres com SL diagnosticada, e já existe recomendação por grupos de especialistas para sua realização.

Os “sangramentos de privação” pelo uso de anticoncepcionais, o uso de SIU-LNG ou progestogênios são métodos comprovados de prevenção de CE em mulheres de alto risco, sendo um importante fator de proteção não só para CE, mas para outras neoplasias. O uso dos dispositivos intra-uterinos (DIU), medicados ou não com levonorgestrel (DIU-LNG), também são protetores, com uma redução de risco de 19%.

O uso de AAS (ácido acetilsalicílico) diário em doses baixas mostrou redução de casos de câncer colorretal na síndrome de Lynch. O estudo é positivo no que se refere à prevenção do CE. O mecanismo preciso pelo qual a aspirina previne CE em mulheres com SL permanece obscuro, tendo como hipóteses a redução da instabilidade de microssatélites e apoptose aumentada de células deficientes em MMR.

O diagnóstico genético pré-implantação em conjunto com a fertilização in vitro pode permitir que mulheres com síndromes de câncer hereditário como SL reduzam as chances de seus filhos herdarem a variante patogênica responsável pela síndrome, também

sendo considerado, portanto, um método de prevenção. Ainda, é importante que seja fornecido o teste genético para pacientes com histórico na família de diagnóstico de SL.

Métodos não cirúrgicos são potenciais de prevenção que requerem mais evidências científicas para comprovação de benefícios diretos. As intervenções de prevenção do CE que foram estudadas e sugeridas incluem a perda de peso (o ideal é que o índice de massa corporal (IMC) possa estar menor do que 25 kg/m<sup>2</sup>) e atividade física, já que a obesidade e o sedentarismo contribuem para o aumento da doença. A reversão da resistência à insulina também pode ser efetiva, já que a síndrome metabólica é um importante fator de risco, bem como a suspensão de hormônios exógenos predisponentes (tamoxifeno e terapia de reposição hormonal, em especial a TRH com uso apenas de estrogênio).

Há um número limitado de estudos avaliando o efeito da dieta no risco de câncer de endométrio. Uma metanálise mostrou que dietas com alta carga glicêmica aumentam o risco de desenvolver câncer endometrial. A metformina está em investigação como quimiopreventivo em potencial, já que o aumento da sensibilidade à insulina neutraliza a via que promove a proliferação endometrial.

O estudo PAGAC concluiu que existem fortes evidências que atividade física diminui o risco de sete tumores (cólon, mama, rim, endométrio, bexiga, estômago e esôfago). O exercício com perda de peso, na mulher pós-menopausa, resulta em redução de estradiol, da proteína C reativa (PCR) e da proliferação celular, ativa o gene de supressão tumoral (p53) e aumenta a apoptose.

A cirurgia bariátrica é um conjunto de técnicas de diminuição do estômago destinada à redução de peso em pacientes com obesidade. O procedimento é indicado quando dieta e práticas de exercício físico não causam efeito necessitando de intervenção médica. É importante destacar que a cirurgia bariátrica tem predomínio no sexo feminino em mulheres de todos os grupos étnicos, já que na maioria dos países as mulheres possuem distribuição maior de IMC e obesidade quando comparadas aos homens. Uma metanálise recente mostrou uma redução de 60% no risco de desenvolver câncer endometrial em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica em comparação às obesas do grupo controle (RR combinado, 0,40; IC 95%, 0,20 - 0,79) (2).

Várias metanálises sugerem que mulheres que tiveram uma gravidez e amamentam mais de 18 meses têm menor chance de desenvolver CE. A histerectomia também é um bom fator de prevenção, apesar de acarretar expressivas repercussões na saúde da mulher. Os medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides e a aspirina, assim como os bisfosfonatos, são fatores de prevenção significativos para o CE.

## Rastreamento do Câncer de Endométrio na Síndrome de Lynch

O rastreamento do CE não é uma prática estabelecida, principalmente quando comparada com o câncer de mama, que tem uma maior incidência na população feminina e possui vantagens prognósticas em ser rastreado, e, por isso, já possui medidas de rastreamento bem difundidas pela comunidade médica.

A identificação de mulheres com risco aumentado para o desenvolvimento do CE e os prováveis mecanismos envolvidos nesse aumento de risco têm sua importância na medida em que, a partir desses dados, pode-se verificar as mulheres com maior probabilidade de obter benefícios clínicos, evitando os efeitos colaterais e os custos de intervenções desnecessárias para pacientes de menor risco, além de facilitar a escolha do mecanismo de redução de risco mais adequado.

Uma tecnologia ideal para detectar o CE e seus precursores e que seja voltada para uma ampla população precisa combinar uma capacidade de alto rendimento e de detecção dos diferentes precursores ou estádios iniciais da doença - que possuem um espectro genômico diferente - usando métodos de amostragem minimamente invasivos aceitáveis, e, tudo isso, a um custo razoável. Novos avanços tecnológicos permitem a detecção de alterações moleculares com alta sensibilidade, em comparação com métodos tradicionais, como a avaliação morfológica de células endometriais. Além disso, testes genéticos seguidos de cirurgia preventiva em portadores de mutações podem ser considerados eficazes e econômicos.

Mulheres com SL são caracterizadas por uma ocorrência precoce de câncer de endométrio. A idade de aparecimento parece depender do tipo de mutação: mulheres com mutações truncadas em MLH1 (2) mostraram ter idades mais tardias de

início do câncer de endométrio do que aquelas com mutações não truncadas em uma coorte relativamente grande de mulheres com síndrome de Lynch. Sugere-se, portanto, que os programas de vigilância do câncer de endométrio comecem aos 30 anos se a mutação é MSH2, 35 se MLH1, e 40 para MSH6 (15). Adaptar o rastreamento para mulheres de alto risco e separar aquelas que não desenvolverão câncer poderia evitar uma histerectomia profilática desnecessária.

Sendo assim, as diretrizes atualmente recomendam como estratégias de rastreamento custo-efetivas a triagem anual com ultrassonografia transvaginal e coleta anual de biópsia endometrial a partir dos 35 anos para as portadoras de SL. Estudos de modelagem sugerem que tanto triagem como cirurgia preventiva em mulheres a partir de 30 anos mostraram-se custo-efetivas, mas apenas quando desconsiderada a qualidade de vida (sendo esta um fator importante e determinante) (17) - essas tomadas de decisão afetam diretamente a saúde física e psicológica da paciente. Os resultados da eficácia das diferentes estratégias de prevenção e detecção precoce de neoplasias estão diretamente relacionados pelo nível de risco da população alvo do estudo.

## Conclusão

Em estudos de rastreamento para detecção de hiperplasia de endométrio ou carcinoma de endométrio, através de métodos como ultrassonografia, biópsia e buscas por marcadores tumorais na SL, os dados demonstraram sensibilidade moderada. Nenhuma dessas técnicas apresentaram alta sensibilidade, além de não apresentarem resultados em índices epidemiológicos como incidência ou mortalidade.

No entanto, alguns dados observacionais demonstram que a cirurgia de redução de risco com salpingo-ooforectomia e histerectomia têm eficácia na prevenção do câncer associado à SL, embora não se conheçam seus benefícios sobre o aumento na taxa de sobrevivência. Além disso, a cirurgia pode ser um tratamento exagerado para mulheres com SL, considerando o risco menor de câncer em mulheres com variante de PMS2 (e possivelmente variantes de MSH6). Ainda, é importante mencionarmos outros métodos quando falamos em prevenção, como os "sangramentos de privação" pelo uso de anticoncepcionais, uso de SIU-LNG ou



progestogênios, uso de AAS ou do DIU. A perda de peso e a realização de atividades físicas regulares também foram elementos que apresentaram eficácia na prevenção do CE.

Por fim, mesmo com os estudos, as diretrizes recomendam a realização da cirurgia após a finalização da prole ou no início dos 40 anos. Recomenda-se também acompanhamento anual com realização de ultrassonografia transvaginal e, após os 30 anos, a realização de biópsia anualmente até o momento da cirurgia. Ainda não se tem evidências referentes aos outros tipos de câncer associados à síndrome de Lynch.

## Referências

1. Corrêa Ferreira da Silva R, Bahia LR, Machado da Rosa MQ, Malhão TA, Mendonça EP, Rosa RDS, Araújo DV, Maya Moreira LG, Schilithz AOC, Diogenes Melo MEL. Costs of cancer attributable to excess body weight in the Brazilian public health system in 2018. *PLoS One*. 2021 Mar 11;16.
2. Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, Benavente Y, Pineda M, Pavón MÁ, Martínez JM, Climent M, Barahona M, Canet J, Paytubi S, Salinas M, Palomero L, Bianchi I, Reventós J, Capellà G, Diaz M, Vidal A, Piulats JM, Aytés Á, Ponce J, Brunet J, Bosch FX, Matias-Guiu X, Alemany L, de Sanjosé S; Screenwide Team. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2019 Dec 15;145(12):3194-3206.
3. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:79-97.
4. International Agency for Research on Cancer. Globocan, 2021. Acessado em 02 de fevereiro de 2022. Disponível em: <https://www.gco.iarc.fr/today>.
5. Rosa RCA, Santis JO, Teixeira LA, Molfetta GA, Dos Santos JTT, Ribeiro VDS, Chahud F, Ribeiro-Silva A, Brunaldi MO, Silva WA Jr, Ferraz VEF. Lynch syndrome identification in a Brazilian cohort of endometrial cancer screened by a universal approach. *Gynecol Oncol*. 2020 Oct;159(1):229-238.

6. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. *Fam Cancer*. 2013 Jun;12(2):273-7.
7. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:79-97.
8. Karen H. Lu, MD and Molly Daniels, GC. Endometrial and Ovarian Cancer in Women with Lynch syndrome: Update in Screening and Prevention. *Fam Cancer*. 2013 June; 12(2).
9. Leenen, Celine H. M. et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer  $\leq$  70 years. *Gynecologic oncology*, [S. l.], v. 125, n. 2, p. 414–20, 2020.
10. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2053-2064.
11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Acessado em 07 fev 2022. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas\\_ajustadas/neoplasia](https://www.inca.gov.br/estimativa/taxas_ajustadas/neoplasia).
12. Njoku K, Abiola J, Russell J, Crosbie EJ. Endometrial cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 May;65:66-78.
13. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, et al. O cenário mutacional da linhagem germinativa de BRCA1 e BRCA2 no Brasil. *Rep. Sci*. 2018;8(1):9188.
14. Prevedello CF, Colpo E, Mayer ET, Copetti H. Análise do impacto da cirurgia bariátrica em uma população do centro do estado do Rio Grande do Sul utilizando o método BAROS [Analysis of the bariatric surgery impact in a population from the center area of Rio Grande do Sul State, Brazil, using the BAROS method]. *Arq Gastroenterol*. 2009 Jul-Sep;46(3):199-203.
15. Ryan NAJ et al. Association of Mismatch Repair Mutation With Age at Cancer Onset in Lynch Syndrome: Implications for Stratified Surveillance Strategies. *JAMA Oncol* 2017;3:1702–6.
16. Schmeler KM, Lynch HT, Chen L-m, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(3):261e9.

17. Sroczyński G, Gogollari A, Conrads-Frank A, Hallsson LR, Pashayan N, Widschwendter M, Siebert U. Cost-Effectiveness of Early Detection and Prevention Strategies for Endometrial Cancer-A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 11;12(7):1874.

18. Sun, Charlotte C.; Meyer, Larissa A.; Daniels, Molly S.; Bodurka, Diane C.; Nebgen, Denise R.; Burton-chase, Allison M.; Lu, Karen H.; Peterson, Susan K. Women's preferences for cancer risk management strategies in lynch syndrome. *gynecologic oncology*, [s. l.], v. 152, n. 3, p. 514–521, 2019.

19. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:101-109.

## **Endometriose em adolescentes: uma revisão da literatura**

*Beatriz Padoin Camilo  
Júlia Cordeiro Milke  
Júlia Kersting Chadanowicz  
Rafaella Alessio Naibo  
Roberta Moschetta  
Júlia Stüker de Almeida  
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho*

Endometriose (EM) é uma doença definida pela presença de tecidos endometriais fora da cavidade endometrial e da musculatura uterina. Dessa forma, glândulas endometriais e estroma podem ser encontrados em locais como os ovários, as trompas de Falópio ou a bexiga urinária (1).

Pode-se classificar a EM de acordo com o número, o tamanho e a localização (superficial ou profunda) dos implantes endometriais, placas, endometrioma e/ou adesões ectópicas (2), sendo três os fenótipos encontrados: peritoneal, profundo e ovariano. A maior parte das mulheres costuma apresentar os primeiros sintomas ainda durante a adolescência, entretanto as consequências clínicas e seu manejo podem durar até a pós-menopausa (2,3). Atualmente, a endometriose é considerada uma doença extremamente variável e complexa em adolescentes e mulheres adultas, envolvendo mecanismos de crescimento estrogênio dependente desses tecidos ectópicos (4) e, por consequência, inflamação crônica, cicatrização e adesão tecidual (2,3). Esses fatores persistem rodeados de certa controvérsia, porém auxiliam na explicação do principal quadro clínico das mulheres que apresentam a doença: dor pélvica crônica e prejuízo da fertilidade. Assim, a doença gera impactos que permeiam desde a qualidade de vida, as atividades diárias e o funcionamento físico, até atividades laborais, a construção de relacionamentos, a saúde mental e sexual e o bem-estar emocional da paciente (5).

Apesar da grande relevância da doença, ainda persiste um atraso importante que varia de oito a doze anos entre o tempo de

início dos sintomas e o momento do diagnóstico definitivo (6). As opções de tratamento se destinam à melhoria dos sintomas de dor e das perspectivas no que tange à fertilidade, fazendo-se uso de supressão dos níveis do hormônio endógeno estrogênico e de intervenção cirúrgica, dependendo do fenótipo da doença.

A incidência, a patogênese, a história natural e o tratamento otimizado da endometriose ainda permanecem controversos, principalmente no que diz respeito à parcela de pacientes adolescentes, reforçando a necessidade de trazer maior atenção para o tópico. A presente revisão narrativa propõe discorrer sobre o assunto, baseando-se em evidências da literatura atual, explorando a fisiopatologia, o diagnóstico, os possíveis efeitos a longo prazo e o tratamento da endometriose em adolescentes.

## Metodologia

Para o desenvolvimento desta revisão, foi utilizada a base de dados Pubmed para pesquisa de artigos. As pesquisas foram realizadas de acordo com as seguintes palavras-chaves: *adolescent, teen, youth, endometriosis* e *endometrioma*, somadas a termos considerados pertinentes ao tópico abordado em cada capítulo, como *diagnosis, treatment, quality of life*, entre outros. A limitação por data de publicação foi de 10 anos, sem haver estipulação de uma quantidade de artigos previamente. A partir disso, foram selecionados 43 artigos dentre os mais relevantes, através da leitura dos títulos e resumos. Para extração dos dados da revisão, foi realizada a leitura completa dos artigos selecionados, sendo descartados materiais que não se apresentassem em português, inglês ou espanhol. Além dos artigos selecionados no PubMed, a fim de complementar as informações abordadas nesta revisão, foram utilizados sites de instituições de saúde, guidelines atualizados sobre a temática e plataformas de pesquisa médica como o UpToDate. Por fim, referências e citações das principais publicações foram incluídas na busca.

## Epidemiologia

### Prevalência

A exata prevalência da endometriose é difícil de ser estimada, uma vez que as estimativas variam de acordo com a

população estudada (sintomática ou assintomática) e o método de diagnóstico (clínico ou cirúrgico).

Estudos revelam que até um terço das adolescentes com dor pélvica crônica podem ter endometriose e até 70% das adolescentes com dor crônica que não respondem à terapia medicamentosa podem compartilhar desse diagnóstico (7).

Uma revisão sistemática marcante sobre a epidemiologia da endometriose em adolescentes foi publicada por Janssen et al., na qual avaliaram-se 15 artigos da literatura, publicados entre janeiro de 1980 e dezembro de 2011, os quais reportaram a prevalência de endometriose confirmada por laparoscopia em 880 meninas jovens com dor pélvica crônica (DPC) ou dismenorreia. Segundo essa análise, a prevalência geral de endometriose confirmada visualmente foi de 62% em todas as adolescentes submetidas à investigação laparoscópica devido a dor. Além disso, a prevalência foi de 75% (237/314) em meninas com DPC resistente ao tratamento, 70% (102/146) em meninas com dismenorreia e 49% (204/420) em meninas com DPC que não era necessariamente resistente ao tratamento (8).

Segundo outro estudo recente alemão, a endometriose é menos provável de ser diagnosticada em meninas com idade inferior a 20 anos, em comparação com mulheres mais velhas, devido também a motivos médicos e/ou das pacientes e suas famílias, por existir um limiar mais alto em concordar e realizar uma laparoscopia na faixa etária mais jovem (9).

### **Fatores de risco**

Os fatores de risco mais conhecidos para o possível desenvolvimento de endometriose incluem menarca precoce, história familiar positiva e anomalias Mullerianas do tipo obstrutivas.

A menarca precoce foi analisada em um estudo australiano de caso-controle de 268 mulheres com diagnóstico de endometriose moderada e grave. Nele, foi descoberto que as mulheres que tiveram sua menarca aos 14 anos ou mais tarde eram menos propensas a desenvolver EM (10). Da mesma forma, uma revisão sistemática de Nnoaham et al., analisando 18 estudos caso-controle, descobriu que a menarca precoce aumenta discretamente o risco de endometriose (11).

A história de EM positiva na família é comum em adolescentes com endometriose, sendo comprovado por uma série de casos relatando um parente de primeiro grau com endometriose em 25-30% dos pacientes (12). Além disso, estudos com gêmeas monozigóticas demonstram altas taxas de concordância não apenas para EM confirmado histologicamente, mas também para o estágio da doença (13).

Por fim, as anomalias müllerianas do tipo obstrutivas podem aumentar o risco de endometriose nas idades mais tenras devido ao aumento da menstruação retrógrada; a resolução espontânea da endometriose pode ser alcançada se a obstrução do fluxo menstrual for tratada cirurgicamente (14). A exposição a qualquer distúrbio estrogênio-dependente durante a infância ou adolescência também pode gerar grande impacto na doença (15).

Outros achados ainda controversos estão ganhando espaço na discussão dos possíveis fatores de risco para a doença. É o caso das associações lineares positivas entre o risco de EM e o nível de exposição interna ao tabagismo passivo durante a infância e a prática de caminhada aos 8-15 anos de idade (16). Soma-se a essa discussão associações encontradas quanto à exposição a produtos químicos desreguladores endócrinos ambientais (EDCs), como os filtros UV do tipo benzofenona (17), além de uso dietético de isoflavona de soja durante a infância (18), baixo índice de massa corporal, grande consumo de cafeína e álcool e presença de acne (19). Por outro lado, contraceptivos orais, exercícios regulares, aumento do consumo de ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa e menarca após os 14 anos podem diminuir o risco (20), bem como ser de etnia negra ou hispânica (21).

## Fisiopatologia

O desenvolvimento da endometriose é caracterizado por uma interação mútua de processos endócrinos, imunológicos, pró-inflamatórios e pró-angiogênicos. Apesar de a fisiopatologia exata da endometriose ainda não ser bem estabelecida, há diferentes hipóteses que ajudam a explicar a origem de tal patologia, sendo elas: menstruação retrógrada, metaplasia celômica e metástases linfática e vascular.

A teoria da menstruação retrógrada sugere que ocorre refluxo dos detritos menstruais com células endometriais viáveis, as quais são transportadas pelas tubas uterinas até estruturas

pélvicas, onde ocorre sua implantação. Tal hipótese é fortalecida devido a evidências de que defeitos congênitos na fusão dos dutos de Müller aumentam tanto o fluxo retrógrado quanto a endometriose na população adolescente, havendo melhora clínica da endometriose com a correção cirúrgica da malformação (22). Somado a isso, estudos demonstrando a associação entre um ciclo menstrual curto e fluxo menstrual obstruído com a endometriose (23) também fortalecem tal hipótese. A presença – rara – de endometriose em meninas antes da menarca pode ser explicada por hemorragia uterina neonatal, com a presença de células-tronco endometriais, que se fixam na pelve (24).

Outra teoria importante para explicar o desenvolvimento da endometriose é a metaplasia celômica, na qual propõe-se que na cavidade celômica peritoneal há células indiferenciadas ou com capacidade de se diferenciar em tecido endometrial (25). Esta teoria baseia-se na evidência de que todos os órgãos pélvicos são derivados de células que revestem a cavidade celômica, associado à evidência de meninas pré-menarca com endometriose (26).

Por fim, há a teoria de metástase linfática e vascular, sugerindo o transporte de células endometriais para fora da pelve através de vasos sanguíneos e linfáticos. Tal hipótese é fortalecida pela evidência de tecido endometrial com localização extra-pélvica. Em mulheres com endometriose, há aumento dos vasos linfáticos, possibilitando a entrada de tecido endometrial na circulação. Nestes linfonodos, as respostas imunológicas estão comprometidas, possibilitando a sobrevivência de células endometriais e estabelecimento de lesão (27).

Embora tais teorias auxiliem na compreensão da origem da endometriose, estas são insuficientes para explicar plenamente a fisiopatologia da doença. Evidências de que refluxo menstrual é altamente prevalente em mulheres sem endometriose (28) demonstram que a presença de células endometriais viáveis em estruturas pélvicas não representa o único mecanismo para o desenvolvimento de endometriose, sendo necessários outros fatores que justifiquem a capacidade das células endometriais de aderir-se a superfícies peritoneais, proliferar e desenvolver-se em lesões endometriais. As células estromais endometriais de mulheres com endometriose apresentam capacidades diferenciadas de adesão como resultado de um perfil alterado de integrinas (29), associado à resposta imune e inflamatória local disfuncional (30) e alteração hormonal.



## Sintomatologia

Dor pélvica e dismenorreia são as manifestações clínicas mais prevalentes em adolescentes com endometriose (32). A forma mais comum de apresentação de dor nesta faixa etária é dor tanto cíclica quanto acíclica. Enquanto a dor cíclica, também chamada de dismenorreia, apresenta correspondência com o ciclo menstrual, a dor acíclica não possui qualquer relação com o ciclo menstrual. Laufer *et al.* (33) descreveu 32 mulheres com menos de 22 anos com diagnóstico de endometriose confirmado por laparoscopia. Destas, a maioria, 65,5%, apresentou tanto dor cíclica quanto acíclica, 28,1% referiram apenas dor acíclica, enquanto apenas 9,4% relataram somente dor cíclica. Portanto, em adolescentes, a dor acíclica é mais prevalente que a dor cíclica típica presente em mulheres adultas. Além disso, em uma coorte longitudinal de 295 adolescentes, cerca de metade relatou que a dor iniciou desde a primeira menstruação, e 12% perceberam o início da dor dois anos ou mais antes da menarca (34).

Além de manifestações de dor, a endometriose também está frequentemente associada à náusea em adolescentes. Divasta *et al.* (24) identificou a presença de náusea em 70% das adolescentes e em 51% das mulheres adultas, acompanhada de vômito em uma a cada cinco pacientes, sem distinção entre faixas etárias. Outras manifestações bastante prevalentes incluem disquesia, dor ao exercício, cólica intestinal, dor na bexiga e constipação. Adolescentes com vida sexual ativa também podem apresentar dispareunia (32). Um sinal clínico também importante da endometriose é a infertilidade, porém esta é bem menos significativa nesta faixa etária em relação a mulheres adultas. Adolescentes geralmente não apresentam infertilidade associada à endometriose (12).

## IMPACTOS A LONGO PRAZO

### *Fertilidade*

A chance de poder ou não engravidar é algo que faz parte do estigma da endometriose, uma vez que mulheres com a doença têm o dobro de risco para infertilidade incidente, em comparação com mulheres saudáveis. Assim, a experiência da infertilidade afeta negativamente a saúde psicológica, relacionamentos conjugais, interações sociais (ao evitar, por exemplo, a companhia de parentes e amigos com filhos) e situação financeira da mulher

(devido aos elevados custos dos tratamentos de fertilidade). Além disso, o aumento do risco de infertilidade pode afetar, até mesmo, decisões em relação ao tratamento da doença, haja vista que medidas terapêuticas, como a histerectomia, podem promover o alívio de uma dor debilitante, mas, por outro lado, excluir a possibilidade de uma futura gravidez, deixando as mulheres com uma decisão extremamente difícil a tomar (35).

No que diz respeito à preservação da fertilidade em mulheres mais jovens com endometriose, existem poucos dados sobre o tema, mas é algo que necessita de atenção especial, uma vez que adolescentes possuem uma reserva de oócitos ou de fragmentos ovarianos de maior qualidade do que mulheres mais velhas (36). Assim, os médicos podem discutir a preservação de fertilidade em pacientes selecionadas, como aquelas com maior risco de dano ovariano (como endometriomas ovarianos bilaterais e endometrioma operado unilateralmente com recorrência contralateral) (36,37). Vale destacar que o aconselhamento deve ser individual, levando em conta as taxas de sucesso e riscos de preservação da fertilidade. Contudo, se forem consideradas adequadas, estratégias como a criopreservação de oócitos podem ser extremamente benéficas, gerando mais tranquilidade, esperança, segurança e menos danos à saúde mental de adolescentes com endometriose, que têm o desejo de engravidar no futuro.

### ***Relacionamento com os pares***

A dispareunia (dor pélvica associada à relação sexual) é uma manifestação de dor muito frequente entre adolescentes com endometriose. O estudo de Schneider *et al.* visou quantificar a prevalência da dispareunia e seu impacto na qualidade de vida de mulheres jovens (18-25 anos), diagnosticadas com endometriose, em relação a aspectos físicos, mentais e emocionais. As jovens participaram do "*Women's Health Study: From Adolescence to Adulthood*", um estudo de coorte longitudinal, composto por um grupo de meninas com endometriose e outro grupo controle sem a doença, no qual foi preenchido um questionário clínico padronizado (SF-36) destinado a "medir" as qualidades de vida, em que pontuações mais baixas significam piores resultados. Entre as conclusões, observou-se que as adolescentes com endometriose e dispareunia pontuaram menos nos domínios emocional e de vitalidade em relação aos controles, além de também terem prejuízo

no domínio relacionado à presença de depressão/transtornos de humor que requerem medicação ou terapia.

Em vista disso, vale destacar que jovens com endometriose já têm grande prejuízo na qualidade de vida devido aos outros sintomas que presenciaram, portanto a dor relacionada ao ato sexual aumenta ainda mais o impacto da doença em suas vidas. Durante a adolescência, esse tipo de dor pode ser ainda mais crítico, pois é o período de início da atividade sexual da maioria das meninas, as quais acabam evitando ter contato íntimo com seu parceiro por medo da dor pélvica associada ao momento, o que culmina em vergonha e culpa em ambos os parceiros. Assim, tendo em vista que, para uma adolescente, os relacionamentos e a capacidade de se envolver com os pares são centrais para a formação de identidade da futura adulta, podem surgir sentimentos de isolamento, queda da autoestima e insatisfação com a imagem corporal nessas jovens, tornando a dispareunia um aspecto que deve ser muito valorizado e discutido entre esse grupo (38).

### ***Qualidade de vida com um todo***

Não é apenas no relacionamento com os parceiros que a endometriose afeta a qualidade de vida das adolescentes, mas também em diversos outros espectros. Novamente utilizando o "*Women's Health Study: From Adolescence to Adulthood*", Gallagher et al. analisou as respostas do questionário "SF-36" de mulheres de 10 a 24 anos, com um grupo de casos com endometriose e um grupo controle sem o diagnóstico, a fim de medir os seguintes conceitos em saúde: funcionamento físico, dor corporal, saúde geral, vitalidade, saúde emocional e mental. Os resultados mostraram que os casos obtiveram escores mais baixos em todos os conceitos de saúde avaliados, em relação aos controles. Entre as diferenças, pode-se destacar que: o uso de medicamentos para alívio de dor, como ibuprofeno, foi relatado por muitos mais casos do que controles (27,2% vs 7,7%), assim como transtornos de ansiedade (25,6% no casos vs 9,7% nos controles) e transtornos de humor/depressão (16,4% nos casos vs 9,7% nos controles). Além disso, mais casos com endometriose relataram que evitam praticar exercício físico durante o período menstrual devido à dor ou fluxo intenso (47,5% vs 20,4%). A partir disso, é evidente que as adolescentes com endometriose enfrentam inúmeros obstáculos, sofrendo em aspectos tanto

físicos quanto mentais. O período menstrual, que é um sinal de saúde para a maioria das mulheres, pode ser encarado como um grande “terror” entre as adolescentes com endometriose, pois a dor intensa, aliada ao grande fluxo sanguíneo do período, gera diversos prejuízos escolares, como absenteísmo e incapacidade de participar de aulas de educação física e de atividades esportivas extracurriculares (38,39). Hallstam *et al.* analisou entrevistas qualitativas de mulheres com endometriose, nas quais a doença foi citada pelas participantes como uma razão para perda de oportunidades relacionadas à educação e à carreira (40). Nesse sentido, pode-se concluir que, enquanto mulheres adultas com endometriose têm prejuízos na produtividade do trabalho, gastos e fertilidade, as adolescente enfrentam mais obstáculos para comparecer à escola, participar de atividades sociais e praticar exercícios, aspectos que, nessa fase da vida, são extremamente importantes e podem culminar em diversas consequências na vida adulta. Assim, torna-se, mais uma vez, evidente a importância da identificação precoce da endometriose, a fim de retardar ou impedir sua progressão, restabelecendo uma qualidade de vida digna para as jovens com a doença (39).

## Diagnóstico

O diagnóstico de endometriose é complexo e muito comumente costuma ter um atraso significativo, o que pode decorrer tanto da falta de entendimento adequado da fisiopatologia da doença, da falta de um biomarcador clinicamente relevante, quanto da falta de conscientização dos profissionais de saúde e das próprias adolescentes quanto à importância de seus sintomas. Estudos demonstraram que o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da endometriose, em adolescentes, chega a ser superior a 12 anos, o que pode decorrer do fato dessa população esperar cerca de três vezes mais tempo do que a população adulta para falar sobre seus sintomas e, quando falam, não serem ouvidas ou serem comunicadas de que nada está errado (41,42).

Visando contornar estas dificuldades, o diagnóstico da endometriose em adolescentes deve passar por passos minuciosos e criteriosos, começando pela coleta de um histórico pessoal cuidadoso, questionando sobre os fatores de risco conhecidos como história familiar positiva (43), malformações genitais obstrutivas, menarca precoce ou ciclo menstrual curto, passando

também pelo absenteísmo escolar e pelo uso de anti-contracepção oral para o tratamento de dismenorria. O conhecimento desses fatores tem se mostrado facilitador do diagnóstico, portanto são imprescindíveis de serem coletados durante consultas iniciais (44–46). Outro fator importante a ser levado em consideração é a associação da endometriose com outras doenças autoimunes, em que há uma taxa maior do que o esperado de diagnósticos em mulheres com endometriose em comparação com a população geral (47,48). Quanto à sintomatologia, pode haver uma apresentação clínica muito mais variada, o que foi discutido em mais detalhes na seção de sintomatologia dessa revisão.

O próximo passo é o exame físico, especialmente importante para determinar a etiologia da dor e descartar um tumor ovariano ou anomalia do trato reprodutivo (49); entretanto, o GDG (*Guideline Development Group*) formulou um ponto de boas práticas levando em consideração as características dos adolescentes, e, por isso, antes de realizar o exame vaginal e/ou exame retal, a aceitabilidade deve ser discutida com o adolescente e seu responsável, levando em consideração a idade e a cultura do paciente, principalmente devido ao fato da acurácia diagnóstica ser baixa e não existirem evidências para essa população específica. Ainda assim, perante a suspeita de endometriose, se faz necessário seguir com a avaliação lançando mão de métodos de imagem, os quais também não são validados especificamente para as adolescentes. Em adultos, a ultrassonografia transvaginal demonstrou boa especificidade e sensibilidade na detecção de cistos ovarianos (50); todavia, em mulheres jovens, especialmente naquelas com hímen intacto, uma abordagem mais cuidadosa é recomendada, podendo ser considerados outros métodos como ressonância magnética, ultrassonografia transabdominal, transperineal ou transretal.

No aspecto laboratorial, costuma-se solicitar hemograma completo, porém os marcadores hematológicos e séricos (níveis de hemoglobina, plaquetas, razão plaqueta-linfócito, plaquetócrito e CA-125) não demonstraram capacidade adequada em diferenciar os endometriomas ovarianos de outros cistos benignos em adolescentes, nem mesmo em mulheres mais velhas (51). Além disso, análises sugerem que os valores de CA-125 não se correlacionam com os tipos de dor, com sua gravidade ou frequência entre adolescentes e mulheres adultas jovens, sendo, atualmente, fortemente contraindicada a avaliação desse parâmetro durante a investigação diagnóstica e o manejo clínico (52).

Quando falamos de cirurgia laparoscópica, apesar de ter sido difundida como o método mais aceito para o diagnóstico (53), é cara, invasiva e associada a algum grau de morbidade (54). Em adolescentes, a incerteza quanto ao seu uso é ainda maior, haja vista que a endometriose pode se apresentar de forma diferente da que em adultos, podendo haver predominância de lesões atípicas vermelhas ou claras, apresentando um desafio único ao diagnóstico (1). Portanto, essa abordagem pode ser considerada em adolescentes com suspeita de endometriose onde a imagem é negativa e o tratamento empírico com AINES e/ou contraceptivos hormonais, o qual ainda será abordado nesta revisão, não resultou em melhoria do quadro. Caso seja optado pela realização de uma laparoscopia, deve-se considerar a realização de biópsia para confirmar histologicamente o diagnóstico, pois sua taxa de confirmação histológica perante suspeita diagnóstica é alta (93%) e o procedimento é bastante viável (8). Porém, é importante ressaltar que, assim como na população adulta, uma histologia negativa não descarta em totalidade a doença.

## Tratamento

Há diferentes abordagens terapêuticas para a endometriose, que incluem tratamento clínico, tratamento cirúrgico, tratamento clínico-cirúrgico e tratamento não-farmacológico (15). No entanto, a grande maioria dos estudos realizados são conduzidos em mulheres adultas, tornando escassas as evidências de tratamento para a população adolescente. Os objetivos principais da terapia em adolescentes envolvem tanto a resolução dos sintomas quanto a prevenção da progressão da doença (1).

O tratamento de primeira linha deve ser seguro, bem tolerado e efetivo. Conforme já comentado na sessão de diagnóstico deste artigo, o tratamento clínico deve ser considerado antes de uma intervenção cirúrgica. É apropriado, dessa forma, que meninas jovens com dismenorréia não sugestiva de uma causa ginecológica aguda recebam um tratamento empírico com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) por pelo menos 3 meses (49). Essa primeira linha de tratamento é empírica, uma vez que as evidências disponíveis para apoiar o uso desses fármacos em mulheres adultas com endometriose são de baixa qualidade, e, além disso, os estudos não incluem a população adolescente (53). Caso o tratamento com AINES não obtenha uma melhora na

dismenorreia, deve-se considerar o tratamento hormonal, o qual também é considerado um tratamento de primeira linha, além de ter benefícios contraceptivos. A terapia hormonal com progestágenos ou anticoncepcional oral combinado (estrogênio e progesterona) pode ser administrada em conjunto com o tratamento com AINEs, ou os AINEs podem ser utilizados conforme o necessário. Além dos anticoncepcionais orais combinados, outros métodos hormonais são eficazes e benéficos para o tratamento da dismenorreia em adolescentes, incluindo o adesivo anticoncepcional, o anel vaginal, o implante de progesterona, a injeção intramuscular ou subcutânea de medroxiprogesterona e o dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU- LNG) (55,56). Não há estudos que comprovem a superioridade de uma formulação à outra no tratamento hormonal da dismenorreia (15). Essa escolha de tratamento empírico é capaz de reduzir os sintomas e pode evitar investigações desnecessárias, como laparoscopia, em alguns casos. É importante ressaltar, contudo, que tanto a dismenorreia primária quanto a dismenorreia associada à endometriose podem responder ao tratamento com AINEs e terapia hormonal, o que faz com que a melhora dos sintomas não exclua nem confirme o diagnóstico de endometriose (14). Além disso, em mulheres adultas os agonistas do GnRH também constituem uma opção de tratamento empírico para a endometriose. Porém, o seu uso em adolescentes com 18 anos ou menos não é recomendado, uma vez que, a longo-prazo, esse fármaco pode interferir na formação óssea e na densidade mineral óssea, havendo poucos estudos sobre o impacto desse potencial efeito adverso em adolescentes (57).

Se os sintomas persistirem após três a seis meses de tratamento com AINEs e terapia hormonal, deve-se conversar com a paciente e sua família para entender o quanto os sintomas interferem em sua vida cotidiana. Caso as manifestações clínicas da doença apresentem uma repercussão significativa na vida da paciente, é recomendada a realização de uma cirurgia laparoscópica para um diagnóstico definitivo, o qual deve ser estabelecido antes da tomada de decisão por qualquer outro tratamento (49). Se forem encontradas lesões de endometriose durante o procedimento laparoscópico, é recomendada a remoção de todas as lesões, o que deve ser realizado por um cirurgião com experiência no tratamento de adolescentes (6). Apesar de o tratamento cirúrgico ser uma opção terapêutica para a endometriose, há poucos estudos sobre essa forma de tratamento em adolescentes, e os existentes possuem amostras

populacionais pequenas e fornecem evidências de baixa qualidade (58–60). Os seus resultados, portanto, devem ser analisados com cautela. Esses estudos mostraram que o procedimento laparoscópico parece ser capaz de reduzir temporariamente a dor pélvica relacionada à endometriose e melhorar a qualidade de vida, mas não de aliviar permanentemente a dor e erradicar a doença, haja vista que as taxas de recorrência dos sintomas após o procedimento são consideráveis. Assim, antes da decisão de realizar um tratamento cirúrgico, é importante sempre considerar os potenciais benefícios de alívio nos sintomas e de melhora de qualidade de vida, com os riscos, que envolvem a recorrência dos sintomas e os próprias complicações envolvidas com um procedimento cirúrgico.

Considerando a possibilidade de recorrência dos sintomas após a excisão cirúrgica das lesões, dois estudos avaliaram a progressão da doença após o procedimento e demonstraram que, apesar de a doença poder persistir após a retirada das lesões, ela tende a não progredir caso a cirurgia seja acompanhada e seguida de um tratamento clínico (61,62). O tratamento clínico pós-cirúrgico pode incluir a continuação da terapia hormonal com anticoncepcional oral ou com progestágenos já previamente utilizados, ou agonistas do GnRH. Conforme citado anteriormente neste artigo, o uso empírico de agonistas do GnRH em adolescentes não é recomendado devido aos seus potenciais efeitos adversos na formação óssea e na densidade mineral óssea. Como as adolescentes estão na idade crítica de formação e pico de massa óssea, esse tratamento é geralmente reservado para meninas jovens com endometriose confirmada por laparoscopia em que a terapia com contraceptivos hormonais ou com progestágenos falhou. Nesses casos, a prescrição de agonistas do GnRH pode ser considerada e discutida com a adolescente e sua família, considerando os possíveis efeitos adversos. Não há uma recomendação clara a respeito da idade, mas o uso de agonistas do GnRH para adolescentes é mais aceitável após a conclusão da formação óssea, o que ocorre geralmente após os 17 anos (14). Devido aos potenciais danos à massa óssea, o tempo de uso desses fármacos deve ser curto, sendo recomendado não ultrapassar um ano, desde que haja uma terapia de “add-back” concomitante (6). A terapia de “add-back” pode auxiliar na amenização dos efeitos dos agonistas de GnRH sobre a massa óssea mas sem interferir na sua eficácia. Essa terapia consiste na hipótese da existência de um limiar estrogênico, em que uma



quantidade adequada de hormônios sexuais é capaz de prevenir a desmineralização óssea, mas não de estimular o crescimento de tecido endometriótico. Assim, a terapia de "add-back" consiste no tratamento hormonal (estrógenos, progestágenos ou ambos) em associação aos agonistas do GnRH (63,64).

No entanto, é importante ressaltar que, apesar de haver estudos que comprovem uma melhora na recorrência dos sintomas e na progressão da endometriose, não há estudos acerca da história natural da doença em adolescentes sem o tratamento clínico-cirúrgico. Por essa razão e pelo fato de não haver muitos estudos acerca da população adolescente, as evidências existentes são insuficientes para que sejam feitas fortes recomendações para o manejo da endometriose em adolescentes.

## Conclusão

A partir de tudo o que foi exposto nesta revisão, pode-se concluir que endometriose é uma doença extremamente variável e complexa, gerando inflamação crônica, cicatrização e adesão tecidual em locais fora da cavidade uterina. Sua exata prevalência entre adolescentes é difícil de ser estimada, uma vez que o diagnóstico em meninas com idade inferior a 20 anos não costuma ocorrer, devido à necessidade de concordância com uma laparoscopia, porém estudos indicam que até um terço das adolescentes com dor pélvica crônica podem ter endometriose. Entre os fatores de risco mais conhecidos, encontram-se a menarca precoce, história familiar positiva e anomalias müllerianas do tipo obstrutivas. O desenvolvimento de endometriose não tem sua fisiopatologia bem estabelecida, porém trata-se de uma interação mútua entre processos endócrinos, imunológicos, pró-inflamatórios e pró-angiogênicos. Entre as possíveis teorias encontram-se: a teoria da menstruação retrógrada, a metaplasia celômica e a teoria da metástase linfática e vascular, porém elas não explicam totalmente a origem da endometriose. Acerca das manifestações clínicas mais relevantes, pode-se destacar a dor pélvica (que pode ser cíclica ou acíclica) e dismenorreia (que é cíclica), além de náuseas, vômitos, disquesia, dor ao exercício, cólica intestinal, dor na bexiga, constipação e, nas adolescentes que já possuem vida sexual ativa, dispareunia.

Conclui-se também que o diagnóstico de endometriose em adolescentes é complexo e costuma ter um atraso significativo,

podendo levar mais de 12 anos desde o início dos sintomas. Contudo, vale lembrar que o diagnóstico correto deve passar pelos seguintes passos: coleta de um histórico pessoal cuidadoso, exame físico (discutindo muito bem a aceitabilidade de um exame vaginal/retal) e laparoscopia (somente em casos suspeitos com imagem negativa e falha no tratamento empírico). Acerca dos impactos a longo prazo que a endometriose pode gerar na vida das adolescentes, destaca-se a possibilidade de infertilidade no futuro e a discussão da adoção de estratégias de preservação de fertilidade entre as jovens que pretendem engravidar nos próximos anos, principalmente aquelas com maior dano ovariano. Além disso, ficou claro que a endometriose afeta a qualidade de vida das adolescentes como um todo, tanto em aspectos físicos quanto mentais, uma vez que essas jovens convivem com dores constantes e têm mais transtornos de ansiedade/depressão, prejuízos escolares e dificuldade de estabelecer um relacionamento com os pares.

Em relação às abordagens terapêuticas para endometriose em adolescentes, tornou-se evidente que as estratégias que podem ser utilizadas são o tratamento empírico com AINEs somado a tratamento hormonal por, pelo menos, 3 meses e realização de cirurgia laparoscópica para um diagnóstico definitivo se os sintomas persistirem após 3 a 6 meses, com tratamento pós-cirúrgico baseado em terapia hormonal ou agonistas do GnRH.

Assim, termina-se por destacar, mais uma vez, que a endometriose é uma doença extremamente relevante entre a população adolescente, gerando enorme impacto em suas vidas, tanto em âmbito presente quanto futuro. Esta revisão, portanto, visou salientar a importância da realização de um diagnóstico precoce e de tratamentos adequados, a fim de promover maior qualidade de vida e saúde mental para as jovens que enfrentam a doença.

## Referências

1. Dowlut-McElroy T, Strickland JL. Endometriosis in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017;29(5):306–9.
2. Wolman I. Berek and Novak's Gynecology 15th Edition. *J Obstet Gynaecol India*, 2014;64(2):150–1.
3. Greene AD, Lang SA, Kendzierski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction*, 2016;152(3):R63–78.

4. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002;83(1-5):149–55.
5. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Human Reproduction Update*, 2013; 625–39. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt027>
6. Group TM of TEGC, The members of the Endometriosis Guideline Core Group, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, et al. ESHRE guideline: endometriosis [Internet]. *Human Reproduction Open*. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
7. Attaran M, Falcone T. Adolescent Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015;22(5):705–6.
8. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2013;19(5):570–82.
9. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, et al. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*;286(3):667–70.
10. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2010;202(6):534.e1–6.
11. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril*, 2012;98(3):702–12.e6.
12. Audebert A, Lecointre L, Afors K, Koch A, Wattiez A, Akladios C. Adolescent Endometriosis: Report of a Series of 55 Cases With a Focus on Clinical Presentation and Long-Term Issues. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015;22(5):834–40.
13. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1980;137(3):327–31.
14. Sarıdoğan E. Adolescent endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017;209:46–9.
15. de Sanctis V, Matalliotakis M, Soliman AT, Elsefdy H, Di Maio S, Fiscina B. A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018;51:138–50.
16. Kvaskoff M, Bijon A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C. Childhood and adolescent exposures and the risk of endometriosis. *Epidemiology*, 2013;24(2):261–9.

17. Kunisue T, Chen Z, Buck Louis GM, Sundaram R, Hediger ML, Sun L, et al. Urinary concentrations of benzophenone-type UV filters in U.S. women and their association with endometriosis. *Environ Sci Technol*, 2012;46(8):4624–32.
18. Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. Early-life factors and endometriosis risk. *Fertil Steril*, 2015;104(4):964–71.e5.
19. Xie J, Kvaskoff M, Li Y, Zhang M, Qureshi AA, Missmer SA, et al. Severe teenage acne and risk of endometriosis. *Hum Reprod*, 2014;29(11):2592–9.
20. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*, 2007;334(7587):249–53.
21. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*, 2004;160(8):784–96.
22. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol*, 1986;154(1):39–43.
23. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018;51:1–15.
24. Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med*, 2015;33(5):333–40.
25. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;165(1):214–8.
26. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril*, 2005;83(3):758–60.
27. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod*, 2015;92(3):64.
28. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*, 1984;64(2):151–4.
29. Klemmt PAB, Carver JG, Koninckx P, McVeigh EJ, Mardon HJ. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. *Hum Reprod*, 2007;22(12):3139–47.
30. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*, 2018;24(9):748–62.
31. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*, 2005;308(5728):1587–9.

32. Yeung P Jr, Sinervo K, Winer W, Albee RB Jr. Complete laparoscopic excision of endometriosis in teenagers: is postoperative hormonal suppression necessary? *Fertil Steril*, 2011;95(6):1909–12, 1912.e1.
33. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2003;16(3):S3–11.
34. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*, 2018;218(3):324.e1–324.e11.
35. Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, Chapron C, Soliman AM, Chiuvè S, et al. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. *Int J Gen Med*, 2021;14:9–25.
36. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, et al. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod*, 2015;30(6):1280–6.
37. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirou D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*, 2016;33(3):317–23.
38. Schneider MP, Vitonis AF, Fadayomi AB, Charlton BM, Missmer SA, DiVasta AD. Quality of Life in Adolescent and Young Adult Women With Dyspareunia and Endometriosis. *J Adolesc Health*, 2020;67(4):557–61.
39. Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, Missmer SA. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health*, 2018;63(6):766–72.
40. Hållstam A, Stålnacke BM, Svensén C, Löfgren M. Living with painful endometriosis - A struggle for coherence. A qualitative study. *Sex Reprod Healthc*, 2018;17:97–102.
41. Geysenbergh B, Dancet EAF, D'Hooghe T. Detecting Endometriosis in Adolescents: Why Not Start from Self-Report Screening Questionnaires for Adult Women? *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(4):322–8.
42. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril*, 2009;91(1):32–9.
43. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1993;72(7):560–4.
44. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet M-C, Santulli P, Bijaoui G, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*, 2011;26(8):2028–35.
45. Shah DK, Missmer SA. Scientific investigation of endometriosis among adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011;24(5 Suppl):S18–9.

46. Yang Y, Wang Y, Yang J, Wang S, Lang J. Adolescent endometriosis in China: a retrospective analysis of 63 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2012;25(5):295–9.
47. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod*, 2002;17(10):2715–24.
48. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod*, 2011;26(6):1555–9.
49. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*, 2018;132(6):e249–58.
50. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;2:CD009591.
51. Seckin B, Ates MC, Kirbas A, Yesilyurt H. Usefulness of hematological parameters for differential diagnosis of endometriomas in adolescents/young adults and older women. *Int J Adolesc Med Health*, 2018;33(2). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/ijamh-2018-0078>.
52. Sasamoto N, DePari M, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA, Shafrir AL, et al. Evaluation of CA125 in relation to pain symptoms among adolescents and young adult women with and without surgically-confirmed endometriosis. *PLoS One*, 2020;15(8):e0238043.
53. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 2005;20(10):2698–704.
54. Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod*, 1998;13(4):867–72.
55. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*, 2010;115(1):206–18.
56. Yoost J, LaJoie AS, Hertweck P, Loveless M. Use of the levonorgestrel intrauterine system in adolescents with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013;26(2):120–4.
57. UpToDate [Internet]. [citado 2 de março de 2022]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-in-adolescents-diagnosis-and-treatment?search=endometriosis%20adolescents&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H12](https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-in-adolescents-diagnosis-and-treatment?search=endometriosis%20adolescents&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12)
58. Lee SY, Kim M-L, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017;30(2):228–33.

59. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, Ronzoni S, Viganò P, Candiani M. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011;24(6):376–9.
60. Roman JD. Adolescent endometriosis in the Waikato region of New Zealand--a comparative cohort study with a mean follow-up time of 2.6 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2010;50(2):179–83.
61. Seo J-W, Lee D-Y, Yoon B-K, Choi D. The Efficacy of Postoperative Cyclic Oral Contraceptives after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy to Prevent Endometrioma Recurrence in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017;30(2):223–7.
62. Doyle JO, Missmer SA, Laufer MR. The effect of combined surgical-medical intervention on the progression of endometriosis in an adolescent and young adult population. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2009;22(4):257–63.
63. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol*, 2002;99(5 Pt 1):709–19.
64. Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2014;290(3):513–23.

# **Impacto dos fatores comportamentais na incidência de câncer de mama: uma revisão narrativa**

*Denilson Doncatto Filho  
George Octávio da Costa Salecker  
Leonardo Vacaro de Fraga  
Pedro Angst Maciel  
Thales Smiljanic Carrijo  
Ariadne Garcia Leite  
Andréa Pires Souto Damim*

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de mama é a neoplasia de maior incidência mundial em mulheres, com 2,3 milhões de novos casos no ano de 2020. No Brasil, mais especificamente, estima-se que em 2021 ocorreram 66.280 novos casos da doença. Nesse contexto epidemiológico torna-se imperioso o conhecimento de técnicas de prevenção primária ao câncer de mama, cujo objetivo é reduzir a ocorrência da doença por meio da promoção da saúde e proteção específica, compreendendo medidas relacionadas aos hábitos de vida. (Franco, 2021)

A presente revisão da literatura visa analisar como fatores modificáveis - nutrição, obesidade, consumo de álcool, tabagismo, prática de exercício físico, uso de medicações anticoncepcionais, amamentação e uso de terapia de reposição hormonal - podem ser alvos de prevenção primária.

## **Métodos**

Utilizando dados de plataformas como Pubmed, Cochrane Library e UpToDate, foram selecionados estudos com método de pesquisa em duplicata em relação aos fatores de atenção primária e desfechos positivos ou negativos para o desenvolvimento de câncer de mama, além de bases de dados que contextualizam cada uma delas. Foram incluídos estudos em inglês e português.



Os estudos incluídos são revisões sistemáticas, metanálises e estudos de coorte.

## Discussão

Para um melhor entendimento, optou-se pela divisão dos tópicos por cada um dos fatores de risco (ou de prevenção) modificáveis, respectivamente: nutrição, obesidade, consumo de álcool, tabagismo, hábitos de exercício físico, uso de medicação anticoncepcional oral, amamentação e uso de terapia de reposição hormonal. A seguir, entraremos em mais detalhes sobre como cada um desses fatores influencia na prevenção da incidência de câncer de mama.

### Nutrição

Os dados migratórios apontaram a nutrição como um dos fatores externos mais relevantes envolvidos na prevalência do câncer de mama (Fundo Mundial de Pesquisa do Câncer/Instituto Americano para Pesquisa do Câncer, 2018). O aconselhamento dietético preventivo inclui frequentemente uma redução de álcool, carne vermelha, gordura animal e aumento da ingestão de vegetais, frutas, fibras e, ultimamente, fitoestrogênios de várias fontes.

No entanto, as correlações encontradas entre as dietas dietéticas, os alimentos citados acima, os nutrientes e o aumento do risco de desenvolver câncer de mama ainda permanecem inconclusivas, necessitando de estudos com acompanhamento em diários nutricionais, por maiores períodos de tempo e com um maior número de indivíduos para encontrarem, ou não, uma correlação substancial. Não obstante, existe uma diminuição da mortalidade associada a dietas com redução do consumo de gorduras por mulheres na pós-menopausa, porém não unicamente pelos mecanismos do câncer de mama. Além disso, diversos estudos apontam determinados ácidos graxos como fatores de proteção contra o câncer de mama, assim como o maior consumo de grãos na dieta, configurando uma parte essencial da famigerada dieta mediterrânea como prevenção do câncer de mama.

Estudos epidemiológicos demonstraram que grãos integrais (e seus produtos) estão associados à redução do risco de câncer de mama. Os grãos integrais são ricos em fitoquímicos bioativos únicos, que provaram ser eficazes no direcionamento das vias de

sinalização do câncer de mama. (Xie *et al.*, 2019). Um possível mecanismo de prevenção relacionado a fibra dietética em grãos integrais pode ser a diminuição das concentrações circulantes de estrogênio, suprimindo a atividade da  $\beta$ -glucuronidase bacteriana, aumentando o tempo transitório e as atividades peristálticas no intestino, o que inibe a reabsorção de estrogênios no cólon e aumenta a excreção de estrogênios nas fezes (Dong *et al.*, 2011). Fitoestrogênios e fibra dietética juntos diminuiriam as concentrações internas de estrogênio, inibiriam o desenvolvimento de tumores e enfraqueceriam a expressão de marcadores de risco de câncer em estágio inicial. No entanto, a correlação encontrada em tais estudos, assim como na maioria dos estudos que relacionam a nutrição como um fator de risco para o câncer de mama, é demasiadamente fraca, devido ao grande número de variáveis entre os grupos populacionais estudados, como ingestão de álcool, exercício físico, hábitos alimentares de nutrientes não contemplados no estudo e fatores genéticos populacionais.

Ademais, relacionado aos lipídios, têm sido postulado que a elevada ingestão de gordura e de ácidos graxos específicos, incluindo ácidos graxos saturados, ácido linoléico e ácidos graxos insaturados trans, aumenta o risco de câncer de mama. Porém, um estudo realizado em 1999 não encontrou evidências de que a redução na ingestão de gordura total ou dos ácidos graxos citados acima estivesse associada com a diminuição do risco de câncer de mama. Das 88.795 mulheres que não possuíam a doença no início do estudo, foram constatados 2.956 casos da neoplasia depois de 14 anos de acompanhamento. Comparado com mulheres que tinham entre 30,1% e 35% da energia proveniente de gordura, mulheres que consumiram 20% ou menos tiveram um risco relativo para câncer de mama de 1,15 (95% intervalo de confiança, 0,73-1,80) (Holmes *et al.* 1999).

Nos estudos que correlacionam um melhor prognóstico de câncer de mama com dietas de baixa ingestão de gordura em mulheres pós-menopausa, a melhora nas mortes estava também relacionada à diminuição de mortes por outras causas, como outros cânceres e doenças cardiovasculares (Chlebowski *et al.* 2019), assim como uma redução dos componentes da síndrome metabólica e do estradiol.

Portanto, ainda permanecem inconclusivas as relações dos nutrientes como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, assim como para sua prevenção. Um maior número de estudos, de grande porte, com análises apuradas da dieta diária e com um grande número de indivíduos por um longo período de tempo se faz necessário.

## **Obesidade**

A obesidade é outro fator de risco modificável e relevante no câncer de mama. Para isso, devemos entender que estar acima do peso irá ter impactos diferentes dependendo da fase da vida em que isso ocorre. O estrogênio tem duas fontes de produção, uma advém dos ovários e a outra do tecido adiposo. Antes da menopausa, os ovários de uma mulher produzem a maior parte do seu estrogênio, e o tecido adiposo produz uma pequena parte da quantidade total. Após a menopausa (quando os ovários param de produzir estrogênio), a maior parte do estrogênio vem do tecido adiposo. Ter mais tecido adiposo após a menopausa pode aumentar os níveis de estrogênio e aumentar as chances de contrair câncer de mama.

Cabe destacar que a relação obesidade e risco de câncer de mama é complexa e ainda não está muito clara, havendo diferentes impactos tanto no desenvolvimento quanto no tipo de câncer de mama desenvolvido. Uma meta-análise de 2008 mostrou que a cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no IMC aumenta o risco de câncer de mama na pós-menopausa em 12% (Renehan *et al.*, 2008). Já o *Nurses' Health Study* relata que o ganho de peso a partir dos 18 anos tem uma forte e significativa tendência de aumento do risco de câncer de mama na pós-menopausa, diretamente relacionado à quantidade de peso ganho. Já nos diferentes tipos de câncer de mama, a obesidade parece também afetar, pois estar acima do peso após a menopausa está mais fortemente ligado a um risco aumentado de câncer de mama com o receptor hormonal positivo; enquanto algumas pesquisas sugerem que estar acima do peso antes da menopausa pode aumentar o risco de câncer de mama triplo negativo menos comum.

Dessa forma, fica evidente que manter um índice de massa corporal adequado ao longo da vida, evitando peso excessivo, é fundamental para diminuir os riscos de desenvolver câncer de mama.

## *Consumo de álcool*

Abordar o consumo de álcool na prevenção primária ao câncer de mama é primordial, haja vista que, consoante dados da OMS, até 14% dessas neoplasias poderiam ser evitadas com a redução ou cessação da ingestão de bebidas etílicas. Um acréscimo de 1-g-por-dia no consumo de álcool aumenta entre 7-10% o risco de câncer de mama (Colditz, 2014), padrão observado independente da bebida consumida (cerveja, licor, vinho) (Chen, 2011). A classificação segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer considera o álcool como um carcinógeno do grupo 1 - ou seja, uma substância cujo potencial carcinogênico já está demonstrado por estudos epidemiológicos, assim como o tabagismo. Tal efeito aparenta ser mais intenso nas mamas quando comparado a outros órgãos (Liu, 2015).

A gênese da relação entre o consumo de etanol e neoplasias da mama ainda não está definida. Entretanto, estudos demonstraram que a exposição ao etanol durante a puberdade estimula mudanças morfológicas nas glândulas mamárias de camundongos, incluindo aumento na ramificação ductal (alvos para transformação maligna) (Liu, 2015). Outra hipótese é a de que o consumo de álcool aumente a concentração de estrógenos, mesmo que em baixos níveis, fazendo com que a proliferação celular seja estimulada por meio dos receptores nucleares de estrogênio (ER alfa) (Shield, 2016).

As medidas de prevenção associadas ao consumo de bebidas alcoólicas devem estar relacionadas a ações individuais bem como estímulos coletivos. São indicadas mudanças no estilo de vida, atentando-se para que o consumo de álcool não exceda um drink por dia, posto que a cessação do hábito para a prevenção do desenvolvimento de neoplasias nem sempre é uma abordagem viável (Colditz, 2014), tal restrição deve ser preferencialmente associada a outras práticas de vida saudáveis. Na perspectiva coletiva, a OMS recomenda medidas como políticas tributárias que dificultem a aquisição de bebidas alcoólicas, propagandas com restrição ou proibição, horários de vendas restringidos e que bebidas alcoólicas tenham rótulos avisados sobre seus malefícios (a exemplo do que ocorre com produtos que contenham tabaco). Evidências biológicas e epidemiológicas apontam para uma forte relação entre o consumo de álcool como fator de risco para desenvolvimento de câncer de mama, por isso é importante que a prevenção e desenvolvimento de hábitos de vida equilibrados sejam estimulados.

## **Tabagismo**

O potencial carcinogênico do fumo é inegável e existem teorias plausíveis sobre uma potencial relação entre tabagismo e o desenvolvimento de câncer de mama (Jones, 2017). Essa relação, contudo, não foi devidamente esclarecida por estudos epidemiológicos, ainda que evidências mais recentes tenham estabelecido um modesto aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias da mama em tabagistas e ex-tabagistas (Jones, 2017)

Em uma metanálise realizada por Jones *et al.* percebeu-se que o risco do desenvolvimento de neoplasia mamária em pacientes que fumaram por mais de 10 anos ( $P = 0,0060$ ). Esse padrão, entretanto, não se manteve após os 10 anos, ou seja, não foi possível estabelecer uma relação de linearidade (Jones, 2017)

Quando se considera o combate ao tabagismo como potencial alvo de medidas de prevenção primária ao desenvolvimento de cânceres deve-se pensar também no tabagismo passivo, haja vista que — segundo dados do ministério da saúde— 14 milhões de brasileiros podem ser considerados fumantes passivos. No que tange ao câncer de mama, uma metanálise conduzida por Macau *et al.* em 2015 mostrou uma relação estatisticamente significativa entre o fumo passivo e o desenvolvimento de câncer de mama. Tal estudo também apontou que os riscos do fumo são maiores quando esse processo se inicia antes da menarca ( $P = 0,061$ ) (Macau, 2015).

Dada a potencial relação entre tabagismo (ativo e passivo) e o desenvolvimento de neoplasias de mama, torna-se imperioso o desenvolvimento de políticas que visem coibir a disseminação de produtos que contenham tabaco. Nesse sentido, as principais recomendações da OMS, são: o monitoramento da prevalência do tabagismo, a promoção de campanhas sobre os malefícios do tabagismo, o banimento de propagandas de cigarros (medida estabelecida no Brasil com a lei nº 9.294/1996) e o aumento dos encargos tributários em produtos que contenham tabaco.

## **Hábitos de exercício físico**

A atividade física é outro fator que pode reduzir os riscos do câncer de mama, devendo, portanto, ser estimulada para que se reduzam os índices dessa doença. Estudos observacionais sugerem fortemente que a atividade física está associada a um

menor risco de câncer de mama. Em 2016, foi realizada uma revisão de estudos epidemiológicos que apontou que o risco de câncer de mama foi menor entre as mulheres mais fisicamente ativas em comparação com as mulheres menos ativas (RR 0,88, IC 95% 0,85-0,90). Quanto mais elevado o o nível de atividade física, menor era o risco de desenvolver câncer de mama (OR 0,78, IC 95% 0,76-0,81], com achados semelhantes em mulheres na pré e pós-menopausa. Ainda não se sabe bem ao certo como a atividade física pode reduzir o risco de câncer de mama, mas acredita-se que seja pelos seus efeitos no peso corporal, redução de produção e biodisponibilidade de hormônios como estrogênio, insulina e fator de crescimento semelhante à insulina.

Dessa forma, a *American Cancer Society* recomenda que se façam de 150 a 300 minutos de atividades de intensidade moderada ou 75 a 150 minutos de atividade de intensidade vigorosa por semana (ou uma combinação dessas). Chegar ou ultrapassar o limite superior a 300 minutos é o ideal.

### ***Uso de medicação anticoncepcional oral***

O risco de câncer de mama aumenta temporariamente com o uso atual ou recente de contraceptivos orais combinados (COCs) e desaparece dentro de dois a cinco anos após o fim da utilização dos medicamentos.

Em uma meta-análise de 1996 com mais de 53.000 mulheres de 54 estudos em 25 países, o uso de COC foi associado ao aumento do risco de câncer de mama (RR 1,24, IC 95% 1,15-1,33), que diminuiu durante os anos após a descontinuação (RR 1,16 após um a quatro anos, RR 1,07 após cinco a nove anos) e desapareceu após 10 anos ou mais (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996*).

Em outro estudo, de coorte prospectivo de 2017, com 1,8 milhão de mulheres de um registro dinamarquês que foram acompanhadas por uma média de 11 anos, as usuárias atuais ou recentes de COC exibiram um risco maior de câncer de mama em comparação com mulheres que nunca usaram COCs (RR 1,19, 95% CI 1,13-1,26). Este risco foi comparável ao RR de câncer de mama entre usuárias de qualquer contracepção hormonal em comparação com não-usuárias (RR 1,20, IC 95% 1,14-1,26) e aumentou com maior duração do uso. (Mørch et al., 2017).

Embora existam alguns estudos de grande porte que não demonstram relação de COCs com câncer de mama, os estudos supracitados são de grande relevância e qualificação, levando-nos a ponderar com relativa significância o aumento do risco do câncer de mama pelo uso de COCs, mais especificamente, de estrogênio-progesterona.

## **Amamentação**

Além da função protetiva para o recém nascido, a amamentação tem o importante papel de diminuir o risco de câncer de mama. Em corroboração a este argumento, uma série de estudos epidemiológicos, reunindo aproximadamente 150 mil mulheres, mostrou que, para cada 12 meses de amamentação, o risco relativo de câncer de mama foi reduzido em cerca de 4,3%. Nesse estudo, foi evidenciado que, em média, mulheres com câncer de mama apresentam uma taxa menor de gestações efetivadas quando comparadas ao grupo controle, em uma proporção de 2,2 contra 2,6 nascimentos.

O mecanismo em que a amamentação leva à redução do risco de câncer de mama está, provavelmente, associado ao retardar da frequência dos ciclos menstruais femininos. Após a gravidez, mulheres que efetivam a amamentação (ou seja, lactação) experimentam mudanças hormonais, reduzindo a exposição de hormônios sexuais durante a vida. A exposição contínua a esses hormônios, como o estrogênio, pode provocar o crescimento celular de células malignas associadas ao câncer de mama. Logo, o retardamento dos ciclos ovarianos tem função protetiva em relação a esse tipo de neoplasia.

Por mais que os estudos citados anteriormente tenham analisado a amamentação no período de 12 meses, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, os fatores protetivos da amamentação, tanto para o recém nascido quanto para a mãe, surgem aos 6 meses após o início da mesma, crescendo exponencialmente após essa marca temporal. Além disso, um estudo australiano publicado em 2013 mostrou que mulheres que amamentam por mais de 13 meses têm uma redução no risco de desenvolver câncer ovariano de cerca de 63%, em comparação a mulheres que amamentaram por menos de 7 meses.

Fica evidente, portanto, que a amamentação é um fator crucial na redução do risco do desenvolvimento de diversos cânceres, incluindo o câncer de mama, o qual é de extrema relevância e prevalência em nosso meio. Assim, é imperativo que a amamentação seja estimulada e respeitada em nossa sociedade.

### ***Terapia de reposição hormonal***

A terapia de reposição hormonal visa amenizar sintomas comuns da menopausa, como desconforto vaginal e ondas de calor. No entanto, diversos efeitos colaterais podem surgir com o implemento externo dos hormônios usados nessa terapia (como estrogênio e progesterona), sendo o aumento do risco de câncer de mama uma consequência importante.

Nesse contexto, o tempo da terapia de reposição hormonal é um dos fatores relevantes. Hoje, sabe-se que, aparentemente, a realização da terapia por menos de 4 ou 5 anos está minimamente associada com o desenvolvimento do câncer de mama. No entanto, estudos mostram que o risco relativo dessa complicação é aumentando em 1,35 vezes em mulheres que usam hormônios por mais de 5 anos, em comparação com mulheres que nunca realizaram esse tipo de tratamento.

Vale ressaltar, ainda, que o aumento do risco de câncer de mama na terapia de reposição hormonal só é relevante em casos de útero intacto. Assim, em pacientes que realizaram histerectomia, ou seja, a remoção do útero, estudos mostraram que a reposição única de estrogênio não apresentou esse risco aumentado, sendo que, paradoxalmente, o risco associado ao câncer de mama foi reduzido nesses casos. Ainda, o uso da terapia de reposição hormonal não é recomendado em pacientes que sobreviveram a um caso anterior de câncer de mama, visto que há um risco aumentado nessa população.

Também, destaca-se que o tipo de reposição hormonal influencia de modo significativo no risco associado ao câncer de mama, sendo que, por exemplo, uma progesterona sintética, MPA, mostrou-se com um risco excessivo de câncer de mama. Por fim, os impactos desses regimes hormonais ainda não são completamente entendidos, sendo preciso mais estudos na área.



## Conclusão

Como apresentado ao longo dessa monografia, o câncer de mama é uma doença multifatorial. A sua ocorrência ou não é afetada por múltiplos fatores genéticos e ambientais. Infelizmente, a medicina moderna ainda não desenvolveu métodos para compensar os fatores genéticos, dessa forma, nossa intervenção se restringe apenas aos fatores de risco modificáveis. E também não há nenhuma grande surpresa nesse âmbito, sabemos que levar a vida com hábitos saudáveis - com uma dieta apropriada, variada, sem exageros; cuidando do peso; com reduzido consumo de álcool; sem uso de tabaco - é essencial para a manutenção da saúde a longo prazo. O câncer de mama não é exceção. Embora as correlações exatas entre os nutrientes responsáveis pela diminuição ou aumento de risco ou os mecanismos pelo qual o exercício físico diminui o risco ainda não estejam completamente esclarecidos, é indiscutível que essas recomendações continuam válidas, afinal, são medidas que afetam muito positivamente a saúde de uma maneira geral, não apenas na prevenção do câncer. São medidas que devem ser frisadas pelos profissionais de saúde a toda oportunidade possível, e que merecem a atenção do poder público - devemos sempre considerar que a prevenção primária é ordens de magnitude mais barata e eficaz que tratamentos secundários, em se tratando de políticas de saúde pública.

Outra consideração necessária é sobre o risco relacionado ao uso de anticoncepcionais orais. É extremamente preocupante a possibilidade de estarmos aumentando a incidência de câncer através de contraceptivos hormonais, dada a imensa prevalência do uso dessas soluções por mulheres jovens. É imperativo que outros métodos anticoncepcionais sejam desenvolvidos, que não representem risco, sem contar os vários efeitos colaterais também causados por essas medicações.

Ainda há a questão da amamentação. Não há dúvida sobre a miríade de vantagens oferecidas por esse hábito, tanto para o bebê, quanto, como ficou comprovado pelos estudos aqui referenciados, para a própria mãe - reduzindo a incidência não apenas de câncer de mama mas também de ovários - e ainda para a relação dos dois. Não há substituto para a amamentação, e é outra decisão que deve ser estimulada por profissionais da saúde.

Por fim, a reposição hormonal, uma prática recente que se difundiu de maneira impressionante pela clínica, como

ficou demonstrado, não se trata da panaceia que se imaginava previamente. Médicos devem atentar para o período de uso de hormônios ao qual suas pacientes são expostas. De outra maneira, seguindo as recomendações de uso, parece ser uma prática relativamente segura.

O câncer de mama é uma enfermidade que causa grande terror na população feminina. Felizmente, hoje podemos oferecer tratamentos muito mais eficientes e precisos do que tínhamos há décadas. Está se tornando cada vez mais claro, contudo, que o futuro da medicina está não no tratamento, mas na prevenção, e a oncologia é uma das áreas que mais se beneficiará dessa mudança de paradigma. Como profissionais da saúde, devemos estar atentos e procurarmos maneiras de maior eficiência para evitar que as doenças que tratamos ocorram em primeiro lugar.

## Referências

Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. (2002). Em *The Lancet* (Vol. 360, Issue 9328, p. 187–195). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09454-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09454-0). Acesso em fev. 2022.

Islami, F., Liu, Y., Jemal, A., Zhou, J., Weiderpass, E., Colditz, G., Boffetta, P., & Weiss, M. (2015). Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and meta-analysis. Em *Annals of Oncology* (Vol. 26, Issue 12, p. 2398–2407). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv379>. Acesso em fev. 2022.

Beral, V. (2002). Breast cancer and hormone replacement therapy (HRT): collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Em *Breast Cancer Research* (Vol. 4, Issue S1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1186/bcr486>. Acesso em fev. 2022.

Li, C. I. (2003). Relationship Between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer. Em *JAMA* (Vol. 289, Issue 24, p. 3254). American Medical Association (AMA). <https://doi.org/10.1001/jama.289.24.3254>. Acesso em fev. 2022.

Manson, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Anderson, G., Howard, B. V., Thomson, C. A., LaCroix, A. Z., Wactawski-Wende, J., Jackson, R. D., Limacher, M., Margolis, K. L., Wassertheil-Smoller, S., Beresford, S. A., Cauley, J. A., Eaton, C. B., Gass, M., Wallace, R. B. (2013). Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. Em *JAMA* (Vol. 310, Issue 13, p. 1353). American Medical Association (AMA). <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>. Acesso em fev. 2022.

Graham A Colditz , Kari Bohlke (2014). Priorities for the primary prevention of breast cancer. Em *ACS journal* ( vol.64, Issue 3, p.186). American Medical Association (AMA). DOI: 10.3322/caac.21225. Acesso em fev. 2022.

Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate Alcohol Consumption During Adult Life, Drinking Patterns, and Breast Cancer Risk. *JAMA*. 2011;(vol.306 issue 17 p.1884–1890). doi:10.1001/jama.2011.1590. Acesso em fev. 2022.

Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. Em *Women's Health* (Lond.) (vol. 2015, issue 11p.:65-77) doi:10.2217/whe.14.62. Acesso em fev. 2022.

Shield, K.D., Soerjomataram, I. and Rehm, J. (2016), Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. Em *Alcohol Clin Exp Res*,(vol. 40 p.1166-1181. <https://doi.org/10.1111/acer.13071>. Acesso em fev. 2022.

Jones, M.E., Schoemaker, M.J., Wright, L.B. et al. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. Em *Breast Cancer Res*(vol. 19, p.118 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0908-4>. Acesso em fev. 2022.

Tobacco use falling: WHO urges countries to invest in helping more people to quit tobacco. Disponível em: Tobacco use falling: WHO urges countries to invest in helping more people to quit tobacco. Acesso em fev. 2022.

Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. Disponível em:Alcohol, Drugs and Addictive Behaviours (who.int). Acesso em fev.2022.

Renehan, AG, Tyson, M., Egger, M., Heller, RF, & Zwahlen, M. (2008). Índice de massa corporal e incidência de câncer: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais prospectivos. In *The Lancet* (Vol. 371, Edição 9612, pp. 569-578). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60269-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60269-x)

Eliassen, AH, Colditz, GA, Rosner, B., Willett, WC, & Hankinson, SE (2006). Mudança de peso em adultos e risco de câncer de mama na pós-menopausa. Em *JAMA* (Vol. 296, Edição 2, p. 193). Associação Médica Americana (AMA). <https://doi.org/10.1001/jama.296.2.193>

Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. In *The Lancet* (Vol. 371, Issue 9612, pp. 569–578). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60269-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60269-x)

Eliassen, A. H., Colditz, G. A., Rosner, B., Willett, W. C., & Hankinson, S. E. (2006). Adult Weight Change and Risk of Postmenopausal Breast Cancer. In *JAMA* (Vol. 296, Issue 2, p. 193). American Medical Association (AMA). <https://doi.org/10.1001/jama.296.2.193>,

Pizot, C., Boniol, M., Mullie, P., Koechlin, A., Boniol, M., Boyle, P., & Autier, P. (2016). Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. In *European Journal of Cancer* (Vol. 52, pp. 138–154). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.063>

Kehm, R. D., Genkinger, J. M., MaInnis, R. J., John, E. M., Phillips, K.-A., Dite, G. S., Milne, R. L., Zeinomar, N., Liao, Y., Knight, J. A., Southey, M. C., Chung, W. K., Giles, G. G., McLachlan, S.-A., Whitaker, K. D., Friedlander, M., Weideman, P. C., Glendon, G., Nesci, S., ... Terry, M. B. (2019). Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk. In *Cancer Research* (Vol. 80, Issue 1, pp. 116–125). American Association for Cancer Research (AACR). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-1847>

McTiernan, A., Kooperberg, C., White, E., Wilcox, S., Coates, R., Adams-Campbell, L. L., Woods, N., & Ockene, J. (2003). Recreational Physical Activity and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. In *JAMA* (Vol. 290, Issue 10, p. 1331). American Medical Association (AMA). <https://doi.org/10.1001/jama.290.10.1331>

Hardefeldt, P. J., Penninkilampi, R., Edirimanne, S., & Eslick, G. D. (2018). Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. In *Clinical Breast Cancer* (Vol. 18, Issue 4, pp. e601–e612). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.10.010>

## **Vulvovaginite em pré-púberes: uma breve atualização**

*Camila Divério Pozzi*

*Joana Eschiletti*

*Jordy Guimarães*

*Julia Bellé Scholles*

*Nathália Pietroni Ferretjans*

*Ariadne Garcia Leite*

*Solange Garcia Accetta*

Vulvovaginite em meninas pré-púberes é um problema comum na prática clínica ginecológica, sendo caracterizada como uma inflamação da vulva e da vagina [1,2].

Essa condição clínica se associa com características pré-puberais que contribuem para a instalação de processos inflamatórios e infecções do trato genital inferior. Fatores como a menor distância entre a vulva-vagina e o ânus, ausência de pelos, grandes lábios com ausência de tecido adiposo, ausência de estrogênio na mucosa vaginal, pH vaginal alcalino (6,5-7,5) e o subdesenvolvimento dos pequenos lábios favorecem a exposição da vagina às bactérias do ânus e à agentes irritativos (sabonetes, banhos de espuma, banhos de imersão prolongados, tecidos sintéticos, fraldas) [2,3]. A higiene deficiente, comum nessa faixa etária, também pode facilitar o aparecimento dos sintomas. Histórias de doenças de via aérea superior, infecções virais (sarampo, varicela), parasitoses intestinais e doenças dermatológicas (líquen escleroso, dermatite atópica, dermatite de contato, dermatite das fraldas), assim como histórias de obesidade, diabetes mellitus e malformações devem ser questionadas e coletadas [2].

As vulvovaginites apresentam, em sua maioria, etiologia inespecífica, devendo ser reiteradas questões básicas de higiene (lavar as mãos, banho, secar adequadamente a região genital após o banho, limpeza após micção “da frente para trás”, limpeza após esvaziamento intestinal) e comportamento (uso de roupas apertadas, uso de roupas sintéticas, realizar enxágue de roupas íntimas e não fazer uso de amaciantes, evitar exposição à umidade)

[1,2]. No entanto, em alguns casos, a etiologia pode estar associada a bactérias ou, mais raramente, fungos. Os microorganismos encontrados mais comumente serão discutidos posteriormente. Ademais, é importante considerar, em casos específicos, a possibilidade de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) como causa dos sintomas. Nesse cenário, deve-se averiguar se houve abuso sexual [2]. Por fim, outra etiologia menos frequente, mas que deve ser considerada, é a de corpo estranho no canal vaginal. Principalmente naquelas pacientes com sintomas recorrentes associados a mau cheiro, a existência de corpo estranho (geralmente papel higiênico) deve ser verificada [1].

## Principais manifestações clínicas

As vulvovaginites se apresentam tipicamente com sintomas de irritação, prurido, sensação de queimação, edema, ardência, desconforto, eritema, corrimento vaginal, disúria, constipação, leucorreia, fissura vulvar e, menos comumente, sangramento. Apenas um dos artigos cita lesões e adesões. A presença de sintomas por um período maior de 6 meses caracteriza cronicidade, de forma que a sintomatologia com uma duração menor é definida como aguda [1]. Como os sintomas da maioria das patologias ginecológicas são inespecíficos e semelhantes, é necessário que sejam realizados exames para a confirmação diagnóstica.

É possível ainda que alguns dos casos sejam assintomáticos, como se pode observar em pacientes com infecção por *Trichomonas vaginalis* - cujo quadro é assintomático em 70-85% das vezes - e pacientes com adesões labiais (cerca de 50%). Esse também parece ser o caso de certas pacientes com líquen escleroso [4].

## Diagnóstico

O diagnóstico é geralmente realizado através dos sintomas da paciente e de exame físico. A cultura é exigida nos casos de sintomas persistentes (mais de 2-3 semanas de duração) mesmo quando os cuidados básicos de higiene estão sendo realizados. Outras situações que requerem maior investigação incluem sangramento vaginal e leucorreia purulenta. As técnicas de coleta serão discutidas posteriormente. O exame físico compreende o exame da genitália externa, incluindo vulva, clitóris, lábios e orifícios uretrais e anais, e genitália interna, que abrange vagina, hímen

e colo do útero. O exame interno só é realizado em pacientes com queixas geniturinárias (p.e. sangramento vaginal, leucorreia abundante e persistente, avaliação de corpo estranho, trauma, abuso sexual, massas sólidas, suspeita de anomalias congênitas) e pode ser realizado sem instrumentos se a paciente estiver relaxada e colocada na posição “joelho-peito” [5]. Um colposcópio ou oftalmoscópio pode ser usado para melhor visualização da vagina e para permitir a separação adequada dos lábios e minimizar o desconforto da paciente [3]. Nos casos em que a visualização estiver comprometida, o exame pode ser realizado sob anestesia [5].

A avaliação da vulva, do hímen e da vagina anterior pode ser feita com a paciente em posição litotômica ou em “pernas de rã”, usando retração suave e, se necessário, segurando suavemente os lábios e puxando anteriormente [5]. No caso de vulvovaginite inespecífica, a vulva pode estar eritematosa e geralmente não apresenta leucorreia ou essa é escassa e de cor branca ou clara. Espessamento do capuz do clitóris secundário ao prurido também pode estar presente [6].

## Coleta

A coleta do swab genital é realizada com a paciente em posição de litotomia ou de perna de rã [7], com material estéril [8,9], com foco de coleta no intróito ou, preferencialmente, no terço inferior da vagina [8,7]. Na suspeita de corpo estranho, uma lavagem vaginal com soro fisiológico pode auxiliar na coleta de secreção para cultura e mobilização do material intravaginal. No momento em que mais avaliações precisam ser feitas, há a possibilidade de uma vaginoscopia [4].

## Busca de patógenos na microbiota vaginal

A microbiota desempenha um importante papel na homeostase dos tecidos e, por isso, alterações neste sistema podem contribuir para a patogênese de inúmeras condições. Um exemplo disso são as doenças inflamatórias intestinais que são influenciadas diretamente pela microbiota do intestino [10]. Analogamente, a microbiota vaginal também influencia no processo saúde-doença, mais especificamente no caso das vulvovaginites. É importante observar, neste caso, que a microbiota vaginal sofre modificações ao longo da vida e que ela



depende diretamente do status puberal da mulher: em meninas pré-púberes, *Lactobacilli*, *Diphtheroids* e *Gardnerella vaginalis*, por exemplo, estão, geralmente, ausentes [9]. Neste sentido, as características da microbiota em meninas pré-puberais permite que bactérias oportunistas e patogênicas alterem provoquem sintomas nos genitais, causando vulvovaginites.

Ainda que a maior parte dos sintomas das vulvovaginites em pré-púberes não possua uma causa específica e que sejam frequentemente diagnosticadas como vulvovaginites inespecíficas, a busca do agente etiológico na microbiota vaginal é uma prática corrente a fim de averiguar uma etiologia específica e descartar infecções sexualmente transmissíveis.

Desta forma, a literatura médica consultada foi enfática em demonstrar que casos de vulvovaginites em pré-púberes são frequentes e requerem maior atenção por parte dos profissionais da saúde. Além disso, alguns destes artigos mencionam, corretamente, a relação entre vulvovaginites e microbiota.

Jariene e colaboradores [9] selecionaram 94 meninas pré-púberes, 52 casos de vulvovaginites e 42 controles, e constataram, a partir das amostras da microbiota vaginal, que 90,4% e 80,9% das culturas foram positivas para o crescimento bacteriano nos casos e no grupo controle, respectivamente. Mesmo que o *Streptococcus pyogenes* seja a principal etiologia dentre os casos positivados, não houve diferença estatística observada entre bactérias constituintes da microbiota das participantes do grupo controle e dos casos.

Alaniz [1], em um estudo de coorte, comparou as culturas bacterianas de 182 meninas com queixas vulvares e constatou que 47,2% possuíam culturas positivas, sendo que apenas 27,7% apresentavam um patógeno isolado. Não foi constatado diferença entre as participantes com queixas de pequena duração e os quadros crônicos.

Hu et al. [7], em um estudo de identificação de microrganismos presentes na microbiota vaginal de 1235 meninas com vulvovaginite em um hospital na China, concluiu que os principais patógenos responsáveis pelas vulvovaginites são *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. aureus* e *C. albicans*. Além disso, destacou que a vulvovaginite por *C. albicans* é mais comum em crianças mais velhas e que 40% dos casos de vulvovaginite sintomática têm etiologia específica, evidenciando a importância do diagnóstico específico para o tratamento.

Por mais que o exame microscópico de preparação permita encontrar hifas, leveduras em brotamento ou pseudo-hifas, a sensibilidade desse método é de apenas 50%. O teste PCR não é utilizado visto que não tem aprovação da FDA [4]. Em relação às mulheres adultas, quando não há a possibilidade de microscopia, o PCR pode ser usado para confirmar a suspeita clínica de vulvovaginite bacteriana, candidíase vaginal ou vaginite por tricomonas [11].

## Tratamento

Considerando que bactérias potencialmente causadoras de vulvovaginites estão presentes mesmo em controles saudáveis, o tratamento adotado nesses casos pode variar conforme a sintomatologia, o grau de acometimento da paciente e resultados de exames complementares.

É importante ressaltar que, na maioria dos casos, mudanças comportamentais e orientações a respeito de hábitos de higiene adequados são suficientes e não se faz necessária uma intervenção farmacológica. Principalmente em casos de vulvovaginites não-específicas, o tratamento consiste em medidas educativas voltadas tanto aos cuidadores responsáveis quanto às pacientes. Deve-se evitar contato com os possíveis agentes irritativos e substituí-los por outros menos agressivos, como sabonetes, talcos, detergentes e amaciantes.

Em casos nos quais está constatada a necessidade de intervenção farmacológica é imprescindível considerar o agente etiológico. Embora infecção bacteriana seja responsável pela maior parte das vulvovaginites em pré-púberes, antifúngicos são o tratamento mais comumente recomendado (44,5% das pacientes relataram tratamento prévio com antifúngicos [1]), sendo a antibioticoterapia a segunda abordagem mais utilizada (37,3% das pacientes relataram tratamento prévio com antibióticos).

As vulvovaginites de origem bacteriana devem ser tratadas com antibióticos, sendo mais comumente utilizadas as penicilinas (Tabela 1). Quando por algum motivo estas não podem ser utilizadas, como em pacientes alérgicas, se decide entre as alternativas disponíveis, como a Azitromicina, cefalosporinas e Sulfametoxazol + Trimetoprima [7]. É importante ressaltar que a presença de microorganismos no ambiente vaginal não é um indicador obrigatório de vulvovaginites, haja vista que estes

fazem parte da microbiota e são frequentemente observados em crianças saudáveis.

Tabela 1. Vulvovaginites de origem bacteriana devem ser tratadas com antibióticos (adaptado de Hu *et al.*, 2021).

Microorganismo	Prevalência %[7]	Antibiótico de primeira escolha (sensibilidade %[7])	Antibiótico alternativo (sensibilidade %[7])
<i>Streptococcus pyogenes</i>	27,6	Penicilina (100)	Azitromicina (-) Cefalosporina (100)
<i>Haemophilus influenzae</i>	27,2	Penicilina (-)	Trimetoprima/ Sulfametoxazol (49,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,8	Penicilina (11,1)	Trimetoprima/ Sulfametoxazol (100)
<i>Escherichia coli</i>	4,7	Azitromicina (-)	Cefalosporina (79,2-91,7)

Uma das etiologias possíveis de vulvovaginites, como já comentado anteriormente, é o líquen escleroso. Essa condição, que afeta principalmente a pele das áreas genitais, quando não tratada por longos períodos de tempo, pode causar formação de cicatrizes, além de alterar a aparência dos genitais, podendo desfigurá-la e aumentar o risco da paciente desenvolver câncer de células escamosas [10]. Nesses casos, é recomendado tratamento com corticosteroides tópicos, como o propionato de clobetasol [12], para evitar o progresso das lesões e aliviar os sintomas.

As vulvovaginites de origem fúngica são raras em pré-púberes, ocorrendo, segundo a literatura consultada, em 2% dos diagnósticos de pacientes sintomáticas [4]. Isso se deve provavelmente ao pH neutro e aos baixos níveis de estrogênio que dificultam a infecção por *Candida albicans*. Infecções bacterianas, por outro lado, são responsáveis por 25% dos casos de vulvovaginites nessa faixa etária [1].

Apesar dos dados indicarem como improvável uma origem fúngica, tratamentos com antifúngicos são excessivamente receitados a pacientes com queixas sintomáticas de vulvovaginite (44,5% das pacientes - crônicas e agudas - chegando a 52% das pacientes crônicas [1]). Foi sugerido que isso ocorre pois as manifestações de vulvovaginites não-específicas podem ser confundidas com uma condição pediátrica comum chamada dermatite de fraldas, cuja patogenia frequentemente envolve a colonização por *Candida*, sendo justificado o uso de antifúngicos como tratamento.

Considerando que a maioria das vulvovaginites em pré-púberes são atribuídas à higiene não adequada e infecção bacteriana, não é indicado tratamento com antifúngicos em pré-púberes desfraldadas a não ser naquelas onde foi confirmada a presença do *Candida*.

## Conclusão

As vulvovaginite em pré-púberes são um quadro comum na prática médica e é importante que todo profissional possua informações sobre como realizar diagnósticos, quando procurar por agente etiológico e como é feito o manejo e tratamento correto das pacientes.

Quanto ao diagnóstico, é importante esclarecer as manifestações clínicas da paciente, procurando principalmente por irritação, prurido, eritema, edema e leucorreia. A presença de um ou mais desses sinais e sintomas é altamente sugestivo de vulvovaginite. O exame físico deve ser realizado com cautela, mas possui importante valor diagnóstico em casos de presença de corpo estranho, não raro nesta faixa-etária. A coleta de swab genital para cultura deve ser realizada naquelas pacientes com sintomas de mais de 2-3 semanas de duração, e que não respondam às medidas gerais.

A abordagem das vulvovaginites em pré-púberes envolve o estudo da constituição da microbiota, que varia de acordo com o status puberal. Estudos demonstram que bactérias oportunistas são capazes de provocar sintomas clínicos característicos. Sendo assim, é possível concluir que a microbiota vaginal é um determinante fundamental no processo de saúde-doença.

Vulvovaginites em pré-púberes são causadas principalmente por *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. aureus* e *C. albicans* e que não houve diferença estatística na constituição da microbiota dos casos positivos para vulvovaginites e em grupos controle.

Sobre o tratamento das vulvovaginites, são necessários mais ensaios clínicos que abordem esse tema de maneira específica em pré-púberes para que a discussão avance de maneira significativa. Sabe-se que a etiologia mais comum nessa faixa etária são infecções bacterianas e que infecções fúngicas são raras. Além disso, frequentemente ações não-farmacológicas, como mudanças de hábitos, são suficientes para a resolução das

vulvovaginites. Cabe ao profissional analisar, além da etiologia, as manifestações clínicas apresentadas pelas pacientes ao determinar a conduta a ser seguida.

## Referências

1. Alaniz VI, Kobernik EK, George JS, Smith YR, Quint EH. Comparison of Short-Duration and Chronic Premenarchal Vulvar Complaints. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2021 Apr;34(2):130–4.
2. Accetta SG, Lubianca JN, Abeche AM, Cardoso DA. Doenças da Vulva e da vagina na pré-púbere. In: Passos EP, Ramos JGL, Martins-Costa S, Magalhães JA, Menke CH, Freitas F. *Rotinas em Ginecologia*. 7 ed. Porto Alegre. Artmed, 2017 cap. 16.2.
3. ROMANO ME. Prepubertal Vulvovaginitis. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2020 Apr 10;63(3):479–85.
4. Loveless M, Myint O. Vulvovaginitis- presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018 Apr;48:14–27.
5. UpToDate [Internet]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/gynecologic-examination-of-the-newborn-and-child?sectionName=HOW%20TO%20OBTAIN%20CULTURES%20AND%20OTHER%20SPECIMENS%20FROM%20CHILDREN&search=diagnostico%20vulvovaginite%20em%20prepubere&topicRef=134115&anchor=H4&source=see\\_link#H3](https://www.uptodate.com/contents/gynecologic-examination-of-the-newborn-and-child?sectionName=HOW%20TO%20OBTAIN%20CULTURES%20AND%20OTHER%20SPECIMENS%20FROM%20CHILDREN&search=diagnostico%20vulvovaginite%20em%20prepubere&topicRef=134115&anchor=H4&source=see_link#H3)
6. UpToDate [Internet]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/vulvovaginitis-in-the-prepubertal-child-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment?search=diagnostico%20vulvovaginite%20em%20prepubere&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/vulvovaginitis-in-the-prepubertal-child-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment?search=diagnostico%20vulvovaginite%20em%20prepubere&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. Hu B-F, Hua C-Z, Sun L-Y, Chao-Fang, Zhou M-M. Microbiological Findings of Symptomatic Vulvovaginitis in Chinese Prepubertal Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2021 Dec;34(6):799–804.
8. Xiaoming W, Jing L, Yuchen P, Huili L, Miao Z, Jing S. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* [Internet]. 2021 Jun 1;40(6):1253–61.
9. Jarienė K, Drejerienė E, Jaras A, Kabašinskienė A, Čelkienė I, Urbonavičienė N. Clinical and Microbiological Findings of Vulvovaginitis in Prepubertal Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2019 Dec;32(6):574–8.
10. Chattopadhyay S, Arnold JD, Malayil L, Hittle L, Mongodin EF, Marathe KS, et al. Potential role of the skin and gut microbiota in premenarchal vulvar lichen sclerosis: A pilot case-control study. *Mitchell C, editor. PLOS ONE*. 2021 Jan 14;16(1):e0245243.
11. UpToDate [Internet]. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Available from: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-females-with-symptoms-of-vaginitis?search=vulvovaginite&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H635499](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-females-with-symptoms-of-vaginitis?search=vulvovaginite&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H635499)
12. Brander EPA, McQuillan SK. Prepubertal vulvovaginitis. *Canadian Medical Association Journal*. 2018 Jul 2;190(26):E800–0.

## **Coletores menstruais: uma revisão narrativa**

*Amanda Lisboa Vilar*

*Amanda Vieiras Pessini*

*Cristina Ribeiro Longo*

*Fernanda Mello*

*Flora Rodrigues Terra*

*Letícia Zanutelli Fernandes*

*Jaqueline Neves Lubianca*

A menstruação é um processo fisiológico orgânico e natural do corpo feminino, e um sinal de saúde reprodutiva. Nessa fase do ciclo menstrual, muitas pessoas com vagina, recorrem a itens de higiene - como absorventes externos e internos - para tentar conter o fluxo menstrual, sem que a menstruação tenha repercussões no seu dia a dia, como vazamentos, alergias e desconforto durante o uso do produto. Nesse âmbito, os coletores menstruais, recentemente, passaram a ter mais notoriedade entre a população feminina que cada vez busca por materiais menstruais eficazes, seguros e acessíveis.

Desse modo, com o copo menstrual tornando-se uma alternativa mais popular e uma das opções entre pessoas com sistema reprodutor feminino para coletar o fluxo sanguíneo menstrual, é imprescindível esclarecer informações e avaliar as possibilidades de uso desse produto, bem como ponderar sobre disponibilidade, custo-benefício, riscos à saúde e contraindicações, além de refletir sobre questões como descarte ecológico no ambiente, gestão adequada da higiene menstrual e consequências importantes na saúde pública, principalmente em países com menos recursos.

### **Objetivos**

Estudar os coletores menstruais disponíveis para uso no Brasil, avaliando potenciais riscos à saúde pelo seu uso, discutindo principalmente sobre a Síndrome do Choque Tóxico e a expulsão de DIU em usuárias(os). Levantar o custo, os modelos e acessibilidade

dos coletores menstruais, e quais as orientações para o uso correto. Esclarecer sobre o seu descarte, tempo útil, prejuízo para o ecossistema, produção de resíduos em decomposição, e compará-lo com o de absorventes e tampões menstruais. Avaliar a possibilidade de incentivar o uso dos coletores menstruais para toda a população, havendo vantagens ou não para a população de baixa renda e para aqueles com baixo nível de escolaridade.

## **Método**

### ***Estratégia de Busca***

Os estudos selecionados foram retirados de Pubmed, Medscape, Google Scholar, Scielo, nas línguas portuguesa e inglesa, incluindo artigos do ano de 2015 a 2021. Os desenhos selecionados foram metanálise, revisão sistemática, relato de caso, levantamento gráfico retrospectivo e artigo de revisão totalizando 12 artigos. Os match-terms utilizados foram: softcup, menstrual cup, menses cup, menstrual collector, mooncup, Menstrual toxic shock syndrome, coletores menstruais.

### ***Seleção dos Estudos***

Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem riscos do uso de coletores como a síndrome do choque tóxico, contra indicações de uso, higiene e descarte correto de coletores. Já os critérios de exclusão foram artigos que não fossem no idioma português ou inglês.

### ***Extração de Dados***

Os dados coletados foram (a) informações gerais do estudo (autores, ano, tipo de publicação e país de origem) (b) detalhes da intervenção (utilização de coletores, incluindo segurança, tempo de uso, indicações e efeitos adversos).

## **Desenvolvimento**

### ***Modelos disponíveis no Brasil***

Em pesquisa feita em farmácias de Porto Alegre, Rio Grande do Sul no dia 8 de fevereiro de 2022, demonstrou-se que os modelos disponíveis de coletores menstruais eram:

- Farmácia 1:

- Modelo A (Fleurity tipo 1 e tipo 2 com 2 unidades) = R\$ 89,99

- Modelo B ( Prudence Softcup descartável com 4 unidades) = R\$ 41,99

- Farmácia 2:

- Modelo B ( Prudence Softcup descartável com 4 unidades) = R\$ 54,99

- Modelo C (Fleurity tipo 1 com 2 unidades) = R\$ 119,99

- Modelo D (Fleurity tipo1 com 1 unidade) = R\$ 69,99

- Modelo E (Korui fluxo intenso com 1 unidade) = R\$ 85,99

- Farmácia 3:

- Modelo F (Fleurity tipo 2 com 2 unidades) = R\$ 99,15

- Modelo D (Fleurity tipo 1 com 1 unidade) = R\$ 63,99

- Modelo G (Fleurity Mini com 2 unidades) = R\$ 101,49

- Modelo B ( Prudence Softcup descartável com 4 unidades) = R\$ 55,19

- Modelo E (Korui fluxo intenso com 1 unidade) = R\$ 87,99

- Modelo H ( Ekological sem pigmento com 1 unidade) = R\$ 105,27

- Modelo I (Fleurity tipo 2 sem pigmento com 1 unidade) = R\$ 58,70

- Modelo J ( Freecup M Alergoshop com 1 unidade)= R\$ 99,90

- Modelo K ( Inciclo Teen com 1 unidade) = R\$ 76,90

- Modelo L (Inciclo tipo A e tipo B com 2 unidades) = R\$ 85,00



Fleurity tipo1: > 30 anos e/ ou parto normal (28 ml);  
Fleurity tipo 2: < 30 anos sem filhos (25ml); Fleurity mini: < 18 anos  
ou colo do útero mais baixo (12,5 ml); Inciclo tipo A: mulheres >  
30 anos ou com filhos; Inciclo tipo B: < 30 anos sem filhos; Inciclo  
Teen: menarca até 19 anos; Korui Fluxo Intenso: 34 ml (Figura 1).



**Inciclo tipo A**



**Inciclo Teen**



**Korui fluxo intenso**



**Freecup M Alergoshop**

Figura 1. Tipos de coletores menstruais.

A maioria dos coletores menstruais são de formato BELL (1, 2) com curvas em forma de sino e mais arredondado, sendo mais comprido do que largo. Os coletores menstruais podem ser feitos de silicone, borracha natural, látex ou elastômeros (TPE), segundo (2). Na pesquisa feita nas farmácias todos os coletores disponíveis eram feitos de silicone.

Segundo o trabalho “Processo de Difusão da Inovação: O Estudo de um produto inovador para o mercado feminino” de autoria de Laura Martins Lima feito em Porto Alegre, percebe-se que o coletor menstrual está bastante direcionado para um público proveniente de classes sociais mais altas. Duas razões principais fazem-na afirmar isso: a primeira é o fato de a inovação requerer

um grau de educação e instrução alto; a segunda é o fato de que, financeiramente falando, apesar de o investimento valer a pena, se comparado ao gasto com absorventes internos e externos em menos de um ano, o mesmo requer um investimento inicial razoavelmente alto, sendo mais relevante na hora do desembolso (média de R\$ 70,00) e podendo significar um empecilho para pessoas com condições financeiras menores.



Figura 2. Coletor na forma de sino (Manley et al. 2021).

### ***Como manipular***

De acordo com Manley et al., 2021,(1) a manipulação dos coletores menstruais deve ser feita da seguinte forma:

- 1º) Os coletores devem ser dobrados antes da inserção, que pode ser uma dobra de punção, dobra em 7 ou em dobra em C.
- 2º) O coletor dobrado é inserido e aberto, podendo usar água ou lubrificante para facilitar a inserção.
- 3º) Para garantir que o coletor esteja totalmente aberto e criando uma vedação com a parede da vagina, pode-se passar o dedo ao redor do vaso do coletor para sentir inchaços como um sinal de que não está aberto ou pode torcê-lo suavemente.
- 4º) Para remover, as usuárias devem garantir que o lacre

esteja quebrado passando o dedo na lateral do coletor ou beliscando a base. O copo então é removido suavemente.

5°) Ao final do período, esterilizá-lo com água fervente ou solução recomendada pelo fabricante e armazená-lo em locais frescos e secos usando a bolsa respirável que vem com eles.

### ***Síndrome do choque tóxico (TSS)***

A síndrome do choque tóxico é uma doença estafilocócica causada por toxinas produzidas pelos estafilococos, toxina 1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1) e enterotoxina B. A doença resulta do crescimento de estafilococos na vagina com o uso de tampões durante a menstruação, principalmente em mulheres jovens. No entanto, qualquer infecção estafilocócica pode resultar em síndrome do choque tóxico se os estafilococos produzirem as toxinas apropriadas e o indivíduo não tiver anticorpos para as toxinas. Os sintomas podem ser bastante graves, com febre alta, pressão arterial baixa, eritrodermia macular difusa, tontura ortostática, vômitos e/ou diarreia no início, mialgia intensa, descamação da pele das palmas das mãos e solas dos pés após sete a dez dias, e morte em alguns casos. A doença não é contagiosa, pois é necessário que os organismos produtores de toxinas infectem um corte ou incisão (pacientes portadores) ou sejam inseridos na vagina através do uso do tampão (3).

Uma das principais razões propostas para a associação entre absorvente interno com o TSS estafilocócico é que, ao ser inserido na vagina que normalmente contém flora anaeróbica, o tampão introduz consigo oxigênio com a função de absorção, e a produção de TSST-1 pelo *S. aureus* requer a presença de oxigênio (4).

As manifestações clínicas decorrem da produção de exotoxinas com destaque para a TSST-1. A toxina age como um superantígeno, estimulando a proliferação e ativação de linfócitos T, o que leva à maior liberação de citocinas, sobretudo fator de necrose tumoral alfa e beta, interleucina-1 e interleucina-2, que por sua vez causam aumento da permeabilidade capilar e hipotensão, culminando com a falência de múltiplos órgãos. (5)

Critérios diagnósticos: febre ( $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ), irritação na pele (como queimadura de sol ou como febre escarlatina), descamação da pele, hipotensão (pressão arterial sistólica de  $\leq 90$  mm Hg).

Envolvimento multissistêmico (pelo menos 3 dos seguintes):

- Gastrointestinal: vômitos ou diarreia; geralmente os primeiros sintomas vistos
- Muscular: mialgia grave ou nível de creatina fosfoquinase  $\geq 2 \times$  o limite superior do normal.
- Membrana mucosa: hiperemia de qualquer superfície mucosa
- Renal: níveis de uréia ou creatinina no sangue  $\geq 2x$  o limite superior do normal ou sedimento urinário com piúria na ausência de infecção do trato urinário.
- Hepático: níveis de bilirrubina total, alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase  $\geq 2 \times$  o limite superior do normal.
- Hematológico: Contagens de plaquetas  $< 100.000/mm^3$
- SNC: Desorientação, combatividade ou outras alterações da consciência sem sinais neurológicos focais na ausência de febre/hipotensão (4).

No tratamento, a prioridade deve ser o suporte intensivo. A terapia antimicrobiana empírica deve incluir um betalactâmico com atividade anti-estafilocócica, como por exemplo a oxacilina (ação bactericida) e um inibidor de síntese proteica, como a clindamicina (diminuir a síntese da toxina). Em caso de resistência, utiliza-se a vancomicina no lugar do betalactâmico. É imprescindível o diagnóstico precoce, que é basicamente clínico, o suporte intensivo, a drenagem dos sítios de infecção e a terapêutica específica adequada. (5)

O tratamento deve ser iniciado o quanto antes, pois as toxinas que são liberadas pelo *S. aureus* e causam todos os sinais e sintomas não são atingidas pelo antibiótico, apenas as bactérias, dessa forma se já houver muita toxina na circulação sistêmica o quadro pode ser irreversível.

### ***Contraindicações ao uso de coletores e uso de DIU***

Assim como a maioria dos produtos de saúde, o coletor menstrual possui, apesar de poucas, suas contraindicações. A utilização do coletor menstrual não é indicado para mulheres

e demais pessoas que estão no período de até seis semanas pós-parto, independentemente se foi realizado o procedimento normal ou cesária (6). Essa restrição ocorre porque neste espaço de tempo, o corpo ainda está se recuperando e o canal vaginal está se reajustando novamente (6). A loquiação, sangramento normal que ocorre depois de dar à luz, também intensifica a contra-indicação, já que é composto de sangue e tecido uterino, favorecendo contaminação e infecção, não sendo aconselhável retê-lo na vagina (7).

O uso desse produto de higiene durante relações sexuais também é desaconselhado. Durante a penetração, o acessório pode ser empurrado mais para o fundo da vagina e pode ser desconfortável (7). Além do mais, a haste de retirada do coletor, apesar de ser flexível, pode incomodar o(a) parceiro(a) (7). Porém, já existe no mercado uma opção substituta, que pode ser utilizada durante o sexo, chamado disco menstrual, que é descartável e é compatível com a prática sexual.

Muitas usuárias de dispositivo intrauterino (DIU) utilizam coletores menstruais intravaginais durante a menstruação. Na literatura, existem poucos estudos que correlacionam o uso de coletor menstrual e expulsão de DIU, encontramos um levantamento gráfico retrospectivo e uma pesquisa de uso autorrelatado que diferem em suas conclusões. No primeiro (8), das 930 mulheres que colocaram DIU e relataram proteção menstrual, 10,3% (96) usaram coletor menstrual, 74,2% (690) usaram tampões e 43,2% (402) usaram absorventes (muitas mulheres relataram usar mais de um método). Nas 743 mulheres com informações de acompanhamento adequadas, houve uma taxa de expulsão total ou parcial (ou seja, parte do DIU no canal cervical) de 2,5% (27) durante as primeiras 6 semanas após a inserção. Não houve diferença nas mulheres que usaram coletores, tampões ou absorventes (os intervalos de confiança se sobrepõem). A partir deste estudo, não há evidências de que as mulheres que relatam o uso de copos ou tampões menstruais para proteção menstrual tenham maiores taxas de expulsão precoce do DIU (8).

No segundo (9), foi realizada uma pesquisa baseada na Internet usando a plataforma *Amazon Mechanical Turk* (MTurk) e *Researchmatch.org*. Os participantes elegíveis eram mulheres com pelo menos 18 anos e auto identificadas como usuárias atuais ou anteriores de DIU. Das 902 respostas da pesquisa, 71% relataram uso atual ou anterior de DIU e 19,7% relataram uso de

coletor menstrual. As usuárias de DIU eram significativamente mais propensas do que as não usuárias de DIU a usar um coletor menstrual ou tampões. Entre todos os usuários de DIU, 56 indivíduos relataram ter sofrido pelo menos uma expulsão (8,8%). Encontramos uma associação positiva entre o uso concomitante de copo menstrual e expulsão do DIU (OR: 2,75, IC 95%: 1,40–5,42,  $p = 0,002$ ), mas nenhuma associação com o uso concomitante de tampão ou absorvente. Das usuárias concomitantes de DIU e copo que sofreram expulsão, uma relatou que ocorreu “enquanto usava um copo menstrual”, com outras relatando a expulsão durante outros eventos. O uso concomitante de copo menstrual pode aumentar o risco de expulsão do DIU. Pesquisas prospectivas são necessárias para explorar completamente a relação entre o uso de produtos de higiene menstrual e as expulsões de DIU (9).

Já em uma revisão sistemática e metanálise (7), foram averiguados que um relato de caso inicial de uma usuária de coletor menstrual sobre o deslocamento de seu DIU durante o uso de um coletor menstrual, foi seguido por uma série de casos de sete mulheres que relataram deslocamento de um DIU durante a remoção do coletor menstrual entre 1 semana e 13 meses de inserção do DIU. Uma pesquisa retrospectiva de prontuários não encontrou um risco aumentado de expulsão do DIU dentro de 6 a 8 semanas após a inserção entre as usuárias de coletor menstrual (cinco [4%] de 135), em comparação com usuárias de tampões (11 [2%] de 469) ou usuários de absorventes (sete [4%] de 169).

Ademais, pessoas virgens que possuem vagina, precisam se atentar ao possível rompimento do hímen que pode ocorrer durante a colocação do coletor menstrual (6) e terem o poder de avaliar se esse cenário é aceitável para elas.

### ***Descarte de produtos de higiene menstrual***

Hoje, estima-se que uma mulher pode usar até 17.000 absorventes ou tampões menstruais em uma vida, totalizando, em média, 130 quilos de absorventes (6). Cada absorvente menstrual gera um desperdício de LLDPE, principal polímero utilizado em sua fabricação, de 0,08230 Kg (11), já os tampões, geram 0,00229 Kg (11). Essa alta carga de resíduos tem dois destinos, o meio ambiente e aterros sanitários. Em ambos, eles demoram pelo menos 400 anos para se decompor, já que boa parte de sua composição é basicamente plástico. Além disso, o processo de

reciclagem ocorre em poucos lugares do mundo (10) e é bastante controverso, em razão do contato prévio com resíduos biológicos.

Em contrapartida, segundo fabricantes e distribuidores, a vida útil de um coletor menstrual, dependendo da marca, pode variar entre cinco a dez anos, podendo ser reutilizado com os devidos cuidados de lavagem e higiene (6). Porém, o coletor menstrual também não pode ser reciclado. A indicação é que, segundo o fabricante, quando for jogado fora, deve-se lavá-lo, cortá-lo em pedaços e colocá-lo no lixo comum. O tempo de degradação do silicone depende de diversos fatores, tais como temperatura e umidade do aterro sanitário. Sendo o silicone, seguro para as pessoas e para o meio ambiente (10).

Ao considerar os custos financeiros e ambientais, usando estimativas acumuladas ao longo de 10 anos, os custos de compra e desperdício do uso consistente de um coletor menstrual seriam uma pequena fração dos custos de compra e desperdício de absorventes internos ou tampões – por exemplo, se comparado ao uso de 12 absorventes por período menstrual, o uso de um coletor menstrual representa 5% dos custos de compra e 0,4% dos resíduos plásticos e, em comparação com 12 tampões por período, o uso de um coletor menstrual representa 7% dos custos de compra e 6% dos resíduos plásticos (7).

### ***Manutenção do coletor menstrual***

Segundo os fabricantes de coletores menstruais o tempo de uso dos coletores vai variar conforme o fluxo menstrual do(a) consumidor(a), além do tipo de copo, podendo ser utilizado por um tempo máximo de 12 horas para o seu esvaziamento. A maioria das empresas comunica que o uso do seu produto tem duração de 4 horas até 12 horas dependendo do fluxo menstrual.

Para manutenção diária do coletor menstrual, após o esvaziamento do conteúdo, preferencialmente no vaso sanitário, deve-se lavar com água abundante (12). Cada fabricante difere um pouco no quesito limpeza, alguns recomendam água quente para a limpeza, outras uso de sabão neutro e água corrente, e até mesmo uso de sabonete íntimo e água no produto.

Para saber qual tamanho adequado do coletor menstrual - categorizado pelo volume do fluxo leve, moderado e intenso - devem ser medidos alguns critérios como altura do colo do útero,

fluxo menstrual, nuliparidade e multiparidade, musculatura pélvica. As marcas dividem a altura do colo do útero em colo baixo, colo médio e colo alto, para fazer a medição os fabricantes recomendam que as(os) usuárias(os) utilizem o dedo médio ou indicador para medição do canal vaginal, sendo colo baixo quando ao medir o dedo inserido vai até a primeira articulação, colo médio dedo inserido além da primeira articulação e colo alto o dedo inserido vai além da segunda articulação. Para o fluxo menstrual é sugerido o coletor leve para fluxos menstruais leves a moderados, o normal para fluxos leves, moderados e intensos, e o intenso para fluxos de grande intensidade. Ressaltando que todas as pessoas com vagina podem usar os 3 tamanhos, o que irá mudar será a frequência de esvaziamento, sendo pessoas virgens e/ou nulíparas com até 30 anos usarem coletor leve e de múltiparas e/ou acima de 30 anos usarem o moderado e intenso. No quesito musculatura pélvica, alguns aspectos podem influenciar a escolha, como idade, pois o assoalho pélvico tende a perder tonicidade com o tempo. Assim, pessoas mais jovens tendem a ter musculatura mais forte do que as pessoas de idade mais avançada; prática de atividade física de alta intensidade ou maior frequência a musculatura terá maior resistência, indicando tamanhos menores.

Resumidamente o coletor leve seria adequado para pacientes virgens ou jovens (até 20-25 anos) e/ou com fluxo for leve a moderado e/ou nulíparas; coletor intenso para pacientes com idade mais avançada (mais de 30-35 anos) ou com filhos e/ou com colo do útero médio ou alto e/ou o fluxo intenso; coletor normal indicado para as demais pessoas com sistema reprodutor feminino.

### *Uso em saúde pública*

A menstruação é um processo biológico normal experienciado por milhões de pessoas que menstruam em todo o mundo a cada mês. Um dos desafios da menstruação vivenciados no cenário atual, principalmente em países com poucos recursos, diz respeito à questão de como gerenciar ou conter o fluxo menstrual e o que acontece com um(a) usuário(a) que não é capaz de fazer isso com sucesso.

De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), o acesso à higiene menstrual é tido como um direito humano e deve ser tratado como uma questão de saúde pública e de cidadania. Dessa forma, o gerenciamento de higiene menstrual



deve ser compreendido, não somente no âmbito de acesso a itens para uma adequada higiene, como também deve ser ponderado a partir de uma análise reflexiva do ambiente em que essas pessoas que menstruam se encontram e de que modo elas estão sujeitas a contextos como: falta de privacidade, carência de suporte familiar, difícil acesso a instalações apropriadas para troca e limpeza do material de higiene, além de restrição à disponibilidade de água ou de saneamento básico.

Assim, particularmente em países pobres e em desenvolvimento, pessoas com sistema reprodutor feminino enfrentam barreiras substanciais para atingir uma adequada gestão da saúde menstrual - com a perpetuação de um preconceito e tabu em relação à menstruação e demais assuntos relativos aos processos corporais e à sexualidade.

Tendo em vista tal interpretação, é relevante atentar-se para o termo “pobreza menstrual” - um conceito usado para descrever um fenômeno complexo, multidimensional e transdisciplinar, o qual afeta pessoas que por motivos financeiros, de infraestrutura e falta de informação não têm plena capacidade de cuidar da sua menstruação (20) - que atualmente destaca-se como um tema de grande importância no contexto da questão de saúde pública no Brasil e que vem ganhando visibilidade nos debates de políticas públicas, notadamente no ambiente escolar, onde as práticas educativas e as políticas educacionais podem ser ferramentas essenciais para o empoderamento de jovens e para o desenvolvimento de intervenções direcionadas à conscientização sobre a higiene menstrual.

Mais especificamente, uma importante pesquisa formativa foi realizada com meninas dentro e fora da escola, explorando suas primeiras experiências menstruais, seus níveis e fontes de conhecimento sobre a menstruação e como o início da menstruação e a puberdade poderiam estar influenciando a educação dessas meninas (12/13/14). Os estudos, realizados principalmente na África e na Ásia, sugeriram que muitas meninas estavam passando pela primeira menstruação sem informações prévias ou apoio, sentindo confusão, vergonha e constrangimento e, para algumas, um medo significativo de que estavam doentes ou morrendo. Vários estudos destacaram tabus, restrições e estigma em torno menstruação, e como o início da menstruação e seu manejo impactaram negativamente as habilidades das meninas para participar da escola, resultando em faltas frequentes ou mesmo incapacidade de

concentração e menos disposição para se envolver nas atividades escolares (12/13/14). As barreiras sociais e físicas incluíam, por exemplo, banheiros inadequados, água e descarte dentro das dependências da escola, orientação e apoio insuficientes para gerenciar seus períodos menstruais e, para algumas, falta de produtos menstruais eficazes e roupas íntimas.

Em resposta, surgiram várias intervenções, como a agenda WASH nas Escolas (15), que se concentra em abordar questões sobre a saúde menstrual nas escolas, como por exemplo, através da elaboração de livros sobre puberdade desenvolvidos para meninas em países de baixa renda que inclui conteúdo específico de gerenciamento de higiene menstrual, além do estabelecimento de relações comerciais com novos empreendedores sociais e parcerias público-privadas de empresas globais focadas em desenvolver produtos menstruais melhorados produzidos localmente e, evidentemente, conceder acesso a esses novos produtos para as meninas.

Diante dessa perspectiva, quando pondera-se sobre segurança, eficácia e saúde menstrual, é impossível não considerar o copo menstrual, como um possível instrumento para uso durante o período menstrual, uma vez que esse produto - cada vez mais disponível em todo o mundo - confere proteção menstrual confiável e muito mais higiênica, além de outras vantagens, quando comparado com outros materiais de higiene menstrual mais conhecidos (18). Além disso, do ponto de vista ecológico, os coletores menstruais podem ser uma opção menos danosa ao meio ambiente. Os coletores menstruais são reutilizáveis, apesar de não recicláveis, geram menos resíduos, diferente de absorventes e tampões.

Sendo assim, quando analisado em confrontação com os absorventes e tampões descartáveis, o copo menstrual demonstrou menor ou, até mesmo, semelhante experiência de vazamentos, mas especialmente no período de adaptação ao produto (18). Em relação à aceitabilidade, a adoção do copo exigiu uma fase de familiarização ao longo de vários ciclos menstruais e o apoio dos pares parecia ser importante para a aceitação em países de baixa e média renda (18).

Na questão de segurança, - que incluiu eventos adversos, como abrasões vaginais, efeitos na microflora vaginal, efeitos na reprodução, sistema digestivo ou urinário, e segurança em más condições sanitárias - o uso do coletor menstrual não apresentou efeitos adversos na flora vaginal. Além disso, foram identificadas

cinco mulheres que relataram dor intensa ou feridas vaginais, seis relatos de alergias ou erupções cutâneas e nove de queixas do trato urinário (três com hidronefrose). O deslocamento de um dispositivo intrauterino foi relatado em treze mulheres que utilizaram o coletor menstrual (oito em relatos de casos e cinco em um estudo) entre 1 semana e 13 meses de inserção do dispositivo intrauterino. Assistência profissional para auxiliar na retirada do coletor menstrual foi relatada entre quarenta e sete usuárias de coletores cervicais e duas usuárias de copo vaginal (18).

Em estudos que examinaram a vagina e o colo do útero durante acompanhamento, nenhum dano mecânico foi evidente com o uso de um copo menstrual. O risco de infecção não parece aumentar com o uso de um coletor menstrual, e em comparação com absorventes e tampões, alguns estudos indicaram uma diminuição no risco de infecção (18). A dor relatada em alguns casos pode estar relacionada a variações na anatomia pélvica ou posicionamento do coletor menstrual levando a pressão. Esses fatores podem explicar os relatos de casos de hidronefrose ou incontinência urinária. Alergias a materiais usados em coletores menstruais não são comuns, mas as mulheres devem estar atentas à possibilidade e manter isso em mente ao iniciar o uso. O risco relatado de síndrome do choque tóxico com uso de coletor menstrual parece baixo, com cinco casos identificados por meio de pesquisa na literatura (18).

É válido salientar que, a existência de desafios - no que concerne a configurações de recursos limitados (por exemplo, falta de saneamento, higiene e privacidade) - não impediu que meninas e mulheres utilizassem o copo e, cerca de 70% dos participantes em 13 estudos declararam querer continuar usando.

## **Discussão e possíveis planos de ação governamental**

Principalmente, em países de baixa e média renda, a menstruação pode afetar a escolaridade das meninas, tornar as mulheres e meninas um alvo de violência ou coerção sexual e afetar experiências educacionais. À vista disso, além das questões econômicas, garantir a dignidade menstrual vai ao encontro da garantia dos direitos sexuais e reprodutivos, sendo também uma maneira de assegurar o direito à autonomia corporal e à autodeterminação para as meninas e mulheres.

Em países com poucos recursos, a falta de água, saneamento e higiene, educação inadequada e instalações de eliminação precárias levantam preocupações de saúde pública, particularmente entre estudantes. Contudo, mesmo que sob essas condições desafiadoras, os coletores menstruais são uma alternativa satisfatória aos tampões e aos absorventes e têm potencial para serem uma solução sustentável e segura para o gerenciamento menstrual, com economia de custos moderada e efeitos ambientais muito reduzidos em comparação com os tampões e com os absorventes (12/13).

Em se tratando de saúde pública, atender às necessidades de higiene de todas meninas e mulheres em todos os ambientes – em casa e fora, e durante emergências – é uma questão fundamental de direitos humanos e de dignidade. Por esse motivo, - a fim de reduzir as barreiras sociais e físicas à gestão de higiene menstrual segura e sem estigma, principalmente no ambiente escolar - em vários países, - tais como alguns do continente Africano - o número de iniciativas lideradas por políticas e doações para fornecer produtos menstruais aumentaram - por exemplo, para manter meninas na escola (12). Entretanto, os copos menstruais raramente são mencionados em materiais educativos online sobre puberdade e menstruação para meninas adolescentes e a falta de informação parece ser global (18).

Assim, dentre as muitas estratégias de intervenção promovidas para desenvolver conhecimentos e habilidades a respeito de uma gestão adequada da saúde menstrual - como padronização da formação de professores e de profissionais da saúde, manuais de gerenciamento de higiene menstrual, palestras, discussões e recursos audiovisuais (12/17) - as políticas públicas devem concentrar-se em apresentar novas possibilidades de escolha, (incluindo os coletores menstruais) para a higiene menstrual, especialmente para meninas em idade escolar, além de fornecer esses recursos. Dessa forma, ainda que a maioria das intervenções citadas acima tenha oferecido um impacto positivo na conscientização e nas práticas menstruais de meninas (17), é necessário tornar o copo menstrual mais acessível.

Fica registrado aqui a nossa sugestão de que coletores menstruais sejam distribuídos em postos de saúde, com as devidas orientações de higiene menstrual e de limpeza e assepsia dos mesmos, para mulheres em todas as idades, com baixas condições econômicas ou para aquelas que assim o desejarem por questões ecológicas.

## Conclusão

Indivíduos com sistema reprodutor feminino necessitam de produtos menstruais higiênicos todo mês para viver uma vida saudável. Nessa revisão narrativa avaliamos os coletores menstruais disponíveis -usando informações de farmácias de Porto Alegre e literatura médica para ajudar na escolha - o impacto causado na saúde pública brasileira e no meio ambiente que ainda necessitam de conscientização sobre a higiene menstrual, além de práticas educativas e políticas educacionais; não existem comprovações suficientes sobre o aumento, ou não, do risco de ocorrer a expulsão de DIU com o uso concomitante com o coletor, e conhecimento acerca de alguns efeitos adversos, como a síndrome do choque tóxico. Em relação ao custo benefício, os coletores menstruais exigem um investimento inicial considerado alto, e podem significar um empecilho para pessoas com condições financeiras menores. A utilização de um coletor menstrual exige uma fase de familiarização e é importante para a adoção em países de baixa e média renda.

Diante do exposto, percebe-se que os coletores menstruais podem ser uma opção conveniente e segura para a higiene menstrual em países de alta, baixa e média renda, mas ainda não são bem conhecidos. Além disso, essa revisão ajuda a manifestar que os coletores menstruais são uma alternativa aos produtos sanitários descartáveis, mesmo onde o saneamento é precário.

## Referência

1. Manley H, Hunt J.A, Santos L, Breedon P. Comparison between menstrual cups: first step to categorization and improved safety. Volume: 17. Womens Health (Lond). Novembro 19, 2021

Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3479>.

2. van Eijk A.M, Zulaika G, Lenchner M, Mason L, Sivakami M, Nyothach E, Unger H, Laserson K, Phillips-Howard P.A. Menstrual cup use, leakage, acceptability, safety, and availability: a systematic review and meta-analysis. Volume 4, edição 8. Lancet Public Health. Julho 16, 2019. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324419/>.

3. Bergdoll, M.S. Toxic shock syndrome. *J. Venom. Toxins*, v.3, n.1, Review article. 1997. Acesso em: <https://www.scielo.br/j/jvat/a/4hpwzRYzFwFkv98VRV343QM/?lang=en>
4. M Schlievert. Patrick C. Davis, Catherine. Device-Associated Menstrual Toxic Shock Syndrome. *Clin Microbiol Rev*, Review article. 2020. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461307/>
5. Andrade Alvarez, Paula. Janne Mimica, Marcelo. Síndrome do choque tóxico. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, Artigo de Revisão, 2012. Acesso em: <https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/286/299><https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/286/299>.
6. Arenas-Gallo C, Ramírez-Rocha G, González-Hakspiel L, Merlano-Alcendra C, Palomino-Suárez D, Rueda-Espinel S. [Acceptability and safety of the menstrual cup: A systematic review of the literature]. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2020 Jun;71(2):163-177. Spanish. doi: 10.18597/rcog.3425. PMID: 32770872. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770872/>.
7. Anna Maria van Eijk, PhD, Garazi Zulaika, MPH, Madeline Lenchner, MSc, Linda Mason, PhD, Prof Muthusamy Sivakami, PhD, Elizabeth Nyothach, MSc et al. Menstrual cup use, leakage, acceptability, safety, and availability: a systematic review and meta-analysis Published: July 16, 2019. Acesso em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669309/>.
8. Wiebe ER, Trouton KJ. Does using tampons or menstrual cups increase early IUD expulsion rates? *Contraception*. 2012 Aug;86(2):119-21. doi: 10.1016/j.contraception.2011.12.002. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22464406. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22464406/>.
9. Schnyer AN, Jensen JT, Edelman A, Han L. Do menstrual cups increase risk of IUD expulsion? A survey of self-reported IUD and menstrual hygiene product use in the United States. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019 Oct;24(5):368-372. doi: 10.1080/13625187.2019.1643836. Epub 2019 Jul 23. PMID: 31335218. Acesso em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335218/>.
10. Inciclo - Questões ambientais. Acesso em: <https://www.inciclo.com/pagina/questoes-ambientais.html>.

11. Marta Mazgaj, Katsiaryna Yaramenka, Oleksandra Malovana. Comparative Life Cycle Assessment of Sanitary Pads and Tampons GROUP 6.
12. Sommer M, Ackatia-Armah N, Connolly S, Smiles D. A comparison of the menstruation and education experiences of girls in Tanzania, Ghana, Cambodia and Ethiopia. *Compare: A Journal of Comparative and International Education* 2015;45:589-609.
13. McMahon SA, Winch PJ, Caruso BA, et al. 'The girl with her period is the one to hang her head' Reflections on menstrual management among schoolgirls in rural Kenya. *BMC Int Health Hum Rights* 2011;11:7.
14. Scorgie F, Foster J, Stadler J, et al. "Bitten By Shyness": Menstrual Hygiene Management, Sanitation, and the Quest for Privacy in South Africa. *Medical Anthropology* 2016;35:161-76.
15. UNICEF. WinS4Girls Compendium: WASH in Schools for Girls.
16. Eduardo F. Peña, M.D., F.A.C.O.G. Menstrual Protection: Advantages of Menstrual Cup.
17. Eijk A.M., Zulaika G., Lenchner M., Mason L., Sivakami M., Nyothach E, et al. Menstrual cup use, leakage, acceptability, safety, and availability: a systematic review and meta-analysis. July 16, 2019. 4: e376–93.
18. Howard C., Rose C., Trouton K., Stamm H., Marentette D., Kirkpatrick N., et al. FLOW (finding lasting options for women): Multicentre randomized controlled trial comparing tampons with menstrual cups. June 2011, 57 (6) e208-e215.
19. Shreya Rastogi, Aparna Khanna, Pulkit Mathur. Educational interventions to improve menstrual health: approaches and challenges. 2019 May 28;33(5). doi: 17.1515/ijamh-2019-0024.
20. "Pobreza menstrual no Brasil. Desigualdades e violações de direitos" (dignidade-menstrual\_relatorio-unicef-unfpa).

## **HPV: uma revisão da literatura e um estudo de prevalência vacinal entre acadêmicos de medicina da UFRGS**

*Maysa Tayane Santos Silva  
Verônica Souza Nunes  
Ramon Henrique Auler  
Bruno Goularte da Silveira  
Wily dos Santos Lopes  
Arthur Becker Simões  
Valentino Magno*

Este texto busca realizar uma revisão da literatura sobre HPV e analisar os percentuais de alunos da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) vacinados, com esquema vacinal incompleto e os não vacinados contra o HPV. Sabendo da enorme prevalência e risco que a infecção pelo HPV pode trazer e embasados em estudos que indicam que quanto maior a educação em saúde, melhor é a aceitação da vacina contra o HPV [1], tentaremos identificar se esse perfil se confirma entre os alunos de um curso ligado à área da saúde.

### **Objetivos da pesquisa**

Realizar uma revisão da literatura sobre HPV e identificar a prevalência da vacinação em alunos do começo, meio e final do curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

### **Metodologia**

A pesquisa foi feita através de um estudo observacional transversal de prevalência. Os resultados foram coletados por um formulário Google anônimo, encaminhado para as turmas de 1º e 2º semestres, 6º e 8º semestres e 11º e 12º semestres. Decidiu-se incluir semestres consecutivos para se ter uma melhor representação amostral de cada momento do curso. Além disso,



os semestres iniciais foram incluídos para se ter uma visão da prevalência antes do contato dos estudantes com a maior parte do conteúdo médico acadêmico, os semestres finais para ter-se uma visão após todo contato do estudante com as disciplinas ministradas pelo curso e os semestres intermediários, sendo escolhidos após a disciplina de Promoção e Proteção à Saúde da Mulher, em que são ministrados os conteúdos mais específicos sobre HPV, para ter a visão do aumento pontual após esse contato. Cabe ressaltar que na data do estudo não havia 7º semestre do curso de Medicina da FAMED UFRGS.

## Revisão da literatura

### *HPV e sua relação com câncer de colo-uterino*

Os papilomavírus humanos (HPV) são vírus de DNA de fita dupla que infectam apenas humanos. A biologia desses vírus tem sido estudada extensivamente e sua ligação com malignidades está bem estabelecida, especificamente com cânceres envolvendo o trato anogenital (cervical, vaginal, vulvar, peniano, anal) e aqueles envolvendo cabeça e pescoço. Atualmente, sabe-se que existem mais de 200 tipos de HPV, sendo que cada um dos tipos possui um determinado tropismo tecidual [2]. Diferentes tipos de HPV têm propensão a infectar diferentes locais do corpo e, portanto, estão associados a diferentes doenças. A infecção cutânea pelo HPV tipo 1 e 2 está associada a verrugas plantares comuns nas mãos, já a infecção mucocutânea pelos tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV está associada a verrugas genitais, lesões pré-cancerosas e lesões cancerígenas tanto de colo do útero, vulva, vagina, pênis, ânus e orofaringe. Dos mais de 200 tipos de HPV, 15 foram classificados como de alto risco (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) [3]. Muitas evidências ligam o HPV ao carcinoma cervical, sendo que o HPV 16 é responsável por aproximadamente 50% dos cânceres cervicais invasivos e o HPV 18 por 20%, sendo esses dois tipos responsáveis por mais de 70% dos casos. A carcinogenicidade desses tipos de HPV resulta principalmente da atividade das oncoproteínas E6 e E7, que prejudicam as vias reguladoras do crescimento celular, e isso decorre da interação destes oncogenes com duas proteínas intracelulares, a p53 e retinoblastoma (Rb), respectivamente [2]. No entanto, nem todas as infecções por HPV tipo 16 ou 18 progridem para câncer. Os papilomavírus humanos podem ser transmitidos de uma superfície

epitelial para outra, sendo que tanto a relação sexual vaginal quanto anal são os principais fatores de risco para a infecção pelo HPV. A grande maioria das infecções geralmente se resolve dentro de 12 meses, contudo, a persistência da infecção por mais de 12 meses com tipos de HPV de alto risco pode aumentar o risco de lesões pré-cancerosas ou cancerosas [4,5]. O grande problema por trás de tudo isso é que mundialmente o HPV anogenital é a infecção sexualmente transmissível mais comum, o que aumenta os riscos de contaminação e do desenvolvimento de lesões cancerosas. Entre as mulheres, a prevalência mundial de infecção genital por HPV é de aproximadamente 10%, sendo o HPV tipo 16 o de alto risco mais comum [6,7]. Além disso, em todo o mundo, o câncer do colo do útero é o quarto câncer mais comum entre as mulheres [8]. Nos homens, a infecção peniana pelo HPV também é altamente prevalente, e a infecção anal é comum entre mulheres e homens que fazem sexo com homens. Contemporaneamente, diversos métodos de rastreamento, diagnóstico e de profilaxia foram desenvolvidos, sendo que juntos os programas de vacinação e a triagem usando testes de HPV podem alterar drasticamente o cenário dos cânceres relacionados ao HPV [8].

### ***Quadro clínico da infecção por HPV***

Cada tipo de HPV está associado a manifestações clínicas específicas. Por exemplo, o HPV tipo 1 e 2 está associada a verrugas plantares comuns nas mãos, o HPV dos tipos 16 e 18 têm sido mais fortemente associados a cânceres cervicais e anais, enquanto que o HPV dos tipos 6 e 11 causa verrugas anogenitais (condiloma acuminado). Quando falamos especificamente sobre o câncer colo-uterino, embora as infecções subclínicas pelo HPV sejam comuns, as pacientes com câncer de colo-uterino apresentam precocemente carcinomas erodidos que sangram facilmente [9]. Já os carcinomas mais avançados apresentam-se como lesões ulceradas ou como uma lesão exofítica. As principais manifestações clínicas que podem surgir são sangramento anormal ou pós-coito, ou menometrorragia ou sangramento intermenstrual. Além de corrimento vaginal, dor lombar baixa e sintomas urinários. Vale ressaltar também que o intervalo entre a infecção inicial e o diagnóstico de câncer associado ao HPV pode ser maior do que 20 anos, sendo que a infecção pelo HIV acelera este processo [3,4].

## ***Epidemiologia e fatores de risco da infecção por HPV***

O papilomavírus humano (HPV) é a causa da infecção de transmissão sexual mais comum no mundo. O risco de ser infectado pelo vírus pelo menos uma vez na vida é de 50% [10].

As infecções pelo HPV geralmente são adquiridas nos primeiros anos de vida sexual ativa e o risco é proporcional ao número de parceiros. Uma parcela das lesões podem evoluir positivamente, sendo o curso clínico da doença dependente do grau de lesão apresentado, lembrando-se que a lesão de alto grau tem alta taxa de progressão para neoplasia maligna cervical [11]. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa de novos casos de câncer de colo de útero para o ano de 2020 foi de 16.710, representando um total de 7,5% de todos os cânceres, com 6.596 óbitos [12]. É considerado o segundo tipo de câncer mais comum em mulheres que vivem em regiões menos desenvolvidas [13].

Alguns fatores de risco podem estar relacionados com o desenvolvimento do câncer de colo do útero, como início de atividade sexual precoce e com múltiplos parceiros, carga tabágica, uso de anticoncepcionais via oral, imunossupressão e número elevado de gestações [13, 14]. O prognóstico da doença relaciona-se fortemente com a tipagem do HPV e do seu poder oncogênico, bem como do estado imunológico do hospedeiro e coinfeições com outros microrganismos de transmissão sexual [13].

## ***A infecção de HPV no homem***

Assim como ocorre nas mulheres, nos homens, a infecção do epitélio escamoso pelo HPV causa o surgimento de condilomas acuminados anogenitais - e está associado ao desenvolvimento de cânceres de pênis, ânus e orofaringe. Diferentemente do que ocorre nas mulheres, os homens são mais soronegativos e apresentam títulos mais baixos de anticorpos, sendo muitas vezes, assintomáticos. Isso faz com que a constante prevalência e incidência de infecção pelo HPV em uma ampla faixa etária no sexo masculino seja superior em comparação com o sexo feminino, embora a taxa de infecção genital por HPV seja similar em ambos os sexos [15]. Nesse sentido, de modo semelhante ao observado nas demais infecções por via sexual, indivíduos do sexo masculino constituem-se um importante elo na cadeia epidemiológica do HPV. Atuando como “portadores” e “vetores”

de tipos oncogênicos, parceiros masculinos podem contribuir marcadamente para o risco de desenvolver câncer cervical em suas parceiras. Assim, na ausência de programas de rastreamento, o risco de câncer cervical de uma mulher pode depender menos de seu próprio comportamento sexual do que do de seu marido ou de outros parceiros do sexo masculino [16].

Fatores associados à infecção prevalente por HPV em homens incluem infecção por HIV, comportamento sexual atual e passado, número de parceiros sexuais, ausência de uso de preservativo, infecção sexualmente transmissível anterior, raça, etnia e condição de circuncisão [17]. Estudos de história natural demonstram que homens não circuncidados têm taxas mais lentas de eliminação do HPV em comparação com homens circuncidados [18].

Como nas mulheres, a identificação de outras lesões além das acuminadas ocorre principalmente com o uso sistemático da colposcopia e da citologia oncótica; também no homem foram descritas muitas lesões de caráter plano, associadas ao HPV, com o emprego da peniscopia [16].

### ***Diagnóstico e rastreamento***

O diagnóstico de CCU baseia-se na citologia, colposcopia e histologia. A citologia tem papel mais relevante no rastreamento das lesões iniciais, imperceptíveis a olho nu. Possui uma sensibilidade de 60%. O resultado do exame pode ser negativo em casos de tumores invasores ou com uma quantidade significativa de necrose, podendo ser questionado. Entretanto, os casos positivos devem ser valorizados, já que sua especificidade é de aproximadamente 95%. A colposcopia é considerado um método auxiliar no diagnóstico, especialmente na identificação de lesões ainda microscópicas, por meio da visualização de imagens sugestivas de invasão tumoral, como vasos atípicos, erosões, necrose, aspecto vegetante e circunvoluções na lesão. O padrão-ouro de diagnóstico é dado pela histologia, que pode ser obtida tanto por biópsia direta da lesão pelo exame de colposcopia, quanto por curetagem de canal endocervical. Quando esses métodos não confirmarem o diagnóstico, mas houver suspeição, a conização será indicada para esclarecimento diagnóstico. Em casos avançados, em que a lesão é visível a olho nu e claramente tem caráter invasor, não está indicada a conização, bastando biópsia da lesão para o diagnóstico. Ademais, o toque vaginal pode auxiliar

na avaliação inicial ao demonstrar um colo uterino com alterações (irregular, endurecido, tumoral e vegetante) e o toque retal avaliar o estadiamento clínico, diagnosticando-se a presença ou não de invasão e comprometimento da mucosa retal [19].

Em relação ao rastreamento, deve começar, nas mulheres, pelo exame preventivo a partir dos 21 anos de idade naquelas que já iniciaram a atividade sexual. Primeiramente, devem ser coletados 2 exames anuais (citologia por esfregaço de Papanicolau), e, se estes forem negativos, o teste deve ser repetido a cada 3 anos. A análise do esfregaço irá determinar a necessidade de biópsia do colo uterino, geralmente com colposcopia, a fim de revelar áreas anormais como placas brancas. Caso haja evidências de carcinoma in situ, procede-se a uma biópsia [20].

## **Tratamento**

O objetivo do tratamento não visa a eliminação do vírus, uma vez que não há como fazê-lo. No entanto, o tratamento tem por objetivo a eliminação do condiloma, uma vez que essa medida previne a transmissão, evita a evolução para células malignas, evita infecções secundárias e melhora o aspecto estético e autoestima. O tratamento para remoção das verrugas genitais (condiloma) depende do grau de evolução das lesões, isto é, localização, tamanho e número, levando em consideração os efeitos adversos, custos e viabilidade de cada tratamento [21].

Os pacientes com lesão única ou múltiplas lesões menores que 1 cm são considerados com doença limitada e o tratamento conta com opções mais simples, podendo ser administradas, inclusive, pelo próprio paciente em muitos casos (ex.: imunomodulador e antimetabólicos) [21]. Há alguns tratamentos mais complexos que devem ser feitos pelo médico como crioterapia e ácido tricloroacético [21].

Os pacientes com lesões extensas (grandes placas exofíticas ou nódulos) optam-se por intervenções mais drásticas, como: excisão cirúrgica com tesoura ou lâmina; terapia laser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>); eletrocirurgia com uso de eletrocautério. Em gestantes pode haver aumento das lesões pela imunossupressão fisiológica que ocorre nessas pacientes. O tratamento de escolha nessas pacientes são o ácido tricloroacético e, caso não haja resultado esperado, o método de crioterapia. Vale salientar que

os métodos de administração pela própria paciente, como o Imiquimode e podofilotoxina, são contra indicados devido aos potenciais riscos ao feto. Vale salientar que o tratamento não elimina o vírus, logo, pode haver recidivas com reaparecimento das lesões, devendo ser conversado com o médico para avaliar o melhor tratamento em cada caso [21].

## **Prevenção**

Aprovada no Brasil, tem-se hoje disponível para a prevenção do papiloma vírus humano a vacina Gardasil da Merck Sharp & Dohme [22]. A Gardasil confere proteção para os tipos de maior prevalência de infecção por HPV, evitando lesões genitais pré-cancerosas de colo do útero, de vulva, de vagina, de pênis e anal, relacionadas aos HPV 16 e 18, e verrugas genitais em mulheres e homens, relacionadas aos HPV 6 e 11. A vacina inativada ainda apresenta tecnologia recombinante que constitui as proteínas L1 do capsídeo viral [23].

O plano de vacinação, em 2016, adotou um calendário composto de 2 doses com intervalo de 6 meses em caso de meninos e meninas entre 9 e 15 anos e três doses para maiores de 15 anos, sendo a segunda dose administrada dois meses depois da primeira e, a terceira, seis meses após a primeira (0, 2 e 6 meses). Ademais, mulheres de até 45 anos imunocomprometidas devem receber três doses, no esquema 0, 2 e 6 meses [22, 23, 24]. A ampliação da vacinação não inclui a população masculina, visto que, até o momento, a indicação da bula da vacina HPV no Brasil limita a idade no sexo masculino para 26 anos [22, 24]. Gestantes têm contraindicação para uso da vacina, sendo necessário aguardar o pós-parto para aplicação [25].

## **Resultados**

Ao todo, 146 acadêmicos participaram da pesquisa, 57 dos 1º e 2º semestres, 53 dos 6º e 8º semestres e 38 dos 11º e 12º semestres, sendo que destes, 61,48% eram do sexo feminino (n=91) e 38,51% do sexo masculino (n=57) (Figura 1) e a idade média dos participantes foi 24 anos.

### Participantes por Semestre

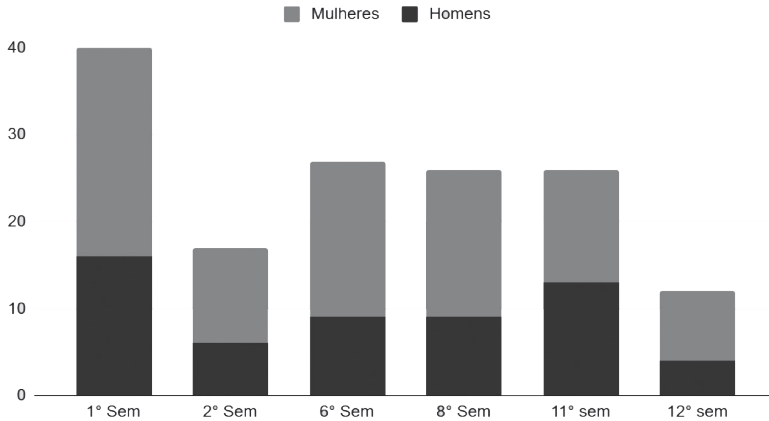


Figura 1. Relação dos participantes agrupados por semestre e por sexo.

Dentre os participantes, 46,58% eram vacinados (n=68), sendo que 60,3% eram mulheres (n=41) e 39,7% eram homens (n=17) (Figura 2); 41,17% estavam cursando o 1º ou o 2º semestres (n=28), 35,29% estavam cursando o 6º ou o 8º semestres (n=24) e 23,52% estavam cursando o 11º ou o 12º semestres (n=16).

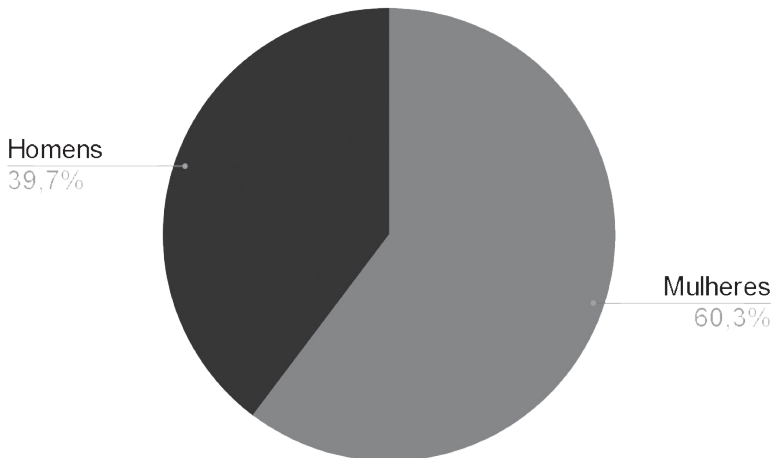


Figura 2. Relação dos participantes vacinados agrupados por sexo.

87,5% dos não vacinados (n=70) manifestaram interesse em se vacinar (Figura 3).

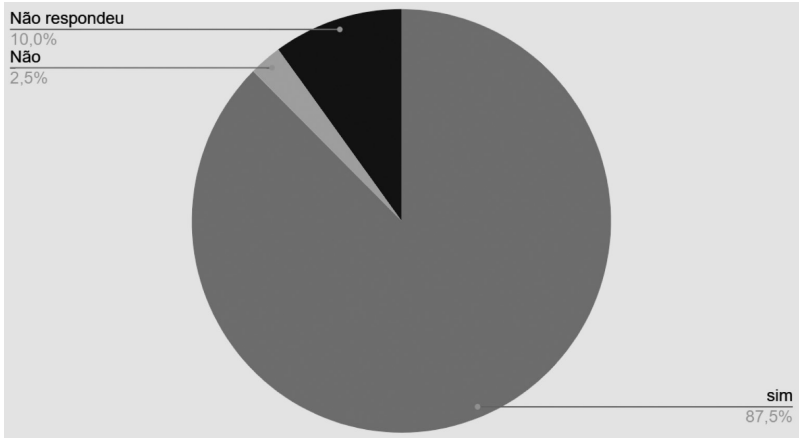


Figura 3. Relação dos não vacinados quanto ao interesse em se vacinar.

A principal justificativa para não estar vacinado ou não ter completado o esquema vacinal foi o custo da vacina, uma vez que boa parte dos participantes não fazem parte da faixa etária alvo da vacinação contra HPV do PNI (Figura 4).

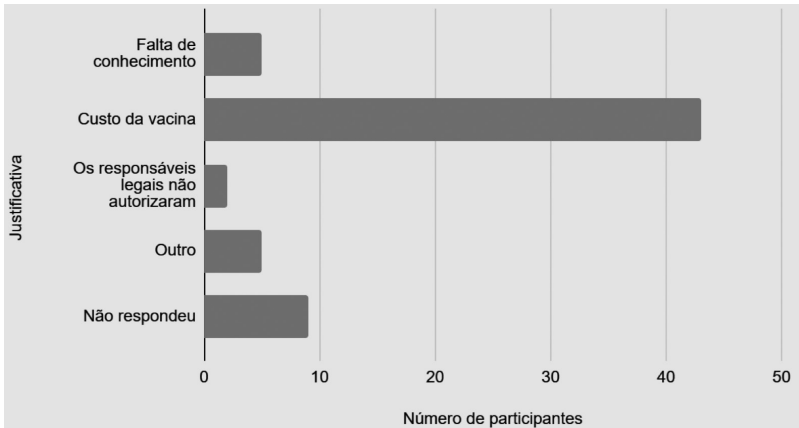


Figura 4. Relação das justificativas apresentadas pelos participantes que não se vacinaram.

Pode-se observar através da figura 5 que a taxa de vacinação completa não aumenta em proporção ao grau de formação dos alunos.



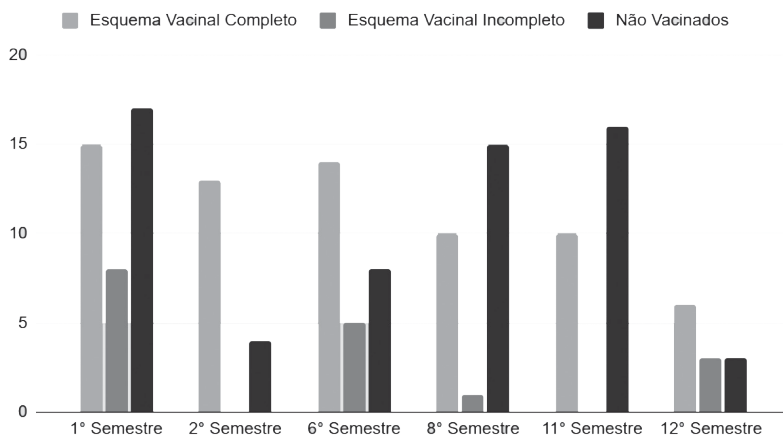


Figura 5. Relação do número de alunos com esquema vacinal completo, esquema vacinal incompleto e não vacinados agrupados por semestre.

## Conclusão

Tendo em vista que o posicionamento dos profissionais da saúde é indispensável para disseminar a importância da vacinação contra o HPV, nossos resultados despertam uma certa preocupação a respeito do tipo de profissionais que estamos formando em relação ao conhecimento da segurança, eficácia e prevenção desempenhada pelas vacinas.

Estes achados contrastam com os da literatura, na medida em que estes indicam que quanto maior a educação em saúde, ou seja, quanto mais conhecimentos sobre o assunto, melhor é a aceitação da vacina contra o HPV [1]. Embora, é de se relevar que a vacinação contra o HPV tenha sido iniciada no Brasil em 2014 e tendo como alvo meninas entre 9-14 anos, a tendência é de menores índices de vacinação em populações com mais idade, visto também o alto custo da vacina na rede privada.

Por conseguinte, a queda da taxa de vacinação contra HPV ao longo dos semestres nos leva a pensar que o processo de formação acadêmica do curso de Medicina da UFRGS não tem desempenhado suficientemente seu papel de conscientizar os estudantes sobre a importância da vacinação contra o HPV.

## Referências

1. Arbyn M, Xu L, Simoens C, PL Pierre, Hirsch M. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors:. [Internet]. 2018 May 09 [cited 2022 Feb 1]; DOI <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069>.

- pub3. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/full>
2. Palefsky JM. Virology of human papillomavirus infections and the link to cancer [Internet]. UpToDate. 2019 Oct 21. HPV; [revised 2022 Jan 1; cited 2022 Feb 1]; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/virology-of-human-papillomavirus-infections-and-the-link-to-cancer?search=HPV&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/virology-of-human-papillomavirus-infections-and-the-link-to-cancer?search=HPV&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)
  3. Palefsky JM. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations [Internet]. UpToDate. 2020 Dec 03 [revised 2022 Jan 1; cited 2022 Feb 1]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?search=HPV&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-infections-epidemiology-and-disease-associations?search=HPV&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  4. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. Estudo prospectivo de 2 anos da persistência do papilomavírus humano em mulheres com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. *J Infect Dis* 2007; 195:1582.
  5. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rápida eliminação do papilomavírus humano e implicações para o foco clínico em infecções persistentes. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:513.
  6. Beutner KR. Infecções não genitais por papilomavírus humano. *Clin Lab Med* 2000; 20:423.
  7. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Câncer do colo do útero: epidemiologia, prevenção e o papel da infecção pelo papilomavírus humano. *CMAJ* 2001; 164:1017.
  8. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. Centro de Informações da OIC sobre HPV e Câncer (Centro de Informações sobre HPV). Papilomavírus humano e doenças relacionadas no mundo: relatório resumido. 15 de dezembro de 2016. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (Acessado em 13 de abril de 2017).
  9. Cox JT, Palefsky JM. Human papillomavirus vaccination [Internet]. UpToDate. 2019 Nov 21 [revised 2022 Jan 1; cited 2022 Feb 1]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=Human%20papillomavirus&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=Human%20papillomavirus&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
  10. Comissão Nacional Especializada em Trato Genital Inferior da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Infecção pelo HPV : Rastreamento, diagnóstico e conduta nas lesões HPV-induzidas. FEBRASGO POSITION STATEMENT [Internet]. 2021 Mar 08 [cited 2022 Feb 2]; 1-6 p. Available from: [file:///C:/Users/veron/Downloads/FPS-N3-Marco-2021-portugues%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/veron/Downloads/FPS-N3-Marco-2021-portugues%20(1).pdf)
  11. Rosa MI, Medeiros LR, Rosa DD, et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *SciELO* [Internet]. 2009 May 25 [cited 2022 Feb 1]; 953-964. DOI <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000500002>. Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/XVHZYXNw mNPtY9CVhPrqvXn/?lang=pt>
  12. Estatísticas de câncer: Incidência estimada conforme a localização primária do tumor e sexo. [Internet]. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2021 Jun 10.; [revised 2021 Jun 10; cited 2022 Feb 1]; Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
  13. HPV e câncer do colo do útero [Internet]. OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde;. HPV e câncer do colo do útero; [cited 2022 Feb 1]; Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20do%20colo%20do%20C3%BAter%20C3%A9%20o%20segundo%20tipo,dos%20novos%20casos%20no%20mundo>

14. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Fox Print; 2019 [cited 2022 Feb 2]. 122 p. 1 vol. Available from: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf)
15. Giuliano AR et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J* [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 13];(364):401-411. DOI DOI: 10.1056/NEJMoa0909537. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0909537>.
16. Castellsagué X, Bosch X, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2003 [cited 2022 Feb 13];45(3):345-53. DOI 10.1590/s0036-36342003000900008. Available from: <https://scielosp.org/article/spm/2003.v45suppl3/345-353/en/>.
17. Baldwin SB, Wallace DR, et al. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2004 [cited 2022 Feb 13];(10):601-7. DOI doi: 10.1097/01.olq.0000140012.02703.10. Available from: <https://journals.lww.com/stdjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2004&issue=10000&article=00004&type=Fulltext>.
18. Hernandez BY, et al. Reduced clearance of penile human papillomavirus infection in uncircumcised men. *J Infect Dis* [Internet]. 2010 [cited 2022 Feb 13];201(9):1340-3. DOI 10.1086/651607. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/201/9/1340/876593>.
19. Passos EP. Rotinas em Ginecologia [bibliography on the Internet]. 7th ed. Porto Alegre: Artmed; 2017 [cited 2022 Feb 11]. 715 p. Available from: [https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582714089/epubcfi/6/14/%3Bvnd.vst.idref%3DPrefacio.xhtml!|/4/4/2/1:523\[ore%2Cs.\]](https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582714089/epubcfi/6/14/%3Bvnd.vst.idref%3DPrefacio.xhtml!|/4/4/2/1:523[ore%2Cs.])
20. Larry Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Manual de Medicina de Harrison. McGraw Hill Brasil; 2020. 1272 p.
21. Carusi DA. Condylomata acuminata (anogenital warts): Treatment of vulvar and vaginal warts. 2020. UpToDate. [Internet] Accessed on Feb 04, 2022.) From: [https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-treatment-of-vulvar-and-vaginal-warts?search=condiloma%20acuminado&source=search\\_result&selectedTitle=3~125&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H377473421](https://www.uptodate.com/contents/condylomata-acuminata-anogenital-warts-treatment-of-vulvar-and-vaginal-warts?search=condiloma%20acuminado&source=search_result&selectedTitle=3~125&usage_type=default&display_rank=3#H377473421)
22. Programa Vacinal para Mulheres. 2a ed. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2021. 206p. (Série Orientações Recomendações FEBRASGO, no.1 /Comissão Nacional Especializada de Vacinas)
23. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação [Internet]. 1st rev. ed. Brasília: Editora MS; 2014 [cited 2022 Feb 2]. 178 p. Available from: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_procedimentos\\_vacinacao.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf)
24. Saúde amplia vacinação contra HPV para mulheres imunossuprimidas com até 45 anos: A imunossupressão é um dos principais fatores de risco para infecção pelo HPV e para o desenvolvimento de lesões tumorais e verrugas genitais [Internet]. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2021 Mar 17; [cited 2022 Feb 2]; [2 p]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/saude-amplia-vacinacao-contrahpv-para-mulheres-imunossuprimidas-com-ate-45-anos>
- 25 Campanha nacional de multivacinação para atualização da caderneta de vacinação da criança e do adolescente. informe técnico: campanha nacional de multivacinação para atualização da caderneta de vacinação da criança e do adolescente [internet]. Brasília: [publisher unknown]; 2021 [cited 2022 Feb 2]. 30 p. Available from: [https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/setembro/16/informe-multivacinacao\\_cgpni\\_atualizacao-tecnica\\_14\\_setembro-2021\\_fernanda-1.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/setembro/16/informe-multivacinacao_cgpni_atualizacao-tecnica_14_setembro-2021_fernanda-1.pdf)

## **Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) na Gestação**

*Guilherme Raymundo Müller*

*Jerônimo Paniago Neto*

*Laura Fink Wayerbacher*

*Mariele Luana Horz*

*Pietra Rosa Carneiro Borges*

*Juliana da Silva Uhlmann*

*Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa*

A síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) é uma apresentação clínica-radiológica infrequente, caracterizada por achados radiológicos de edema vasogênico, tipicamente bilateral, nas áreas parieto-occipitais e na substância branca subcortical, acompanhada por manifestações clínicas variadas, que vão desde cefaleia, convulsões e anormalidades visuais a alterações do estado mental. É chamada de reversível porque tanto as manifestações clínicas quanto radiográficas tendem a regredir espontaneamente em poucos dias depois do início do tratamento (1).

A PRES foi descrita pela primeira vez em 1996 por Hinchey *et al.*, sendo considerada uma descoberta recente. Essa síndrome vem sendo associada desde então a várias condições que predispõem seu desenvolvimento, como hipertensão aguda, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia, doença renal, sepse, doenças autoimunes e exposição a imunossupressores (2).

Por ser uma síndrome rara, os critérios diagnósticos ainda não estão bem estabelecidos (1), mas sabe-se que as gestantes são um grupo de risco para o desenvolvimento dessa condição.

Assim, estabelecer uma definição mais clara para realização do diagnóstico e tratamento da PRES na gestação é de extrema importância. Através dessa revisão de literatura, busca-se estruturar de melhor forma os conhecimentos acerca da PRES durante a gestação, focando na realização de um diagnóstico precoce e um manejo efetivo.

## Metodologia

Realizamos uma revisão de literatura usando as plataformas LILACS, Web Of Science, UpToDate, Scopus e Medline e pesquisando por artigos publicados de 2010 a janeiro de 2022. Os seguintes descritores foram utilizados: PRES, pres in pregnancy, posterior reversible encephalopathy syndrome. Os artigos foram selecionados pela língua (inglês ou português) e por abordarem diagnóstico ou tratamento de PRES em mulheres grávidas ou no pós-parto. Incluem revisões, relatos de casos e artigos originais.

## Definição

A síndrome da encefalopatia posterior reversível (do inglês *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*/PRES) corresponde a uma síndrome clínico-radiológica caracterizada por uma variedade de sinais e sintomas neurológicos e por achados de exame de neuroimagem que refletem edema vasogênico, sendo ambas características (clínicas e radiológicas) geralmente reversíveis (3).

Dados epidemiológicos sobre a síndrome devem ser interpretados com cautela, em virtude do grande potencial de subdiagnóstico pela dificuldade de confirmação da condição (3). A síndrome é vista em todas as faixas etárias com um intervalo de 4 a 90 anos (4); contudo, é mais frequente em adultos jovens ou de meia idade, com uma preponderância por pacientes femininas, o que pode estar associado a aspectos etiológicos (3).

A fisiopatologia da síndrome PRES recai sobre duas teorias, a de hiperperfusão cerebral pela elevação da pressão arterial acima do limite autorregulatório superior, e a de disfunção endotelial por toxinas circulantes endógenas ou exógenas, ambas levando à disfunção da barreira hematoencefálica e subsequente edema cerebral (3, 5).

A síndrome PRES é clinicamente caracterizada por um início agudo ou subagudo dos sintomas, os quais podem desenvolver-se dentro de poucas horas a alguns dias ou mesmo semanas (3). Os pacientes podem apresentar os seguintes sinais e sintomas: distúrbios da consciência (incluindo déficits cognitivos, estupor, sonolência ou coma), convulsões (mais frequentemente manifestadas como generalizadas do tipo tônico-clônicas), distúrbios visuais (incluindo deterioração da acuidade visual, hemianopsia, cegueira cortical e

alucinações visuais) e sintomas neurológicos menos específicos, incluindo cefaleia, náusea e vômito (3, 4).

Com relação aos achados radiológicos, a avaliação dos exames de neuroimagem por ressonância magnética dos pacientes com PRES revelam edema vasogênico bilateral e simétrico envolvendo regiões corticais e subcorticais dos lobos parietal e occipital, embora alguns pacientes apresentem distribuições atípicas incluindo lobos cerebrais anteriores, tronco encefálico, cerebelo e gânglios da base (6). Estudos recentes indicam que diferentes fatores de risco predisponentes podem causar discrepâncias nos achados de ressonância magnética dos pacientes com PRES (2). Na maioria dos casos, os achados de imagem terão resolução completa em 1 a 2 semanas; alguns podem ter regressão generalizada em até 1 mês (5).

Apesar do prognóstico geral ser favorável em virtude da reversibilidade dos achados clínicos e radiológicos na maioria dos pacientes, a PRES pode vir acompanhada de complicações severas (tais como status epilepticus, isquemia e hemorragia cerebrais e hipertensão intracraniana), as quais podem levar a sequelas neurológicas permanentes (3).

Uma variedade de condições têm sido associada ao diagnóstico de PRES, com relatos frequentes de associação da síndrome com hipertensão arterial, exposição a medicações imunossupressoras (não sendo requeridos níveis tóxicos para o desenvolvimento da síndrome, mas havendo correlação positiva entre dose e manifestações neuro e radiológicas), doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, púrpura trombocitopênica trombótica, doença inflamatória intestinal, esclerodermia, entre outras), doença renal, sepse e distúrbios gestacionais, como pré-eclâmpsia e eclâmpsia (3, 4, 7).

A pré-eclâmpsia é descrita como um dos distúrbios mais severos da gestação, caracterizada por hipertensão de início após 20 semanas de gestação acompanhada por proteinúria (2, 6), apesar desta não ser mais um requisito para o diagnóstico da condição caso existam outros achados sugestivos de envolvimento de órgão-alvo (trombocitopenia, elevação das transaminases hepáticas, insuficiência renal, edema pulmonar ou sintomas neurológicos de início recente) (5). A eclâmpsia, por sua vez, é definida pela ocorrência de uma ou mais convulsões generalizadas do tipo tônico-clônicas não relacionadas a outra condição médica

em pacientes com distúrbio hipertensivo na gestação (5). Tais condições gestacionais possuem mecanismos similares à PRES, sendo frequentemente relatadas no contexto desta síndrome (6). De fato, a PRES pode ser vista em mais de 90% das mulheres com eclâmpsia, bem como em mais de 20% das pacientes com pré-eclâmpsia com sintomas neurológicos limitados à cefaleia e distúrbios visuais (5). A PRES associada a esses distúrbios parece demonstrar maior prevalência de hemorragia intracraniana e envolvimento de gânglios da base (2), além de desenvolver-se sob valores pressóricos menores quando comparado a outras condições que predisõem à síndrome (8). Alterações laboratoriais como elevação significativa do hematócrito, da creatinina sérica, da alanina transaminase, da aspartato transaminase e da lactato desidrogenase também foram observadas em pacientes com eclâmpsia ou pré-eclâmpsia e PRES (3).

Um estudo de coorte retrospectivo arrolando 39 gestantes com sintomas neurológicos demonstrou não haver diferença significativa dos achados laboratoriais e clínicos entre as pacientes com pré-eclâmpsia e PRES e as com eclâmpsia e PRES (9). A síndrome pode ocorrer tanto no período anteparto como no pós-parto, sendo mais comum no contexto de eclâmpsia pós-parto (com desenvolvimento das manifestações dentro de 48h após o parto). A ocorrência em associação com eclâmpsia pós-parto de início tardio (desenvolvimento entre 48h e 4 semanas do parto) é incomum (10). Apesar de ser reconhecida como uma das complicações cerebrovasculares da pré-eclâmpsia e eclâmpsia (2), alguns estudos na literatura propiciam debate sobre a relação de causa-efeito entre a PRES e tais distúrbios gestacionais. Coortes retrospectivas demonstraram que a PRES pode se apresentar como um antecedente da convulsão eclâmptica no contexto de pacientes com pré-eclâmpsia severa (11) e que a eclâmpsia pode representar um sintoma neurológico desta síndrome clínico-radiológica (9). Tais achados permitem visualizar a síndrome da encefalopatia posterior reversível de forma mais abrangente, com a pré-eclâmpsia/eclâmpsia podendo constituir parte da PRES (preenchendo critérios clínicos), mas sendo necessária a evidência dos achados radiológicos e da reversibilidade clínica e/ou radiológica como parte essencial do diagnóstico desta síndrome.

Por fim, considerando o contexto atual, vale destacar as evidências recentes da identificação da COVID-19 como potencial fator de risco para PRES, com um estudo de 278

pacientes infectados e submetidos a exame de neuroimagem demonstrando uma prevalência de 1 a 4%. De fato, características da infecção pelo Sars-CoV 2 como disfunção da autorregulação cerebrovascular, hipertensão e injúria renal agudas, inflamação e dano endotelial, somadas ao uso de medicações imunomoduladoras, favorecem o desenvolvimento da síndrome (4). No contexto gestacional, pacientes infectadas parecem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de distúrbios hipertensivos na gestação (12). Dois relatos de caso evidenciam a associação entre COVID-19, eclâmpsia e PRES, sugerindo a infecção durante a gestação como fator desencadeante destes distúrbios em virtude de compartilharem uma fisiopatologia comum de disfunção endotelial (13, 14). Ademais, outro relato de caso envolvendo uma parturiente com eclâmpsia e PRES complicada por pneumonia associada à infecção pelo Sars-Cov 2 adiciona à infecção o papel como fator exacerbador (e não diretamente causal), mediante tempestade de citocinas, do quadro hipertensivo sistêmico que levou às manifestações dos distúrbios gestacionais (12). Apesar da relevância clínica de tais relatos, mais estudos são necessários para confirmar a associação da COVID-19 e complicações neurológicas e hipertensivas durante a gestação.

## Diagnóstico

Não existem critérios bem estabelecidos para diagnosticar PRES. O processo diagnóstico deve ser guiado pela combinação de achados clínicos e radiológicos característicos, após terem sido excluídas outras etiologias. Fugate *et al.* sugeriram alguns critérios diagnósticos, quais sejam: sintomas neurológicos de início agudo, anormalidades em neuroimagem sugestivas de edema vasogênico e reversibilidade dos achados clínicos e/ou radiológicos (3).

Clinicamente, pacientes com PRES podem se apresentar com alterações neurológicas como convulsões (focais ou generalizadas), déficits cognitivos, estupor, alterações visuais (como diminuição da acuidade visual, hemianopsia ou alucinações visuais), náuseas e vômitos ou cefaleia (3). Em pacientes obstétricas, os sintomas mais comuns costumam ser convulsões (45%), distúrbios visuais (34%), alteração no nível de consciência (19%) e déficits focais (4%) (15).

Em se tratando do componente radiológico do diagnóstico, ressonância magnética é o exame de imagem de escolha. Radiologicamente, costumam-se encontrar anormalidades bilaterais



e simétricas na substância branca sugestivas de edema vasogênico (3). As áreas mais frequentemente acometidas costumam ser as subcorticais dos lobos parietal e occipital, mas pode haver lesões nas regiões anteriores, nos gânglios da base, no tronco encefálico e cerebelo (10). Normalmente, há lesões hiperintensas em imagens ponderadas em T2 ou na sequência FLAIR (do inglês, fluid attenuated inversion recovery) (3). Em imagens ponderadas em T1, há hipo ou iso intensidade do sinal (10). O coeficiente de difusão aparente parece ter relevância prognóstica, uma vez que valores maiores foram associados à reversibilidade das lesões. Pode haver achados vasculares reversíveis, como vasoconstrição cerebral e vasoespasma local ou difuso. Além da ressonância magnética, um eletroencefalograma pode auxiliar na detecção de status epilepticus, episódios epiléticos não convulsivos e na avaliação da encefalopatia. Punção lombar pode auxiliar a afastar encefalite (3).

Exames laboratoriais são normalmente inespecíficos, mas podem eventualmente auxiliar no processo diagnóstico. Pode-se fazer a solicitação de hemograma, eletrólitos, creatinina, ureia e provas de função hepática nesse contexto. Em comparação com pacientes apenas com pré-eclâmpsia e eclâmpsia, pacientes que também apresentam PRES têm níveis mais elevados de hematócrito, creatinina sérica, AST, ALT e LDH. Algumas alterações em pacientes com PRES já foram relatadas em estudos individuais, como hipomagnesemia nas primeiras 48 horas e diminuição nos níveis de albumina são alterações relatadas (3). Esses exames também auxiliam na identificação de eventuais condições médicas comórbidas que podem exacerbar a deterioração neurológica, como sepse (com leucocitose), hiponatremia ou insuficiência renal (alteração de creatinina) (21).

Além disso, um estudo de 2021 (20) demonstrou que o uso de doppler da artéria oftálmica poderia ser uma ferramenta útil no diagnóstico de pré-eclâmpsia. Um dos modelos sugeridos para explicar as alterações de fluxo detectadas seria a vasodilatação de artérias orbitais - tendo em vista uma das hipóteses fisiopatológicas da pré-eclâmpsia, que consiste na hiperperfusão com vasodilatação do sistema nervoso central. Uma vez que esta condição também parece ser uma característica fisiopatológica da PRES (3), isso poderia explicar a associação entre essas duas condições. Em decorrência disso, uma hipótese teórica possível é de que o doppler da artéria oftálmica também poderia ser um exame potencialmente útil no contexto de detecção precoce de PRES.

## ***Diagnóstico diferencial***

Um dos diagnósticos diferenciais mais importantes de PRES é a síndrome de vasoconstrição cerebral reversível (do inglês, reversible cerebral vasoconstriction syndrome ou RCVS), caracterizada por constrição e dilatação reversível das artérias cerebrais. Ambas as condições apresentam clínica e achados angiográficos similares. O diagnóstico de RCVS, assim como pode ocorrer com PRES, ocorre frequentemente no período pós-parto, mas tem forte associação com administração de substâncias vasoativas. Na RCVS, lesões parecidas com as lesões de PRES podem ser encontradas, o que sugere que talvez as duas condições possam ser inclusive manifestações da mesma patologia (3). Estudos sugerem que PRES e RCVS podem inclusive coexistir. Na RCVS, a cefaleia é repentina e menos comumente são encontrados sintomas visuais, convulsões e achados na ressonância magnética e, ainda na RCVS, há vasoconstrição documentada por exames de imagem (22).

Além disso, sintomas como cefaleia podem se apresentar em outras condições, como por exemplo na hemorragia intracraniana. Assim, diante do aparecimento de uma dor súbita e muito severa, a possibilidade de hemorragia subaracnoide deve ser afastada. Outras causas de cefaleia podem ser listadas: hipertensão intracraniana idiopática, apoplexia pituitária e trombose venosa cerebral. Convulsões, comuns em PRES, podem ocorrer em quadros de trombose venosa cerebral, tumores cerebrais, hemorragia intracraniana e distúrbios metabólicos (como uremia, hipoglicemia e hiponatremia) (10). Quadros de trombose venosa central, por exemplo, estão normalmente associados à trombofilia, câncer e condições inflamatórias. Além disso, os achados em ressonância magnética são normalmente distinguíveis (23). Quanto a tumores, o curso clínico normalmente é mais lento e normalmente não há acometimento bilateral da substância branca posterior (24).

As imagens características de PRES na gestação podem ser interpretadas de forma equivocada como acidente vascular cerebral em circulação posterior, vasculite do sistema nervoso central, trombose do seio venoso cerebral, encefalite ou esclerose múltipla. Entretanto, a apresentação clínica provavelmente será distinta, de forma que é sempre importante uma análise minuciosa de todo o contexto da paciente (10).

## ***PRES como preditor de eclâmpsia?***

Atualmente, não se sabe o que desencadeia a ocorrência de eclâmpsia em pacientes com PE e PRES (25) e ainda não existem marcadores específicos que identifiquem o acometimento do sistema nervoso central em pacientes com pré-eclâmpsia. Assim, a ocorrência de eventos como convulsões eclâmpticas e hemorragias intracranianas é difícil de ser prevista. Sintomas clínicos (como cefaleia e distúrbios visuais), apesar da pouca sensibilidade e especificidade na predição, vêm sendo utilizados para identificar o risco de acometimento do sistema nervoso central na pré-eclâmpsia (26).

Diante desse contexto, estudos vêm sendo realizados a fim de encontrar possíveis preditores de acometimento do sistema nervoso central na PE. Um exemplo é o estudo realizado por um grupo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que estudou a medida por Doppler do fluxo da artéria oftálmica como um potencial identificador de risco para o desenvolvimento de desfechos maternos adversos (entre eles eclâmpsia), e de gestações sob maior risco de parto prematuro em pacientes com PE (26).

Um estudo retrospectivo de 2021 com 150 mulheres identificou que certas características na imagem de ressonância magnética que refletem a extensão e a natureza do edema cerebral seriam diferentes em pacientes com 1) PRES e eclâmpsia e 2) PRES e pré-eclâmpsia. Houve presença de hiperintensidade em DWI mais frequentemente no grupo com eclâmpsia, bem como um maior escore de edema cerebral (25). O que se questiona no artigo é se essas diferenças radiológicas poderiam eventualmente vir a ser utilizadas no futuro como potenciais preditores de convulsões eclâmpticas em pacientes com PRES e pré-eclâmpsia, e é descrito que mais estudos prospectivos são necessários para confirmar essa hipótese. De toda forma, Mai *et al.* recomendam a consideração precoce de ressonância magnética de crânio no manejo de pacientes com pré-eclâmpsia a fim de avaliar a presença ou ausência de PRES, bem como a natureza e extensão do edema cerebral (25). Isso é corroborado pelo estudo de Mayama, que também sugere a realização de exames de imagem em pacientes com sintomas neurológicos de início recente, mesmo sem o desenvolvimento de eclâmpsia (9).

## Fisiopatologia

A fisiopatologia da síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) não é ainda bem definida e permanece controversa, sendo que alguns mecanismos para explicá-la são atualmente propostos. Déficit autorregulatório associado à hipertensão, isquemia cerebral e disfunção endotelial representam os principais processos apontados como os responsáveis pela patogênese dessa síndrome (16).

Segundo um estudo chinês (2), grande parcela de pacientes com PRES relacionada à gestação tiveram complicações devido à hipertensão abrupta, o que sustenta a teoria de que a hiperperfusão ocasionada por uma brusca elevação da pressão arterial - a qual excederia a capacidade de retenção dos leitos capilares cerebrais - contribui para o desenvolvimento de PRES. No entanto, a teoria contemporaneamente mais aceita com relação à realidade das gestantes é a da disfunção endotelial. Isso ocorre pois a PRES pode se desenvolver mesmo quando não há mudanças significativas da pressão arterial (2).

Alterações nas células endoteliais são características da pré-eclâmpsia (17), em que marcadores de disfunção endotelial - tais como lactato desidrogenase e hemácias de morfologia anormal - podem ser detectados no sangue das pacientes antes mesmo de haver qualquer apresentação clínica e também estão relacionados ao aparecimento de edema cerebral. (8, 16) Isso ocorre por conta da liberação de quimiocinas vasoconstritoras e imunogênicas provenientes de células endoteliais e neutrófilos, devido ao dano ocasionado no endotélio. Essas substâncias podem causar vasoespasmos e aumento da permeabilidade vascular - principalmente nos vasos encefálicos -, além de desencadear um ciclo vicioso que culmina na destruição da integridade vascular e edema vasogênico, podendo progredir para edema citotóxico.

Dessa forma, a pré-eclâmpsia é considerada como uma das principais causas de PRES, não existindo ainda, no entanto, uma relação bem estabelecida entre as duas patologias - se ocorrem de acordo com processos de causa-efeito ou de forma independente, apenas com sinais clínicos semelhantes -, uma vez que o diagnóstico de pré-eclâmpsia se faz a partir de achados clínicos e laboratoriais, e o de PRES por meio de critérios radiológicos (18).

É importante destacar que a pré-eclâmpsia é uma síndrome caracterizada pela presença de hipertensão e proteinúria ou de

hipertensão associada à disfunção de alguns órgãos, causadas por microangiopatias leves a graves em mulheres grávidas a partir de 20 semanas. A fisiopatologia dessa síndrome envolve tanto fatores maternos, quanto placentários e fetais: anormalidades no desenvolvimento da vasculatura da placenta pode resultar na hipoperfusão placentária, o que leva à secreção de fatores antiangiogênicos na circulação materna, alterando, assim, a função endotelial sistêmica da gestante. Essa sucessão de processos pode culminar no desenvolvimento de diferentes manifestações da doença, inclusive neurológicas, dentre as quais teoriza-se que está a PRES (19).

Sob esse aspecto, a vasodilatação no sistema nervoso central figura como uma das características fisiopatológicas da disfunção endotelial presente na pré-eclâmpsia - distúrbio esse também presente na PRES, como já descrito, o que poderia explicar a associação entre ambas as síndromes. Assim, o uso de doppler da artéria oftálmica poderia ser uma ferramenta útil no diagnóstico da pré-eclâmpsia e, talvez, auxiliar no diagnóstico de PRES (24).

## Tratamento

Após a realização correta do diagnóstico da PRES, pensando na prevenção de déficits neurológicos permanentes, o tratamento deve focar na resolução dos sintomas desencadeados pelo edema vasogênico e, em algumas situações, pelo edema citotóxico, já que não há uma estratégia terapêutica exclusiva para PRES (3). A princípio, deve-se priorizar o controle da pressão arterial, corrigir distúrbios metabólicos (realizar diálise, se necessário), remover a exposição a drogas citotóxicas e induzir o parto, se a paciente apresentar pré-eclâmpsia ou eclâmpsia propriamente dita no período pré-parto. Controlados os sintomas, o parto deve ser priorizado.

Para o manejo da hipertensão, seja em episódios hipertensivos, seja na manutenção de valores normais de pressão arterial, labetalol e hidralazina são as medicações iniciais de escolha na gravidez (10). Se sistólica  $\geq 160$  mmHg, diastólica  $\geq 110$  mmHg ou PAM  $\geq 140$  mmHg: labetalol endovenoso, inicialmente 20 mg. Após 10 minutos, administra-se 40 mg, caso não surta o efeito desejado. Em seguida, 80 mg a cada 10 minutos, até uma dose máxima de 240 mg (6). Entretanto, a medicação não está disponível no Brasil. Dessa forma, a recomendação é de que se administre

hidralazina endovenosa, 5 mg, seguida de doses de 5-10 mg, a cada 20 ou 30 min, de acordo com a resposta ao tratamento. Havendo possibilidade de uso por via oral, na crise hipertensiva, a nifedipina 10 mg é uma opção segura e pode ser repetida a intervalos de 20 a 30 minutos até uma dose total de 30 mg. Nesse caso, o alvo de pressão arterial é 140-160 mmHg sistólica e 90-110 mmHg diastólica (10). É importante focar na redução de 25% dos valores basais de pressão arterial para evitar flutuações. A administração contínua de medicação anti-hipertensiva sob monitorização hemodinâmica deve ser considerada. Apesar de ser importante manter a pressão arterial estabilizada, estudos prospectivos controlados não mostraram evidências de que o controle da pressão arterial limite a lesão neurológica ou resulte em uma regressão dos achados clínicos ou de imagem (3).

No caso das convulsões, medicações com ação anticonvulsivante, como sulfato de magnésio, benzodiazepínicos, fenitoína, valproato de sódio e manitol são indicadas (15). Apesar de o manitol atuar na reversão do edema, um estudo retrospectivo mostrou que tal medicação não é superior ao sulfato de magnésio na recuperação neurológica, sendo esta a droga de escolha para o tratamento da convulsão na PRES, com ação neuroprotetora e redutora da neuroinflamação (27, 28). Vale ressaltar que os níveis de magnésio estão reduzidos em grande parte dos pacientes com PRES e, considerando que tal íon confere efeitos vasodilatadores e tem ação anticonvulsivante, é importante evitar a hipomagnesemia nesse quadro, cabendo a administração profilática nos estágios iniciais da manifestação da condição (3). Estudos orientam a administração intravenosa de 20 mL de uma solução de sulfato de magnésio a 25% - aproximadamente 5g - diluído em uma solução de glicose a 10%, por 5-10 min. É importante observar sinais de toxicidade, como: ausência de reflexo patelar, frequência respiratória menor do que 16/min, diurese de 25 mL/h (6). Garg RK *et al.* indicam o uso de uma dose intravenosa de 4-6g, administrada por 15-20 min e uma dose de manutenção de 1-2g por hora. Vale ressaltar que o *American College of Obstetricians and Gynecologist* e a *Society for Maternal-Fetal Medicine* não recomendam o uso de sulfato de magnésio por mais de 48 horas (10).

Sintomas como dor de cabeça, distúrbios visuais, confusão mental e dor no hipocôndrio direito ou até mesmo dor epigástrica devem ser avaliados, pois podem ser manifestações pré-convulsão e,

quando confirmados, são indicações para que o parto seja realizado. Vale pontuar que, apesar de não ser contra-indicada a indução do parto, o método de nascimento dependerá da avaliação obstétrica e do estado materno e fetal, que devem ser monitorados (10).

## Prognóstico

Em relação ao prognóstico, grande parte dos casos de PRES obstétrico possui um bom desfecho, sem maiores complicações, desde que diagnosticado e tratado precocemente. Entretanto, pacientes sem um suporte terapêutico adequado podem não ter um desfecho positivo (15). Foi observado danos neurológicos focais em até 19% das pacientes e acometimento variável com déficits em 44% dessas mulheres, com prejuízos que necessitam de cuidados a longo prazo, como déficits motores e epilepsia (29). Foram relatadas sequelas neurológicas permanentes em muitos pacientes, tendo a perda de visão como sequela mais frequente (10).

O mau prognóstico está associado a fatores como hipertensão crônica, coagulopatia, neoplasia, identificação tardia do fator etiológico da síndrome, múltiplas comorbidades, proteína C reativa elevada e encefalopatia grave. Características da RM que também indicam um pior prognóstico são o envolvimento do corpo caloso, edema cerebral extenso ou hemorragia, incluindo a hemorragia subaracnoidea e difusão restrita (28).

## Conclusão

O presente estudo buscou fazer uma revisão de literatura sobre a síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) na gestação. Essa síndrome de apresentação clínica-radiológica é caracterizada por achados radiológicos de edema vasogênico e é acompanhada por manifestações clínicas variadas (cefaléia, convulsões e anormalidades visuais a alterações do estado mental). Recebe a denominação de reversível porque tanto as manifestações clínicas quanto radiográficas tendem a regredir espontaneamente em poucos dias depois do início do tratamento.

O exame padrão ouro para confirmação da síndrome perante os achados clínicos compatíveis é a ressonância magnética (RM). Após o diagnóstico, o manejo da PRES concentra-se na correção dos sintomas gerados pelo edema vasogênico. O

controle da pressão arterial deve ser realizado com nifedipina ou hidralazina no Brasil, acompanhada de terapia para corrigir distúrbios eletrolíticos quando presentes. Além disso, pode ser necessária a realização do parto, podendo ser por processo de indução, indicando-se que primeiramente seja feito o controle dos sintomas. Quando a PRES apresenta-se com convulsões, o sulfato de magnésio é a droga de primeira linha pelo seu potencial neuroprotetor e redutora de neuroinflamação.

Levando-se em conta o prognóstico, que costuma ser positivo na maioria dos casos quando o diagnóstico é realizado rapidamente e com instituição rápida de tratamento, observa-se que nas pacientes sem suporte adequado ou com múltiplas comorbidades associadas, no entanto, desfechos negativos são mais prevalentes. Essa demora em manejar a PRES resulta em déficits motores e epilepsia, consequências que levam à necessidade de cuidados a longo prazo às custas de qualidade de vida. Ressalta-se assim, a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado da PRES.

## Referências

1. Ando Y, Ono Y, Sano A, Fujita N, Ono S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review of the Literature. Vol. 61, Internal Medicine. Japanese Society of Internal Medicine; 2022. p. 135–41.
2. Wen Y, Yang B, Huang Q, Liu Y. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pregnancy: a retrospective series of 36 patients from mainland China. Irish Journal of Medical Science. 2017;186(3):699–705.
3. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. J Neurol. 2017 Aug;264(8):1608-1616. doi: 10.1007/s00415-016-8377-8.
4. Gewirtz AN, Gao V, Parauda SC, Robbins MS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Curr Pain Headache Rep. 2021 Feb 25;25(3):19. doi: 10.1007/s11916-020-00932-1.
5. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. Am J Obstet Gynecol. 2022 Feb;226(2S):S1237-S1253. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.037.



6. Dong XY, Bai CB, Nao JF. Clinical and radiological features of posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with pre-eclampsia and eclampsia. *Clin Radiol.* 2017;72(10):887-895. doi: 10.1016/j.crad.2017.06.009.
7. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 Jun-Jul;23(6):1038-48.
8. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, Repke JT. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology.* 2000 Nov;217(2):371-6. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv44371.
9. Mayama M, Uno K, Tano S, Yoshihara M, Ukai M, Kishigami Y, Ito Y, Oguchi H. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Aug;215(2):239.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.039.
10. Garg RK, Kumar N, Malhotra HS. Posterior reversible encephalopathy syndrome in eclampsia. *Neurol India.* 2018 Sep-Oct;66(5):1316-1323. doi: 10.4103/0028-3886.241364.
11. Chao, AS., Chen, YL., Chang, YL. et al. Severe pre-eclamptic women with headache: is posterior reversible encephalopathy syndrome an associated concurrent finding?. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 336 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03017-4>
12. Shankar V, Dhar P, George J, Sharma A, Raj A. Eclampsia and posterior reversible encephalopathy syndrome in a parturient complicated by SARS COVID-19 pneumonia. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Sep-Oct;71(5):576-578. doi: 10.1016/j.bjane.2021.06.008.
13. PVS, Rai A, Wadhwa C. Postpartum Atypical Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a COVID-19 Patient - An Obstetric Emergency. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Dec;29(12):105357. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105357.
14. Garcia Rodriguez A, Marcos Contreras S, Fernandez Manovel SM, Marcos Vidal JM, Diez Buron F, Fernandez Fernandez C, Riveira Gonzalez MDC. SARS-COV-2 infection during pregnancy, a risk factor for eclampsia or neurological manifestations of COVID-19? Case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):587. doi: 10.1186/s12884-020-03275-2.

15. Parasher A, Jhamb R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): presentation, diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*. 2020 Oct;96(1140):623-628. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137706.
16. Easton JD. Severe preeclampsia/eclampsia: hypertensive encephalopathy of pregnancy? *Cerebrovasc Dis*. 1998 Jan-Feb;8(1):53-8. doi: 10.1159/000015818.
17. Anderson R-C, Patel V, Sheikh-Bahaei N, Liu CSJ, Rajamohan AG, Shiroishi MS, Kim PE, Go JL, Lerner A and Acharya J (2020) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Pathophysiology and Neuro-Imaging. *Front. Neurol*. 11:463.
18. Torrez Morales L, Froilán, & Llanos Elías, Antonio. (2019). Síndrome de encefalopatía posterior reversible en preeclampsia grave. *Gaceta Médica Boliviana*, 42(1), 79-83.
19. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3183-6. doi: 10.1001/jama.287.24.3183.
20. Diniz ALD, Meneses VFSC, Freitas MAR, Paes MMBM, Naves WU, Sass N. Performance of ophthalmic artery Doppler velocimetry in the complementary diagnosis of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Jan 31:1-8. doi: 10.1080/14767058.2021.2014452.
21. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1369-76. doi: 10.1212/wnl.51.5.1369.
22. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, Calabrese LH. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol*. 2011 Aug;68(8):1005-12. doi: 10.1001/archneurol.2011.68.
23. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Apr;42(4):1158-92. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.

24. Singh SK, Leeds NE, Ginsberg LE. MR imaging of leptomeningeal metastases: comparison of three sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 May;23(5):817-21.
25. Mai H, Liang Z, Chen Z, Liu Z, Xu Y, Chen X, Du X, Peng Y, Chen Y, Dong T. MRI characteristics of brain edema in preeclampsia/eclampsia patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Oct 3;21(1):669. doi: 10.1186/s12884-021-04145-1.
26. Chaves MTP, Martins-Costa S, Oppermann MLDR, Palma Dias R, Magno V, Peña JA, Ramos JGL. Maternal ophthalmic artery Doppler ultrasonography in preeclampsia and pregnancy outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2017 Oct;10:242-246. doi: 10.1016/j.preghy.2017.10.006.
27. Demir BC, Ozerkan K, Ozbek SE, Yıldırım Eryılmaz N, Ocakoglu G. Comparison of magnesium sulfate and mannitol in treatment of eclamptic women with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Aug;286(2):287-93. doi: 10.1007/s00404-012-2268-8.
28. Li X, Han X, Yang J, Bao J, Di X, Zhang G, Liu H. Magnesium Sulfate Provides Neuroprotection in Eclampsia-Like Seizure Model by Ameliorating Neuroinflammation and Brain Edema. *Mol Neurobiol*. 2017 Dec;54(10):7938-7948. doi: 10.1007/s12035-016-0278-4.
29. Hinduja A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Clinical Features and Outcome. *Front Neurol*. 2020 Feb 14;11:71. doi: 10.3389/fneur.2020.00071.

## **Transmissão vertical e Covid-19: uma revisão sistemática**

*Antônia Stumpf Martins  
Cesar Augusto Weschenfelder  
Lorenzo Oliveira Dias  
Maria Antonia Torres Arteche  
Marina Porto Nassif  
Juliana da Silva Uhlmann  
Maria Lúcia da Rocha Oppermann*

O primeiro caso de infecção por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi identificado em 31 de dezembro de 2019, na província de Wuhan, China. Pouco tempo depois, em 11 de março de 2020, a OMS (Organização Mundial da Saúde) declarou status de pandemia à COVID-19 (6). Nesse contexto, as gestantes foram classificadas como grupo de risco, uma vez que outras infecções respiratórias previamente conhecidas, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS), a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e a influenza foram associadas a um aumento do risco de morbimortalidade materna e fetal, nascimento prematuro e restrição de crescimento intrauterino (38). Contudo, ainda pouco se sabe a respeito da transmissão vertical do coronavírus 2, além das consequências diretas da disfunção orgânica materna sobre o feto.

A transmissão vertical é definida como a transmissão da infecção da mãe para o bebê por via transplacentária, sangue e secreções vaginais durante o parto e na lactação. A quantidade abundante de receptores ECA2 na superfície da placenta, em especial, no sincitiotrofoblasto, corrobora a hipótese de possível transmissão do COVID-19 da mãe para o feto (38). Por outro lado, curiosamente, há poucos casos relatados de recém-nascidos com teste positivo para o vírus ou manifestaram sintomas da doença, mesmo quando a placenta que foi analisada e era positiva para o SARS-CoV-2 (38). Ademais, a maior parte dos estudos também não identificou transmissão vertical a partir do leite materno (6).

Nesse sentido, o conhecimento sobre a existência ou não de transmissão vertical da COVID-19 pode ser importante

na orientação das gestantes quanto à prevenção da infecção e, principalmente, nas condutas pós-natais, como a amamentação. Desse modo, realizamos uma revisão sistemática, visando responder a pergunta: existe transmissão vertical de COVID-19? Na nossa busca foram incluídos estudos observacionais de quatro bases de dados, MedLine, PubMed, Embase e Lilacs, excluindo-se os artigos repetidos. A estratégia de busca está detalhada na Tabela 1. Revisamos todos os artigos (revisados por pares e pré-impressões) de estudos observacionais que respondessem a nossa pergunta e publicados até dia 1º de janeiro de 2022. Atribuiu-se a um terceiro membro a decisão sobre eventuais discordâncias. Foram incluídos artigos em inglês, português e espanhol.

No período em que o trabalho foi realizado, discutia-se no Brasil a vacinação infantil. Mesmo diante dos resultados da campanha de vacinação nos adultos e principalmente nas gestantes, ainda houve quem defendesse a não vacinação das crianças. Assim, acreditamos que nosso trabalho possa também reforçar a necessidade da imunização desse grupo, além de salientar a importância da imunização das gestantes, num contexto de um Brasil ainda tão desinformado e carente de orientações.

## **Métodos**

### ***Estratégia de busca***

Essa revisão sistemática de estudos observacionais é baseada na literatura atual publicada entre janeiro de 2020 até janeiro de 2022 nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e Lilacs. Procuramos por estudos observacionais que respondessem à nossa pergunta “existe transmissão vertical de Covid-19?”. Montamos o mecanismo de busca com base na estratégia PICO (P – população de interesse; E - exposição; C – comparador; O – desfecho). As estratégias de busca estão apresentadas na Tabela 1. No PubMed, acrescentamos o filtro de estudos observacionais da própria base de dados à nossa busca.

Tabela 1. Estratégias de busca.

Base de dados	Estratégia de Busca
PubMed (615 artigos)	(Infectious Disease Transmission, Vertical[mh] OR ((Vertical[tiab] OR Maternal-Fetal[tiab] OR Maternal-Foetal[tiab] OR Mother-to-Child[tiab] OR Fetomaternal[tiab])) AND (Transmission[tiab] OR Infection[tiab])) AND Covid-19 AND ("Prevalence"[mh] OR "Incidence"[mh] OR "surveys and questionnaires"[mh:NoExp] OR "Health Surveys"[mh:NoExp] OR "Health Status Indicators"[mh:NoExp] OR "Epidemiologic Studies"[mh:NoExp] OR "Case-Control Studies"[mh] OR "Cohort Studies"[mh] OR "Cross-Sectional Studies"[mh] OR epidemiology[sh] OR epidemiolog*[tw] OR observational[tw] OR prevalen*[tw] OR incidence[tw] OR survey*[tw] OR questionnaire*[tw] OR cohort[tw] OR follow-up[tw] OR followup[tw] OR longitudinal[tw] OR prospective[tw] OR retrospective[tw] OR cross-sectional[tw] OR Case control[tw] OR case-crossover*[tw])
Embase (25 artigos)	('mother to child transmission'/exp OR ((Vertical:ti,ab,kw OR Maternal-Fetal:ti,ab,kw OR Maternal-Foetal:ti,ab,kw OR Mother-to-Child:ti,ab,kw OR Fetomaternal:ti,ab,kw) AND (Transmission:ti,ab,kw OR Infection:ti,ab,kw))) AND ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR ('Covid-19' OR 'SARS-CoV-2' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'):ti,ab,kw) AND ('epidemiology'/de OR 'epidemiological data'/de OR 'incidence'/de OR 'prevalence'/de OR 'questionnaire'/exp OR 'health survey'/de OR 'observational study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'cross-sectional study'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'follow up'/exp OR 'longitudinal study'/de OR 'prospective study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'case control study'/exp OR epidemiolog*:ti,ab,kw OR observational:ti,ab,kw OR prevalen*:ti,ab,kw OR incidence:ti,ab,kw OR survey*:ti,ab,kw OR questionnaire*:ti,ab,kw OR cohort:ti,ab,kw OR 'follow-up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal:ti,ab,kw OR prospective:ti,ab,kw OR retrospective:ti,ab,kw OR cross-sectional:ti,ab,kw OR Case control:ti,ab,kw OR case-crossover*:ti,ab,kw) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))

Tabela 1. Estratégias de busca (continuação).

Base de dados	Estratégia de Busca
Lilacs (17 artigos)	(mh:"Infectious Disease Transmission, Vertical" OR (ti:(Vertical OR Maternal-Fetal OR Maternal-Foetal OR Mother-to-Child OR Fetomaternal) AND ti:(Transmiss* OR Infection OR Infeccao OR Infeccion)) OR (ab:(Vertical OR Maternal-Fetal OR Maternal-Foetal OR Mother-to-Child OR Fetomaternal) AND ab:(Transmiss* OR Infection OR Infeccao OR Infeccion)) AND (mh:(COVID-19 OR SARS-CoV-2) OR ti:(2019-nCoV OR "Coronavirus 2019" OR "Coronavirus-19" OR "Novo Coronavirus" OR "Coronavirus de Wuhan" OR "Coronavirus em Wuhan" OR "SARS-CoV-2" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Coronavirus 2 del SARS" OR "nCoV-2019" OR "Nuevo Coronavirus" OR "Coronavirus 2 Causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave" OR "Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave" OR "Coronavirus Causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" OR "Coronavirus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" OR "Coronavirus de 2019" OR "Wuhan coronavirus" OR "Coronavirus 2 de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus 2 del SARS" OR "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo" OR "Coronavirus SARS 2" OR "Coronavirus Tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "SARS de Tipo 2" OR "Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2" OR "Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave de Tipo 2" OR SRAG-CoV-2 OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV") OR ab:(2019-nCoV OR "Coronavirus 2019" OR "Coronavirus-19" OR "Novo Coronavirus" OR "Coronavirus de Wuhan" OR "Coronavirus em Wuhan" OR "SARS-CoV-2" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Coronavirus 2 del SARS" OR "nCoV-2019" OR "Nuevo Coronavirus" OR "Coronavirus 2 Causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave" OR "Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave" OR "Coronavirus Causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" OR "Coronavirus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" OR "Coronavirus de 2019" OR "Wuhan coronavirus" OR "Coronavirus 2 de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus 2 del SARS" OR "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo" OR "Coronavirus SARS 2" OR "Coronavirus Tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "SARS de Tipo 2" OR "Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "SARS de Tipo 2" OR "Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2" OR "Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave de Tipo 2" OR SRAG-CoV-2 OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV")) AND (mh:(prevalence OR incidence OR "surveys and questionnaires" OR "health surveys" OR "health status indicators" OR "epidemiologic Studies" OR E05.318.372.500.500* OR E05.318.372.500.750* OR "cross-sectional studies") OR sh:(epidemiology) OR ti:(epidemiolog* OR observational OR observacional* OR prevalence OR prevalencia OR incidence OR incidencia OR survey* OR encuesta* OR inquerito* OR questionnaire* OR cuestionario* OR cuestionario* OR cohort* OR coorte* OR "follow up" OR followup OR seguimiento* OR seguimiento* OR OR longitudina* OR prospectiv* OR retrospectiv* OR "cross sectional" OR transversa* OR "Case control" OR "casos y controles" OR "casos e controles" OR "case crossover" OR "cruce de casos" OR "cruces de casos" OR "caso cruzado" OR "casos cruzados") OR ab:(epidemiolog* OR observational OR observacional* OR prevalence OR prevalencia OR incidence OR incidencia OR survey* OR encuesta* OR inquerito* OR cuestionario* OR cuestionario* OR cuestionario* OR cohort* OR coorte* OR "follow up" OR followup OR seguimiento* OR seguimiento* OR longitudina* OR prospectiv* OR retrospectiv* OR "cross sectional" OR transversa* OR "Case control" OR "casos y controles" OR "casos e controles" OR "case crossover" OR "cruce de casos" OR "cruces de casos" OR "caso cruzado" OR "casos cruzados")) AND (db:("LILACS"))

## ***Cr terios de elegibilidade e sele o dos estudos***

A sele o dos estudos foi feita por meio da avalia o do t tulo e do resumo dos artigos por dois revisores independentes, por meio da plataforma Rayyan. Os casos discordantes foram resolvidos por interm dio de um terceiro membro. Foram exclu dos resumos que n o disponibilizavam o artigo na  ntegra e os relatos de caso. O fluxograma de sele o dos artigos pode ser visto na Figura 1.

## ***Coleta de dados***

Os artigos selecionados foram lidos na  ntegra e resumidos pelos autores em um documento compartilhado no Google Docs™. Foram extra dos os seguintes dados: t tulo, autores, popula o, desenho do estudo e metodologia, ano de publica o, resultados.

## ***Risco de vi s***

Cada estudo foi analisado quanto  s limita es caracter sticas dos estudos observacionais (sele o e inclus o inadequada de participantes, aus ncia de cegamento, falhas para controlar adequadamente os fatores de confus o, seguimento incompleto) e os principais vieses de publica o (tempo para publica o, m ltipla publica o, local de publica o, cita o, idioma, publica o seletiva de desfecho) (8, 9).



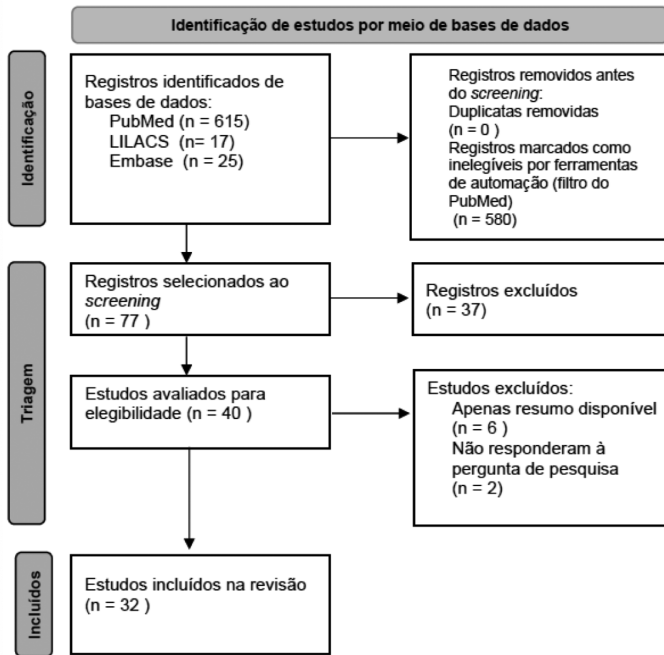


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos.

## Resultado

### *Seleção dos estudos*

Ao todo foram selecionados 657 estudos. Após exclusão de artigos com duplicidade e ferramentas de automatização (filtro para estudos observacionais do PubMed) foram eliminados 580 estudos. Após revisão de acordo com os critérios de elegibilidade foram excluídos 33 estudos. Por fim, 40 estudos foram integralmente acessados e lidos e 32 foram incluídos na revisão.

### *Características dos estudos*

A população total avaliada no somatório dos estudos foi de 19418 indivíduos, sendo 9704 neonatos e 9714 gestantes. Os artigos têm tamanhos de amostra que vão de 9 até 8010. A figura 2 mostra a população dos estudos incluídos.

**Mães positivas ou presumidamente positivas e recém-nascidos**

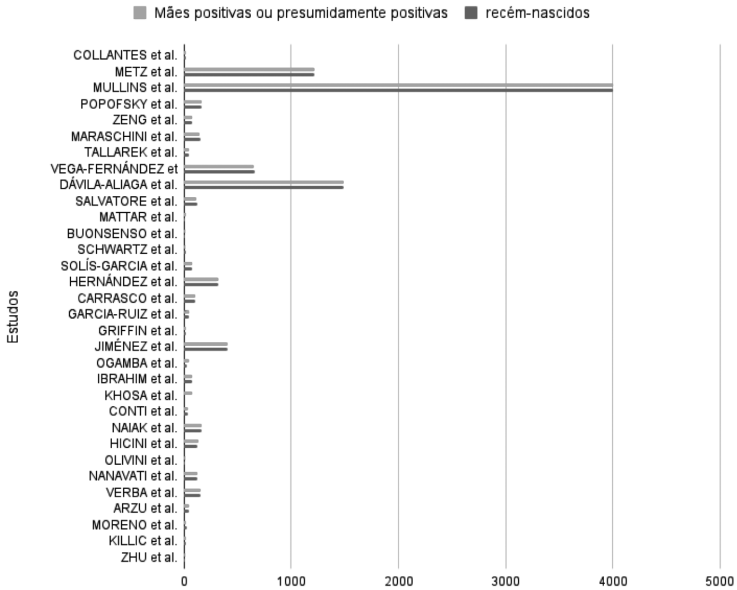


Figura 2. População dos estudos incluídos.

De maneira geral, os estudos foram limitados em avaliar a transmissão vertical da COVID-19. Na maioria, não houve evidência de transmissão vertical (1, 6, 15, 21, 24). Ademais, poucos estudos utilizaram análises sorológicas para avaliar o contágio dos bebês. Um estudo multicêntrico observacional realizado em dois hospitais infantis da província de Hubei (China) testou para COVID-19 os neonatos a partir do método RT-PCR e de análises sorológicas para anticorpos IgM e IgG. Os testes sorológicos foram realizados ao nascimento, no começo da primeira, segunda e quarta semanas de vida. Ao todo 21 bebês foram avaliados para anticorpos contra o SARS-CoV-2, dos quais 6 (29%) testaram positivo ao nascimento. Dentre os neonatos que testaram positivo, 5 tiveram anticorpos IgM detectados. Desse modo, observaram-se baixas taxas de anticorpos IgG transplacentários, o que pode estar associado ao fato de as mães terem sido infectadas no 3º trimestre de gestação. O papel protetor desses anticorpos e a relação da duração no organismo do neonato com os níveis séricos maternos permanecem incertos (7).

Diversos estudos selecionados focaram nas complicações do COVID-19 para mãe (pré-eclâmpsia, síndrome HELLP), e para o bebê (prematuridade, morte fetal, alterações encefálicas) (1, 4, 5, 10, 25, 33, 37). Dentre esses estudos, alguns apresentaram limitações para avaliar a transmissão vertical (4), como a falta de testes disponíveis. Na maioria dos casos, não houve relatos de transmissão vertical (1, 25, 33, 37). No artigo S V et al, foram analisados 149 mães e bebês, dos quais apenas um recém-nascido testou positivo para COVID-19 - situação que foi considerada uma transmissão horizontal.

Por outro lado, alguns desses estudos encontraram casos de transmissão vertical (5, 10). O estudo de Mullins E et al (5) incluiu gestantes com teste positivo para COVI-19 entre 14 dias antes do parto até 3 dias após dar à luz. No total, foram reportadas 4005 mulheres grávidas com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19 (1606 do PAN-COVID e 2399 do APP-SONPM). A infecção de recém-nascidos pelo SARS-CoV-2 ocorreu em 0.9% de todos os nascimentos incluídos no registro PAN-COVID, e em 1.8% dos neonatos do AAP-SONPM. As proporções de bebês testados foram 9.5%, e 87%, respectivamente. No estudo de A Maraschini et al (10), 9 bebês (6% da amostra) testaram positivo para COVID-19, sendo 5 deles no dia do nascimento, o que poderia ser atribuído à transmissão vertical.

No estudo MG C et al. (28) foi detectado um possível caso de transmissão vertical definido pela detecção de sars-cov-2 em swab nasofaríngeo obtido imediatamente depois do nascimento testado com RT-PCR e confirmado com uma série de swabs nasofaríngeos positivos coletados no 3, 7 e 10 dias de vida.

Tivemos 13 artigos com foco maior no tópico de transmissão vertical de Covid-19 (12, 13, 14, 15, 19, 20, 21, 23, 29, 31, 34, 35) e diversos outros abordaram o assunto indiretamente. Testes RT-PCR de swab nasofaríngeo foram utilizados no diagnóstico materno e do recém-nascido. Considerando as vias intrauterina, intraparto e amamentação com leite materno, e amostras de conteúdos perinatais (swab vaginal, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, swab de superfície placentária e do cordão umbilical) nenhum artigo confirmou a transmissão vertical de SARS-CoV-2, apesar de diversos recém-nascidos de mães positivas terem resultados de RT-PCR positivos. Isso é explicado pela impossibilidade de excluir a transmissão horizontal nesses casos. Nos estudos com neonatos com resultados positivos de RT-PCR, a taxa de possível

transmissão vertical variou entre 1,7% (11) a 9,4% (29). Em 7 artigos, todos os neonatos testaram negativos (14, 15, 19, 21, 23, 25, 35). Em contrapartida, tivemos estudos que, por mais que limitados por pequena amostra e indisponibilidade de testagem universal, como Nayak *et al.* e Olvini *et al.* (31), demonstraram grande possibilidade de transmissão vertical. Em Amalia Guadalupe Vega-Fernández *et al.* (12), foi obtida uma amostra relativamente grande, de 656 neonatos nascidos de 647 mães com COVID-19. Destes, 11 testaram positivo, correspondendo a taxa de 1,7% de transmissão. Já em Hernández *et al.* (20), 21 neonatos dos 316 testados, obtiveram resultado positivo no RT-PCR, totalizando uma taxa possível de transmissão vertical de 6%.

Apenas um dos artigos selecionados abordou o tema da transmissão vertical e COVID-19 nos primeiros trimestres da gravidez (27). Esse estudo retrospectivo avaliou 76 mulheres que visitaram centros obstétricos para realizar exames de viabilidade fetal. Foram selecionadas para o estudo 76 pacientes que sofreram aborto espontâneo. O grupo controle era formado de 57 mulheres grávidas com idade gestacional entre 5 e 11 semanas. Das 76 mulheres que sofreram aborto espontâneo, 41 (54%) testaram positivo para COVID-19 e 24 (31,6%) tinham maridos que testaram positivo para COVID-19. Nos outros 11 casos, ambos a gestante e o marido testaram positivo para COVID-19. No grupo controle, a incidência de aborto espontâneo foi 10 (17,5%). O estudo concluiu que a pandemia do COVID-19 afetou significativamente as taxas de aborto espontâneo durante os primeiros trimestres de gravidez, possivelmente devido à transmissão vertical. Entretanto, a análise dos métodos mostrou comparação pouco rigorosa entre os grupos de estudo e controle, sendo a descrição do grupo controle praticamente ausente, exceto pelo "n", e o grupo controle não é comparado ao de estudo, exceto pela idade materna. Os motivos de procura e o nível de complexidade da unidade de saúde também não estão expressos. Não há referência à testagem do material dos abortamentos. As conclusões ficam, portanto, muito enfraquecidas.

Outro aspecto importante abordado por alguns dos estudos selecionados foi a influência da infecção materna por SARS-CoV-2 nas características da placenta, justamente a via de comunicação materno-fetal e previamente hipotetizada como meio de transmissão vertical. Em um primeiro momento, aventou-se a hipótese de transmissão transplacentária por conta da provável presença de receptores para a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) e da

enzima Serino Protease Transmembrana II (TMPRSS2), já conhecidos mecanismos de entrada viral, em tecido placentário. Contudo, como Tallarek *et al.* (11) demonstrou, a replicação do SARS-CoV-2 nesse tecido é, na verdade, bastante ineficiente. Nesse estudo, buscou-se evidência de presença viral - através de RT-PCR e de métodos imunohistoquímicos (IHC) - em placentas obtidas pós-parto de mães sabidamente infectadas durante a gestação. Assim, além de nenhuma amostra fruto de infecção já convalescente ter demonstrado sinais de presença viral, as 5 amostras obtidas em nascimentos ainda sob infecção materna aguda também foram quase todas negativas, à exceção de área pequena de uma das amostras que indicou presença viral mínima através de IHC. Nesse mesmo estudo, os pesquisadores ainda testaram a possibilidade de infecção placentária *in vitro*, na qual inocularam SARS-CoV-2 em diferentes tipos celulares, frutos de placentas saudáveis de mulheres que testaram negativas para COVID-19 durante a gravidez. Todavia, não houve indício de expressão viral. Como o estudo aponta, isso provavelmente se deve a menor presença dos mecanismos para entrada do vírus em células placentárias do que se previamente supunha. Estes resultados estão de acordo com os encontrados em Itziar Garcia-Ruiz *et al.* (22), em que se buscou avaliar a evidência de transmissão vertical através de amostras de placenta, de líquido amniótico, de sangue do cordão umbilical - obtidas de mulheres infectadas durante a gestação - e de RT-PCR nasofaríngeo obtidos logo após o nascimento. Das 45 amostras placentárias analisadas, somente uma resultou positiva, sendo que o PCR materno ainda era positivo, mas o PCR do neonato foi negativo, assim como de todos os outros.

Por outro lado, Schwartz DA *et al.* (17) realizou metodologia diferente: foram buscados relatos de caso em que tanto gestantes quanto neonatos tivessem PCR positivo próximos ao nascimento e em que houvesse presença viral comprovada em tecido placentário derivado do embrião. Apesar dos diversos possíveis vieses, como a ausência de grupo controle ou heterogeneidade da avaliação dos dados, todos os 11 casos analisados apresentaram intervilosite histiocítica crônica com evidência de necrose trofoblástica, um achado patológico incomum, ou até raro, que até então não havia sido repetidamente associado a agente infeccioso. Além disso, alguns dos casos também apresentaram achados de má perfusão materno-fetal, algo corroborado por Najeh Hcini *et al.* (30). Mais estudos, é claro, ainda são necessários para verificar a reprodutibilidade desses dados e avaliar se esse, de fato, pode ser um padrão associado a infecção placentária por SARS-CoV-2.

Alguns dos estudos avaliaram a transmissão de Sars-CoV-2 por meio da amamentação. O estudo Kilic T. et al (36) encontrou evidências de presença de RNA viral de Sars-CoV-2 no leite materno e na garganta de recém-nascidos de 15 mães com diagnóstico de Covid-19. Até então a presença de RNA viral havia sido raramente detectada em amostras de leite materno. O leite foi extraído das mães com precauções para que não houvesse contaminação e foi coletado 2 dias depois do início dos sintomas da mãe para análise. Quando a primeira amostra era negativa, uma segunda coleta era feita. Doze das 15 mães estavam amamentando no peito. RNA viral foi detectado no leite de 4 mães, sendo que três dessas mães estavam amamentando no peito e seguiram amamentando sem separação ou isolamento. Seis neonatos que eram amamentados testaram negativo, sem sintomas, outros 6 desenvolveram sintomas leves e tiveram RNA viral detectado na garganta. Apesar dos achados, a transmissão horizontal ou ambiental não pode ser descartada, pois não houve separação entre a mãe que estava positiva para COVID-19 e os recém-nascidos.

Embora dados indiquem a possibilidade de transmissão do vírus pelo leite, a presença de RNA viral não necessariamente indica viabilidade viral nem infectividade do leite. Portanto, apesar dos resultados sugerirem a possibilidade de infecção a partir do leite materno, o estudo orienta para escolha de amamentar mesmo com diagnóstico de COVID-19. Em Ibrahim, CPH. et al. (26) foram avaliados 73 bebês que nasceram de mães positivas para Covid-19. Quinze foram para a UTI e 58 foram para o alojamento conjunto (apenas um deles não ficou com a mãe) e todos foram amamentados. Dois testaram positivo para Sars-CoV-2 depois do nascimento. Cinquenta e sete pares mãe-bebê fizeram alojamento conjunto e amamentação. Os bebês foram checados por telefone depois de 2 semanas e 4 semanas e nenhum bebê desenvolveu problemas de saúde significativos ou sintomas relacionados ao vírus.

O estudo MG C et al. (28) que abordou a separação da díade mãe-bebê avaliou 37 neonatos nascidos de 37 mães positivas para Covid, com separação precoce e isolamento após o nascimento. A separação teve um impacto negativo na amamentação, apenas 9 recém-nascidos receberam exclusivamente leite humano durante o primeiro mês de vida. De acordo com o estudo, apesar de a separação precoce proteger os bebês de uma possível infecção perinatal do Sars-CoV-2, ela afeta negativamente o aleitamento durante o primeiro mês de vida. Assim como em outros estudos, foi

concluído que propriedades da amamentação, incluindo a prática do contato pele a pele e a transferência de anticorpos maternos protetivos através do leite materno, são benéficas para o neonato, sugerindo uma possível proteção garantida pela mãe para os seus bebês a partir de anticorpos contra Sars-CoV-2 predominada por IgA detectável no leite humano logo após a infecção.

## Discussão

Diante de um cenário global ainda pandêmico, taxas de infecção e transmissão são bastante utilizadas para guiar políticas públicas e individuais de combate à COVID-19. Quanto à possibilidade de transmissão vertical dessa doença, ainda não existem dados ou conclusões oficiais quanto a sua incidência ou até mesmo a sua ocorrência. Contudo, em nossa revisão pudemos estimar que, caso ocorra, esse é um evento bastante incomum, ou até raro. Como visto, provavelmente isso se deve à capacidade viral de difusão transplacentária bastante limitada, seja por apresentação reduzida dos receptores de membrana necessários à infecção, seja por fatores ainda desconhecidos de imunidade fetal. Contudo, vale ressaltar a existência de amostras - com considerável confiança nos resultados - em que proteínas virais estavam sim presentes em células da placenta, tanto do lado materno quanto do lado fetal. O que, entretanto, não está necessariamente relacionado a resultados positivos para RT-PCR nasofaríngeo nos neonatos, pois provavelmente há um intervalo de tempo necessário para que essa progressão ocorra Schwartz *et al.* (17).

Para se atestar a transmissão de mãe para filho, são necessários dois principais fatores: um método confiável para diagnóstico em mães e bebês além de garantias de não contaminação das amostras, como aponta Itziar Garcia-Ruiz *et al.* (22). Grande parte dos estudos selecionados não apresentaram um ou ambos os fatores, sendo, portanto, menos considerados na contabilização de resultados. Ainda, mesmo quando ocorre, a transmissão vertical parece ter prognóstico favorável. É perceptível um aumento na porcentagem de complicações obstétricas e neonatais (1, 4, 5, 12, 26, 34). Em relação à amamentação dos neonatos de mães positivas para Sars-CoV-2, embora os estudos sugiram possibilidade de transmissão do vírus pelo leite, a presença de RNA viral não necessariamente indica viabilidade viral nem infectividade do leite. Em suma, os estudos orientam para a escolha de amamentar mesmo com diagnóstico de COVID-19, pois os benefícios parecem superar os riscos, visto que não houve confirmação de transmissão do vírus por meio do

leite materno. Foi concluído que aspectos da amamentação, como a prática do contato pele a pele e a transferência de anticorpos por meio do leite materno, são benéficas para o neonato, sendo sugerida uma possível proteção garantida pela mãe para os seus bebês a partir de anticorpos contra Sars-CoV-2 no leite.

Poucos estudos realizaram análise sorológica dos bebês. No estudo de Zeng (7), ao total, foram testados 21 bebês, dos quais apenas 6 (21%) foram positivos para IgG. Além disso, 5 neonatos tiveram anticorpos IgM detectados. Portanto, a taxa de anticorpos IgG transplacentários foi baixa, o que talvez esteja relacionado com o momento em que as mães foram infectadas, a maioria no terceiro trimestre de gestação. Por outro lado, um estudo da Universidade da Flórida (3) demonstrou transmissão vertical de anticorpos transplacentários IgG após vacinação materna, o que nos leva a pensar numa possível relação entre a quantidade de anticorpos produzidos e a probabilidade de transmissão para o feto, a qual seria maior com a aplicação do imunizante, uma vez que ele promove uma sensibilização aumentada do sistema imunológico.

O ponto forte da nossa revisão sistemática é, certamente, o tamanho da amostra total e a quantidade de estudos incluídos e avaliados. Cada estudo reúne informações valiosas sobre a possibilidade de transmissão vertical que, quando analisadas em conjunto, geram uma maior clareza sobre o assunto. Além disso, os dados trazidos nessa revisão sistemática podem contribuir com a futura tomada de decisões de equipes de saúde e de núcleos familiares.

Em nossa revisão, apesar de a amostragem populacional total estimada ser considerável, próxima a dez mil díades mãe-bebê, ressaltamos a grande heterogeneidade entre as características e o tamanho das populações de cada estudo, apresentado na figura 2, o qual teve variabilidade de cinco díades à até pouco mais de quatro mil. Outro viés importante e que limita nossa capacidade conclusiva foi as discrepâncias nos critérios diagnósticos em cada artigo: seja pela indisponibilidade ou escassez de exames para detecção viral, seja por falta de aprovação para detecção de COVID-19 em alguns países no momento do estudo, seja pelo próprio teste ter sido feito em momentos distintos - alguns logo após o nascimento e outros em até poucos dias de vida, o que impede a diferenciação de uma transmissão vertical real de outra infecção adquirida pós-parto, horizontal.



## Conclusão

Considerando as limitações já apontadas, as evidências disponíveis mostram que a ocorrência de transmissão vertical de Covid-19 é incomum e difícil de ser comprovada, uma vez que existem diversos fatores confundidores e vieses na diferenciação com transmissão horizontal. Em geral, os estudos demonstram que os benefícios da amamentação e do alojamento conjunto superam o risco de transmissão da mãe para o bebê. Nesse sentido, mais estudos se fazem necessários para explorar suas características e particularidades.

## Referências

1. Collantes Cubas JA, Pérez Ventura SA, Morillo Montes OE, Terrones Julcamoro G, Huancahuire Aguilar GA, Benites Pajares JM, et al. Características clínicas de gestantes en trabajo de parto con infección SARSCoV-2 en la altura: serie de casos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* [Internet]. julho de 2020 [citado 12 de fevereiro de 2022];66(3).
2. Costa KSF, Ribeiro LM, Jesus JAL de, Costa KN, Fernandes GM, Spilski J, et al. Olfactory sensory evaluation in newborn children of women infected with COVID-19 during pregnancy. *Journal of Human Growth and Development*. agosto de 2021;31(2):192–8.
3. Gilbert P, Rudnick C. Newborn Antibodies to SARS-CoV-2 detected in cord blood after maternal vaccination [Internet]. medRxiv; 2021 [citado 6 de março de 2022]. p. 2021.02.03.21250579. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.03.21250579v1>
4. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 1o de abril de 2021;137(4):571–80.
5. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. abril de 2021;57(4):573–81.
6. Popofsky S, Noor A, Leavens-Maurer J, Quintos-Alagheband ML, Mock A, Vinci A, et al. Impact of Maternal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection on Breastfeeding Due to Infant Separation at Birth. *J Pediatr*. novembro de 2020;226:64–70.
7. Zeng L-K, Zhu H-P, Xiao T-T, Peng S-C, Yuan W-H, Shao J-B, et al. Short-term developmental outcomes in neonates born to mothers with COVID-19 from Wuhan, China. *World J Pediatr*. junho de 2021;17(3):253–62.
8. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014;74.
9. Diretrizes\_metodologias\_estudos\_observacionais.pdf [Internet]. [citado 5 de março de 2022]. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes\\_metodologias\\_estudos\\_observacionais.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf)

10. A M, E C, M A S, S D. Coronavirus and birth in Italy: results of a national population-based cohort study. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 2020;56(3):378–89.
11. A C T, C U, L F B, S S-B, S K, G F, et al. Inefficient Placental Virus Replication and Absence of Neonatal Cell-Specific Immunity Upon Sars-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Frontiers in immunology*. 2021;12:698578.
12. A G V-F, B M Z-V, F D P F-F, J C H-P, L M G C-F, S A A-G, et al. Clinical and epidemiological characteristics of mothers with COVID-19 and their neonates: vertical transmission. *Medwave*. agosto de 2021;21(7):e8454.
13. C D-A, E T-M, R P-Z, R H-P, Y E-V, E M-I, et al. Clinical and epidemiological characterization in the follow-up of newborns with COVID-19: a descriptive study. *Medwave*. dezembro de 2021;21(11):e8500.
14. C M S, J Y H, K P A, P T, J J, M B, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *The Lancet Child & adolescent health*. outubro de 2020;4(10):721–7.
15. C N M, S K, S P S, S T, S T, K C T, et al. Pregnancy Outcomes in COVID-19: A Prospective Cohort Study in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. novembro de 2020;49(11):857–69.
16. D B, S C, M S, P C, B P, S M, et al. Neonatal Late Onset Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *American journal of perinatology*. junho de 2020;37(8):869–72.
17. D A S, M B, A B, M B, R R J C, D D L, et al. Chronic Histiocytic Intervillositis With Trophoblast Necrosis Is a Risk Factor Associated With Placental Infection From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Intrauterine Maternal-Fetal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission in Live-Born and Stillborn Infants. *Archives of pathology & laboratory medicine*. maio de 2021;145(5):517–28.
18. Dávila-Aliaga C, Torres-Marcos E, Paucar-Zegarra R, Hinojosa-Pérez R, Espinoza-Vivas Y, Mendoza-Ibáñez E, et al. Clinical and epidemiological characterization in the follow-up of newborns with COVID-19: a descriptive study. *Medwave*. 15 de dezembro de 2021;21(11):e8500.
19. G S-G, A G-V, I P C, E Z-F, S V-V, E R-C, et al. [Epidemiology, management and risk of SARS-CoV-2 transmission in a cohort of newborns born to mothers diagnosed with COVID-19 infection]. *Anales de pediatria*. março de 2021;94(3):173–8.
20. Hernández B O, Honorato S M, Silva G M C, Sepúlveda-Martínez Á, Fuenzalida C J, Abarzúa C F, et al. COVID 19 y embarazo en Chile: Informe preliminar del estudio multicéntrico GESTACOVID. *Rev chil obstet ginecol (En línea)*. 2020;85:S75–89.
21. I C, M M-C, S V-V, D A-A, C H, C S-S, et al. SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. *BMC pregnancy and childbirth*. abril de 2021;21(1):326.
22. I G-R, E S, B S, I F-B, L R-G, D S-NF, et al. Congenital infection of SARS-CoV-2 in live-born neonates: a population-based descriptive study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. outubro de 2021;27(10):1521.e1-1521.e5.
23. I G, F B, C P, Y O, T M, D C, et al. The Impact of COVID-19 Infection on Labor and Delivery, Newborn Nursery, and Neonatal Intensive Care Unit: Prospective Observational Data from a Single Hospital System. *American journal of perinatology*. agosto de 2020;37(10):1022–30.
24. I M J, R S L, E G R, I R de la T, J M G, M L de la C C, et al. Umbilical cord clamping and

skin-to-skin contact in deliveries from women positive for SARS-CoV-2: a prospective observational study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. abril de 2021;128(5):908–15.

25. I O, A K, N R, L C, E P, J P, et al. Initial review of pregnancy and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 infection. *Journal of perinatal medicine*. março de 2021;49(3):263–8.

26. Ibrahim CPH, Lobko FO, Alchamat GA, Swilam WG, Wani SR, Said ST, et al. Management of infants born to mothers with SARS-CoV2 infection: A prospective observational study. *BMJ Paediatr Open* 2020;4(1). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636162781&from=export> U2 - L636162781

27. Khosa F, Naeem M, Sultan Z, Rizwan AS, Sher SJ, Ali N. Impacts of Covid-19 pandemic on the early trimester pregnancies. *Pak J Med Health Sci*. 2021;15(8):2508–11.

28. MG C, F N, I S, R P, G B, C A, et al. Consequences of Early Separation of Maternal-Newborn Dyad in Neonates Born to SARS-CoV-2 Positive Mothers: An Observational Study. *International journal of environmental research and public health* [Internet]. maio de 2021;18(11). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34072815/>

29. MK N, SK P, SS P, S R, A G, NK M. Neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 in a developing country setup. *Pediatrics and neonatology*. setembro de 2021;62(5):499–505.

30. N H, F M, O P, JF C, V L, M M, et al. Maternal, fetal and neonatal outcomes of large series of SARS-CoV-2 positive pregnancies in peripartum period: A single-center prospective comparative study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. fevereiro de 2021;257:11–8.

31. N O, FI CC, V S, MA DI, A S, D A, et al. A neonatal cluster of novel coronavirus disease 2019: clinical management and considerations. *Italian journal of pediatrics*. dezembro de 2020;46(1):180.

32. R N, D M, M G, A H, G N. A single-center observational study on clinical features and outcomes of 21 SARS-CoV-2-infected neonates from India. *European journal of pediatrics*. junho de 2021;180(6):1895–906.

33. S V, C B, NSF A, R L, JS F, NB S, et al. Outcomes of Maternal-Newborn Dyads After Maternal SARS-CoV-2. *Pediatrics* [Internet]. outubro de 2020;146(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737153/>

34. SA A, EC DA, G T, M M. Perinatal outcomes of pregnant women having SARS-CoV-2 infection. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. novembro de 2021;60(6):1043–6.

35. SC M, J T, H C, IM N. Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2020;2020:8460672.

36. T K, S K, NK B, A G, Y E. Investigation of SARS-CoV-2 RNA in milk produced by women with COVID-19 and follow-up of their infants: A preliminary study. *International journal of clinical practice*. julho de 2021;75(7):e14175.

37. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51–60.

38. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics* [Internet]. 2021 Jan 8 [cited 2022 Mar 7];11(1):94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435547>.

## Orientações do pré-natal inicial: 1º trimestre

*Filipe Novaes de Gois  
Guilherme Costamilan Schlichting  
Luan de Jesus Montiel  
Luiz Fernandes Luciano Filho  
Pedro Augusto Martins Barcellos  
Arthur Becker Simões  
Daniela Vettori*

A gestação e o trabalho de parto são processos fisiológicos naturais que, no entanto, possuem um balanço delicado entre um processo saudável e bem sucedido e o desenvolvimento de doença, incapacidade ou mesmo óbito materno-fetal ainda durante o período gestacional. Por esse motivo, o século XX viu o nascimento de modelos de cuidado específicos à gestante como modo de prevenir desfechos desfavoráveis para a saúde de mãe e bebê, baseado em consultas médicas regulares e progressivamente frequentes até o momento do nascimento.

Em comparação com este modelo, discutiremos a proposta do modelo de “Pirâmide Invertida de Consultas Pré-Natais”, constituído por um número maior de consultas médicas e exames no início da gravidez com diminuição progressiva de frequência com o decorrer da gestação até o parto.

### Objetivos

Realizar uma revisão da literatura sobre os principais aspectos preventivos que podem ser adotados no pré-natal do primeiro trimestre, ressaltando suas características e importância no desenvolvimento do feto. Ainda, analisar a estrutura do pré-natal em vigência no SUS brasileiro, de baixo e alto risco, comparando-a com a do modelo de pré-natal proposto pela Fundação de Medicina Fetal de Londres, que tem ênfase no primeiro trimestre (“pirâmide invertida de cuidados”).

## Metodologia

Revisão narrativa da literatura, desenvolvida a partir de artigos científicos selecionados nos bancos de dados: PubMed, Lilacs e Scielo. Também foram utilizados livros técnicos da área de Ginecologia e Obstetrícia e artigos revisados do site UpToDate.

## Revisão da literatura

### *Pré-natal de alto e de baixo risco*

Promover uma gestação e parto de maneira segura e saudável para a mãe e o bebê é o principal objetivo de um pré-natal. Para isso, é imprescindível a avaliação dos riscos gestacionais, a fim de que seja possível prestar uma assistência adequada e efetiva [1].

O pré-natal de baixo risco pode ser definido como aquele no qual a morbidade e a mortalidade materna e perinatal são iguais ou menores do que as da população em geral, não havendo necessidade, então, de se utilizar alta densidade tecnológica em saúde [1].

Por outro lado, qualquer condição, pré-existente ou não, que tenha potencial de acarretar riscos ou danos à saúde e ao bem-estar da mãe ou do feto durante a gravidez ou o parto caracteriza uma gravidez de alto risco [2,3], cuja avaliação pré-natal será diferente de uma avaliação normal.

Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), se enquadram em pré-natal de alto risco três condições: mulheres com doenças crônicas prévias à gestação, aquelas que tiveram uma gestação anterior de alto risco e aquelas que identificam, ao longo da gravidez, uma condição ou doença que oferecerá risco materno ou fetal. Sendo assim, é importante que a avaliação do risco seja feita sistematicamente durante a gravidez, não se restringindo apenas às primeiras consultas. A equipe de saúde deve investigar, através da anamnese, exame físico e exames complementares, a presença de fatores de risco que possam indicar o encaminhamento ao pré-natal de alto risco [1,4], alguns dos quais encontram-se citados abaixo:

- **Fatores individuais e condições socioeconômicas desfavoráveis** (idade materna abaixo de 17 anos e

acima de 35 anos; altura materna inferior a 1,45m; baixa escolaridade; dependência de drogas ilícitas; má aceitação da gestação; anomalias estruturais de órgãos reprodutivos, má aceitação da gestação...);

- **Fatores da história ginecológica e obstétrica** (síndrome hipertensiva na gestação; gestação ectópica; perda fetal recorrente; prematuridade; malformações fetais; neoplasias ginecológicas; hemorragia ou hipertensão na gestação anterior; cirurgia uterina anterior; crescimento fetal restrito...);

- **Doenças maternas prévias ou concomitantes** (cardiopatias; pneumopatias crônicas; endocrinopatias; doenças psiquiátricas; doenças sexualmente transmissíveis; doenças hematológicas como anemia; doenças neurológicas como epilepsia; doenças autoimunes; neoplasias benignas ou malignas; doença renal crônica; hipertensão arterial sistêmica; citologia cervical anormal...);

- **Fatores relacionados ao parto** (gestação múltipla; alterações do batimento cardíaco fetal; prolapso de cordão; infecções ovulares; lesões de períneo e órgãos vizinhos; distocia funcional ou cervical; trabalho de parto prematuro...);

- **Fatores relacionados ao recém-nascido** (anóxia; prematuridade; baixo peso ao nascer; malformação congênita; alterações cardiovasculares, respiratórias, hematológicas...).

Esses fatores foram sumarizados por Perkin em 1968 em uma publicação no *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [5], facilitando a prática clínica (Quadro 1).

É importante ressaltar que, apesar de muitas dessas condições serem adquiridas no decorrer da gravidez, também há as que são crônicas da mãe (como a hipertensão arterial, o diabetes melito, pneumopatias, nefropatias, cardiopatias, uso crônico de medicações, entre outras), as quais, quando não bem manejadas, podem apresentar-se como comorbidades graves, podendo, inclusive, evoluir para óbito materno ou fetal [6].

Quadro 1: Fatores de risco para pré-natal de alto risco (adaptado de Perkin, 1968).

Múltipara < 17 e > 34 anos		1	1
2 - Paridade	Primipara	1	1
	Grande múltipara (acima de 5 partos)	1	
3 - Raça	negra ou mulata	1	1
4 - patologias:		1  a  5	5 (máximo)
Na gestação:			
Hipertensão arterial (2)			
Genelidade (2)			
Diabete (2)			
Aborto ou parto prematuro Habitual (2)			
Isoimunização Rh sensibilizada (2)			
Apr pélvica ou transversa			
Hidrânio			
Pielonrite			
Prenhez prolongada com LA mecional			
Desnutrição			
Tabagismo (Acima de 5 cigarros)			
Sífilis			
5 - Intervalo inter -partal < 2 ou > 9 anos		1	1
6 - Condições sócio-econômica		Renda < 2 salários-mínimos	1
		Mãe solteira	1
CLASSIFICAÇÃO	5 OU +: ALTO RISCO 3 A 4: MÉDIO RISCO < 3: BAIXO RISCO	TOTAL	10

Dentre as possíveis complicações gestacionais, as que geram 75% das mortes maternas são pré-eclâmpsia (PE), sangramento grave após o parto, infecções e outras complicações no parto [6], sendo a PE (aumento da pressão arterial durante a gravidez) a maior causadora de complicações no pré-natal no mundo inteiro, afetando cerca de 4 a 5% de todas as gestações [7,8].

A gestação de alto risco também se relaciona com consequências fetais e pós-natais como a prematuridade. O nascimento pré-termo é aquele que ocorre entre a 20ª e a 37ª semanas de gestação. É uma das principais causas de morbimortalidade neonatal e um dos motivos mais frequentes de hospitalização na gravidez, gerando um elevado custo sócio-econômico [9]. Os bebês prematuros apresentam alto risco de complicações a curto e longo prazo. Cerca de 70 a 80% dos casos se devem a ruptura de membranas pré-termo ou trabalho de parto

pré-termo espontâneo, e os demais são nascimentos prematuros terapêuticos indicados por condições maternas e fetais nas quais há necessidade de nascimento antes do termo, como PE grave, descolamento de placenta, restrição de crescimento fetal (RCF), complicações da gemelaridade, entre outras [10].

De maneira simplificada, a identificação de fatores de risco gestacionais levará a uma estratificação de risco e, assim, a uma avaliação pré-natal diferenciada da avaliação normal.

### ***Assistência pré-natal no primeiro trimestre***

A assistência pré-natal consiste no conjunto de procedimentos clínicos e educativos, que objetivam monitorar a evolução da gestação e avaliar sistematicamente as condições de saúde do binômio mãe/feto. Assim, por meio do rastreamento clínico e/ou laboratorial contínuo, pode-se minimizar e/ou evitar complicações, assegurando o nascimento de um concepto sadio e as boas condições de saúde da mãe [13].

Assim, na primeira consulta, deve-se por meio de uma anamnese bem detalhada, conhecer a gestante, buscando dados e informações como, idade, paridade, ocupação, procedência, história pregressa, história familiar, história ginecológica, história obstétrica e história da gravidez atual. A importância desses dados é de suma necessidade para identificação de risco materno e do concepto [13].

Outrossim, deve-se realizar um exame físico detalhado contendo dados físicos antropométricos, exame físico por sistemas, exame gineco-obstétrico das mamas, abdome, altura uterina, batimentos cardíacos, inspeção da vulva, inspeção do colo uterino e pelvimetria [13].

Portanto, essa primeira impressão diagnóstica, composta por anamnese e exame físico, conduzirá o examinador a relacionar os problemas de saúde encontrados com avaliações e condutas que serão implementadas de maneira protocolar ou em caráter especial.

Os protocolos utilizados em diferentes serviços públicos e privados de saúde no Brasil vão permitir intervenções em nível preventivo ou terapêutico, considerando as características da nossa população.



No livro “Rotinas em Obstetrícia”, capítulo “Assistência Pré-Natal” os exames laboratoriais e de imagem indispensáveis para o rastreio e diagnóstico precoce dos agravos à saúde materna e fetal, no pré-natal habitual, são os descritos abaixo:

- Hemograma completo; tipagem sanguínea e fator Rh; glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) se gestante sem diagnóstico de DMG; urocultura; rastreamento de infecções: Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), HIV, hepatite B, sorologia (IgG e IgM) para toxoplasmose (justificada apenas em regiões de alta prevalência dessa parasitose, como o Rio Grande do Sul); pesquisa de doença falciforme; exame à fresco de secreção vaginal (para identificar vulvovaginites e alterações da flora vaginal); e citopatologia do colo uterino com espátula de Ayre (se não estiver em dia) [14].

- Pelo menos uma ultrassonografia (US) no pré-natal de baixo risco, que deve ser solicitada no primeiro trimestre. Se realizada em torno da 12ª semana, além de auxiliar na identificação relativamente precisa da idade gestacional (IG) e, com isso, diminuir o risco de erroneamente considerar uma gestação como pré-termo ou prolongada (pós-datismo), permite o rastreamento de aneuploidias, a determinação da corionicidade nas gestações gemelares e uma avaliação inicial da anatomia fetal. Não há recomendação de realizar, de maneira rotineira, US com Doppler ou ecocardiografia fetal em gestações de baixo risco [14].

No entanto, observa-se que o rastreamento clínico de importantes complicações gestacionais, como a pré-eclâmpsia (PE), o trabalho de parto pré-termo e a RCF, entre outras, não identifica a maioria das gestantes/fetos que serão acometidos. Ademais, o pré-natal habitual, da maneira como é estruturado, acaba diagnosticando tardiamente tais problemas (após estes terem se desenvolvido), não havendo mais a possibilidade de aplicação de medidas preventivas. Como a maioria das complicações materno-fetais tornam-se aparentes no final da gravidez, pensa-se, tradicionalmente, que é quando a vigilância intensiva deva ser implementada [15].

Com o intuito de melhorar este cenário, rastreando e estratificando precocemente as gestações de alto risco, em tempo hábil para prevenção ou mudança do curso da gestação, pesquisadores ingleses, capitaneados pelo professor Kypros Nicolaidis da Fundação de Medicina Fetal de Londres (FMF), vem

propondo um movimento de inversão da pirâmide de cuidados do pré-natal (chamado "Inverted Pyramid of Care"), antecipando investigações materno-fetais para o primeiro trimestre da gravidez [15]. Tudo começou com o rastreamento de aneuploidia fetal através da medida da translucência nucal (TN), realizada pela US no final do primeiro trimestre (IG: 11-13+6 semanas). Essa triagem foi rapidamente seguida pela percepção de que o espessamento da TN também estava associado a uma série de outras condições fetais como anormalidades estruturais, doenças genéticas, doenças metabólicas, desfechos adversos, entre outras. Além disso, a melhoria dos equipamentos e da expertise da US no primeiro trimestre revelou que muitos problemas estruturais fetais já podem ser diagnosticados com precisão neste momento [16,17,18].

O uso da triagem bioquímica sérica materna seguiu um padrão semelhante. A dosagem da fração beta da gonadotrofina coriônica humana (beta-hCG) livre e da proteína A plasmática associada à gravidez (PAPP-A) foram usadas, pela primeira vez, para triagem de trissomia 21, mas, posteriormente, também foram úteis no rastreamento de trissomias dos cromossomos 18 e 13 e de triploidia. O uso da bioquímica do primeiro trimestre foi, então, expandido para prever complicações gestacionais que se tornam aparentes apenas mais tarde na gravidez, como PE e RCF grave [16,17,18].

As duas complicações gestacionais frequentemente inter-relacionadas que são as principais causas de morbimortalidade materno-fetal são: PE precoce (< 34 semanas) e RCF precoce (< 32 semanas). Estudos (59 ECRs) mostram que o uso de aspirina, se iniciado antes das 16 semanas de gestação, previne PE (RR 0,83, IC 95% 0,77-0,89) e complicações gestacionais (parto pré-termo, morte fetal/neonatal e fetos pequenos para a idade gestacional) [19].

Assim, no pré-natal habitual, passou-se a prescrever doses baixas profiláticas de aspirina às gestantes com um risco aumentado de PE, detectado por uma combinação de fatores clínicos, como índice de massa corporal, paridade e histórico pessoal e familiar (1 fator de alto risco: hipertensão arterial em gestação anterior, hipertensão crônica, nefropatia crônica, DM tipo I e II, doenças autoimunes como lúpus ou síndrome do anticorpo anti-fosfolípide - SAAF; ou 2 fatores de risco intermediário: primigesta, idade  $\geq 40$  anos, intervalo gestacional  $> 10$  anos, IMC pré-gravídico  $\geq 35$ ,

história familiar de PE e gestação múltipla). No entanto, esse rastreamento clínico, por si só, não é suficiente para alcançar uma taxa de detecção adequada (42% para PE precoce e 29% para PE tardia, para falso-positivo de 10%) [10,20].

Neste contexto, o modelo da pirâmide invertida de cuidados pré-natais sugere que a triagem no primeiro trimestre para essas complicações pode ser melhorada usando marcadores biofísicos e bioquímicos adicionais. Entre os biofísicos estão: o índice de pulsatilidade (IP) médio das artérias uterinas a jusante e a medida da PA média materna. Entre os bioquímicos estão: medida de produtos placentários no soro materno, como PAPP-A e PIGF (fator de crescimento da placenta). A modelagem usando o algoritmo da FMF mostrou que, para uma taxa de falso-positivo de 10%, a detecção de PE precoce é de aproximadamente 90% com base em fatores históricos + PA média materna + IP médio das artérias uterinas. Ainda, a adição de níveis de PAPP-A e PIGF aumenta as taxas de detecção para 96% [21]. No entanto, diferentes variações deste algoritmo são utilizados em outros países, não alcançando o mesmo desempenho observado com o algoritmo da FMF [22], ou seja, há necessidade de validação externa para a sua utilização ampla.

### ***Prevenção de doenças e promoção da saúde no pré-natal inicial***

Existe uma quantidade substancial de doenças que podem ser prevenidas no período gestacional. Para tanto, é preciso que se tenha em vista um trabalho de educação da paciente e promoção de saúde na gravidez, que deve iniciar, idealmente, no período pré-concepcional, ou na primeira consulta de pré-natal, caso não tenha havido um planejamento da gestação. Entre as principais ações adotadas no início do pré-natal, visando a prevenir doenças, encontram-se:

**Suplementação de vitaminas e minerais:** o uso de multivitamínicos que tenham ferro e ácido fólico podem satisfazer as necessidades diárias de suplementação de vitaminas e minerais das gestantes, sendo que uma dose de 15 a 30mg de ferro diariamente parece ser eficaz na prevenção da anemia gestacional, devendo ser observada uma possível intolerância gastrointestinal para este medicamento. O multivitamínico deve conter ácido fólico na dose 0,4 a 0,8mg na intenção de reduzir

defeitos no fechamento do tubo neural do feto (o uso do ácido fólico deveria iniciar antes da concepção). Uma deficiência de vitamina D também pode ser evitada com a suplementação em doses diárias 2000 a 4000 unidades; sugere-se que o seu uso possa estar envolvido na prevenção de eventos de PE e DMG [23].

**Cessação de álcool, cigarro e outras drogas:** o álcool é um potencial teratogênico, podendo causar efeitos deletérios em todos os estágios gestacionais. As consequências variam pela quantidade, padrão de consumo, genética materna e fetal. O feto natimorto ou o com transtorno do espectro alcoólico fetal (FASD) podem estar entre as principais consequências da exposição. Não há dose de álcool segura na gestação. O tabagismo, por sua vez, está associado a um aumento de natimortos, de prematuridade, de baixo peso ao nascer e de eventos constitucionais placentários. As gestantes devem ser fortemente informadas sobre estes riscos e, se necessário, encaminhadas para programas de cessação destes hábitos [24].

**Prática de exercício e atividade física:** para gestações não complicadas o exercício físico é uma prescrição razoável e compõe um estilo de vida saudável. Esta prática está associada à redução de eventos tromboembólicos e de perda de densidade óssea, e ao aperfeiçoamento do condicionamento musculoesquelético.

**Prevenção de infecções:** evitar exposições em ambientes insalubres ou com pessoas doentes, ter uma boa prática de higiene e realizar as imunizações recomendadas são medidas a serem adotadas para prevenir infecções:

- Covid 19: grávidas devem estar em dia com a vacinação contra COVID-19 para prevenir a infecção por SARS-CoV-2, pois sabe-se que a gravidez em si está associada com o risco aumentado de infecção na forma grave [30];
- Influenza: a vacinação contra gripe é recomendada, principalmente se a gestante passar pelo período sazonal próprio da infecção da gripe [31];
- Tétano, difteria e coqueluche: vacinas e reforços devem estar em dia [32];
- Citomegalovírus (CMV): a prevenção de infecção primária por CMV é baseada em uma boa higiene pessoal durante toda a gravidez, especialmente na lavagem das mãos com água e sabão após contato com fraldas ou secreções orais e nasais de crianças pequenas. Alimentos,

bebidas ou utensílios orais não devem ser compartilhados, especialmente, com crianças [33];

- Toxoplasmose: evitar o consumo de carne mal cozida, água não filtrada e vegetais mal lavados; higienizar as mãos antes das refeições [33].

**Realizar cerclagem se incompetência istmo-cervical (IIC):** IIC caracteriza-se por história de perdas gestacionais recorrentes, na forma de partos ou abortos de segundo trimestre, relacionados à dilatação cervical indolor. A cerclagem profilática (indicada pela história) é um ponto cirúrgico no colo uterino, que deve ser realizado em torno de 12 a 14 semanas, apenas para pacientes com história de dois ou mais eventos típicos [37].

**Uso de progesterona se história prévia de parto pré-termo:** nas mulheres com histórico de prematuridade espontânea em gestação anterior, devido a trabalho de parto ou ruptura prematura de membranas, está indicado o uso de progesterona 200 mg/dia por via vaginal, a partir de 14 semanas [38].

**Uso de aspirina se alto risco para pré-eclâmpsia:** em gestante com alto risco para PE (detectado por rastreamento clínico ou com adição de marcadores biofísicos e bioquímicos) no 1º trimestre, deve-se iniciar AAS (150 mg/dia) [39] e cálcio (1-2g/dia, se baixa ingestão). Todavia, aspirina só diminui a taxa de PE se iniciada antes das 16 semanas. Tal medida também diminui outras complicações gestacionais (parto pré-termo, morte fetal/neonatal e fetos pequenos para a idade gestacional) [19]. O carbonato de cálcio, assim como a aspirina, diminui a taxa de PE, de parto pré-termo e morbimortalidade materna, mas parece aumentar a ocorrência de HELLP [40].

## **Comparação da estrutura do pré-natal convencional (pirâmide) e do modelo de pirâmide invertida**

### ***Modelo clássico de pré-natal***

O modelo clássico de pré-natal, definido ainda no começo do século XX e, em grande medida, seguido até hoje com algumas modificações, preconiza um calendário padrão para a gravidez de baixo risco, modificado com consultas mais frequentes na identificação de fatores de risco no decorrer da gestação. Vale ressaltar que a situação de risco em uma gravidez é

dinâmica, e, por isso, existe uma grande necessidade de reavaliar cuidadosamente a situação de risco materno-infantil a cada consulta e fazer os ajustes necessários quando situações novas possam mudar o perfil de riscos de uma gravidez em andamento.

Assim, no calendário padrão para as gestantes sem fatores de risco, o Ministério da Saúde recomenda ao menos 6 consultas, em formato de pirâmide, divididas do seguinte modo: 1 consulta no primeiro trimestre, 2 consultas no segundo trimestre, e 3 consultas no terceiro trimestre. Ainda segundo a orientação do Ministério da Saúde, o intervalo máximo entre cada consulta não deve ultrapassar 8 semanas, o que se explica pela natureza dinâmica da situação de risco de uma gravidez. Um pré-natal com consultas muito espaçadas pode gerar uma situação em que um fator de risco em desenvolvimento passe muito tempo sem ser percebido e, portanto, sem a atenção e o tratamento adequados, resultando em desfechos desfavoráveis. Então, a partir das 36 semanas de gestação, as consultas devem ser semanais até a data do parto.

Deste modo, o pré-natal de alto risco demandará um número maior de consultas apenas a partir do momento em que a equipe de saúde detectar um fator de risco, fazendo intervenções terapêuticas e ajuste de curso conforme a situação se desenvolve.

Por isso, uma das críticas ao modelo tradicional de pré-natal baseia-se na consideração de que o pré-natal tradicional é reativo ao aparecimento de doenças e fatores adversos à gestação que necessitam de cuidado intensivo, muitas vezes perdendo a oportunidade de aplicação de medidas preventivas.

### ***Modelo de pirâmide invertida de cuidados pré-natais***

Alternativamente, o modelo da Pirâmide Invertida propõe que um número maior de consultas pré-natais esteja concentrado no início da gestação ao invés do fim, proporcionando uma estratificação precoce de pré-natal de alto e baixo risco e, assim, a definição de um calendário de seguimento mais individualizado. Os algoritmos propostos para tal rastreamento no primeiro trimestre são os que seguem:

**Triagem para pré-eclâmpsia:** há evidências de que a detecção precoce da doença importa em desfechos melhores para o feto e para a gestante. Algoritmos combinando características

maternas, testes bioquímicos e testes biofísicos, entre 11 e 13+6 semanas, são capazes de identificar 90%, 80% e 60% dos acometimentos precoces (antes das 34 semanas), intermediários (entre 34 e 37 semanas) e tardios (após 37 semanas de gestação), respectivamente [15,26-28].

Dentre as características maternas, o aumento do IMC, a etnia africana e sul-asiática, o uso de drogas indutoras de ovulação, a história familiar e pessoal, a presença de hipertensão arterial e de diabetes mellitus são fatores bastante relacionados ao desenvolvimento da doença [15, 26].

Nos marcadores biofísicos, há um aumento da pressão arterial média e da pulsatilidade da artéria uterina, e, nos bioquímicos, alteração nos testes de marcadores inflamatórios provenientes da placentação, que levam à ativação plaquetária e disfunção endotelial, podendo ocasionar isquemia placentária [15, 26, 28, 29].

**Triagem precoce de aneuploidias fetais:** desde a década de 1990 até aqui, é possível um rastreamento bastante eficaz para detecção de aneuploidias ainda no primeiro trimestre de gestação. Através de triagem combinando idade materna, beta-hCG livre no soro materno e PAPP-A, espessura da TN, avaliação do osso nasal, fluxo no ducto venoso e da valva tricúspide, mais de 90% das trissomias 21 podem ser encontradas [5, 15].

**Triagem precoce para aborto espontâneo e natimorto:** O risco aumentado de aborto espontâneo e natimorto está vinculado a características maternas que incluem idade avançada, obesidade, abortos anteriores, natimortos anteriores e origem africana. Estes eventos também se associam a resultados anormais da triagem de primeiro trimestre para aneuploidias [34].

**Diagnóstico precoce de anormalidades fetais:** exame ultrassonográfico entre 11 e 13 semanas também possibilita a verificação inicial da anatomia fetal e detecção das principais anomalias fetais, que podem ser letais ou estarem ligadas a deficiências graves, proporcionando a opção de interromper a gravidez mais precocemente em países onde a legislação permite [15]. As principais anormalidades fetais que podem ser detectadas nesse período são: alterações do pedúnculo cerebral, anencefalia, holoprosencefalia alobar, gastrosquise e megabexiga [35].

**Diabetes melito gestacional:** O DMG está fortemente

ligado ao aumento do risco de complicações maternas e perinatais a curto e longo prazo [36]. A frequência de resultados adversos da gravidez pode ser reduzida pelo tratamento adequado do DMG. No entanto, não existe um método de rastreo internacionalmente aceito. No Reino Unido, recomenda-se que um teste oral de tolerância à glicose, que é o teste diagnóstico para diabetes gestacional, seja oferecido a mulheres com qualquer um dos seguintes fatores de risco: IMC > 30, história prévia de DMG, bebê macrossômico (> 4,5 kg), história familiar de diabetes ou origem étnica com alta prevalência de diabetes [35].

Outros eventos como feto PIG, feto macrossômico e nascimento pré-termo também podem ser rastreados por metodologias análogas às anteriores e são de fundamental importância que se possa fazer no primeiro trimestre [15].

## Conclusão

Apesar de o primeiro trimestre ser, muitas vezes, preterido em relação aos últimos meses da gravidez em termos de assistência e de acompanhamento médico, é certo que, se houvesse a possibilidade real de rastreamento das principais patologias gestacionais causadoras de morbimortalidade materno-fetal, por sua precocidade, essa seria a fase mais propícia para implementação de medidas preventivas e de promoção de saúde da mãe e do feto.

É, portanto, nesse contexto de um modelo mais ativo e de assistência mais preventiva, que surge a proposta da pirâmide invertida, que, diferentemente da proposta convencional (pirâmide tradicional) tem como foco principal o rastreo de possíveis complicações nas primeiras visitas pré-natais, bem como a determinação precoce dos riscos específicos de cada gestação, possibilitando um melhor gerenciamento do fluxo de exames, visitas pré-natais e intervenções terapêuticas.

Este trabalho se propôs a discutir o modelo atual de assistência pré-natal (em formato de pirâmide), fazendo um contraponto com um modelo mais focado em rastreamentos precoces e preventivos (pirâmide invertida de cuidados pré-natais). Contudo, um modelo ideal, com esse mesmo enfoque preventivo, voltado para as gestantes da população brasileira, respeitando as suas características étnicas e sócio demográficas, ainda precisa ser desenvolvido.



## Referências

1. Lee S. Risk perception in women with high-risk pregnancies. *Br J Midwifery* 2014; 22(1):8–13
2. Theodore H. Tulchinsky MD, MPH, Elena A. Varavikova MD, MPH, PhD, in *The New Public Health (Third Edition)*, 2014
3. Peixoto, Sérgio. *Manual de assistência pré-natal*. 2a. ed. São Paulo (SP): Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2014.
4. Perkin GW. Assessment of reproductive risk in nonpregnant women. *Am J Obst Gynec* 1968;101:709.
5. Say L, Chou D, BRASIL. Ministério da Saúde. *Atenção ao pré-natal de baixo risco*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Cadernos de Atenção Básica, 32).
6. Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels JD, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *Lancet Global Health*. 2014;2(6): e323-e333.
7. Wallis, A. B., Saftlas, A. F., Hsia, J. & Atrash, H. K. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am. J. Hypertens*. 21, 521–526 (2008)
8. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin. Perinatol*. 33, 130–137 (2009).
9. Abeche AM, de Oliveira FR, Buchabqui JA, Martins-Costa SH. *Assistência Pré-natal*. In: Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, Passos EP, Freitas F, organizators. *Rotinas em Obstetrícia*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2017. p. 57-76.
10. Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saude Publica* 2008;42(5):957-64)
11. Santos R de CAN, Silva RM da, Queiroz MVO, et al. Realities and perspectives of adolescent mothers in their first pregnancy. *Rev Bras Enferm* 2018; 71: 65–72.1
12. Silva JLP, Surita FG. Pregnancy in Adolescence - A Challenge Beyond Public Health Policies. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* 2017; 39: 041–043.
13. Pereira, A K. *Ginecologia e obstetrícia - assistência primária e saúde da família*, 1º edição, editora medbook editora científica, 2017; cap 4: 49 -66
14. Abeche, A M.; Oliveira, F R.; Buchabqui, J A.; Costa, S H M. *Rotinas em Obstetrícia*, sétima edição, faculdade de medicina da universidade do Rio Grande do Sul - Hospital das clínicas de Porto Alegre - RS, editora artmed, 2017; cap 5: 57-76
15. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn* 2011;31:3–6. Inverted Pyramid of Care 313 3.
16. Kagan KO, Wright D, Baker A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:618–24.

17. Kagan KO, Wright D, Valencia C, et al. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008;23:1968–75.
18. Kagan KO, Anderson JM, Anwandter G, et al. Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 2008;28:1209–13.
19. Duley L, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 1 (CD004659.)
20. Yu, Hong, Yan-Ting Shen, Hai-Ling Li, Yun Yan, Mu-Lan Ren, and Bei Wang. 2013. "The Relationship between Maternal Serum Prenatal Screening Combined with Epidemiological Study and Early Onset Preeclampsia." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 289 (4): 749–53.
21. Akolekar R et al., *Prenat Diagn*, 2011 Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers - *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8–15
22. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Sep;44(3):279-85.
23. Emily C Keats, Batool A Haider, Emily Tam, Zulfiqar A Bhutta Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Version published: 15 March 2019
24. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. Relação dose-resposta entre o consumo de álcool antes e durante a gravidez e os riscos de baixo peso ao nascer, parto prematuro e pequeno para a idade gestacional (PIG)-uma revisão sistemática e metanálises. *BJOG*. 2011;118(12):1411. Epub 2011 6 de julho. PubMed 21729235.
25. Avgidou K, Papageorgiou A, Bindra R, et al. Triagem prospectiva no primeiro trimestre para trissomia 21 em 30.564 gestações. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1761.
26. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Wright D, Nicolides KH: Previsão de pré-eclâmpsia a partir de marcadores biofísicos e bioquímicos em 11-13 semanas. *Prenat Diagn* 2011;31:66–74.
27. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT: Mortalidade a longo prazo de mães após pré-eclâmpsia: estudo de coorte de base populacional. *B M J* 2001;323:1213–1217.
28. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM: Subclassificação da pré-eclâmpsia. *Hipertensão Gravidez* 2003;22:143–148.
29. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD: Anormalidades vasculares e vilosidades placentárias morfométricas na pré-eclâmpsia de início precoce e tardio com e sem restrição do crescimento fetal. *BJOG* 2006; 113: 580-589.
30. Sonja A Rasmussen, Anne Drapkin Lysterly, Denise J Jamieson. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. 2002 Jun;109(6):667-76.

31. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, Fadel SA, Tran D, Fernandez E, Bhatnagar N, Loeb M. Populações em risco de doença influenza grave ou complicada: revisão sistemática e meta-análise. *BMJ*. 2013;347:f5061. Epub 2013 23 de agosto.
32. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, Clark TA. Prevenção de coqueluche, tétano e difteria com vacinas nos Estados Unidos: Recomendações do Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP). *MMWR Recomendação Rep*. 2018;67(2):1. Epub 2018 27 de abril.
33. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, Landini MP. Diagnóstico pré-natal de infecção congênita sintomática por citomegalovírus. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(2):476.
34. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH: Previsão de aborto e natimorto em 11-13 semanas e a contribuição da amostragem de vilosidades coriônicas. *Diagnóstico Pré-natal* 2011;31:38-45.
35. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH: Desafios no diagnóstico de anormalidades não cromossômicas fetais em 11-13 semanas. *Prenat Diag* 2011;31:90-102.
36. Casey BM, Lucas MJ, Mcintire DD, Leveno KJ: Resultados da gravidez em mulheres com diabetes gestacional em comparação com a população obstétrica geral. *Obstet Gynecol* 1997; 90:896-873.
37. Brown R, Gagnon R, Delisle M-F. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Feb;41(2):233-47.
38. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 31;(7):CD004947.
39. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-22.
40. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 24;(6):CD001059.

## Orientações pré-concepcionais

*Augusto Nicaretta  
Isabel Ghirardi Falkenberg  
Isaque Silva Pordeus  
Rodrigo Silveira Seganfredo  
Wendel Makenzie Vieira Souza  
Júlia Stüker de Almeida  
Edimárlei Gonsales Valério*

Cuidados pré-concepcionais se referem a avaliação de fatores físicos, sociais, comportamentais e ambientais relacionados à fertilidade feminina e ao processo gestacional, com o intuito de agir para reduzir os riscos de complicações e desfechos materno-fetais negativos antes que a concepção ocorra. No Brasil, apesar da tendência de queda das gestações não planejadas, em 2015 elas ainda correspondiam a 52,2% dos casos, sendo especialmente frequentes em mulheres pretas e pardas e de baixo nível socioeconômico (1).

Dados de uma coorte americana avaliando informações sobre a busca de serviços pré-concepcionais por mulheres em idade reprodutiva (18 a 55 anos) entre 2012 e 2018 indicam que apenas 6% das mulheres buscaram algum serviço desse tipo no ano anterior à gestação. Entre os serviços mais procurados estavam exames de rastreio de diabetes, depressão, hipertensão e de uso de substâncias (2).

Uma vez que mais da metade das gestações no país não são planejadas, há amplo debate sobre a importância de uma abordagem completa dos pacientes em idade reprodutiva no cenário das consultas de rotina. (3) Dessa forma, essa revisão, por intermédio da busca em literatura atual, tem como objetivo evidenciar aspectos que vão desde o intervalo gestacional, ao manejo adequado de condições crônicas de saúde e aconselhamento genético bem como a relevância desse tipo de cuidado para os desfechos de saúde materno-fetal.

## Intervalo intergestacional

O intervalo intergestacional, como o nome sugere, é o tempo que decorre entre duas gestações consecutivas, desde o final da primeira (seja por nascimento a termo, pré-termo, natimorto ou aborto) até a concepção da segunda (4). Quando esse intervalo não é suficientemente longo, os múltiplos processos fisiológicos da futura gestante podem ficar prejudicados, o que aumenta o risco de desfechos negativos tanto para a mãe quanto para a criança. Por isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda esperar pelo menos 2 anos após um nascimento vivo e pelo menos 6 meses após um aborto induzido ou espontâneo para se realizar uma nova concepção, com o fim de minimizar esses riscos. Quanto aos natimortos, ainda não há recomendação de um intervalo ideal (4,5).

É nesse contexto que se torna importante a compreensão do médico assistente sobre os desfechos relacionados ao intervalo intergestacional e sobre como orientar a sua paciente na consulta pré-gestacional. A ocorrência de natimortos, por exemplo, é um desfecho crítico para a gestação e, como está relacionado a períodos pré-gestacionais curtos (principalmente abaixo de 6 meses), é um desfecho potencialmente mutável a partir da orientação médica (5). Além disso, o intervalo intergestacional curto aumenta a incidência de nascimentos pré-termo (principal causa de morte em crianças abaixo de 5 anos), de baixo peso ao nascer e de pequenos para a idade gestacional (PIG) (6); desfechos modificáveis a partir de um bom planejamento familiar.

## Idade materna avançada

Com a progressiva inserção da mulher no mercado de trabalho e no ambiente acadêmico, tem-se observado uma tendência de mudança da idade materna; mulheres que gestam entre os 35-40 anos, por exemplo, têm maior chance de terem estudado por pelo menos 12 anos em relação às gestantes mais novas ((6,7). Embora as gestações precoces carreguem riscos psicossociais e também estejam associadas a desfechos negativos no nascimento (8), é o aumento significativo da idade gestacional que se destaca no cenário atual e para o qual os médicos assistentes devem estar atentos na hora da consulta pré-conceptiva.

Mulheres em idade gestacional avançada, ou seja, a partir dos 35 anos e, principalmente, a partir dos 40, estão mais sujeitas a uma série de eventos negativos que envolvem tanto elas próprias quanto seus filhos e, por isso, devem receber orientações especiais na pré-concepção a respeito dos riscos e dos eventuais cuidados especiais da sua condição. Encontram-se entre esses eventos: o maior risco de aparecimento de diabetes gestacional e de hipertensão gestacional; a chance aumentada de passarem por partos induzidos ou cesarianas eletivas; piores desfechos perinatais em comparação com gestantes mais novas, como nascimento pré-termo, peso baixo ao nascer, taxas maiores de admissão à Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e menores pontuações na escala de Apgar, uma das mais utilizadas para a avaliação imediata do recém nascido. Além disso, gestantes de idade avançada têm taxas maiores de mortalidade perinatal e de natimortos (7).

Um ponto importante de se destacar é o de que a idade materna avançada por si só já é um fator de risco para desfechos negativos; ou seja, por mais que o envelhecimento esteja associado ao aparecimento de comorbidades (como diabetes e hipertensão), é possível observar, mesmo em mulheres saudáveis que gestam tardiamente, piores resultados gestacionais em comparação com mulheres também saudáveis que gestaram mais cedo, entre 20 e 34 anos (7).

## **Nutrição, suplementação e atividade física**

É intuitivo que, diante do desafio biológico da concepção e da gestação de um novo ser, o aporte nutricional materno deva estar adequadamente suprido. Com exceção da cafeína, que deve ter seu consumo limitado a 200 a 300 mg por dia (7,9) (em torno de duas xícaras de café), o que configura uma dieta saudável para alguém que planeja gestar é o mesmo que para outras pessoas. É importante que o médico assistente recomende evitar alimentos processados e optar por dietas contendo mais alimentos in natura; uma sugestão cabível é a de incentivar nas mulheres e nos casais o hábito e a habilidade da culinária, o que melhora desfechos de saúde para a futura gestante (10).

Quanto à suplementação, é dever do médico orientar a futura gestante sobre a suplementação com ácido fólico, o que reduz o risco de problemas no tubo neural (10,11) e,

possivelmente, de outras anormalidades congênitas (12). O método mais conveniente para o consumo de ácido fólico nesses casos é a administração diária de ácido fólico 5mg, disponível no SUS. É importante lembrar que o médico deve desaconselhar o uso de suplementos dietéticos não essenciais e de preparações a base de ervas, pois seus efeitos no desenvolvimento do feto geralmente são desconhecidos; além disso, doses exageradas de vitamina A (componente de vários cremes cosméticos, assim como em dose teratogênicas em muitos multivitamínicos) no começo da gravidez já foram associadas ao aparecimento de defeitos ao nascimento, o que também merece atenção do médico na consulta pré-gestacional (13).

A atividade física é essencial em qualquer etapa da vida, o que não é diferente para pré-gestantes e gestantes. O médico assistente pode e deve incentivar sua paciente a praticar exercícios, pois se sabe que essa prática é segura e ajuda a melhorar diversos desfechos da gravidez, como a redução do ganho de peso excessivo durante a gestação, do risco de desenvolver diabetes gestacional e da retenção de peso no pós-parto (14). Idealmente, 150 minutos de atividade física moderada por semana, como caminhadas e hidroginástica, devem bastar.

## Uso de substâncias

O uso de substâncias psicoativas, principalmente álcool, drogas ilícitas e tabaco, durante a gestação traz riscos importantes ao desenvolvimento do feto e aos desfechos gestacionais como um todo. Assim, a negligência ao seguir as recomendações de abstinência no período gestacional é um dos principais preditores de uma mãe ter seu bebê levado por serviços de proteção à criança logo após o parto (1).

Estudos de caso-controle avaliando os impactos de entrevistas de estratificação de risco e aconselhamento pré-concepcional indicam que gestantes do grupo intervenção têm maior probabilidade de fazerem suplementação com folato, de terem as vacinas em dia e de consultarem especialistas para o controle de suas comorbidades. Porém, resultados quanto à abstinência de álcool e tabaco no período peri-concepcional e inicial da gestação são controversos (15).

- **Tabaco:** há ampla evidência de que o tabagismo materno é positivamente correlacionado a vários desfechos gestacionais adversos, como aborto, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e baixo peso ao nascer. Contudo, a maior parte dos estudos avaliando essa relação têm início durante a gestação e não no período pré-concepcional. Apesar de não haver evidência direta de que a cessação do tabagismo previamente a gestação melhora esses desfechos, há evidência indireta dessa possibilidade a partir de dados de diferentes países com leis anti-tabagismo, que associaram a implementação de tais medidas a reduções substanciais do número de partos pré-termo.

- **Álcool:** assim como o tabagismo, o consumo de álcool durante a gestação é notoriamente nocivo ao desenvolvimento fetal, tendo uma ampla gama de repercussões negativas, que incluem deficiências físicas (síndrome alcoólica fetal), limitações cognitivas e problemas comportamentais.

- **Cafeína:** o consumo gestacional de cafeína já foi associado a diminuição do peso ao nascer, de forma dose-dependente. Essa relação se manifestou durante os 3 trimestres gestacionais, sugerindo que a redução do consumo de cafeína já no período pré-concepcional possa ser benéfica para mulheres com intenção de gestar.

Assim como os demais fatores de risco gestacionais, a prevenção a nível individual é limitada nos casos de gestação não planejada, o que reforça a importância e o custo-benefício de políticas públicas que reduzam os comportamentos de risco na população como um todo (16).

## Obesidade

A obesidade - tanto feminina quanto masculina - é fator de risco para diversas complicações gestacionais, incluindo cenários como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, malformações congênitas e risco aumentado de doenças crônicas na prole. O efeito cumulativo dos riscos da obesidade materna e paterna, assim, podem comprometer o potencial de saúde e sobrevivência das gerações futuras (16).



Em se tratando das mulheres, os principais riscos de obesidade gestacional são pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, baixo peso ao nascer, macrossomia, dificuldades de amamentação e morte fetal. Contudo, até 50% das mulheres têm sobrepeso ou obesidade ao engravidarem, considerando a demografia de países dentre todas as faixas de renda (16).

O ganho de peso gestacional excessivo também é um dos fatores determinantes de complicações, com cada quilo ganho além das recomendações sendo associado a até 10% de aumento de malformações congênitas, aborto, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional e dificuldades no parto (17,18). As intervenções dietéticas que começam na gestação podem prevenir o ganho de peso gestacional e reduzem complicações maternas sem aumentarem o risco de baixo peso ao nascer. Porém, tais medidas têm pouca influência nos demais desfechos da gravidez referentes à saúde fetal, o que reforça a importância das intervenções serem tomadas no período pré-concepcional, quando os riscos ao feto ainda podem ser mitigados.

Um estudo de base populacional canadense analisando 226.958 gestações de mulheres com IMC elevado indicou que uma perda de peso pré-concepcional de 10% do peso corporal estava clinicamente associada a redução significativa do risco de complicações. Ademais, mulheres que se submeteram à cirurgia bariátrica em um período de 2 anos antes da concepção tiveram risco consideravelmente menor de diabetes gestacional, transtornos hipertensivos e recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) quando comparadas a mulheres de IMC inicialmente semelhante do grupo controle (16).

Quanto à prole, sobrepeso e obesidade materna pré-conceptivas dobram o risco de sobrepeso e obesidade infantis, além de aumentarem a incidência de doenças crônicas ao longo de suas vidas (19). Além dos fatores epigenéticos, se sabe que os hábitos iniciados nos primeiros anos de vida da criança moldam muito de seus padrões alimentares e de comportamento futuros, sendo ainda mais relevante a manutenção de hábitos saudáveis pelos cuidadores nesse período.

Considerando que até 50% das gestações não são planejadas, o cuidado pré-concepcional deve ser oportunista e deve abordar como rotina os hábitos de vida e recomendações de peso dos pacientes em idade reprodutiva (19). Uma enquete

realizada com clínicos gerais australianos mostrou que menos de 1/3 destes discute sempre ou com frequência o manejo do peso com seus pacientes antes da gestação. Se a mulher tiver sobrepeso ou obesidade, apenas metade reforça sempre ou com frequência os benefícios da perda de peso, proporção que é ainda menor em se tratando de pacientes masculinos. (19) Porém, essa questão se inicia na percepção dos profissionais da saúde e dos próprios pacientes sobre o peso; menos de 18% das gestantes obesas percebem sua condição. (18) Isso apenas ressalta o quanto sobrepeso e obesidade ainda são patologias estigmatizadas e, ao mesmo tempo, “normalizadas”, passando frequentemente despercebidas nas consultas e, quando reconhecidas, muito raramente abordadas de forma direta e baseada em evidências de forma a ajudar os pacientes a alcançarem a melhor qualidade de vida possível.

## Anemia

A gestação é um cenário de anemia fisiológica, no qual a expansão do volume plasmático materno é proporcionalmente maior do que o aumento da eritropoese, fenômeno chamado de hemodiluição. Tal condição induz a ativação de mecanismos maternos compensatórios, porém, o status nutricional das mulheres ao início da gestação pode ter um papel decisivo na função placentária, crítica para o crescimento e desenvolvimento fetal subsequente. Ademais, é bem estabelecida a associação entre anemia no início da gestação e aumento do risco de parto pré-termo e baixo peso ao nascer (20).

As anemias patológicas mais prevalentes são do tipo carencial, em especial, decorrentes de deficiência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Durante a gestação, há aumento da demanda nutricional materna para o crescimento e desenvolvimento fetais, aumentando ainda mais o risco de deficiências vitamínicas. No contexto gestacional, o micronutriente cuja deficiência é mais comum é o ferro, causando anemia ferropriva, que se estima que afete cerca de 40% das gestações mundiais. Assim, segundo a OMS, a suplementação de ferro tem grau forte de recomendação para todas as gestantes desde a década de 1950. No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde é de ingestão de 400 µg de ácido fólico todos os dias, começando pelo menos 1 mês antes da data em que se planeja tentar engravidar e mantendo até o final da gestação. A suplementação com ferro é indicada após a

concepção, na dose de 40mg diários de ferro elementar durante toda a gravidez (21).

O guia de 2016 da OMS de cuidados pré-natais de rotina recomenda que todas as gestantes e adolescentes consumam ferro e ácido fólico para prevenção de anemia, suplementação de cálcio em populações com baixa ingestão de laticínios para prevenir pré-eclâmpsia (22).

## Disfunção Tireoidiana

A meta do manejo pré-concepcional do hipertireoidismo é minimizar seus riscos maternos e evitar a exposição fetal à drogas anti-tireoidianas. Assim, mulheres em idade fértil devem ser educadas quanto aos riscos dos malefícios que acompanham o descontrole de sua condição e aconselhadas a postergar a concepção até que se atinjam níveis eutireoidianos estáveis (23).

A terapia definitiva é uma opção, especialmente para pacientes com alto risco de recidiva, ou seja, que apresentam positividade para TRAb, bócio e oftalmopatia (24). Caso seja feita opção por tratamento com iodo radioativo, sugere-se que a concepção seja adiada por seis meses devido ao seu potencial lesivo ao feto. (23) Para aquelas que tenham engravidado durante o tratamento, é possível substituir a medicação por propiltiouracil ou suspensão de drogas antitireoidianas caso haja baixo risco de recidiva e se haja monitoramento entre 2 e 4 semanas após a concepção (25).

No manejo pré-concepcional do hipotireoidismo, a meta é corrigi-lo, prover aconselhamento e aumentar preventivamente as doses de levotiroxina à concepção (26).

Pacientes com um novo diagnóstico de hipotireoidismo devem ser iniciadas em doses totais de reposição de levotiroxina (0.8-1.6µg/kg/d) e serem aconselhadas quanto à importância da adesão ao tratamento e a necessidade de se otimizar a reposição hormonal antes da concepção. Preparações que contenham T3 não são recomendadas, tendo em vista sua total degradação pela placenta. Os alvos pré-concepcionais de TSH para pacientes e tratamento com levotiroxina devem ser similares aos do primeiro trimestre de gestação, de modo geral, entre o limite inferior e 2.5 mU/L. (23) No Brasil, duas populações estudadas apresentaram valores significativamente distintos: em Minas Gerais, o limite

superior foi de 2,68 mU/L, enquanto, no Rio de Janeiro, foi de 4,37mU/L, o que reforça a necessidade de se obterem valores de referência locais (27).

Pacientes em uso de levotiroxina devem ser instruídas a testar periodicamente sua função tireoidiana e aumentar a dose de levotiroxina uma vez que a gestação seja confirmada, mesmo antes do resultado do exame de sangue ser obtido. Dentre as estratégias empíricas sugeridas, é possível dobrar a dose de levotiroxina em dois dias da semana (28).

## Diabetes

A presença de diabetes, seja tipo I ou II, na gravidez aumenta o risco de efeitos adversos maternos e desfechos neonatais como pré-eclâmpsia, parto por cesareana, parto pré-termo, macrosomia e defeitos congênitos (27).

Assim, o planejamento pré-concepção é fundamental para evitar gravidezes indesejadas e minimizar o risco de desfechos negativos, com alvos recomendados de hemoglobina glicada à concepção inferiores à 6,5% (29). As discussões sobre os riscos de anomalias congênitas com gravidez não planejada e a importância da contracepção eficaz devem ser iniciadas no início do diabetes ou na puberdade e continuadas depois. Formas reversíveis de contracepção de longa duração (LARC), devem ser recomendadas como terapia de primeira linha para mulheres que não desejam fertilidade em um futuro próximo (30).

Outro aspecto essencial do acompanhamento dessas pacientes é a avaliação de comorbidades que podem progredir com a gestação. Todas as pacientes diabéticas devem ter suas retinas avaliadas idealmente antes da concepção, especialmente aquelas com histórico de retinopatia diabética (30,31).

Gestantes com nefropatia ou proteinúria podem cursar com piora da função renal, especialmente em um contexto de hipertensão descontrolada. Ademais, em pacientes com doença renal crônica terminal, pode ser útil adiar a gestação até que se realize um transplante, uma vez que pacientes transplantadas possuem maiores chances de ter sucesso em gestar e menores chances de terem complicações quando comparadas com pacientes em diálise (32). Para portadores de diabetes tipo 1, recomenda-se screening para doença autoimune da tireoide, através dos níveis de TSH (23,32).

## Hipertensão

A hipertensão crônica está associada a diversos desfechos negativos gestacionais, incluindo maiores chances de natimorto (OR, 2,38 [95% CI, 1,51–3,75]), pré-eclâmpsia (OR, 5,76 [95% CI, 4,93–6,73]), pequeno para idade gestacional < 10º percentil (OR, 2,06 [95% CI, 1,79–2,39]), diabetes mellitus gestacional (OR, 1,61 [95% CI, 1,27–2,05]) e parto pré-termo iatrogênico (54). Embora a maioria dos guidelines e ensaios clínicos tenham enfoque no manejo e tratamento da hipertensão durante a gestação e no período de amamentação, as evidências para seu manejo pré-concepção são limitadas (33).

Não há um consenso entre as principais organizações internacionais quanto às definições e níveis em que a terapia deve ser iniciada, mas concordam que a hipertensão grave, definida como pressão arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 110$  mmHg, deve ser tratada. Para o tratamento de hipertensão leve a moderada, há evidência de diminuição do risco de desenvolvimento de hipertensão grave, mas o seu efeito em outros desfechos clínicos importantes permanece incerto (34).

Pacientes com pressão alta devem ser rastreadas para causas secundárias subjacentes e causas endócrinas, como hiperaldosteronismo. Além disso, aquelas com pressão alta de longa data devem ser avaliadas quanto à presença de dano a órgãos-alvo, incluindo hipertrofia ventricular esquerda e retinopatia (33).

Recomenda-se como terapia farmacológica o uso de metildopa como primeira linha, graças ao seu consolidado perfil de segurança e betabloqueadores, apesar da RCIU e parto pré-termo terem sido relatados. Bloqueadores de canal de cálcio demonstraram controle da hipertensão crônica e redução da incidência de hipertensão grave sem aumentar desfechos gestacionais negativos (33). Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina devem ser descontinuados devido ao risco aumentado de desfechos fetais adversos, incluindo malformações e natimorto (35).

## Infecções sexualmente transmissíveis

As infecções sexualmente transmissíveis podem afetar a saúde reprodutiva das mulheres e influenciar os desfechos

relacionados à gravidez, sendo o período pré-concepcional o melhor momento para identificar e abordar os fatores de risco (36).

Em se tratando das ISTs, o HIV é notório por suas potenciais complicações graves para os portadores, situação que é ainda mais complexa no período gestacional, em que o feto em desenvolvimento deve ser protegido. Não apenas a exposição ao vírus pode ser nociva, como as medicações utilizadas na TARV podem trazer prejuízos ao embrião. Assim, é indicado que todas as pacientes soropositivas em idade reprodutiva - que estejam tentando conceber ou que não estejam usando adequadamente métodos anticoncepcionais - sejam orientadas quanto a estes riscos e potenciais estratégias de manejo (37).

Visto que o período do desenvolvimento fetal mais crítico é o início da gravidez e, em contrapartida, há uma alta taxa de gestações não planejadas, é interessante no âmbito do cuidado pré-concepcional de rotina revisar a prescrição anti-retroviral para garantir a segurança das drogas utilizadas em uma potencial gestação. Por outro lado, pacientes que não desejam conceber devem ser orientadas sobre as opções de tratamentos contraceptivos, pois métodos hormonais combinados - como pílulas anticoncepcionais e adesivos transdérmicos - são opções, porém, podem interagir com a TARV tendo sua eficácia reduzida e aumento de incidência de efeitos adversos. Nessa situação, os métodos mais indicados são os injetáveis (37).

Mulheres que vivem com HIV podem ter uma expectativa de vida normal, melhor qualidade de vida e ter filhos saudáveis com o tratamento adequado iniciado precocemente. A principal consequência da infecção no processo gestacional é a transmissão vertical, situação que consegue ser reduzida a cerca de 1% ou menos dos casos adequadamente tratados com a TARV (38,39).

A triagem de ISTs em mulheres em idade reprodutiva é baseada em idade e fatores de risco. Mulheres sexualmente ativas em idade reprodutiva devem ser triadas como rotina para HIV, sífilis e hepatites B e C. Em casos selecionados ou suspeita de infecção, também devem ser testadas para clamídia e gonorreia (40).

Infecções não tratadas por clamídia podem levar a parto prematuro, ruptura prematura de membranas e baixo peso ao nascer. Ademais, o recém-nascido pode se contaminar ao ser exposto às secreções maternas no parto, desenvolvendo infecções oculares e pulmonares. Já gonorreia não tratada pode acarretar aborto, parto

premature e corioamionite, além de também poder infectar a criança na hora do parto, causando infecções oculares (41).

Hepatites B e C também podem ser disseminadas por transmissão vertical, aumentando os riscos do recém nascido ser PIG, prematuro, ter baixo peso ao nascer ou desenvolver hepatopatia crônica, cirrose e câncer de fígado (41).

Por fim, a sífilis é transmitida predominantemente por via sexual, porém, assim como as demais, pode apresentar transmissão materno-fetal. Tal tipo de transmissão pode causar um quadro conhecido como sífilis congênita, doença infecto-contagiosa de evolução crônica, se não identificada e tratada logo ao nascimento. A sífilis é sabidamente associada a partos prematuros, abortos, e, em alguns casos, morte do recém-nascido nas primeiras horas de vida (41). O tratamento da sífilis materna promove uma redução significativa na incidência de tais desfechos, sendo facilmente atingido com penicilina benzatina e devendo ser acompanhado pela titulação do VDRL (36).

Vistas às possíveis complicações das ISTs para a própria mulher bem como para um possível filho, fica claro que a triagem e tratamento de ISTs deve ser parte fundamental do acompanhamento médico e ginecológico de rotina, permitindo identificar e tratar essas condições antes que causem mais repercussões negativas às mulheres e suas futuras gerações.

## Aconselhamento genético

Para as mulheres em idade fértil que desejam gestar, o aconselhamento genético compõe um dos tópicos a serem abordados durante uma avaliação pré-concepcional. A aplicação do aconselhamento genético envolve revisar a presença de doenças familiares de ambos os parceiros, envolvendo parentescos de primeiro, segundo e terceiro grau. Seu objetivo é identificar a prevalência de doenças ou síndromes genéticas e estabelecer seus padrões de herança. As principais condições genéticas autossômicas recessivas a serem avaliadas são fibrose cística, anemia falciforme, doença de Tay-Sachs e beta-talassemias (42).

Outros fatores além do histórico familiar que são essenciais para a indicação de aconselhamento genético são a etnicidade e a presença de consanguinidade. Como exemplos de condições genéticas associadas à etnicidade temos a anemia falciforme,

mais frequente em afrodescendentes e a doença de Tay-Sachs - mais comum em judeus Ashkenazi. (43, 42) Além disso, casais consanguíneos apresentam maior risco de transmissão de doenças autossômicas recessivas para a prole, visto que a probabilidade de ambos possuírem o mesmo gene deletério é maior (42).

A partir do diagnóstico de doenças genéticas ou de genes de risco, é papel do médico conversar sobre o prognóstico de cada caso e indicar as principais terapias e técnicas reprodutivas disponíveis. Os casos que apresentam alto risco genético e que foram identificados já na gestação devem ser encaminhados a centros especializados em gestações de alto risco e que sejam avaliados por um geneticista. Entretanto, se os casos de alto risco genético forem identificados no período pré-concepcional, é possível encaminhar o casal para centros especializados em técnicas de reprodução assistida. Estas técnicas permitem selecionar os gametas que não herdaram os genes mutados e, assim, evitam o desenvolvimento da doença na futura prole (44).

No início dos anos 2000, a OMS recomendou que os países latino-americanos tivessem iniciativas de prevenção e proteção de saúde quanto aos distúrbios congênitos. No Brasil, existem estratégias que visam tal objetivo, entre elas o teste do pezinho, porém sabe-se que não há recurso suficiente para atender à demanda populacional da rede pública quanto a doenças genéticas. Existem projetos de rastreamento e mapeamento genético sendo elaborados para serem implementados ao SUS, porém ainda estão distantes de uma realidade na qual possam ser aplicados (45).

## Orientação vacinal

O período gestacional é um momento no qual a mulher necessita de cuidados específicos. Nesse sentido, a vacinação é um método preventivo extremamente eficaz contra infecções e que pode garantir uma gravidez segura, impedindo a ocorrência de morte do feto, malformações, atraso de crescimento, rotura prematura de membranas e de quaisquer outros problemas que possam comprometer a gestação.

O período pré-concepcional é um momento marcadamente oportuno para a realização desse método preventivo. De acordo com a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia



e Obstetrícia (FEBRASGO), recomendam-se especialmente as vacinas de hepatite A, hepatite B, HPV, difteria, tétano, coqueluche, sarampo, caxumba, rubéola, febre amarela e varicela (para as suscetíveis) no período de pré-concepção da mulher adulta. Ademais, duas vacinas contra antígenos virais são também recomendadas. A vacina contra o vírus da influenza H1N1 (46) e contra o mais recente SARS-Cov 2 (47) mostraram-se seguras para a mãe e para o feto.

Uma metanálise chinesa evidenciou que a vacina bivalente/quadrivalente contra o HPV antes ou durante o período gestacional não está relacionada com o aumento significativo de gerar efeitos adversos na gravidez (48). As mulheres que foram expostas à vacinação não obtiveram risco aumentado para nenhum dos desfechos analisados no estudo, como risco espontâneo para o aborto ou natimorto. Evidências como essas servem de base para os médicos nortear as grávidas para prevenirem-se contra as infecções, além disso, os resultados também conseguem comprovar que a vacina contra o HPV é segura para a mãe e para o feto.

Analisando de outra forma, uma revisão sistemática decidiu avaliar a segurança da vacina monovalente ou combinada da rubéola em mulheres que foram inadvertidamente vacinadas algumas semanas antes da concepção ou nos primeiros 3 meses de gravidez (49). A vacina da rubéola, por sua vez, não é indicada para ser administrada em um período menor do que 28 dias entre imunização e concepção, por chances de ocorrer infecção transplacentária por meio dos vírus atenuados. Todavia, esse estudo demonstrou que aquelas mulheres erroneamente expostas às vacinas contra rubéola não tiveram nenhum desfecho negativo, como síndrome da rubéola congênita ou morte fetal. Sendo assim, fica ainda mais evidente que as vacinas são demasiadamente seguras e não estão relacionadas com malefícios para o feto, ainda mais se realizadas nos períodos recomendados. Também recomenda-se que o médico deve estar bem preparado para orientar adequadamente a imunoproteção no período pré concepcional, com a finalidade de evitar quaisquer eventuais riscos.

## Reprodução assistida

A infertilidade é definida quando há falha na tentativa de gravidez clínica durante um período de 12 meses, sendo que ao menos 1 em cada 6 casais irá se encontrar nessa condição clínica (50). Nesse sentido, muitos casais irão recorrer a tecnologias de reprodução assistida (TRA) para viabilizar a concepção e poder gerar um bebê de forma saudável (50). As tecnologias de reprodução assistida incluem todas as intervenções que utilizam do manuseio de oócitos, espermatozoides ou embriões para fins de reprodução. A fertilização in vitro (FIV), a transferência de embriões (TE), o teste genético pré-implantação (PGT) e a criopreservação de gametas e embriões, são exemplos. Um artigo publicado em 2018 buscou não só avaliar a taxa de sucesso das TRAs como também a segurança desses métodos no ano de 2011 (51). Estimou-se mais de 394.622 nascidos vivos a partir de 1.643.912 ciclos de métodos de reprodução assistida no ano de 2011, tendo em média um valor de 24% de sucesso. As tecnologias possuem taxas variáveis entre si, sendo recomendadas especificamente para cada caso.

Com o intuito de orientar a conduta médica, um estudo tentou evidenciar a segurança e efetividade de conselhos de estilo de vida (peso, dieta, atividade física, ingestão de álcool e cafeína, tabagismo e abuso de outras substâncias) na pré-concepção de pessoas com infertilidade (52). Em comparação com o grupo que recebeu cuidados pré-natais de rotina, aqueles que receberam aconselhamento sobre o estilo de vida não obtiveram diferença em relação aos nascidos vivos (RR, 0,93 [95% IC, 0,79-1,10]). Entretanto, apesar desse resultado se mostrar frustrante na comunidade médica, ressalta-se que a qualidade de evidências dos ensaios clínicos selecionados é muito baixa, e por esse motivo, ainda é incerto se as modificações do estilo de vida podem impactar no problema da infertilidade e conseqüentemente no sucesso da reprodução assistida.

Todavia, um ensaio clínico randomizado comparou o efeito de uma dieta mediterrânea de 6 semanas no desenvolvimento do embrião humano (53). Nesse estudo, 55 casais receberam uma dieta rica em ômega-3, ácidos graxos, vitamina D e azeite de oliva, enquanto 56 casais receberam uma dieta controle, sendo que todos os 111 casais foram previamente selecionados para FIV ou ICSI. Os pesquisadores observaram que a clivagem do embrião foi substancialmente mais rápida no grupo intervenção, e com isso, o KIDScore (*Known Implantation Data Scores*) no 3º

dia foi aumentado (0,18 [95% IC, 0,00 – 0,37]), o que indica um acréscimo de qualidade do embrião no grupo intervenção.

São necessários mais estudos sobre intervenções na pré-concepção de pacientes que se utilizarão da reprodução assistida, avaliando desfechos importantes como viabilidade do embrião, nascimentos vivos, taxa de sucesso do método, dentre outros.

## Referências

1. Wall-Wieler E, Roos LL, Brownell M, Nickel NC, Chateau D. Predictors of having a first child taken into care at birth: A population-based retrospective cohort study. *Child Abuse Negl.* 2018 Feb;76:1–9.
2. Bello JK, Salas J, Grucza R. Preconception health service provision among women with and without substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2022 Jan 1;230:109194.
3. Shawe J, Steegers EAP, Verbiest S. Preconception Health and Care: A Life Course Approach. Springer Nature; 2020. 308 p.
4. Gebremedhin AT, Regan AK, Malacova E, Marinovich ML, Ball S, Foo D, et al. Effects of interpregnancy interval on pregnancy complications: protocol for systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018 Aug 6;8(8):e025008.
5. Regan AK, Gissler M, Magnus MC, Haberg SE, Ball S, Malacova E, et al. Association Between Interpregnancy Interval and Adverse Birth Outcomes in Women With a Previous Stillbirth: An International Cohort Study [Internet]. Vol. 74, *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2019. p. 507–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0000000000000722>
6. Website [Internet]. Available from: Poster Abstract [Internet]. Vol. 56, *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2020. p. 55–135. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.14832>
7. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port.* 2019 Mar 29;32(3):219–26.
8. Di Gravio C, Lawande A, Potdar RD, Sahariah SA, Gandhi M, Brown N, et al. The Association of Maternal Age With Fetal Growth and Newborn Measures: The Mumbai Maternal Nutrition Project (MMNP). *Reprod Sci.* 2019 Jul;26(7):918–27.
9. Bamia C, Cornelis M. The Impact of Caffeine and Coffee on Human Health. *MDPI;* 2019. 322 p.
10. Taylor RM, Wolfson JA, Lavelle F, Dean M, Frawley J, Hutchesson MJ, et al. Impact of preconception, pregnancy, and postpartum culinary nutrition education interventions: a systematic review. *Nutr Rev.* 2021 Oct 11;79(11):1186–203.

11. U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid for the prevention of neural tube defects: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):626–31.
12. Ingrid Goh Y, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Aug;28(8):680–9.
13. Oakley GP Jr, Erickson JD. Vitamin A and birth defects. Continuing caution is needed. *N Engl J Med.* 1995 Nov 23;333(21):1414–5.
14. Davies G, Artal R. It's time to treat exercise in pregnancy as therapy. *Br J Sports Med.* 2019 Jan;53(2):81.
15. Hemsing N, Greaves L, Poole N. Preconception health care interventions: A scoping review [Internet]. Vol. 14, *Sexual & Reproductive Healthcare.* 2017. p. 24–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.srhc.2017.08.004>
16. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DAJM, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet.* 2018 May 5;391(10132):1830–41.
17. Garthus-Niegel S, Horsch A, Benyamini Y. Perinatal Mental Health: Expanding the Focus to the Family Context. *Frontiers Media SA;* 2021.
18. Harrison CL, Skouteris H, Boyle J, Teede HJ. Preventing obesity across the preconception, pregnancy and postpartum cycle: Implementing research into practice. *Midwifery.* 2017 Sep;52:64–70.
19. Fieldwick D, Smith A, Paterson H. General practitioners and preconception weight management in New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017 Aug;57(4):420–5.
20. Zhang X, Xu Q, Yang Y, Wang L, Liu F, Li Q, et al. Preconception Hb concentration and risk of preterm birth in over 2.7 million Chinese women aged 20–49 years: a population-based cohort study. *Br J Nutr.* 2018 Sep;120(5):508–16.
21. [No title] [Internet]. [cited 2022 Mar 6]. Available from: [https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_suplementacao\\_ferro\\_condutas\\_g\\_erai.pdf](https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/manual_suplementacao_ferro_condutas_g_erai.pdf)
22. Tunçalp Ö, Rogers LM, Lawrie TA, Barreix M, Peña-Rosas JP, Bucagu M, et al. WHO recommendations on antenatal nutrition: an update on multiple micronutrient supplements. *BMJ Glob Health* [Internet]. 2020 Jul;5(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003375>
23. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):315–89.
24. Struja T, Fehlberg H, Kutz A, Guebelin L, Degen C, Mueller B, et al. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic

- review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jan;176(1):87–97.
25. Khan I, Okosieme O, Lazarus J. Antithyroid drug therapy in pregnancy: a review of guideline recommendations. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017 Jul;12(4):269–78.
26. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN. Preconception management of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol*. 2018 Sep;89(3):269–79.
27. Sgarbi JA. Region-specific reference intervals for TSH in pregnancy: time for changes in Brazil. *Arch Endocrinol Metab*. 2018 Aug;62(4):383–5.
28. Li SW, Chan S-Y. Management of overt hypothyroidism during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101439.
29. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S165–72.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018 Dec;132(6):e228–48.
31. Association AD, American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 [Internet]. Vol. 42, *Diabetes Care*. 2019. p. S165–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-s014>
32. Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R, et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol*. 2019 Jan 23;20(1):24.
33. Lu Y, Chen R, Cai J, Huang Z, Yuan H. The management of hypertension in women planning for pregnancy. *Br Med Bull*. 2018 Dec 1;128(1):75–84.
34. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 1;10:CD002252.
35. Fu J, Tomlinson G, Feig DS. Increased risk of major congenital malformations in early pregnancy use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin-receptor-blockers: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Mar 29;37(8):e3453.
36. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: preventing and treating infections. *Reprod Health*. 2014 Sep 26;11 Suppl 3:S4.
37. Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti JA, Jain MK, Short WR, et al. Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America [Internet]. Vol. 73, *Clinical Infectious Diseases*. 2021. p. e3572–605. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1391>

38. Hoyt MJ, Storm DS, Aaron E, Anderson J. Preconception and contraceptive care for women living with HIV. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012 Oct 11;2012:604183.
39. Bernstein HB, Wegman AD. HIV Infection: Antepartum Treatment and Management. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Mar;61(1):122–36.
40. Paladine HL, Ekanadham H, Diaz DC. Health Maintenance for Women of Reproductive Age. *AFP*. 2021 Feb 15;103(4):209–17.
41. STD Facts - STDs & Pregnancy Detailed Fact Sheet [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/pregnancy/stdfact-pregnancy-detailed.htm#:~:text=Untreated%20chlamydial%20infection%20has%20been,membranes%2C%20and%20low%20birth%20weight.&text=The%20newborn%20may%20also%20become,develop%20eye%20and%20lung%20infections.>
42. Ioannides AS. Preconception and prenatal genetic counselling [Internet]. Vol. 42, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017. p. 2–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.04.003>
43. Pecker LH, Naik RP. The current state of sickle cell trait: implications for reproductive and genetic counseling. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):474–81.
44. Brunoni D. Aconselhamento Genético. *Ciênc saúde coletiva*. 2002;7(1):101–7.
45. Santos CS dos, dos Santos CS, Kishi RGB, da Costa DLG, da Silva DSD, Narciso TRF, et al. Identificação de doenças genéticas na Atenção Primária à Saúde [Internet]. Vol. 15, *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 2020. p. 2347. Available from: [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc15\(42\)2347](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc15(42)2347)
46. Quach THT, Mallis NA, Cordero JF. Influenza Vaccine Efficacy and Effectiveness in Pregnant Women: Systematic Review and Meta-analysis. *Matern Child Health J*. 2020 Feb;24(2):229–40.
47. Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, Heath PT, Ladhani SN, Le Doare K, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):236.e1–236.e14.
48. Wang A, Liu C, Wang Y, Yin A, Wu J, Zhang C, et al. Pregnancy Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in Periconceptional Period or During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Mar 3;16(3):581–9.
49. Mangtani P, Evans SJW, Lange B, Oberle D, Smith J, Drechsel-Baeuerle U, et al. Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant [Internet]. Vol. 38,

Vaccine. 2020. p. 963–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.070>

50. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 17;8:CD010537.

51. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril.* 2018 Nov;110(6):1067–80.

52. Boedt T, Vanhove A-C, Vercoe MA, Matthys C, Dancet E, Lie Fong S. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 29;4:CD008189.

53. Kermack AJ, Lowen P, Wellstead SJ, Fisk HL, Montag M, Cheong Y, et al. Effect of a 6-week “Mediterranean” dietary intervention on in vitro human embryo development: the Preconception Dietary Supplements in Assisted Reproduction double-blinded randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2020 Feb;113(2):260–9.

54. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Aug;50(2):228-235.

## **Pré-natal: janela de oportunidades na redução da transmissão de infecções: uma revisão narrativa da literatura**

*Bruna Faria Rosa  
Helena Piovesana  
Isabella Naomi Watanabe Di Gesu  
Jaiza Aparecida Dias Silva  
Marina Ferreira da Luz  
Letícia Zanutelli Fernandes  
Adriani Oliveira Galão*

O pré-natal oportuniza na promoção de saúde para a gestante e de seu bebê, cuidado que deve começar a partir do primeiro trimestre de gravidez. Ele é essencial para prevenir complicações, bem como rastrear condições que possam expor mãe e/ou bebê a riscos. Seus objetivos principais incluem o nascimento de uma criança saudável, assim como a garantia do bem-estar materno e neonatal. Para essas metas, prioriza-se, conforme indicado pela Organização Mundial da Saúde e nosso Ministério da Saúde, a realização de pelo menos seis atendimentos de pré-natal, distribuídos entre os trimestres, sendo uma prioritariamente no primeiro trimestre (Organização Mundial da Saúde, 2016; Brasil, Ministério da Saúde, 2005). Assim, podem ser feitos diagnósticos de doenças que não foram previamente identificadas na mãe - e que podem ter impacto sobre a gestação -, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e infecções.

Em relação às infecções, a transmissão vertical é um ponto que deve receber atenção especial no pré-natal. Ela é caracterizada pela transmissão de um patógeno da mãe a seu filho no útero, durante o parto ou na amamentação. Nesse contexto, existem exames laboratoriais como forma de controle e prevenção de doenças realizados no pré-natal; a lista inclui a sorologia para sífilis (teste VDRL), a testagem anti-HIV, a sorologia para Hepatite B (HbsAg) e a sorologia para toxoplasmose.



Conjuntamente, há a investigação de rubéola e a investigação de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). Esse rastreamento é uma oportunidade para tratamento de condições de maneira com que elas não tenham repercussões negativas sobre a saúde materna e neonatal.

Este trabalho visa avaliar os principais cuidados realizados durante o pré-natal com relação à orientações de prevenção destas infecções e sua efetividade com relação às estratégias adotadas para doenças como: HIV, Toxoplasmose, Rubéola, COVID, Hepatite B e C, Sífilis e Herpes.

Além disso, discutiremos brevemente sobre o modelo de pré-natal no Brasil, bem como informações sobre as principais doenças acompanhadas nesse período da gestação.

## Objetivo

Descrever os principais cuidados e orientações da equipe médica durante o pré-natal para redução de doenças infecciosas no período gestacional.

## Métodos

A partir de bases de dados como Pubmed, Cochrane Library, Uptodate foram selecionados estudos entre 1994 e 2021, com método de pesquisa incluindo desfechos com relação à eficácia do pré-natal para as doenças selecionadas, além de bases de dados que contextualizam cada uma delas. Foram incluídos estudos em inglês, português e espanhol. Os estudos incluídos foram revisões sistemáticas e metanálises.

## Modelo de pré-natal no Brasil

O modelo de pré-natal estabelecido no Brasil segue 10 passos, orientados pelo Ministério da Saúde, para que se tenha um Pré-Natal de qualidade na Atenção Básica:

1º Passo: iniciar o pré-natal na Atenção Primária à Saúde até a 12ª semana de gestação (captação precoce);

2º Passo: garantir os recursos humanos, físicos, materiais

e técnicos necessários à atenção pré-natal. Medicamentos básicos e vacinas (contra tétano e hepatite B);

3º Passo: toda gestante deve ter assegurado a solicitação, realização e avaliação em termo oportuno do resultado dos exames preconizados no atendimento pré-natal. Ser realizado Hemograma completo (repetir entre 28-30 semanas); Grupo sanguíneo e fator Rh; Sorologia para sífilis (VDRL) (repetir entre 28-30 semanas); Glicemia em jejum (repetir entre 28-30 semanas) em gestantes sem fator de risco para diabetes e se o resultado da primeira glicemia for menor que 85 mg/dL; Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG – 75g, 2h) – para os casos triados com fator de risco para diabetes gestacional presente e/ou com glicemia de jejum inicial maior ou igual a 85mg/dL; Exame sumário de urina (Tipo I); Urocultura com antibiograma para o diagnóstico de bacteriúria assintomática (repetir entre 28-30 semanas); Sorologia anti-HIV (repetir entre 28-30 semanas); Sorologia para toxoplasmose, IgG e IgM – repetir trimestralmente se for IgG não reagente; Sorologia para hepatite B (HBsAg); Protozoologia de fezes; Colpocitologia oncótica; Bacterioscopia da secreção vaginal; Cultura específica do estreptococo do grupo B com coleta anovaginal entre 35-37 semanas; Ultrassonografia obstétrica;

4º Passo: promover a escuta ativa da gestante e de seus(suas) acompanhantes, considerando aspectos intelectuais, emocionais, sociais e culturais e não somente um cuidado biológico: “rodas de gestantes”;

5º Passo: garantir o transporte público gratuito da gestante para o atendimento pré-natal, quando necessário;

6º Passo: é direito do(a) parceiro(a) ser cuidado (realização de consultas, exames e ter acesso a informações) antes, durante e depois da gestação: “pré-natal do(a) parceiro(a)”.

7º Passo: garantir o acesso à unidade de referência especializada, caso seja necessário;

8º Passo: estimular e informar sobre os benefícios do parto fisiológico, incluindo a elaboração do “Plano de Parto”;

9º Passo: toda gestante tem direito de conhecer e visitar previamente o serviço de saúde no qual irá dar à luz (vinculação);

10º Passo: as mulheres devem conhecer e exercer os direitos garantidos por lei no período gravídico-puerperal.

Além disso, as pacientes deverão realizar, no mínimo, seis consultas de acompanhamento pré-natal, sendo, preferencialmente, uma no primeiro trimestre, duas no segundo trimestre e três no terceiro trimestre da gestação e efetuar uma consulta no puerpério, até 42 dias após o nascimento. Dessa forma, através de um pré-natal de qualidade, inúmeras complicações tanto para mãe quanto para o feto podem ser evitadas.

## HIV

A Organização Mundial de Saúde estima que 12.456 recém-nascidos sejam expostos ao HIV por ano. A transmissão vertical do HIV ocorre através da passagem do vírus da mãe para o bebê durante a gestação, o trabalho de parto, o parto propriamente dito (secreções cervico-vaginais e sangue materno) ou a amamentação, quando não são realizadas intervenções de profilaxia, ocorre em cerca de 25% das gestações das mulheres infectadas. Entretanto, a administração da Zidovudina (AZT) na gestação e o uso de AZT no parto e no recém-nascido, reduz a taxa de transmissão vertical para 8,3%, segundo um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos e na França (Lima CD, 2010).

Uma meta-análise de 19 estudos, que incluiu mais de 20.000 pessoas, a incidência combinada de aquisição do HIV durante a gravidez ou pós-parto foi de 2,9 eventos por 100 pessoas-ano, e o risco combinado de TVP entre tais mulheres foi de 23% (Drake AL, 2014).

Sem intervenções preventivas antirretrovirais, o risco de transmissão perinatal do HIV variou entre 15 e 45 por cento, dependendo dos fatores de risco maternos e se a amamentação é praticada. Os fatores de risco mais importantes para a transmissão têm sido consistentemente a carga viral no plasma materno e no leite materno, seguido pelo estado imunológico materno e estágio clínico, conforme sugerido por estudos observacionais e ensaios clínicos em populações não amamentadas e amamentadas. Análises dos níveis de carga viral no ensaio original de Zidovudina para prevenir a transmissão vertical (PACTG 076), bem como estudos da Tailândia, África Ocidental, Uganda e Quênia, todos demonstram uma correlação positiva direta entre a carga viral plasmática materna elevada e o risco de transmissão para o bebê. (Fernandes RCS, 2005).

O diagnóstico da infecção pelo HIV, quando feito no início da gestação, possibilita os melhores resultados relacionados ao controle da infecção materna e, conseqüentemente, os melhores resultados de profilaxia da transmissão vertical desse vírus. Por esse motivo, o teste anti-HIV deve ser oferecido a todas as gestantes tão logo se inicie o pré-natal. A adesão à testagem, entretanto, deve ser sempre voluntária e confidencial. A prática do aconselhamento desempenha um papel importante no diagnóstico da infecção pelo HIV e outras ISTs, bem como na qualidade da atenção à saúde. A via de parto será escolhida em função de situações obstétricas e/ou da carga viral, de acordo com a avaliação do obstetra e do clínico/infectologista responsáveis pela gestante. Em gestações planejadas, com intervenções realizadas adequadamente durante o pré-natal, o parto e a amamentação, o risco de transmissão vertical do HIV é reduzido a menos de 2%. No entanto, sem o adequado planejamento e seguimento está bem estabelecido que esse risco é de 15% a 45% (Feitosa HA, 2021).

O Programa Nacional de DST e Aids mostra uma redução dessa taxa para níveis entre 1 a 2% com a aplicação de todas as intervenções preconizadas. Essas intervenções, atualmente, são: o uso de anti-retrovirais a partir da 14ª semana de gestação (ou até mesmo antes de acordo com outros estudos e outras drogas que não são o objeto desta revisão), com possibilidade de indicação de AZT ou terapia anti-retroviral tríplice; utilização de AZT injetável durante o trabalho de parto; realização de parto cesáreo eletivo em gestantes com cargas virais elevadas ou desconhecidas, ou por indicação obstétrica; AZT oral para o recém-nascido exposto, do nascimento até 42 dias de vida e inibição de lactação associada ao fornecimento de fórmula infantil até os seis meses de idade.

Segundo o protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV, a quimioprofilaxia anti-retroviral está indicada para todas as parturientes com diagnóstico anterior de HIV ou cujo teste rápido tenha sido reagente no momento do parto, com zidovudina (AZT) por via intravenosa. É necessário avaliar a carga viral para a indicação da via de parto. Quando a carga viral for menor que 1.000 cópias/mL ou indetectável, há indicação de parto vaginal, exceto quando há indicação obstétrica para o parto por cirurgia cesariana. Caso a carga viral for maior ou igual a 1.000 cópias/mL, desconhecida ou aferida antes da 34ª semana de gestação e, nestes casos, a gestante estiver em trabalho de parto, com dilatação cervical menor que 4cm e as membranas

amnióticas íntegras, há indicação de cirurgia cesariana eletiva. Quando a via de parto for a cesariana eletiva, o AZT intravenoso deve ser iniciado no mínimo três horas antes do procedimento e mantido até a ligadura do cordão umbilical. Já no parto vaginal, a infusão deverá ser instituída desde o início do trabalho de parto e mantida até o clampeamento do cordão umbilical.

No pré-natal se tem a oportunidade de testar e diagnosticar esta doença na paciente e seu parceiro com início do tratamento precocemente, fatores fundamentais para eliminarmos a transmissão vertical do HIV.

## Hepatites B e C

As hepatites virais são infecções sistêmicas que afetam predominantemente o fígado. Podem ser de 5 tipos (A, B, C, D e E), cada um com características únicas em relação à cronicidade, epidemiologia e tratamento. No contexto da gravidez, os vírus HBV e HCV estão mais relacionados à gravidade da doença hepática subjacente na mãe e risco de transmissão vertical de mãe para filho (Terrault NA, 2020).

A transmissão vertical (TV) é a principal via de transmissão de hepatites virais em crianças, e pode ocorrer durante o período intrauterino ou periparto. A taxa de TV varia de 1-28% com o vírus da hepatite B e 3-15% com o vírus da hepatite C (Mavilia MG, 2017).

A Hepatite B é transmitida pelo esperma e secreção vaginal (via sexual) e pelo contato com sangue (via parenteral, percutânea e vertical). Já a transmissão do vírus da Hepatite C ocorre, principalmente, pelo contato com sangue (por via parenteral). HBV e HCV também são transmissíveis através do compartilhamento de agulhas e materiais perfurocortantes mal esterilizados (CEVS, RS).

Sabe-se que o antígeno de superfície da hepatite B é incapaz de atravessar a placenta e, portanto, depende de processos como vazamento transplacentário, infecção placentária, transmissão celular por células mononucleares do sangue periférico e transmissão pela linha germinativa. O HCV também pode infectar o feto por transmissão intrauterina. Ambos os vírus também têm potencial de transmissão durante o parto, quando há maior chance de exposição ao sangue materno-fetal. HBV e HCV

compartilham alguns fatores de risco comuns para TV, incluindo carga viral materna, coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana e sexo neonatal (Mavilia MG, 2017).

Em relação à epidemiologia, estudos recentes mostram que infecções por qualquer um dos cinco vírus da hepatite causam 1,34 milhão de mortes por ano, relacionadas a complicações de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Os vírus HBV e HCV estão relacionados à infecções crônicas e afetam 325 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo responsáveis por 96% das mortes por hepatite viral (Terrault NA, 2020).

No Brasil, foram notificados entre os anos de 1999 e 2020 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 689.933 casos confirmados de hepatites virais, sendo 36,9% de hepatite B (254.389), 38,1% de hepatite C (262.815). No mundo a prevalência segue na África e regiões do Pacífico Ocidental (Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, 2021).

Nesse sentido, entende-se como fundamental a prevenção da transmissão vertical para reduzir a carga global das hepatites virais crônicas. Sabe-se que diferentes regiões do Brasil possuem diferentes acessos ao pré-natal e dificuldades relacionadas à adesão do pré-natal, portanto, as estratégias de prevenção devem levar em consideração os desafios socioeconômicos e de saúde locais de cada território (Terrault NA, 2020).

Compreende-se que uma atenção pré-natal de qualidade tende a diminuir esses riscos de infecções e diminuir a morbimortalidade materno-infantil (Hirt L, 2016).

Nesse contexto, para prevenção de hepatite B na gravidez é necessário fazer o pré-natal com testagem para hepatite B no 1º trimestre e no 3º trimestre de gestação. Para os recém-nascidos de mães com hepatite B é importante receber a 1ª dose da vacina contra o vírus HBV e imunoglobulina contra a hepatite B, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida. Não há intervenções preventivas disponíveis para HCV, no entanto a chave para prevenção tanto de HCV quanto HBV é triagem de mulheres antes e depois da gravidez, assim como o conhecimento dos fatores de risco para infecção (CEVS,RS).

## Sífilis

A sífilis é uma das ISTs mais importantes e que vem tendo um crescimento exponencial no mundo, sendo ocasionada por uma espiroqueta Gram-negativa (*Treponema pallidum*) que tem sua transmissão por via sexual ou vertical durante a gestação. Essa doença tem causado preocupação nos órgãos de saúde pública, tendo em vista que estudos epidemiológicos demonstraram que as condições sociais e econômicas corroboram para disseminação, além de dar indícios sobre a ineficácia dos sistemas de saúde em conseguir orientar e prevenir (Mamede L, 2020). Trazendo para realidade brasileira, o Ministério da Saúde no Manual técnico de pré-natal e puerpério de 2006, qualifica a sífilis como um agravo de notificação compulsória. É considerada um evento marcante da qualidade de assistência à saúde materno-fetal, por ser uma doença de efetiva redução de transmissão placentária, tendo em vista sua fácil detecção e manejo. Além disso, o período de infecção da gestante também foi referido como um fator de agravo para o feto, pois quanto mais recente a infecção materna, maior número de micro-organismos circulando e assim mais graves serão as consequências para a criança. Nessas situações o risco de acometimento fetal varia de 70% a 100% das manifestações clínicas. Em situações que a sífilis ocorre verticalmente decorrente de mães não tratadas ou inadequadamente tratadas, há disseminação hematogênica através da placenta. A transmissão pode dar-se em qualquer fase gestacional e da doença, tendo maior probabilidade de infecção nas sífilis primárias e secundárias. O feto, quando acometido, pode apresentar consequências graves como surdez, cegueira, deficiência mental e até mesmo morte, além de todas as ocorrências em detrimento de um parto prematuro. Todas essas manifestações alarmantes podem ser evitadas com a realização de um acompanhamento adequado durante o período gestacional, o que não acontece muitas vezes, pois o pré-natal é efetuado tardiamente, ou abandonado, ou nem realizado, ou, em alguns casos, as gestantes não conseguem que seus parceiros realizem juntamente o tratamento causando uma reinfecção (Cavalcanti GMB, 2019).

Com todo o cenário que permeia esta patologia, o Ministério da Saúde recomenda a realização do VDRL no início do terceiro trimestre possibilitando que o tratamento materno seja efetuado e finalizado até um mês antes do parto. Esse período de 30 dias é imprescindível para que o recém-nascido seja considerado tratado intraútero. A intervenção também pode ser

feita durante a internação para o parto, conseguindo interromper a evolução da infecção e suas sequelas, além de possibilitar o tratamento precoce do recém-nascido.

## Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma infecção ocasionada pelo protozoário intracelular, *Toxoplasma gondii*, que pode causar uma transmissão vertical durante a gestação, levando a toxoplasmose congênita. A infecção costuma ocorrer pelo contato com fezes de gatos ou solo contaminado ou pelo consumo de carnes mal-cozidas (Rajapakse S, 2017).

Estudos epidemiológicos mostram que anualmente são relatados cerca de 201.000 casos de toxoplasmose congênita no mundo, com uma prevalência de 33/100.000 nascidos vivos nos EUA. O risco de transmissão aumenta com o avanço da gravidez (de 15% se infectado com 13 semanas para 70% com 36 semanas), entretanto, a gravidade é maior quando a soroconversão ocorre em idade gestacional mais precoce (Leeper C, 2018).

Com relação às manifestações clínicas da infecção neonatal, ela pode apresentar-se de maneira assintomática ou leve entre 70 e 90% dos casos, ou com a tríade clássica de calcificações intracranianas, hidrocefalia e coriorretinite mais raramente. Em infecções graves pode ocorrer comprometimento neurológico permanente, convulsões e cegueira. As manifestações podem se apresentar precoce ou tardiamente (Rajapakse S, 2017).

As abordagens diagnósticas incluem detecção de *Toxoplasma* IgG, IgM e IgA e uma revisão abrangente da história materna, incluindo a idade gestacional de infecção e o tratamento. Pode ser realizada ainda o diagnóstico por amplificação de ácido nucleico de toxoplasma, Imunohistoquímica de antígenos específicos de *Toxoplasma* em tecido ou visualização por microscopia. A triagem pré-natal da toxoplasmose pode ser importante para diminuir a incidência da doença, bem como sequelas (Pomares C, 2016).

Estudos mostram efeitos positivos da triagem neonatal. Em ensaio publicado pelo *The Lancet* em 1994, analisou-se dados de 635.000 bebês testados, com infecção congênita confirmada em 52 lactentes, dos quais 50 foram identificados apenas pela triagem neonatal e não pelo exame clínico inicial.



Após o tratamento, apenas 1 de 46 crianças apresentou déficit neurológico e quatro lesões oculares. Nesse caso, a triagem neonatal de rotina para toxoplasmose identificou infecções congênicas que são subclínicas, e o tratamento precoce pode reduzir as sequelas graves a longo prazo (Guerina NG, 1994).

Em análise retrospectiva de 2012, foi avaliada a eficácia do tratamento de toxoplasmose em 685 mulheres que apresentaram infecção primária na gravidez e seus filhos. Os resultados mostraram que o uso de espiramicina desde o diagnóstico até a 16ª semana, seguido de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico por pelo menos 4 semanas em combinação com acompanhamento padronizado é eficiente na redução da transmissão transplacentária do parasita e da carga da doença no recém-nascido (Hotop A, 2012).

Em contrapartida, em revisão sistemática de 2017, a partir de 29 estudos concluiu-se que mudanças no estilo de vida são importantes para a prevenção e são complementares às modalidades farmacológicas na prevenção da toxoplasmose, mas que a eficácia do tratamento pré-natal para toxoplasmose congênita é controversa (Rajakse S, 2017).

Esta importante infecção tem espaço na abordagem de patologias durante o pré-natal, assim como orientações gerais de contaminação. Conforme visto em estudos, têm sido efetivos realizar a triagem e tratamento, portanto deve-se buscar o rastreamento com brevidade.

## Rubéola

O vírus da rubéola é um membro da família Matonaviridae, gênero Rubivirus, e os humanos são o único reservatório para a infecção. É transmitido por contato direto de gotículas das secreções, replicando-se no tecido linfático, espalhando-se por via hematogênica. A infecção congênita ocorre pela disseminação hematogênica do vírus através da placenta (Lambert N, 2015).

Estudos epidemiológicos registram cerca de 15.000 casos de rubéola congênita anualmente no mundo. No Brasil, dados do Ministério da Saúde relatam que o último caso é de 2014, no Rio de Janeiro. Em 2015 o país recebeu do comitê internacional o documento de verificação da Rubéola e Síndrome congênita, sendo desde essa data considerada erradicada do país (Lambert N, 2015).

Com relação aos efeitos na gestação, pode ocorrer aborto espontâneo, infecção fetal, restrição de crescimento intrauterino ou morte. Em adultos pode cursar com sintomas típicos como erupções cutâneas, manchas rosáceas no céu da boca e linfonodos inchados, embora cerca de 50% dos casos seja assintomático. As manifestações fetais podem incluir: perda auditiva neurossensorial, envolvimento do SNC, cardiopatia congênita e doença ocular (catarata, glaucoma, retinopatia). Podem ocorrer também, anormalidades transitórias como baixo peso ao nascer, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica, hepatoesplenomegalia e meningoencefalite (Bouthry E, 2014).

O diagnóstico inclui a confirmação laboratorial com demonstração de anticorpos IgM e IgG específicos para rubéola que persistem em uma concentração mais alta ou duração mais longa do que o esperado, ou isolamento da rubéola em cultura viral de um swab nasofaríngeo, sangue, urina ou líquido cefalorraquidiano. Quando detectado, o tratamento em adultos consiste no alívio de sintomas e complicações, entretanto para o feto não há tratamento definitivamente benéfico (Bouthry E, 2014).

A imunidade contra a doença é adquirida pela infecção natural ou por vacinação. A única maneira de fazer sua prevenção é a vacinação ainda na infância ou prévia a gravidez com a vacina tríplice-viral contra o sarampo, a caxumba e a rubéola. A vacina contra a rubéola é contraindicada na gestação, de modo que a gestante com rubéola ou exposta à ela devem ser informadas do potencial risco para o feto (Bankamp B, 2019).

Segundo o Ministério da Saúde, a vacina está disponível nos postos a partir dos 12 meses de idade. A segunda dose da vacina foi implantada em 2004 para a faixa etária de 4 a 6 anos de idade. Para homens está disponível na faixa etária dos 12 aos 39 anos e para mulheres dos 12 aos 49 anos. Dados atestam a efetividade dos programas de vacinação, entre os anos de 2000 e 2002 foram confirmados 37.663 casos, reduziu gradativamente para cerca de 6109 casos em 2008 e posteriormente sem novos casos confirmados desde 2015.

A rubéola é uma importante infecção que pode causar sequelas graves se não for diagnosticada e prevenida por meio da vacinação, por isso, complementarmente deve-se também realizar a triagem pré-natal visando identificar potenciais infecções.

## Herpes

Herpes é uma das ISTs mais comuns entre mulheres em idade reprodutiva e estima-se que ela ocorra em 2 a 3% das gestantes. A transmissão vertical durante a gravidez é rara, em menos de 1%; no entanto, ao considerar lesões ativas e disseminação assintomática, o risco de transmissão vertical durante o parto é alto (Hammad WAB, 2021). Muitas mulheres em idade de reprodução estão infectadas pelo Herpes simplex virus (HSV) ou serão infectadas (Hammad WAB, 2021). A herpes neonatal é uma consequência grave da infecção, gerando uma morbimortalidade expressiva, com estimativa global de incidência de 10,3/100.000 nascidos vivos (Hammad WAB, 2021). Apesar de rara, sua prevalência varia por região, nível socioeconômico e grupo racial. Alguns fatores de risco que aumentam a transmissão vertical durante o parto são o isolamento do HSV em cérvix ou genitália externa e a descontinuação da barreira cutânea do neonato por instrumentos invasivos (Hammad WAB, 2021), a infecção por HSV-1 (quando comparada à HSV-2) e a idade materna abaixo de 21 anos (Moroni RM, 2011), e, ainda, no caso de uma mãe com doença genital ativa no momento do parto, o tipo de infecção (se primária ou reativação), os anticorpos maternos, o tempo desde a ruptura de membranas (se for mais do que seis horas, há maior chance) e o modo de parto (cesárea ou vaginal) (Ferreira CV, 2021).

Após a primoinfecção, há um período de quiescência que pode se alternar por reativações sintomáticas ou assintomáticas. A alteração da imunidade na gravidez pode predispor a essa reativação, fato relevante, já que suas manifestações podem ser subclínicas e sem lesões evidentes, disseminando o vírus (Moroni RM, 2011). A manifestação da herpes neonatal pode ocorrer por infecção de pele, olho e boca, em 45% dos casos, por infecção de Sistema Nervoso Central, em 30%, e por infecção disseminada, em 25% (Moroni RM, 2011).

A transmissão vertical ocorre principalmente no periparto, de maneira importante na primo-infecção materna durante a gestação, sobretudo no terceiro trimestre e nas últimas seis semanas da gestação. Pode ocorrer também no intraútero, em menos casos, e no período pós-parto (Moroni RM, 2011). A transmissão no início da gestação não é comum, mas está associada a malformações e a infecção pós-natal está relacionada ao contato direto do bebê com pessoas infectadas e com lesão cutânea ou orolabial, mas não é transmitida por amamentação (Hammad WAB, 2021).

O rastreamento pré-natal não é indicado, assim como a avaliação por história clínica, devido à quantidade de quadros assintomáticos, mas isso não exclui a relevância de analisar relatos indicativos de infecção por HSV (Moroni RM, 2011). A identificação do período de infecção influencia a conduta a ser seguida: caso a primo-infecção ocorra nas últimas seis semanas de gestação, sugere-se a realização de uma cesárea; ela, contudo, não previne todas as infecções. O parto vaginal é possível quando a infecção genital ocorre antes de 28 semanas de gestação, na ausência de sinais ou sintomas de herpes genital ou pródromos no momento do parto (Hammad WAB, 2021). Em infecção prévia, antes das seis semanas finais, uma terapia farmacológica supressiva pode ser considerada para reduzir a reativação no periparto. A transmissão vertical em casos de reativação durante o periparto, contudo, tem baixo risco (Moroni RM, 2011), mesmo com lesões no momento do parto (Hammad WAB, 2021). Esse risco menor está associado à transferência de anticorpos neutralizantes maternos via placenta (Hammad WAB, 2021).

A primo-infecção durante primeiro e segundo trimestres tratada com aciclovir oral teve menor duração, grau de sintomas e disseminação viral, sendo indicado nesses casos o uso profilático a partir de 36 semanas de gestação até o parto, assim como a primo-infecção durante o terceiro trimestre também suscita uma terapia oral até o parto (Hammad WAB, 2021), ressaltando-se que a profilaxia não previne completamente a transmissão vertical (Rogan SC, 2021). Estudos não indicam associação do uso de fármacos para tratamento e supressão viral durante o primeiro trimestre a defeitos de nascimento, nem teratogenicidade ou efeitos adversos são preocupantes. Foi observado que o uso profilático de aciclovir a partir da 36ª semana de gestação reduziu a recorrência clínica de reativação no parto, os partos por cesárea por causa de infecção genital, o risco de disseminação viral e a detecção de HSV (Rogan SC, 2021).

O manejo dos neonatos expostos ao HSV depende do sorotipo e do momento da infecção, com busca por sinais de infecção. Pais devem ser avisados em relação a sinais de alerta como letargia, lesões de pele, mucosas e olhos (Hammad WAB, 2021). Em casos de parto vaginal por mãe com primo-infecção nas últimas seis semanas de gestação, foi indicado o início de uma terapia antiviral empírica devido ao risco de contaminação, com uma cultura de conjuntiva, boca, urina e reto para HSV-1 e HSV-2; a terapia antiviral é crucial para o prognóstico (Hammad WAB, 2021).

Em relação à orientação, mulheres com infecção genital devem ser aconselhadas em relação a parceiros não infectados e a realização de teste sorológico por eles, educando a paciente acerca da transmissão assintomática e sobre a chance de contaminação de pessoas suscetíveis. Pacientes devem ser encaminhadas para realizar rastreamento de outras ISTs (Hammad WAB, 2021) e o aconselhamento de pacientes em relação ao uso de preservativos é importante para evitar a primo-infecção durante a gestação (Moroni RM, 2011).

## COVID-19

A pandemia de COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 promove grande impacto na saúde mundial. Por ser uma doença nova, seu efeito a longo prazo sobre mães e neonatos é desconhecido. Tendo em vista o sistema imune imaturo e vulnerável do recém-nascido, há a preocupação sobre os riscos de transmissão vertical e sobre os efeitos relacionados à exposição viral dentro do útero. O que se sabe sobre a ação do vírus é que ele se liga aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) a partir de sua proteína spike (S), entrando na célula do hospedeiro, a partir da protease de superfície celular TMPRSS2 (Kyle MH, 2022). Dessa maneira, uma proposta para o mecanismo de transmissão vertical é o da via transplacentária, pois trofoblastos expressam ECA2 e TMPRSS2. No entanto, o indicado pela literatura é que um número pequeno de recém-nascidos que foram expostos ao vírus no útero demonstra evidência de infecção. Investigações para a determinação de como poderia ocorrer essa transmissão realizaram testes RT-PCR buscando RNA viral em amostras de placenta, leite materno, líquido amniótico, sangue de cordão umbilical e secreção vaginal materna; as evidências atuais, contudo, indicam que a presença de RNA é rara e não necessariamente tem correlação com a transmissão vertical (Kyle MH, 2022).

Em relação aos neonatos expostos ao vírus ainda no útero, alguns autores encontraram uma associação positiva entre a infecção materna e morbidades em neonatos, como distúrbios respiratórios e hiperbilirrubinemia, mas não encontraram a mesma associação com mortalidade ou tempo de permanência em cuidado neonatal. As taxas observadas de partos prematuros foram maiores - o que pode estar associado ao grau de gravidade da doença na mãe -, mas os neonatos aparentemente não têm

risco aumentado para serem pequenos para idade gestacional, nem para sofrerem impacto sobre medidas de avaliação ao nascimento, como o escore de Apgar (Kyle MH, 2022).

As gestantes e os recém-nascidos são considerados populações de alto risco para complicações e curso clínico mais severo de COVID-19, tendo em vista sua imunidade reduzida, tornando-os vulneráveis à contração de infecções. Atualmente, há recomendações favoráveis à vacinação de gestantes, o que pode induzir uma resposta imune nessas mulheres e reduzir o risco de infecção (Carbone L, 2022). Oportunamente, já foram encontrados anticorpos no leite materno de mães que receberam a vacina do tipo RNAm contra o SARS-CoV-2 por seis meses, anticorpos que podem ser transmitidos ao neonato pela amamentação (Pérez-Bermejo M, 2021). Ao mesmo tempo, não foram observados óbvios problemas de segurança em relação às gestantes, aos fetos ou aos recém-nascidos, nem houve mudança real em taxas de complicações gestacionais, mas há ansiedade entre as gestantes em relação à aplicação da vacina, devido às incertezas sobre os efeitos na saúde de fetos e recém-nascidos. Por causa disso, deve-se informar sobre o maior risco ligado à aquisição da doença do que às consequências potenciais ou não comprovadas da vacinação (Carbone L, 2022).

Sobre a amamentação e a contaminação dos lactentes, estudos testaram o leite materno para o vírus, encontrando o RNA viral; no entanto, essa detecção não significa necessariamente a presença de um vírus viável ou infeccioso (Pérez-Bermejo M, 2021). A amamentação cria fatores protetores contra infecções e outras doenças, bem como previne a mortalidade infantil, sendo o leite uma fonte de nutrientes e uma garantia de imunidade aos recém-nascidos, trazendo benefícios para a saúde da mãe e do neonato (Bhatt H, 2021). O leite de mães infectadas pelo vírus é uma fonte de anticorpos IgA e IgG. Nesse cenário, a recomendação entre mães com casos leves a moderados é de continuarem a amamentação pelos benefícios dessa ação, que superam os riscos de transmissão viral para os recém-nascidos. Assim, deve-se reduzir a transmissão da doença seguindo medidas de prevenção, as quais consistem em usar máscara, higienizar as mãos, limpar e esterilizar os equipamentos utilizados para a alimentação do bebê antes e depois do uso, higienizar os seios, bem como evitar adormecer com o bebê (Pérez-Bermejo M, 2021).

## Conclusão

O presente estudo descreveu as estratégias de prevenção para as principais infecções no período gestacional e de puerpério, entretanto é necessário que sejam amplamente difundidas e implementadas. É fundamental ampliar a cobertura de todos os programas, motivar e capacitar os profissionais para a prática da saúde coletiva e trabalho em equipe multidisciplinar, garantir a realização dos procedimentos da consulta de pré-natal, garantir o tratamento das intercorrências comuns e organizar o sistema de atendimento.

Tendo isso em vista, a prevenção contra doenças infecciosas igualmente deve ser um objetivo estabelecido e buscado com dedicação no pré-natal - isso inclui evitar contato com pessoas que podem estar com alguma doença contagiosa ou evitar ir a locais associados a risco de transmissão, assim como a manutenção de boas práticas de higiene.

Da mesma forma, a imunização é uma ferramenta essencial na prevenção, seja para influenza e COVID-19, seja para sarampo, caxumba e rubéola (tríplice viral). Gestantes devem ter sua carteira de vacinação revisada, recebendo as vacinas de acordo com as recomendações dos serviços de saúde, a fim de minimizar ao máximo a transmissão vertical de algumas destas infecções que podem ser evitadas neste período.

## Referências

Abrams EJ, Landon M. Can we achieve an AIDS-free generation? Perspectives on the Global Campaign to eliminate new pediatric HIV infections. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:S208-12.

Bankamp,B, Hickman, C. Plcenogle, J, RotaP. Successes and challenges for preventing measles, mumps and rubella by vaccination. *Current Opinion in Virology* Volume 34, February 2019, Pages 110-116 Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625718301615?via%3Dihub>

Bhatt, Harshil. Should COVID-19 Mother Breastfeed her Newborn Child? A Literature Review on the Safety of Breastfeeding for Pregnant Women with COVID-19. *Current nutrition reports*, 2021; vol. 10,1: 71-75.

Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais.Rio Grande do Sul/Julho 2021.

Bouthry, E. , Picone, O., Hamdi, G. , Grangeot-Keros, L., Ayoubi, J. ,

Vauloup, C. -Fellous. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. 27 July 2014 <https://doi.org/10.1002/pd.4467>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada: manual técnico. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 162p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada – manual técnico/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas – Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 163 p. color. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) – (Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno nº 5). Disponível em: [https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_pre\\_natal\\_puerperio\\_3ed.pdf](https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pre_natal_puerperio_3ed.pdf)

Carbone, L., Di Girolamo, R., Mappa, I., Saccone, G., Raffone, A., Di Mascio, D., et al. Worldwide beliefs among pregnant women on SARS-CoV-2 vaccine: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2022; vol. 268: 144-164.

Cavalcanti, G.M.B, Araújo, L.M.C, Fernandes, C.L.S, Deininger L.S.C. Transmissão vertical da sífilis na atenção primária: Revisão integrada. *Revista Ciência Saúde Nova Esperança*. João Pessoa-PB. dezembro 2019; 17(3): 25-36. doi: 10.17695/revcsnevol17n3p25-36.

Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS,RS) - Vigilância em Saúde - Epidemiológica - Hepatites B e C - Medidas de Prevenção e Controle

Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41575-020-00361-w#Sec13>:- Disponível em:<https://www.cevs.rs.gov.br/medidas-de-prevencao-e-controle-5887543c297dc> -

Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014 Feb 25;11(2):e1001608. doi: 10.1371/journal.pmed.1001608. PMID: 24586123; PMCID: PMC3934828.

Dunkelberg, J.C., Berkley, E.M.F., Thiel, K.W., Leslie K.K. - Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. 18 September 2014. DOI: 10.1038/jp.2014.167

Feitoza HA, Koifman RJ e Saraceni, V. Avaliação das oportunidades perdidas no controle da transmissão vertical do HIV em Rio Branco, Acre, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2021, v. 37, n. 3 [Acessado 25 Fevereiro 2022] , e00069820. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00069820>>. Epub 07 Abr 2021.

Fermin, G. Host Range, Host-Virus Interactions, and Virus Transmission.



In: Tennant, P., Fermin, G., Foster, J.E. *Viruses: Molecular Biology, Host Interactions, and Applications to Biotechnology*. Academic Press, 2018. Capítulo 5, páginas 107-108. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/B978012811257100005X?token=76A13991927E6EE7D3427AB33A3E8AFF520A1B753F20EE99A0B956B36BDF6DBEB622B1A6D9E19D4C6CEC7101A5D956CF&originRegion=us-east-1&originCreation=20220207202355>

Fernandes, Regina Célia de Souza Campos, Araújo, Luciana Cordeiro de e Medina-Acosta, Enrique. O desafio da prevenção da transmissão vertical do HIV no Município de Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2005, v. 21, n. 4 [Acessado 4 Março 2022], pp. 1153-1159. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000400017>>. Epub 11 Jul 2005. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000400017>.

Guerina, N, Hsu, H, Meissner, H., Maguire J. Lynfield R. , Stechenberg B. , Abrams, I., Triagem Sorológica Neonatal e Tratamento Precoce da Infecção Congênita por *Toxoplasma gondii*. 30 de junho de 1994; DOI: 10.1056/NEJM199406303302604 Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199406303302604?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199406303302604?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200).

Hammad, W.A.B., Konje, J.C. Herpes simplex virus infection in pregnancy - An update. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2021; vol. 259: 38-45.

Hirt, L.M. Care Prenatal the light of literature: A narrative review. 2016 Disponível em: [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/11325/Hirt\\_Leila\\_Maria.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/11325/Hirt_Leila_Maria.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Kyle, M.H., Hussain, M., Saltz, V., Mollicone, I., Bence, M., Dumitriu, D. Vertical Transmission and Neonatal Outcomes Following Maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2022; vol. 65,1: 195-202.

Lambert, N., Haralambieva, I., Ovsyannikova, I., Larrabee, B Pankratz, S. and Poland, G. Characterization of Humoral and Cellular Immunity to Rubella Vaccine in Four Distinct Cohorts. 1/jan/2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4212652/>

Leeper C, Lutzkanin, A . Infections During Pregnancy. September 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.013> Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454318300502#sec4>

Lima, Camilla D et al. Clinical management of the hiv positive pregnant women in reference maternities from the region of Cariri. *Escola Anna Nery*. 2010, v. 14, n. 3, p. 468-476.

Lockwood, C.J., Magriples, U. (2022). Prenatal care: Patient education, health

promotion, and safety of commonly used drugs. In V. Berghella (Section Editor), V.A. Barss (Deputy Editor), UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/prenatal-care-patient-education-health-promotion-and-safety-of-commonly-used-drugs>

Mamede, Lorena R.L.S., Silva, Antonio M.T.C., Almeida, Rogério J. Análise epidemiológica da sífilis materna e congênita: uma revisão sistemática. *Revista Saúde (Sta.Maria)*. 2021; 47. doi: 10.5902/223658361351.

Mavilia, M.G., Wu, Y.G. Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2017. DOI:10.14218/JCTH.2016.00067. Disponível em: <https://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2fJCTH.2016.00067> -

Ministério da Saúde (BR) Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/r/rubeola-1/rubeola> Acesso em 02/03/2022

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Protocolo para prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis - manual de bolso. Brasília (DF); 2007

Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica, 32).

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Programa Nacional de Controle e Prevenção de DST/AIDS. Semanas epidemiológicas: 1<sup>a</sup>-26<sup>a</sup> de 2005. Boletim epidemiológico: DST/AIDS. 2005 jan-jun; 2 (1): 3-34.

Moroni, R.M., Tristão, E.G., Urbanetz, A.A. Infecção por vírus herpes simples na gestação: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e profiláticos / Herpes simplex virus infection in pregnancy: epidemiological, diagnostic, and prophylactic aspects. *Femina*, 2011; vol. 39(7):345-350. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n7/a2690.pdf>

Organização Mundial da Saúde. "WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience", 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912> Acesso em: 03/03/2022.

Pérez-Bermejo, M., Peris-Ochando, B., Murillo-Llorente, M.T. COVID-19: Relationship and Impact on Breastfeeding - A Systematic Review. *Nutrients*, 2021; vol. 13,9 2972.

Pomares C. e. Montoya, J. Diagnóstico Laboratorial da Toxoplasmose Congênita. 4 de maio de 2016. doi: 10.1128/JCM.00487-16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035424>

Rajapakse, S , Weeratunga, P , Rodrigo C , Lakshitha , N , Deepika, S. Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. 26 de setembro de 2017. doi: 10.1080/20477724.2017.1370528 Disponível em: <https://>

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694886](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694886)

Rogan, Sarah C, and Richard H Beigi. Management of Viral Complications of Pregnancy: Pharmacotherapy to Reduce Vertical Transmission. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 2021; vol. 48,1 53-74.

Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul. Guia para Maternidades - Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis Congênita e Hepatites B e C. 2016

Terrault, N.A., Levy, M.T., Cheung, K.W., Jourdain, G. Viral hepatitis and pregnancy. 12 October 2020. *Nature Reviews Gastroenterology Hepatology* 18, 117–130 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00361-w>

Thiébaud, R, Leproust S, Chêne G, Gilbert. R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients data. 13 de janeiro de 2007. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223474/>

Vaz Ferreira, C., Sobrero, H., Moraes, M., Pirez, C., Pujadas, M., Badía, F., et al. Guía para el abordaje de la mujer embarazada y el recién nacido expuesto o infectado por virus herpes simple. Enfoque prenatal y neonatal. *Archivos de Pediatría Del Uruguay* 2021; vol. 92, n. 2.

## Gravidez na adolescência

*Bruna Fernandes Lau de Oliveira*  
*Eduarda Souza de Oliveira*  
*Patrícia Ribeiro Rigo*  
*Patrícia dos Santos*  
*Raquel Prates*  
*Arthur Becker Simões*  
*Alberto Mantovani Abeche*

Segundo a OMS, a gravidez na adolescência acontece dos 10 aos 20 anos incompletos. Tal situação acarreta uma série de complicações. Neste trabalho, as causas predisponentes e fatores de risco foram analisados de acordo com o contexto social brasileiro, e envolvem questões diversas, como o nível socioeconômico, grau de escolaridade, relacionamento familiar e violência sexual. Dentre as principais complicações, a gravidez na adolescência tem sido associada a um risco aumentado de resultados adversos da gravidez, como parto prematuro, baixo peso ao nascer, morte perinatal, parto obstruído e óbitos maternos. Em uma análise histórica, foi observado que a taxa mundial de fecundidade geral em adolescentes diminuiu nos últimos 20 anos, no entanto existem grandes diferenças regionais e é mais provável que ela ocorra em comunidades marginalizadas de países em desenvolvimento. Como medida de prevenção, a gravidez na adolescência pode ser evitada através da educação da população na escola, família, saúde pública, diálogos com médicos e na disseminação de informações acerca de métodos contraceptivos.

### Objetivos e metodologia

#### **Objetivos**

O artigo proposto teve como objetivo principal a revisão da literatura sobre gravidez ocorrida no período da adolescência. A pesquisa foi dividida em 4 grandes eixos: epidemiologia, fatores de risco, dados sobre o assunto no mundo, Brasil e Rio Grande

do Sul e repercussões maternas e fetais. Dessa forma, espera-se um melhor entendimento das causas e consequências de uma gestação em idade precoce, além de propor melhores estratégias de prevenção.

## **Metodologia**

Utilizou-se artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed e Scielo. Ainda foram utilizadas publicações de entidades como a Organização Mundial da Saúde, Fundo de População das Nações Unidas, o Atlas Socioeconômico do Rio Grande do Sul e a base de dados epidemiológicos do Brasil, o DataSUS.

## **Revisão da Literatura**

### ***Definição e epidemiologia***

Conforme a OMS, gravidez na adolescência caracteriza-se como a gravidez que ocorre dos 10 aos 19 anos de idade e a gestação nesta fase é uma situação que, além de acirrar problemas socioeconômicos já vigentes, aumenta a prevalência de complicações maternas, fetais e neonatais [1].

A gravidez na adolescência pode transformar essa etapa do ciclo vital, ainda que desejada, já que é nessa fase da vida que as maiores mudanças acontecem, caracterizando o desenvolvimento de uma identidade adulta. Assim, neste período de transição da infância para a vida adulta, uma gravidez precoce acarreta repercussões familiares (como incentivo ao aborto pelo parceiro e pela família e/ou ausência do pai da criança), educacionais (evasão escolar, devido às responsabilidades maternas), sociais - a gravidez adolescente, repercute na questão educacional; por isso, torna-se um acontecimento que faz com que jovens tenham menos oportunidades de trabalho e fiquem à mercê da discriminação social-, além de outras condições de riscos à saúde, principalmente quando não se tem proteção adequada [2]. Vale ressaltar também que mesmo dentro do espectro da adolescência, meninas vivem fases diferentes e isso inclui projetos de vida que podem ser interrompidos por uma gravidez sendo ela desejada ou não. A gravidez na adolescência leva, quase sempre, a um dismantelamento de planos e adiamento de sonhos, introduzindo a mulher adolescente em uma situação de (des)ajustamento social, familiar e escolar, que podem levá-la a momentos de crises, que

dependendo do grau de ajuste da personalidade, a mesma pode sair desta crise fortalecida ou caminhar para depressão, tentativa de aborto ou suicídio [3].

A adolescente que vive em um meio social desprovido de recursos materiais, financeiros e emocionais satisfatórios, pode ver na gravidez a sua única expectativa de futuro, e com isto, acaba vulnerabilizada [3].

Tabela 1: Distribuição das adolescentes gestantes, conforme os motivos que levaram-na a engravidar. Microrregião de Acaraú-CE, 2002. Fonte: Ximenes Neto [3].

<b>Categorias</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<i>Queria muito ter um filho, ser mãe</i>	117	44,9
<i>Engravidei por não me prevenir</i>	28	12,9
<i>Não houve planejamento</i>	26	2,3
<i>Por acidente/Descuido</i>	22	10,1
<i>Por acaso</i>	08	1,8
<i>Não sabia como evitar</i>	05	1,4
<i>Satisfazer o parceiro</i>	02	1,0
<i>Para sair de casa</i>	01	0,5
<i>Por me sentir só</i>	01	0,5
<i>Não respondeu</i>	06	1,4
<b>Total</b>	<b>216</b>	<b>100,0</b>

Os resultados apresentados na Tabela 1, feita por uma pesquisa exploratório-descritiva, realizada de outubro a dezembro de 2002, com 216 adolescentes grávidas assistidas pela Estratégia de Saúde da Família dos municípios pertencentes à Microrregião de Saúde de Acaraú, Ceará [3], mostra que as mulheres, além de estarem construindo suas famílias cada vez mais cedo, demonstram a necessidade iminente da efetiva auto-realização enquanto mãe. Assim, conclui-se que o simples fato da adolescente engravidar não está relacionado somente ao ato de procriação e perpetuação da espécie, mas também, pode estar associado a sentimentos de insegurança, a tentativa de fuga do ambiente social em que vive; a continuidade da ludicidade própria da infância; a excesso de cobrança dos pais; a carência afetiva; a baixa auto-estima; a instabilidade emocional ou mesmo planejamento e concretização dos projetos de vida [3].

Conforme o Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA), no mundo, cerca de 16 milhões de meninas entre 15 e 19 anos e 2 milhões de adolescentes menores de 15 anos dão à luz a cada ano [4], sendo que 95% desses partos estão

concentrados em países em desenvolvimento. Estima-se que até 2035 os nascimentos serão de aproximadamente 20 milhões, tornando a gravidez na adolescência um dos maiores problemas de saúde pública [5].

A taxa mundial de gravidez adolescente é estimada em 49 nascimentos para cada 1 mil meninas de 15 a 19 anos [6]. Na América Latina e no Caribe é estimada em 65,5 nascimentos, superada apenas pela África Ocidental e Central (115) e para a África Oriental e Austral, cuja taxa é de 95 nascimentos para cada 1 mil adolescentes [7].

A maior parte dos países com as taxas mais elevadas de fecundidade adolescente na América Latina e no Caribe concentra-se na América Central, liderados por Guatemala, Nicarágua e Panamá. No Caribe, República Dominicana e Guiana têm as taxas mais altas [6].

Segundo o Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA), em primeiro lugar na região sul-americana está a Venezuela, com uma taxa de 95 para cada 1 mil adolescentes, seguida por Bolívia (88), Guiana Francesa (87), Colômbia (84), Guiana (74) e Argentina (68). Depois de Brasil, Peru e Suriname, aparecem Uruguai (64), Paraguai (63) e Chile (52). O Equador não forneceu dados para o levantamento [7].

As taxas de gravidez entre adolescentes nos Estados Unidos e no Canadá estão abaixo da média mundial. Nos EUA, houve uma diminuição recorde da gravidez adolescente com uma queda de 8% entre 2014 e 2015, ou seja, 22,3 nascimentos a cada 1 mil adolescentes de 15 a 19 anos [6, 7].

Na Europa, a França possui uma taxa de gravidez de 6 para cada 1 mil adolescentes, enquanto na Alemanha a taxa é de 8/mil adolescentes. Outros países como a Índia têm 28 gestações para cada 1 mil adolescentes, e a Rússia, é de 27 gestações [7].

Ainda conforme OUNFPA-2017, da região da América do Sul, é o Brasil que tem a sétima maior taxa de gravidez adolescente, sendo 65 gestações para cada 1 mil meninas de 15 a 19 anos, segundo dados referentes ao período de 2006 a 2015 [7]. Já o Laboratório de Demografia e Estudos Populacionais da Universidade Federal de Juiz de Fora, atualiza essa taxa para 68,4 nascimentos para cada 1 mil adolescentes em 2018 [6].

## ***Causas predisponentes e fatores de risco***

Para que a gravidez possa ocorrer, duas condições são necessárias: o ato sexual, juntamente com uma prevenção inadequada, ou a falta da mesma. A adolescência é marcada por vários desafios, mudanças e escolhas que podem definir o futuro de cada um. Atualmente, observa-se que os jovens iniciam a vida sexual mais precocemente, seja por pressão do ciclo social em que estão inseridos, seja pela mídia, que aborda esse tema em diversas narrativas dirigidas para essa fase da vida, ou ainda, por um descompasso entre desejo sexual e o risco da gravidez e possíveis ISTs que possam vir a ocorrer [8].

A mudança de paradigma entre a virgindade é muito marcada no contexto atual. A virgindade, que antes era considerada uma virtude, hoje, para muitos jovens é considerada uma vergonha. Aqueles que iniciam a vida sexual mais tardiamente são denominados de “caretas, religiosos ou atrasados”. E, frequentemente, o núcleo familiar, não acompanha essa mudança com a velocidade que deveria [9]. Os pais, que tem a premissa de orientar seus filhos frente aos desafios da vida, não sabem como lidar com essa situação, e a proibição de tal assunto dentro do lar leva os mesmos a procurarem informações não confiáveis, ou ainda, não procurar a ajuda necessária para que uma gravidez indesejada possa vir a ser prevenida [10].

Outro fator de risco para uma gravidez na adolescência está diretamente ligado à classe social em que essa jovem está inserida. Nota-se um maior índice de fecundidade entre a faixa etária de 14 a 19 anos em regiões do país cujo IDH é mais baixo [11]. Isso vem de encontro a uma das causas predisponentes para a gravidez, que é a falta de conhecimento e/ou de acesso a métodos eficazes de contracepção. Um índice de desenvolvimento humano baixo expõe essa população a dificuldades de acesso à educação, saneamento básico, saúde e segurança, que aumentam ainda mais o risco de uma gravidez ocorrer [12]. Além disso, o impacto social na vida dessas futuras mães é muito maior comparada a uma mesma situação, em que a jovem tenha uma condição socioeconômica privilegiada, com acesso a acompanhamento médico na gravidez (pré-natal), condições financeiras para cuidar da criança e possibilidade de retorno aos estudos.

Juntamente com o IDH, a violência sexual é também um fator de risco para a gravidez na faixa etária da adolescência [12]. A ascensão de casos de abuso no ambiente familiar pode ser



relacionada com o início da pandemia do COVID-19 (no Brasil, em março/2019), que levou o mundo todo a praticar o isolamento social por um grande período de tempo e trouxe à tona vários casos de abuso cometidos por familiares próximos da vítima. Como agravante, a suspensão das aulas anula a assistência que essas adolescentes poderiam vir a ter pelo corpo docente, e posterga ainda mais a denúncia da violência e as medidas para encerrar o abuso. Sabe-se que o número de denúncias é subnotificado, o que aumenta ainda mais a preocupação com essas vítimas, que podem vir a ter uma gravidez de alto risco (tanto para a mãe, quanto para a bebê), podem abandonar a criança, ou cometer um aborto ilegal, colocando em risco a sua própria vida.

Além do desconhecimento de métodos contraceptivos, do descompasso entre desejo e risco, condições socioeconômicas precárias e violência, pode-se adicionar a essa lista o uso de drogas e álcool pelos jovens [9]. Essas substâncias são de fácil acesso, e a pressão social para o consumo dos mesmos também ocorre nesse contexto. As adolescentes são vistas como “presas fáceis” para abuso sexual após o consumo de álcool em excesso ou drogas, e o ato sexual ocorre, na maioria das vezes, sem proteção. Essa situação não é exclusiva de abuso, pois as relações sexuais também podem ocorrer com consentimento, mas com prejuízo de discernimento das consequências dessa prática sexual desprotegida.

Há também situações em que a gravidez na adolescência pode ser desejada, e considerada uma experiência gratificante para a jovem [9]. Observa-se que esse desejo precoce da maternidade está associado com uma população de nível socioeconômico menos favorecido, com relato de um contexto familiar instável, sentimento de solidão (em que o filho possa preencher esse vazio sentido pela adolescente), vontade de constituir a própria família e ainda, por ter uma visão de falta de melhores oportunidades na vida [10]. Para essas jovens, a gravidez pode proporcionar o sentimento de realização pessoal, de concretização da identidade feminina, e de dar e receber o amor em sua forma mais genuína.

## **Gravidez na adolescência no mundo, Brasil e Rio Grande do Sul**

A gravidez na adolescência é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Nos países em desenvolvimento, 21 milhões de adolescentes engravidam entre 15 e 19 anos a cada

ano e aproximadamente 12 milhões dão à luz. Além disso, 777.000 nascimentos ocorrem em meninas com menos de 15 anos. Apesar da taxa de fecundidade geral específica para adolescentes ter diminuído nos últimos 20 anos, o número real de nascimentos de meninas adolescentes mostrou apenas um pequeno declínio. Existem diferenças regionais nas taxas de fecundidade na adolescência, e a gravidez é mais provável de ocorrer em comunidades marginalizadas, muitas vezes impulsionadas pela pobreza, educação precária e desemprego [13].

A taxa mundial de fecundidade adolescente diminuiu 11,6% nos últimos 20 anos. No entanto, existem grandes diferenças regionais, variando de 7,1% no leste da Ásia a 129,5% na África Central. Na América Latina e Caribe, a taxa caiu de 65,6% (2010-2015) para 60,7% (2015-2020), representando uma redução de 7,5%. Os Estados Unidos mostraram um declínio de 59,8% na taxa de fecundidade específica por idade (15-19 anos) entre 2000-2018, mas ainda exibe uma taxa de 18,5%, a mais alta entre os países desenvolvidos, principalmente entre hispânicos/latinos, negros, índios nativos e jovens socioeconomicamente desfavorecidos de qualquer raça ou etnia. Segundo o Banco Mundial, houve também uma redução significativa nos países europeus [11].

Analisando a gravidez na faixa etária de 15-19 anos em cinco países africanos (Quênia, Tanzânia, Uganda, Malawi e Zâmbia) mostra que as desigualdades sociais são evidentes, com taxas mais altas em adolescentes de áreas rurais, sem educação adequada, e de famílias mais pobres. O conhecimento sobre métodos contraceptivos e o acesso à escolaridade foram determinantes importantes. Em 2017, as taxas de fecundidade entre jovens de 15 a 19 anos nesses cinco países foram de 96, 132, 140, 136 e 141%, respectivamente [11].

Embora tenha apresentado queda nos índices de gravidez na adolescência nos últimos anos, o Brasil ainda está acima da média mundial e tem registrado altas taxas de gravidez precoce em relação a outros países, inclusive entre as menores faixas etárias. De acordo com dados do Ministério da Saúde reunidos pelo Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA), são mais de 19 mil nascidos vivos por ano de mães com idade entre 10 a 14 anos [14].

A gravidez na adolescência representou 23,4% de todos os nascimentos em 2000, diminuindo para 19,3% em 2010; depois, manteve-se estável até 2013. As reduções anuais só foram observadas de 2014 (18,9%) até 2019 (4,7%). Para o período, a frequência de nascidos vivos para adolescentes diminuiu 37,2% [11]. Em números absolutos, houve 750.537 nascidos vivos de mães adolescentes em 2000, sendo 28.973 de mães de 10 a 14 anos e 721.564 nascidos de mães de 15 a 19 anos. Em 2019, observou-se redução, com 419.252 e 399.922 nascimentos, respectivamente. Estratificando os dados por idade, a redução percentual na faixa etária de 10-14 foi de 26,5% e a de 15-19 anos foi 40,7% [11].

A Região Norte apresentou a maior taxa de gravidez na adolescência, seguida pelas regiões Nordeste e Centro-Oeste. Apenas as regiões Sudeste e Sul apresentaram taxas abaixo da média brasileira [11]. Avaliando o IDH 2017 para cada região brasileira, o maior IDH foi observado nas regiões Sudeste e Sul (0,80), seguidas pelas regiões Centro-Oeste (0,79), Norte (0,73) e Nordeste (0,71). As taxas de recém nascidos para mães adolescentes nas regiões Sudeste e Sul foram as mais baixas, o que mostra uma tendência inversamente proporcional ao IDH [11].

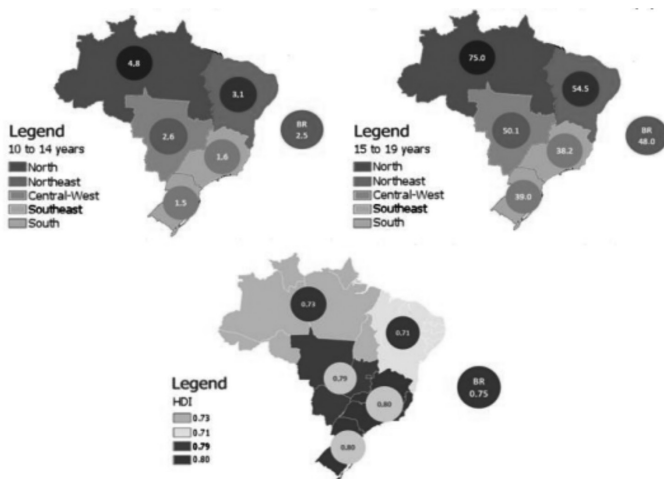


Figura 1. Distribuição da taxa de fecundidade específica por idade por 1.000 adolescentes por região (2019) e índice médio de desenvolvimento humano (IDH) por região (2017). Fonte: DATASUS/SINASC, PNUD Brasil, Ipea e FJP [15].

A proporção de casos de gravidez na adolescência no Rio Grande do Sul é uma das menores do Brasil. Em 2017, segundo o DATASUS, era de 12,83% a proporção de nascidos vivos de mães com menos de 20 anos de idade, enquanto a média do Brasil era de 16,45%. Entre as unidades da federação, o RS está na 24ª colocação, acima apenas de São Paulo, Santa Catarina e Distrito Federal com, respectivamente, 12,10%, 11,89% e 11,13%. Em 2018 o indicador atingiu 12% (Figura 2), segundo a Secretaria de Saúde do Estado, confirmando a tendência de queda já observada desde 2000 (Figura 3) [16].

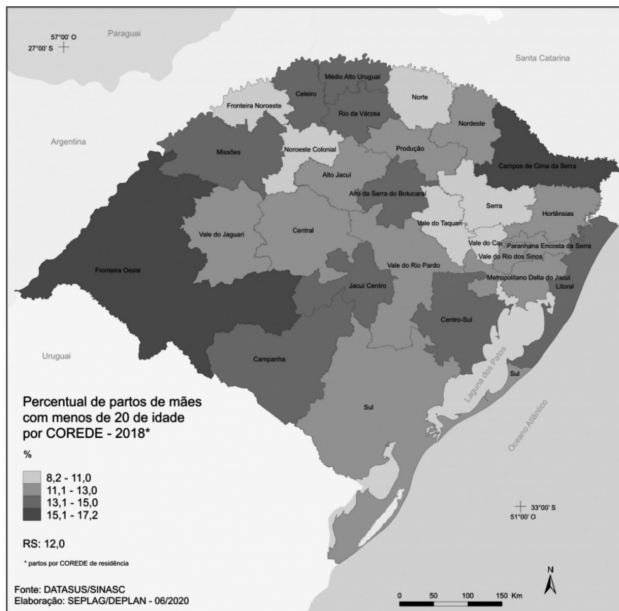


Figura 2. Percentual de partos de mães com menos de 20 anos de idade 2018. Fonte: DataSUS [16].

### *Repercussões maternas e fetais na gravidez na adolescência*

Nas últimas décadas, têm-se discutido muito a respeito da adolescência, com uma ênfase maior no que diz respeito à complexidade e às repercussões da gravidez nessa fase. A gravidez, entre as adolescentes, é considerada um problema de saúde pública, que deve ser observado de forma ampliada, de maneira a envolver a mãe adolescente e os problemas que a cercam.

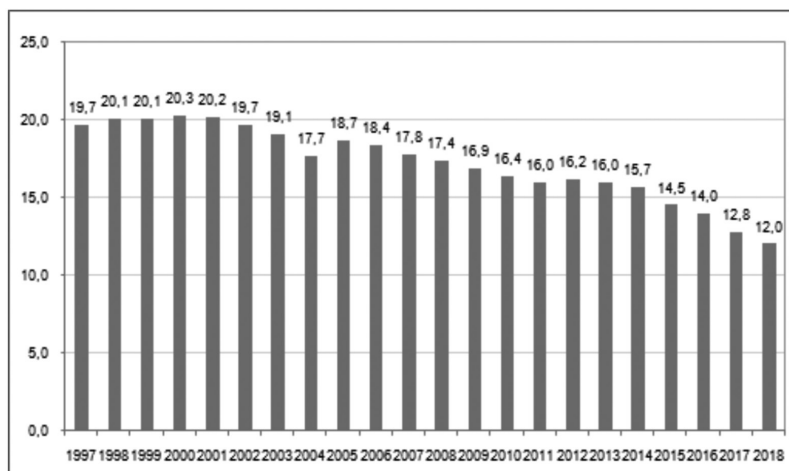


Figura 3. Percentual de partos de mães com menos de 20 anos de idade no RS no período 1997-2018. Fonte: DATASUS/SINASC [16].

A gestação na adolescência é externada como fator de risco tanto para mãe quanto para o neonato, podendo acarretar complicações obstétricas, além de ser um fator agravante ou desencadeador de transtornos psicológicos e sociais. Segundo a Organização Mundial de Saúde, muitos problemas de saúde estão particularmente associados a resultados negativos da gravidez na adolescência. Estes incluem anemia, malária, HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis e hemorragia pós-parto. Até 65% das mulheres com fístula obstétrica desenvolvem a doença na adolescência, com consequências terríveis para suas vidas, física e socialmente [17]. A gravidez nesta faixa etária tem sido associada substancialmente à repercussões fetais negativas: baixo peso ao nascer, parto prematuro, restrição de crescimento fetal, aborto espontâneo e morte fetal, e também apresenta complicações a mãe, como maiores taxas de depressão pós-parto, que influenciam o vínculo materno-neonatal e reduzem a adesão ao aleitamento materno e síndrome emocional na prole [18].

Um estudo foi realizado com o objetivo de comparar as complicações específicas da gravidez em relação ao desfecho materno-fetal de mulheres adolescentes, adolescentes tardias e adultas e revelou que a gravidez na adolescência, especialmente as gestações do início da meia-idade (11-16 anos), está associada

a riscos aumentados de desfechos adversos da gravidez, como parto prematuro, ruptura prematura das membranas, episiotomia, desfechos neonatais como admissão em UTI neonatal [19].

Tabela 2. Comparação de algumas complicações gestacionais e desfecho entre os grupos de adolescentes, adolescentes finais e adultos. Fonte: Bostancı *et al.* [30].

Desfecho	Idade materna			p
	Adolescente precoce (%)	Adolescente tardia (%)	Adultas (%)	
Pré-eclâmpsia	4,8	2,7	5,9	< 0,001
PP	37,2	12,8	2,2	< 0,001
RPM	37,2	10,2	8,5	< 0,001
RCIU	9	3,3	5,4	< 0,001
AUCIN	18	11,7	10	0.009
Pós-termo	0,7	5,9	8,7	> 0,05
Episiotomia	79,3	69,8	70	> 0,05
Desfecho neonatal	2,1	1,1	2,1	> 0,05
PBN	17,9	13,2	13,1	> 0,05
PMBN	4,1	3,4	2,7	> 0,05
Cesariana	17,2	25,7	29,6	0,001

PP: parto pré-termo. RPM: ruptura prematura de membranas. RCIU: restrição de crescimento intrauterino. AUCIN: admissão em unidade de cuidados intensivos neonatais. PBN: peso baixo ao nascimento. PMBN: peso muito baixo ao nascimento.

Segundo Karaçam *et al.*, foram fornecidos dados sobre níveis baixos de hemoglobina ou prevalência de anemia. Os resultados agrupados com base nesses dados indicaram que a prevalência de níveis baixos de hemoglobina ou anemia foi duas vezes maior em gestações adolescentes (OR: 2,60,  $p < 0,001$ ) e a incidência de trabalho de parto prematuro na gravidez na adolescência foi duas vezes maior do que na gravidez adulta [20].

Os riscos evitáveis incluem início tardio do pré-natal, má nutrição, abuso de substâncias e infecções genitais, por consequência devem-se prevenir nessas jovens partos pré-termos,

atentar-se para possíveis reservas nutricionais diminuídas, DSTs, uso de drogas, álcool e tabaco, fatores que também se associam a piores resultados perinatais [21].

A falta de atendimento pré-natal precoce tem sido citada como um dos principais contribuintes para esse problema, tal assistência inadequada colabora para complicações maternas e perinatais gestacionais, na adolescência e a maior importância é dada ao início precoce das visitas ao médico e ao conteúdo ministrado nestes encontros. A adesão ao atendimento pré-natal é quase que primordial para conservar a saúde da gestante e do recém-nascido, já que o auxílio de profissionais da saúde coopera para menor incidência de quase todas as complicações expostas, reduzindo, assim, a mortalidade materna e perinatal, embora não seja a única causa desses resultados adversos nessa população de pacientes e, portanto, serve como foco de muitas pesquisas sobre como melhorar os resultados nesta população de alto risco [22].

A gravidez na adolescência, geralmente indesejada, e também desprovida de apoio, levam adolescentes a apelar à prática do aborto em condições precárias – advertindo que o aborto é ilegal, de acordo com Código Penal Brasileiro, Artigo 128 do Decreto Lei no 2.848, com exceção da gravidez que representa risco de vida à gestante e gravidez oriunda de estupro, acrescidos dos casos de feto anencéfalo, de acordo com a decisão sobre o assunto pelo Supremo Tribunal Federal em 2012. No ano de 1998, em torno de 50 mil adolescentes foram atendidas em hospitais públicos para curetagem pós-aborto. Dentre essas, três mil jovens se encontram com idade entre 10 e 14 anos. A informação supracitada preocupa pelo fato de que abortos ilegais quase sempre resultam em complicações nem sempre reversíveis, como agressão ao útero, impedindo novas gestações, hemorragias que podem levar ao óbito entre outras.

A mortalidade materna, de acordo com a OMS, é umas das maiores complicações que a gravidez na adolescência pode oferecer. Trata-se da morte de uma mulher durante a gestação ou até 42 dias após o término desta, independentemente da duração ou da localização da implantação do ovo, por qualquer causa relacionada ou agravada pela gestação, ou por medidas tomadas em relação a ela, excluindo-se acidentes ou incidentes. Do ponto de vista médico, a gravidez na adolescência apresenta maior risco de complicações e há evidências de que a mortalidade materna na faixa etária de 13 a 19 anos é duas vezes maior em comparação com a faixa etária de 20 a 34 anos [20].

Também faz parte das reproduções fetais e neonatais a incidência de falecimentos no 1º mês de vida são 50-100% mais elevados se a mãe é adolescente, comparadas à idade adulta. Partos pré-termo, baixo peso ao ano nascer e asfixia são elevados em crianças cujas mães são jovens, aumentando assim a chance de morte e problemas de saúde futuros para o bebê [21]. Os filhos de adolescentes com gestações sucessivas possuem duas vezes a chance dos filhos de adolescentes primigestas de morrer no período perinatal [22]. Além disso, é importante salientar que o bebê prematuro exibe maiores riscos na acomodação à vida extrauterina devida à imaturidade dos órgãos e sistemas e maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de doenças. Os problemas de saúde que acometem tanto a adolescente como o bebê e podem estar mais relacionados ao estado de pobreza que à idade da jovem propriamente dita, pois, boa parte da população de gestantes adolescentes encontra-se em condições socioeconômicas precárias, o que se associa a uma maior ausência de condições adequadas de higiene, habitação, alimentação e saúde.

Nesse contexto, destaca-se a importância da realização de estudos para mais esclarecimentos sobre repercussões fetais e também sobre as intercorrências maternas relacionadas à gravidez na adolescência, para que se possa ampliar o conhecimento clínico quanto a essas complicações, a fim de minimizar os desfechos adversos. Esse fato reforça a importância da prevenção dessas variáveis na assistência pré-natal e no parto.

## **Gravidez na adolescência: quais as estratégias possíveis para evitar ?**

A gravidez na adolescência pode ser evitada conhecendo bem os fatores de risco já citados anteriormente. Estratégias que envolvam a educação da população em diversos ambientes, com o escolar, familiar e através da saúde pública são de fundamental importância para impedir tanto gestações indesejadas quanto o risco de infecções transmitidas com contato sexual sem proteção. O conhecimento deve ser disseminado para adolescentes acerca dos métodos contraceptivos, da diversidade deles e da forma como eles previnem uma gestação sem planejamento. Além disso, deve-se entender os diferentes contextos em que as garotas estão inseridas, a diversidade de cultura e de nivelamento social é importante para ajudar a planejar melhores estratégias [23].



Percebe-se que muitas vezes essas jovens não estão frequentando o ambiente escolar, possuem a autoestima baixa, não possuem um projeto de vida e isso dificulta a conscientização acerca do perigo de uma gestação nessa idade. Algumas garotas se sentem importantes depois de terem filhos, pois se sentem úteis, por isso é tão importante um foco na vida delas. Entender que as realidades são diferentes e que cada mulher tem um contexto é crucial para desenvolver novas estratégias que evitam gravidez na adolescência. O crescimento pessoal, a falta de incentivo educacional e de mercado de trabalho fazem com que muitas delas encontrem na gestação e no papel social de ser mãe um plano de vida. Dessa forma, percebe-se que é preciso ter discernimento para lidar com a os diferentes contextos, realidades, contradições e dilemas éticos [5].

Primeiramente, é visto a efetividade de intervenções educacionais para a prevenção da gravidez na adolescência. Para isso, uma ampla variedade de intervenções educativas têm sido observadas, dentre elas vê-se intervenções educativas com abordagem tradicional, focada no atraso na idade de início das relações sexuais; intervenções de promoção da contracepção, que procuram melhorar o nível de conhecimento e a taxa de utilização dos métodos contraceptivos e, por fim, as intervenções combinadas, onde a prevenção é abordada combinando as duas já citadas [23].

Outrossim, analisando o uso de contracepção, nota-se uma ferramenta eficaz que impede a ocorrência disso. Nos Estados Unidos há uma redução da gravidez na adolescência desde 1990, o que pode estar associado com programas educacionais que abordam a sexualidade responsável e uso de anticoncepcionais entre a juventude [24]. Qualquer método reversível de contracepção pode ser usado para adolescentes, inclusive muitos são ofertados gratuitamente pelo sistema único de saúde, tais como pílulas anticoncepcionais, camisinhas, diafragma e dispositivo intrauterino. Porém, muitas vezes essas moças nem sabem das possibilidades de contracepção ou não entendem como funcionam esses métodos. Portanto, é fundamental a união de informações e contraceptivos. Muito se discute sobre os LARC (Contracepção de longa duração) e deve-se promover políticas públicas para ampliar o conhecimento e o uso entre as garotas [5].

Nota-se que tanto a educação formal quanto a sexual é importante, mas infelizmente não são todos que possuem acesso e muitas vezes são vulneráveis [5]. Segundo a Pesquisa

Nacional de Saúde (2013), foi visto que 56,6% das mulheres que engravidaram não possuíam escolaridade e o cenário atual não é diferente disso [14, 25]. Tendo isso em vista, as estratégias precisam abranger toda a população e alcançar os jovens que possuem déficit educacional.

Outro canal importante é a família que tem um papel de extrema relevância frente a isso. É corriqueiro que, sobretudo, as mães ficam com receio de abordar temas sobre relações sexuais com as filhas, porém é fundamental que haja diálogo sobre métodos contraceptivos e riscos [26]. Além disso, com um impacto social e econômico negativo sobre os adolescentes, a sociedade como um todo pode impedir essas moças de usar seu potencial para investir em sua educação, encontrar um emprego e obter uma renda. A ausência da escola também aumenta as chances de uma gravidez recorrente ainda na juventude. Nota-se que a sociedade tem o papel de alertar os adolescentes, seja por diálogos em casa, por meio da escola com matérias voltadas para esse assunto ou através de outros canais, como a mídia em geral com propagandas de conscientização e alerta [5]. Os pais além de alertar devem deixar os jovens terem autonomia de estudar e trabalhar .

Ademais, acerca das políticas públicas é importante observar a existência de planos, projetos e ações nas cidades. Os planos de intervenção tem a finalidade de elevar o conhecimento aos adolescentes sobre as causas e as principais consequências da gravidez na adolescência, sensibilizá-los sobre os riscos biológicos, psicológicos e sociais, assim como orientá-los sobre os métodos contraceptivos para prevenção de uma gestação precoce e pode ser implementado em todo o RS e Brasil, como ocorreu em Nonoai, RS [27].

Nota-se a importância dos médicos em alertar as pacientes acerca dos riscos antes delas iniciarem a vida sexual, como forma de prevenção. Consultas de rotina podem se tornar meio de disseminação de informação tanto para os pais que poderão conversar com as jovens depois, quanto para as próprias filhas. Os profissionais da saúde podem dar palestras educativas, conferências sobre temas de saúde sexual e reprodutiva, visitas domiciliares à população alvo, como foi planejado em um município do Maranhão [28]. Portanto, fica claro que deve-se ampliar o conhecimento do assunto em ambiente nacional, para que haja efetiva redução de gravidez .

Cuidar da saúde mental das jovens é de extrema relevância, uma vez que foi descoberto uma enorme relação entre gravidez e transtornos psiquiátricos. Mães adolescentes apresentaram níveis altos de angústia que já eram mais altos do que seus pares antes de engravidar e permaneceram após a gravidez e no início e na idade adulta [29]. A angústia pode ser um fator desencadeante para a não preocupação com a prevenção, investir na saúde mental nas escolas com projetos sociais seria uma boa estratégia para que o contexto da jovem seja melhorado pelo menos em âmbito pessoal.

## Conclusão

No mundo cerca de 18 milhões de adolescentes dão à luz a cada ano e 95% desses partos concentram-se em países em desenvolvimento. Na América do Sul, é o Brasil que tem a sétima maior taxa de gravidez adolescente. Os fatores de risco analisados durante a nossa revisão demonstram que o problema da gravidez na adolescência abrange diversos temas, tanto no contexto familiar, econômico, de saúde pública e de educação. Além da análise dos fatores epidemiológicos, destaca-se a importância da realização de estudos para mais esclarecimentos sobre as repercussões fetais e as intercorrências maternas relacionadas à gravidez na adolescência, para que se possa ampliar o conhecimento clínico quanto a essas complicações, a fim de minimizar os desfechos adversos. Esse fato reforça a importância da prevenção dessas variáveis na assistência pré-natal e no parto.

A redução nas taxas de fecundidade foi significativa, entretanto, a gravidez na adolescência ainda é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. O Brasil, apesar de acompanhar essa redução, ainda está acima da média mundial, registrando altas taxas de gravidez precoce, inclusive entre as menores faixas etárias. Portanto, deve-se entender os diferentes contextos de diversidade cultural, familiar, escolar, autoestima e os projetos de vida da jovem para que ocorra o alerta e a prevenção da gravidez na adolescência, e nota-se que tanto a educação formal quanto a sexual é importante para isso.

## Referências

1. Alves B. O. 01 a 08/02 – Semana Nacional de Prevenção da Gravidez na Adolescência. Biblioteca Virtual em Saúde. Ministério da Saúde. [Internet] 2019. <https://bvsmis.saude.gov.br/01-a-08-02-semana-nacional-de-prevencao-da-gravidez-na-adolescencia>. Accessed 3 Feb 2022

2. Santos R de CAN, Silva RM da, Queiroz MVO, Jorge HMF, Brilhante AVM (2018) Realities and perspectives of adolescent mothers in their first pregnancy. *Rev Bras Enferm* 71:65–72
3. Ximenes Neto FRG, Dias M do S de A, Rocha J, Cunha ICKO (2007) Gravidez na adolescência: motivos e percepções de adolescentes. *Rev Bras Enferm* 60:279–285
4. UNFPA. Adolescent pregnancy. United Nations Population Fund. [internet] 2022. <https://www.unfpa.org/adolescent-pregnancy>. Accessed 3 Feb 2022
5. Silva JLP, Surita FG (2017) Pregnancy in Adolescence - A Challenge Beyond Public Health Policies. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* 39:041–043
6. ONU Brasil. Taxa de gravidez adolescente no Brasil está acima da média latino-americana e caribenha. Laboratório de Demografia e Estudos Populacionais. [Internet] 2018. <https://www.ufff.br/ladem/2018/03/06/taxa-de-gravidez-adolescente-no-brasil-esta-acima-da-media-latino-americana-e-caribenha>. Accessed 3 Feb 2022
7. UNFPA. Brasil tem a sétima maior taxa de gravidez adolescente da América do Sul. [internet] 2017. <https://brazil.unfpa.org/pt-br/news/brasil-tem-setima-maior-taxa-de-gravidez-adolescente-da-america-do-sul>. Accessed 10 Feb 2022.
8. Da Costa, Marli Marlene, & Maria Victória Pasquoto de Freitas. Gravidez na adolescência: quem são os verdadeiros culpados? *Revista sobre la infancia y la adolescencia [En línea]*, 0.19 (2020): 62-78. Web. 28 Feb. 2022
9. Dias ACG, Teixeira MAP (2010) Gravidez na adolescência: um olhar sobre um fenômeno complexo. *Paidéia (Ribeirão Preto)* 20:123–131
10. UNFPA. Gravidez na adolescência no Brasil: Vozes de Meninas e de Especialistas. [internet]. 2017. [http://unfpa.org.br/Arquivos/br\\_gravidez\\_adolescencia\\_2017.pdf](http://unfpa.org.br/Arquivos/br_gravidez_adolescencia_2017.pdf). Accessed 7 Feb 2022
11. Monteiro DLM, Monteiro IP, Machado MSC, Bruno ZV, Silveira FA da, Rehme MFB, Takiuti AD, Rodrigues NCP (2021) Trends in teenage pregnancy in Brazil in the last 20 years (2000–2019). *Rev Assoc Med Bras* 67:759–765
12. Pan American Health Organization. Accelerating progress toward the reduction of adolescent pregnancy in Latin America and the Caribbean. PAHO. 2017. [internet] <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34493>. Accessed 10 Feb 2022.
13. WHO. Adolescent pregnancy. 2020. [internet] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>. Accessed 3 Feb 2022
14. UNFPA Brazil. Apesar da redução dos índices de gravidez na adolescência, Brasil tem cerca de 19 mil nascimentos, ao ano, de mães entre 10 a 14 anos. 2021. [internet]. <https://brazil.unfpa.org/pt-br/news/apesar-da-reducao-dos-indices-de-gravidez-na-adolescencia-brasil-tem-cerca-de-19-mil>. Accessed 14 Feb 2022
15. DATASUS – Ministério da Saúde. 2022 [internet] <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702>. Accessed 3 Feb 2022
16. Atlas Socioeconômico do Rio Grande do Sul. Gravidez na Adolescência e Partos Cesáreos: A proporção de casos de gravidez na adolescência no Estado é uma das menores do Brasil. 2019. [internet] <https://atlassocioeconomico.rs.gov.br/gravidez-na-adolescencia-e-partos-cesareos>. Accessed 3 Feb 2022

17. WHO. Why is giving special attention to adolescents important for achieving Millennium Development Goal 5? 2008. [internet] [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/events/2008/mdg5/adolescent\\_preg.pdf](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/events/2008/mdg5/adolescent_preg.pdf). Accessed 3 Feb 2022
18. Wilson RE, Alio AP, Kirby RS, Salihi HM (2008) Young maternal age and risk of intrapartum stillbirth. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 278:231–236
19. Karaçam Z, Kizilca Çakaloz D, Demir R (2021) The impact of adolescent pregnancy on maternal and infant health in Turkey: Systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 50:102093
20. De la Calle M, Bartha JL, Lopez CM, Turiel M, Martinez N, Arribas SM, Ramiro-Cortijo D (2021) Younger Age in Adolescent Pregnancies Is Associated with Higher Risk of Adverse Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168514>
21. WHO. Millennium Development Goal 5. 2008. [internet] [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/events/2008/mdg5/adolescent\\_preg.pdf](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/events/2008/mdg5/adolescent_preg.pdf). Accessed 3 Feb 2022
22. Viellas EF, da Gama SGN, Filha MMT, do Carmo Leal M (2012) Gravidez recorrente na adolescência e os desfechos negativos no recém-nascido: um estudo no Município do Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 15:443–454
23. Martos SS, Medina IML, García CA, Nieto CA. Efectividad de las intervenciones educativas para la prevención del embarazo en la adolescencia: Effectiveness of educational interventions for the prevention of pregnancy in adolescents. 2019 *Aten Primaria* 51:424–434.
24. Raidoo S, Kaneshiro B (2017) Contraception counseling for adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 29:310–315
25. Giantomaso C. Estudo da USP mostra que gravidez na adolescência reduz salário de mulheres em até 30%. G1. 2020. [internet] <https://g1.globo.com/sp/piracicaba-regiao/noticia/2020/01/28/estudo-da-usp-mostra-que-gravidez-na-adolescencia-reduz-salario-de-mulheres-em-ate-30percent.ghtml>. Accessed 10 Feb 2022.
26. Dias ACG, Gomes WB (2000) Conversas, em família, sobre sexualidade e gravidez na adolescência: percepção das jovens gestantes. *Psicol Reflex Crit* 13:109–125
27. Pedraza, YM. Gravidez na adolescência: um problema de saúde da unidade básica do bairro operário no município de Nonoai, rs. 2018. [internet] UnaSUS. <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/13608>. Accessed 15 Feb 2022.
28. Cruz, JCD. Estratégia de intervenção educativa para prevenir a gravidez na adolescência. 2014. [Internet] UnaSUS. <https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/3753/1/Jorge%20Carlos%20D%C3%ADaz%20Cruz.pdf> Accessed 10/2/2022.
29. Mollborn S, Morningstar E (2009) Investigating the relationship between teenage childbearing and psychological distress using longitudinal evidence. *J Health Soc Behav* 50:310–326
30. Bostancı Ergen E, Abide Yayla C, Sanverdi I, Ozkaya E, Kilicci C, Kabaca Kocakusak C (2017) Maternal-fetal outcome associated with adolescent pregnancy in a tertiary referral center: a cross-sectional study. *Ginekologia Polska* 88:674–678.

## **Avaliação da ecografia transvaginal no diagnóstico de gravidez ectópica: uma revisão narrativa**

*Carlos Jean Panke Oleiniczak*

*Dalvan Kasper Steffens*

*Giovanni Donelli Costa*

*Leonardo Leivas Wagner*

*Tadeu Azeredo Azevedo*

*Ariadne Garcia Leite*

*José Antônio de Azevedo Magalhães*

Apesar de ser um exame consolidado na Medicina há décadas, a ultrassonografia segue sendo imprescindível ao diagnóstico e acompanhamento de diversas doenças e anormalidades. Na obstetrícia, ele se mantém como o principal exame, uma vez que representa o melhor método para rastreamento e acompanhamento pré-natal, sendo útil para avaliar crescimento, detectar malformações e algumas anormalidades gestacionais. Nesse sentido, uma das emergências obstétricas mais importantes é a gravidez ectópica, que ocorre quando a implantação do blastocisto ocorre fora da cavidade endometrial uterina, tornando-a, portanto, não viável.

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), cerca de 2% das gestações no início dos anos 1990 correspondiam a uma gestação ectópica, e esse percentual chegava a 16% naquelas mulheres sabidamente grávidas que se apresentavam com dor abdominal intensa e/ou sangramento vaginal importante na emergência. Mesmo com regressão importante da mortalidade, a gravidez ectópica continua como a principal causa de morte de mulheres no primeiro trimestre da gravidez, e a ultrassonografia é o exame padrão-ouro na confirmação do quadro para subsequente manejo. Neste artigo, revisaremos a importância da ecografia transvaginal no diagnóstico da gravidez ectópica, bem como suas indicações, critérios confirmatórios e condutas que devem ser tomadas a partir da identificação de uma gravidez ectópica.

## Gravidez Ectópica

Na simplicidade do termo, gravidez ectópica (GE) é uma gravidez extrauterina e, por isso, quase sempre inviável. Responsável por cerca de 2% de todas as gestações reportadas, ocorre quando o blastocisto em desenvolvimento se fixa em qualquer lugar diferente do endométrio da cavidade uterina, sendo as trompas de Falópio - na ampola e no istmo - os principais sítios de implantação, caracterizando mais de 95% dos casos. Entretanto, muitas estruturas podem servir como “berço” para a fixação desse óvulo fertilizado, como é o caso do interstício (prenhez de cornual), do cérvix, da cicatriz de histerotomia (cesariana), dos ovários e da própria cavidade abdominal. A prevalência segue uma tendência de crescimento, sobretudo por conta do aumento do número de fertilizações assistidas e das melhores técnicas de diagnóstico. Neste contexto, é importante não confundirmos o termo com o conceito de gravidez heterotópica, que é quando duas gestações - uma intrauterina e uma de localização ectópica - ocorrem simultaneamente, evento raro e que também possui prevalência crescente pelos mesmos motivos.

Os principais fatores de risco para gravidez ectópica (GE) incluem anormalidades na anatomia tubária, congênicas ou relacionadas a infecções e a cirurgias prévias, infertilidade e histórico de gravidez ectópica. Além disso, o uso de contraceptivos orais, de dispositivos intrauterinos (DIU), a esterilização tubária e o tabagismo também estão relacionados a uma maior incidência de GE, embora em até 50% dos casos nenhum desses fatores de risco seja identificado.

Quanto às manifestações clínicas da GE, que podem ser agudas ou subagudas, aparecem tipicamente entre 6 e 8 semanas a partir da última menstruação, e se caracterizam principalmente por dor abdominal ou pélvica e sangramento vaginal, ainda que, em muitos casos, possa ser assintomática. GE deve ser suspeitada sempre que uma mulher em idade reprodutiva se apresenta com algum desses sintomas, mesmo sem evidências de uma gravidez confirmada, já que é a principal causa de morte materna no primeiro trimestre de gestação. Quando há indicação de uma prenhez pelos níveis de  $\beta$ -HCG, a não visualização de imagens intrauterinas sugestivas também é critério importante para a suspeita de GE.

As principais complicações atribuídas à gravidez ectópica, principalmente quando não tratada, são a rotura das

trompas - causa de grandes hemorragias intra-abdominais que podem cursar com instabilidade hemodinâmica e ser fatais - e a resolução espontânea. O prognóstico tende a ser pior em países subdesenvolvidos, que não possuem sistemas preparados para o acolhimento de casos de mulheres com GE.

O exame de escolha para determinar a localização de uma gravidez e orientar o manejo de uma possível GE é a ultrassonografia transvaginal (TVUS), a qual será amplamente discutida nesta revisão e que geralmente é complementada pela ultrassonografia transabdominal. Os tratamentos variam de acordo com a apresentação de cada paciente, e as principais abordagens são a cirurgia, o tratamento medicamentoso (metotrexato) e a conduta expectante (wait and see approach). Embora ainda sejam amplamente utilizadas as cirurgias de salpingectomia e salpingostomia, por métodos laparoscópicos ou por laparotomia, os tratamentos vêm sendo cada vez mais conservadores por conta da disseminação da TVUS associada às melhorias nas técnicas e aparelhagem do exame, o que faz com que o diagnóstico de GE seja mais precoce e, assim, proporcione um melhor manejo da gestante, evitando maiores complicações.

## Ultrassonografia

Desde o século XX, a ultrassonografia é disseminada na medicina como ferramenta diagnóstica para diversos processos patológicos. Na ginecologia e na obstetrícia, sua imagem em tempo real, obtida através da transdução de ondas mecânicas em ondas magnéticas, é o método mais comumente utilizado tanto para acompanhamento quanto para investigação devido a boa portabilidade desses sistemas, que permitem seu uso à beira leito. Nesse sentido, o ultrassom é amplamente disponível para os usuários nas mais diversas localidades, até mesmo naquelas com recursos mais limitados, facilitando a procura por irregularidades na gestação - como a gravidez ectópica. Os dois principais métodos ultrassonográficos para diagnóstico na obstetrícia são o transabdominal e, principalmente, o transvaginal.

### *Complementação do método ultrassonográfico transvaginal com o transabdominal*

De forma geral, os métodos são complementares. Embora no passado o método transabdominal fosse a primeira técnica



de imagem, atualmente não há lugar para tal como ferramenta diagnóstica primária em casos de gravidez ectópica, posto que pertence à TVUS. Entretanto, ao se investigar a possibilidade de uma gravidez ectópica, faz-se necessária a exploração de toda a cavidade abdominal. Ainda que existam lugares mais prováveis de implantação do embrião, como as trompas, não se pode descartar um implante do embrião no peritônio, ou mesmo no fígado, ainda que sejam extremamente raros. Como proceder, então?

Antes de mais nada, é indispensável compreender, que o emprego da TVUS não deve ser antes de uma idade gestacional de 5 semanas, já que a concepção ocorre aproximadamente 2 semanas após o último ciclo menstrual da mulher e a idade gestacional corresponde ao tempo desde o último ciclo.

Uma vez feito o diagnóstico da gravidez de local desconhecido (casos em que o B-hCG confirma a gravidez, mas não há identificação intrauterina pelo ultrassom), é necessário explorar as regiões anexas e a cavidade abdominal. As regiões anexas - tais como ovário, trompas - são facilmente visualizadas com o auxílio da TVUS. Ainda assim, entre 15% e 35% das pacientes com gravidez ectópica não vão ter uma massa extrauterina visualizável pelo método transvaginal. Contudo, algumas vezes o embrião pode se fixar em estruturas fora dos anexos do sistema reprodutor feminino, e é aí que o auxílio da ultrasonografia transabdominal faz-se imprescindível, visto que consegue expandir a área de investigação para demais partes do abdome e da pelve, bem como a estruturas mais profundas àquelas que podem ser vistas através do transvaginal.

Além disso, o método transabdominal faz-se extremamente útil, também, para avaliar a presença de líquido livre na cavidade abdominal, o que em alguns casos pode indicar sangramento decorrente de roturas advindas da GE, as quais são potencialmente fatais.

## A Ultrasonografia Transvaginal (TVUS)

A Ultrasonografia Transvaginal (TVUS) é uma das técnicas de ultrassom mais empregadas no acompanhamento da gravidez e no diagnóstico de Gravidez Ectópica. Como dito anteriormente, é a primeira escolha de imagem para investigação diagnóstica da GE. Para isso, existem algumas indicações e critérios que confirmam o diagnóstico, os quais serão discutidos a seguir.

Normalmente, se feito de forma correta o acompanhamento gestacional, a paciente terá feito um ultrassom transvaginal no primeiro trimestre da gravidez. Nesses 90 dias, feito o diagnóstico de gravidez de local desconhecido, torna-se necessária a investigação de gravidez ectópica. As manifestações clínicas podem ser bem diferentes ao longo do trimestre, tanto é que a taxa de diagnósticos de gravidezes ectópicas acontece, comumente, nos primeiros 49 dias, especialmente em mulheres com sintomas. Sendo assim, infere-se ser interessante o acompanhamento na primeira metade do trimestre da gravidez.

Na maior parte das vezes, a TVUS é indicada para analisar a cavidade uterina quando houver uma gonadotrofina coriônica humana beta positiva ( $\beta$ -HCG). Em uma gestação normal, os valores de  $\beta$ -HCG tendem a dobrar a cada 48 horas, atingindo um "nível discriminatório" de valor acima de 1200 após a 4 semana, do contrário, repete-se o exame em 48h e permanecendo ainda um valor abaixo considera-se fortemente gravidez ectópica, a qual é frequentemente constatada na TVUS em conjunto a um  $\beta$ -HCG bem abaixo da zona discriminatória esperada.

Nesse contexto, vale ressaltar que a técnica de ultrassom transvaginal deve ser realizada com um transdutor de alta frequência (7,5–10 MHz), a fim de obter imagens de alta resolução e permitir uma melhor visualização das estruturas iniciais da gravidez, pois o uso de um transdutor transvaginal de baixa frequência pode fazer com que o médico intérprete perca os principais achados de imagem. O imageamento bidimensional em escala cinza sem coloração Doppler, é outra técnica imprescindível da TVUS para se diagnosticar gravidez ectópica, já que na ausência de um saco uterino gestacional no scan, o ultrassonografista deve inspecionar cuidadosamente as áreas anexas para excluir a presença de gravidez ectópica.

No que se refere a um diagnóstico precoce de gravidez ectópica com a TVUS, o mesmo pode não apenas diminuir a mortalidade materna, como também diminuir a necessidade de procedimentos invasivos, incluindo curetagem uterina e laparoscopia. Na prática moderna, o diagnóstico de gravidez ectópica é baseado na TVUS, sendo que a laparoscopia só tem essa finalidade em casos nos quais não é possível esclarecer através dos outros métodos.

Em um estudo prospectivo de larga escala, a capacidade da TVUS quando usado como única ferramenta diagnóstica para

identificar gravidezes ectópicas se demonstrou bastante forte. Neste estudo, 90,9% das gravidezes ectópicas foram corretamente diagnosticadas usando TVUS. Os autores argumentam que o diagnóstico de gravidez ectópica deve se basear mais na visualização positiva de uma massa anexial utilizando a TVUS (Fig.1), e não com base na não visualização de um saco gestacional em exame de varredura.

Na prática clínica, se um ultrassonografista com experiência confirmar uma gravidez extrauterina utilizando a TVUS, quase certamente esta deve se confirmar utilizando uma subseqüente laparoscopia. Da mesma forma, se uma gravidez extrauterina não conseguir ser visualizada através da TVUS, a laparoscopia quase certamente deve ser negativa. A TVUS é bem tolerada, não requer o enchimento da bexiga para realização, e, com experiência e treinamento, médicos podem diagnosticar a maioria das gravidezes ectópicas pré-operativamente. Um total de 99% de mulheres atendidas em EPU's "early pregnancy units" de Londres disseram que aceitariam passar por um procedimento similar no futuro.

Segundo Doubilet *et al.*, 2013, alguns critérios atuais para se diagnosticar uma gravidez anormal, como a gravidez ectópica, na TVUS são: (I) Não visualização da atividade cardíaca em um embrião cujo Comprimento crânio-nádega (CRL) é de pelo menos 7 mm; (II) Não visualização de um embrião em um saco gestacional cujo diâmetro médio do saco seja de pelo menos 25 mm; (III) Não visualização de um embrião pelo menos 2 semanas após um exame que mostrou um saco gestacional sem saco vitelino; (IV) Não visualização de um embrião pelo menos 11 dias após um exame que mostrou um saco gestacional com um saco vitelino.

É importante evitar erros no diagnóstico de gravidez ectópica que podem ocorrer a partir da aplicação equivocada de conceitos originados nos primórdios da ultrassonografia. O erro mais comum no início da gravidez é diagnosticar erroneamente, ou sugerir fortemente, gravidez ectópica quando a gravidez é de fato intrauterina. Esse erro geralmente pode ser evitado reconhecendo os 2 pontos a seguir: (I) em uma mulher com hCG positivo, qualquer coleção de líquido redonda ou oval no meio do útero deve ser interpretada como um saco gestacional, não um saco "pseudogestacional"; e (II) a não visualização de um saco gestacional intrauterino quando o hCG for maior que um "nível discriminatório" não descarta uma gravidez intrauterina normal e, portanto, o tratamento não deve ser iniciado com base em

uma única medida de hCG em uma mulher hemodinamicamente estável com uma gravidez de localização incerta.

## Tipos de manifestações de gravidezes ectópicas na Ultrassonografia transvaginal (TVUS)

Às imagens, alguns achados são sugestivos, e também servem para descobrir o local de implantação extrauterino. Na maioria das vezes (95%) as gestações ectópicas são tubárias, sobretudo na ampola ou no istmo. Alguns achados são sugestivos deste sítio ectópico. Uma massa anexial separada do ovário é o achado mais comum de uma gravidez tubária e é vista em quase todas as pacientes. Uma massa anexial é mais específica para uma gravidez ectópica quando contém um saco vitelino ou um embrião vivo, ou ainda quando se move independentemente do ovário. Há a possibilidade, mesmo que baixa, de não ser encontrada nenhuma massa na TVUS.

O diagnóstico ultrassonográfico da gravidez ectópica pode ser se um dos seguintes parâmetros é percebido no US do primeiro semestre de gravidez:

- (1) uma massa não homogênea ou “blob sign” na região adnexial, que é adjacente ao ovário;
- (2) uma massa com um anel hiperecótico ao redor do saco gestacional, também descrito como “bagel sign”;
- (3) um saco gestacional contendo um polo fetal com atividade cardíaca (em casos de gravidez extrauterina viável);
- (4) um saco gestacional contendo um polo fetal sem atividade cardíaca (em casos de gravidez extrauterina não viável).

O sinal do anel tubário é o segundo sinal mais comum de uma gravidez tubária; trata-se de um anel hiperecogênico ao redor de um saco gestacional extrauterino. Um achado relacionado é o sinal do “anel de fogo”, que é reconhecido pela hipervascularização periférica do anel hiperecótico (o termo anel de fogo descreve o fluxo de alta velocidade e baixa impedância em torno de uma gravidez anexial ectópica). A hipervascularização periférica é um achado inespecífico do sinal do anel de fogo e

também pode ser observada ao redor de um folículo normal em maturação ou de um cisto de corpo lúteo, logo, o sinal do anel de fogo não deve ser usado para descrever o corpo lúteo. Determinar a localização desse tipo de fluxo, seja dentro ou fora do ovário, é mais importante para distinguir entre uma gravidez ectópica e um corpo lúteo. No entanto, o sinal do anel de fogo é mais útil quando nenhuma gravidez ectópica definida é vista em imagens em escala de cinza. Imagens de Doppler colorido dos anexos podem demonstrar o fluxo em anel de fogo em uma lesão anexial indefinida e, assim, melhorar a confiança no diagnóstico de gravidez ectópica. Deve-se atentar ao fato de que um cisto ovariano hemorrágico pode mimetizar o sinal do anel de fogo.

Os achados intrauterinos de uma gravidez ectópica incluem um "endométrio normal", um saco pseudo gestacional, um endométrio trilaminar e um cisto decidual de parede fina. 10% das pacientes com gravidez ectópica apresentam um saco pseudo gestacional, sem saco vitelino e polo fetal. A ausência do sinal do duplo saco decidual ajuda a distinguir um pseudo-saco gestacional de um verdadeiro saco gestacional viável (Fig. 3 e 4). Além disso, um saco pseudo gestacional está localizado centralmente dentro do canal endometrial, enquanto um saco gestacional normal está localizado excentricamente dentro do canal. Um saco gestacional viável também exibe fluxo arterial de baixa resistência em imagens de fluxo com Doppler colorido.

Um endométrio trilaminar é formado durante a fase proliferativa tardia do ciclo menstrual normal. Consiste em uma camada basal ecogênica e uma camada funcional interna hipoecogênica seguida por uma fina camada ecogênica que representa a interface com o lúmen endometrial. Quando há suspeita de gravidez anormal com base em resultados laboratoriais, a ausência de um saco gestacional verdadeiro na presença de endométrio trilaminar em imagens de US é altamente sugestiva de gravidez ectópica. Os cistos deciduais de paredes finas são encontrados na junção do endométrio e do miométrio e podem ser vistos em gestações normais e anormais. A fina parede do cisto decidual o diferencia de um verdadeiro saco gestacional.

Outro achado ultrassonográfico que é útil no diagnóstico de gravidez ectópica inclui o corpo lúteo (com ou sem a presença de sangue na pelve). A presença do corpo lúteo costuma ser ipsilateral ao local de implantação em 70 a 85% dos casos.

Classicamente, o corpo lúteo tem um anel de fogo circunferencial observado na coloração Doppler (Fig.5). Como um guia, se o útero está vazio no momento inicial do scan pela TVUS, o ultrassonografista deve procurar o corpo lúteo, sabendo que se uma gravidez ectópica está presente, esta será no mesmo lado na maioria dos casos. Cabe ressaltar que a coloração Doppler não é necessária para diagnosticar corretamente a gravidez ectópica.

Os achados extrauterinos da gravidez ectópica incluem líquido livre pélvico, hematossalpinge e hemoperitônio. Embora a presença de líquido livre pélvico dentro do espaço retouterino seja inespecífica, é um achado que pode ajudar a confirmar uma suspeita de gravidez ectópica em vez de outros achados. A hemorragia pélvica é um achado mais específico, com valor preditivo positivo de 86% a 93% quando os níveis de  $\beta$ -hCG estão anormais. A presença de líquido ecogênico no espaço sub-hepático posterior direito (bolsa de Morrison) e no fundo de saco deve levantar a preocupação de uma gravidez ectópica rompida.

A gravidez intersticial, que ocorre quando o saco gestacional se implanta no segmento intramiometrial da trompa de Falópio, representa outro tipo menos comum de gestação ectópica. Os achados ultrassonográficos de uma gravidez intersticial incluem um saco gestacional localizado excentricamente cercado por uma fina camada de miométrio que mede menos de 5 mm. Às vezes, uma gravidez normal que parece estar localizada excentricamente devido à distorção de miomas uterinos, contrações ou anomalias pode ser confundida com uma gravidez intersticial. Um achado mais específico é o sinal da linha intersticial, que representa uma linha ecogênica que se estende até as regiões superiores do corno uterino e margeia a margem do saco gestacional intramural. Esta linha ecogênica provavelmente representa a porção intersticial da trompa de Falópio.

Na gravidez cornual, quando ocorre a implantação de um blastocisto dentro do corno de um útero bicorno ou septado, o saco gestacional é circundado por uma fina borda (<5 mm) de miométrio. Além disso, o saco encontra-se em posição excêntrica e a mais de 1 cm da parede lateral da cavidade endometrial. Na gravidez ovariana, quando um óvulo é fertilizado e fica retido no ovário, a presença de saco gestacional, vilosidades coriônicas ou cisto atípico com anel hiperecogênico dentro do ovário, juntamente com as trompas de falópio normais, é sugestivo. A gravidez cervical, quando a implantação ocorre dentro do canal endocervical, o útero pode ter o formato de uma ampulheta ou um oito conforme o feto

se expande dentro do colo do útero, além de atividade cardíaca abaixo do orifício interno. Em uma gravidez intra-abdominal, a implantação ocorre dentro da cavidade intraperitoneal, excluindo as localizações tubárias, ovarianas e intraligamentares. Na gravidez heterotópica, a presença de gravidez intra e extrauterina é o que a define, e o diagnóstico é muito importante, a fim de que a paciente seja submetida a ablação guiada por US ou remoção laparoscópica do feto extrauterino para permitir que a gravidez intrauterina continue normalmente.

## Diagnósticos diferenciais

Como dito anteriormente, o ultrassom não só se faz essencial no diagnóstico e no manejo da gravidez ectópica, como também de outras doenças. Em alguns casos, o B-hCG confirma a gravidez; contudo, quando isso ocorre e o ultrassom transvaginal não confirma a gravidez intrauterina, nem mesmo a ectópica, é chamado de Gravidez de Local Desconhecido. Tal evento ocorre quando não há de fato uma gestação intra uterina - em casos de perda precoce da gestação, como ocorre em 25% dos casos, ou em casos da própria gravidez ectópica, que varia em torno de 1 a 2% dos casos -, ou quando há uma gestação intrauterina, mas não pode ser identificada por diversos motivos, como por não estar no tempo ótimo de acurácia do exame, em casos de gestações há pouco concebidas.

Assim, uma vez identificada uma gravidez de local desconhecido, faz-se necessário um protocolo de investigação no laboratório de ultrassonografia, uma vez que é imprescindível que seja identificada ou descartada a gravidez ectópica. Para isso, o primeiro passo seria conhecer bem os sinais de perda gestacional precoce ou de gravidez intra uterina precoce. Após descartadas essas possibilidades, deve-se prosseguir a investigação, por vezes fazendo uso tanto de ultrassonografia transvaginal como de ultrassonografia transabdominal. Assim, é importante que seja investigado com imagens claras do útero, do cérvix, dos ovários e das trompas em ambos os lados, das estruturas pélvicas adjacentes, bem como das paredes do assoalho pélvico e da parte inferior do abdômen. Quando bem investigada, a sensibilidade da gravidez ectópica varia de 73% a 93%, com uma variação que decorre principalmente do estágio da gravidez em questão, bem como da experiência do médico que realiza o exame.

Ao fazer o exame, com ou sem o diagnóstico de gravidez, é importante observar estruturas anexas. Ainda que seja rara a implantação da gravidez nos ovários, um importante diagnóstico diferencial é o cisto de ovário roto, que pode confundir o diagnóstico. Existem algumas manobras que ajudam a diferenciar ambas as doenças; contudo, ambas são quadros clínicos que merecem atenção ímpar, uma vez que podem desenvolver quadros graves quando mal manejadas.

## Considerações finais

Dada a mortalidade de mulheres com gravidez ectópica no primeiro trimestre, associada à crescente prevalência por conta de novas técnicas de reprodução assistida, essa anormalidade gestacional é de ampla importância no contexto da obstetria, sendo seu manejo uma das prioridades em saúde da gestante.

A revisão das evidências encontradas demonstrou que o emprego da ultrassonografia no diagnóstico da gravidez ectópica é, de fato, extremamente útil e difundido, sobretudo no que diz respeito à TVUS. Além de reduzir a mortalidade materna significativamente, trata-se de um método não invasivo de fácil acesso que possui sensibilidade semelhante à da laparoscopia. Nesse sentido, ao proporcionar um diagnóstico precoce sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos, a ultrassonografia transvaginal - muitas vezes complementada pela transabdominal - ganha posição de extrema importância para a mudança no prognóstico da gravidez ectópica, tornando as condutas mais conservadoras e eficazes.

O exame de imagem fornecido pela TVUS, padrão ouro neste diagnóstico, é imprescindível para a visualização de estruturas que confirmem gravidezes, sejam elas tópicas, ectópicas ou até mesmo heterotópicas. Sendo assim, expusemos nesta revisão alguns parâmetros para melhor identificação dessas estruturas e quais critérios são mais utilizados atualmente. Nesse contexto, vale lembrar que a TVUS só terá seu potencial diagnóstico máximo quando na mão de pessoas qualificadas, as quais, com o conhecimento atualizado, são capazes de suspeitar e identificar precocemente alguma anormalidade, diminuindo complicações à gestante e evitando falsos diagnósticos.

Contudo, vale ressaltar que constitui-se um desafio, ainda nos dias atuais, o diagnóstico de gravidez ectópica por meio



do emprego da TVUS. Isso decorre, dentre outros fatores, tanto pela complexidade da doença quanto pela necessidade de um diagnóstico precoce, o que pode gerar um viés confundidor a uma gravidez intrauterina esperada ou até deixar de ser diagnosticada. Sendo assim, a constante melhoria nas técnicas e estudos relacionados a este assunto são essenciais para trazer mais qualidade ao manejo, visto que a gestação ectópica pode se configurar como uma emergência obstétrica importante.

## Referências

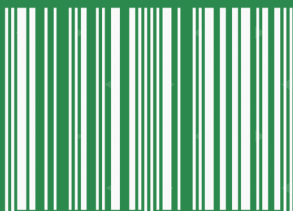
1. Ectopic Pregnancy | ACOG
2. Long Y, Zhu H, Hu Y, Shen L, Fu J, Huang W. Interventions for non-tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 7. Art. No.: CD011174. DOI: 10.1002/14651858.CD011174.pub2.
3. Doubilet PM. Ultrasound evaluation of the first trimester. *Radiol Clin North Am.* 2014 Nov;52(6):1191-9. doi: 10.1016/j.rcl.2014.07.004. Epub 2014 Aug 24. PMID: 25444100.
4. Pruthi, Sandhya. Ectopic pregnancy. Mayo clinic. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/ectopic-pregnancy/diagnosis-treatment/drc-20372093>>. Acesso em: 13 de março de 2022.
5. Condous GS. Ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2007 Mar;25(2):85-91. doi: 10.1055/s-2007-970047. PMID: 17377895.
6. Webster K, Eadon H, Fishburn S, Kumar G; Guideline Committee. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019 Nov 13;367:l6283. doi: 10.1136/bmj.l6283. PMID: 31722871.
7. Diagnostic Clues to Ectopic Pregnancy Edward P. Lin, Shweta Bhatt, and Vikram S. Dogra  
*RadioGraphics* 2008 28:6, 1661-1671 <https://doi.org/10.1148/rg.286085506>
8. Bignardi T, Alhamdan D, Condous G. Is ultrasound the new gold standard for the diagnosis of ectopic pregnancy? *Semin Ultrasound CT MR.* 2008 Apr;29(2):114-20. doi: 10.1053/j.sult.2008.01.001. PMID: 18450136.

9. Marion DW. Ectopic pregnancy: Clinical manifestations and diagnosis. Em: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acesso em: 13 de março de 2022).
10. Atri M, Leduc C, Gillett P, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G, Aldis AE, Thibodeau M. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics*. 1996 Jul;16(4):755-74; discussion 775. doi: 10.1148/radiographics.16.4.8835969. PMID: 8835969.
11. Beyond Ultrasound: CT and MRI of Ectopic Pregnancy  
Linda Y. Kao, Meir H. Scheinfeld, Victoria Chernyak, Alla M. Rozenblit, Sarah Oh, and R. Joshua Dym  
*American Journal of Roentgenology* 2014 202:4, 904-911
12. Bouab M, Touimi AB, Jalal M, Lamrissi A, Fichtali K, Bouhya S. Diagnosis and management of ectopic ovarian pregnancy: a rare case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022 Feb;91:106742. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106742. Epub 2021 Dec 29. PMID: 35026683; PMCID: PMC8760398.
13. Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod*. 2005 May;20(5):1404-9. doi: 10.1093/humrep/deh770. Epub 2005 Feb 3. PMID: 15695311.
14. Condous G. Ectopic pregnancy--risk factors and diagnosis. *Aust Fam Physician*. 2006 Nov;35(11):854-7. PMID: 17099802.
15. Bottomley C, Van Belle V, Mukri F, Kirk E, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. The optimal timing of an ultrasound scan to assess the location and viability of an early pregnancy. *Hum Reprod*. 2009 Aug;24(8):1811-7. doi: 10.1093/humrep/dep084. Epub 2009 Apr 10. PMID: 19363041.
16. Levine D. Ectopic pregnancy. *Radiology*. 2007 Nov;245(2):385-97. doi: 10.1148/radiol.2452061031. PMID: 17940301.
17. Gramith F, Sirr S, Hollerman J, Hawks L. Transvaginal versus transabdominal sonography in patients suspected of having ectopic pregnancy. *Minn Med*. 1991 Jan;74(1):27-31. PMID: 2002788.
18. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al. (2013) Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 369(15):1443–1451. doi:10.1056/NEJMr1302417

19. Mausner Geffen E, Slywotzky C, Bennett G. Pitfalls and tips in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 May;42(5):1524-1542. doi: 10.1007/s00261-016-1020-4. PMID: 28

ISBN: 978-65-00-43410-1

QR



9 786500 434101



Centro de Estudos do Serviço  
de Ginecologia e Obstetrícia