



# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher 2023/2

Adriani Oliveira Galão  
Edison Capp  
organizadores

## Alunos

Alessandra de Jesus Jara  
Amanda Calage Pinto  
Arthur Goulart Fontoura  
Artur Zanelatto Santos  
Bárbara Vieira Motta  
Bruna Camargo Nunes  
Bruno Natanael Vieira  
Caroline da Silva Caminha  
Cláudio Oliveira Santos  
Daniel dos S. Rozenquanz  
Davi Rodrigues Martins  
Dhionei Pereira de Barros  
Estefany Alves Silvestre  
Filipe de Matos Sanchez  
Gabriel Kadu Bach  
Guido Ribeiro Brun  
Henrique Fuentes Barbosa  
Isabella Passos dos Santos  
Jefferson R. O. N. Maciel  
João Gabriel Ognibeni Porto  
Jonathan Pavan  
José Nicolau Barboza Neto

Leandro Lisboa Faoro  
Letícia Abreu Freire  
Letícia de Paula e Souza  
Letícia Neri Martins Santana  
Luana Silva Cruz  
Luís Eduardo M. Maronez  
Marcos Barros Cardoso  
Maria Eduarda Mayer da Silva  
Maria Eduarda R. dos Santos  
Maurício Timm Peglow  
Milena de Oliveira Ribas  
Milena Lessa da Silva  
Maria Thawanna Z. Antunes  
Nathan A. Cabral Marques  
Otávio Leite Pendeza  
Otavio Schuster  
Pedro Rodrigues Vidor  
Pietro Scolmeister Perufo  
Renno M. Mendonça Vilela  
Sofia Simoni Rossi Fermo  
Tassiara Ramos Vidal  
Tiago Pacheco Almeida  
Victor Messias de Souza

Wellinton Ramos  
Yohan Casiraghi  
Zaira Iwana Teston

## Monitores

Felipe Jung Spielmann  
Jeovana Ceresa  
Jordy Guimarães Costa  
Laura Fink Wayerbacher  
Roberta Moschetta

## Professores

Andréa Pires Souto Damin  
Daniela Vettori  
Eduardo Pandolfi Passos  
Jaqueline Neves Lubianca  
João Sabino da Cunha Filho  
José Antônio de A. Magalhães  
José Geraldo Lopes Ramos  
Maria Lúcia R. Oppermann  
Solange Garcia Accetta

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

# Promoção e Proteção da Saúde da Mulher 2023/2

Porto Alegre 2024  
UFRGS

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

Promoção e proteção da saúde da mulher 2023/2 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Adriani Oliveira Galão e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2024.

154p.

ISBN: 978-65-00-96423-3

E-Book: 978-65-00-96422-6

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Galão, Adriani Oliveira, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

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

Endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

FAMED – UFRGS

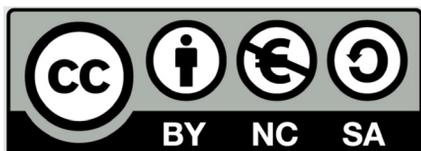
Rua Ramiro Barcelos, 2400/4º andar

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, Pragyana 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,  
exceto para fins comerciais, desde que lhe  
atribuam o devido crédito pela criação original.

Adriani Oliveira Galão  
Edison Capp  
Organizadores

**Autores**

Alessandra de Jesus Jara  
Amanda Calage Pinto  
Andréa Pires Souto Damin  
Arthur Goulart Fontoura  
Artur Zanelatto Santos  
Bárbara Vieira Motta  
Bruna Camargo Nunes  
Bruno Natanael Vieira  
Caroline da Silva Caminha  
Cláudio Oliveira Santos  
Daniel dos Santos Rozenquanz  
Daniela Vettori  
Davi Rodrigues Martins  
Dhoney Pereira de Barros  
Eduardo Pandolfi Passos  
Estefany Alves Silvestre  
Felipe Jung Spielmann  
Filipe de Matos Sanchez  
Gabriel Kadu Bach  
Guido Ribeiro Brun  
Henrique Fuentes Barbosa  
Isabella Passos dos Santos  
Jaqueline Neves Lubianca  
Jefferson R. O. do Nascimento Maciel  
Jeovana Ceresa  
João Gabriel Ognibeni Porto  
João Sabino da Cunha Filho  
Jonathan Pavan  
Jordy Guimarães Costa  
José Antônio de Azevedo Magalhães  
José Geraldo Lopes Ramos

José Nicolau Barboza Neto  
Laura Fink Wayerbacher  
Leandro Lisboa Faoro  
Letícia Abreu Freire  
Letícia de Paula e Souza  
Letícia Neri Martins Santana  
Luana Silva Cruz  
Luís Eduardo de Mello Maronez  
Marcos Barros Cardoso  
Maria Eduarda Mayer da Silva  
Maria Eduarda Ribas dos Santos  
Maria Lúcia da Rocha Oppermann  
Maria Thawanna Zortea Antunes  
Maurício Timm Peglow  
Milena de Oliveira Ribas  
Milena Lessa da Silva  
Nathan Araújo Cabral Marques  
Otávio Leite Pendeza  
Otavio Schuster  
Pedro Rodrigues Vidor  
Pietro Scolmeister Perufe  
Renno Magalhães Mendonça Vilela  
Roberta Moschetta  
Sofia Simoni Rossi Fermo  
Solange Garcia Accetta  
Tassiana Ramos Vidal  
Tiago Pacheco Almeida  
Víctor Messias de Souza  
Wellinton Ramos  
Yohan Casiraghi  
Zaira Iwana Teston

## **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: Prof. Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa

Chefe Substituto: Prof. Edison Capp

Regente MED 07707: Profa. Adriani Oliveira Galão

Regente MED 07708: Prof. Valentino Antônio Magno

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

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

Coordenador: Prof. Edison Capp

Coordenadora Substituta: Profa. Andréa Pires Souto Damin

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

Diretora Presidente: Profa. Nadine Clausell

Diretor Médico: Prof. Brasil Silva Neto

Diretora de Ensino: Profa. Luciana Paula Cadore Stefani

Diretora de Pesquisa: Profa. Patrícia Ashton Prolla

Diretora de Enfermagem: Profa. Ninon Girardon da Rosa

Diretor Administrativo: Jorge Luis Bajerski

## **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**

Andréa Pires Souto Damin  
Daniela Vettori  
Eduardo Pandolfi Passos  
Jaqueline Neves Lubianca  
João Sabino da Cunha Filho

José Antônio de A. Magalhães  
José Geraldo Lopes Ramos  
Maria Lúcia da Rocha Oppermann  
Solange Garcia Accetta

### **Monitores PPSM**

Felipe Jung Spielmann  
Jeovana Ceresa  
Jordy Guimarães Costa

Laura Fink Wayerbacher  
Roberta Moschetta

### **Alunos PPSM**

Alessandra de Jesus Jara  
Amanda Calage Pinto  
Arthur Goulart Fontoura  
Artur Zanelatto Santos  
Bárbara Vieira Motta  
Bruna Camargo Nunes  
Bruno Natanael Vieira  
Caroline da Silva Caminha  
Cláudio Oliveira Santos  
Daniel dos Santos Rozenquanz  
Davi Rodrigues Martins  
Dhioney Pereira de Barros  
Estefany Alves Silvestre  
Filipe de Matos Sanchez  
Gabriel Kadu Bach  
Guido Ribeiro Brun  
Henrique Fuentes Barbosa  
Isabella Passos dos Santos  
Jefferson R. O. N. Maciel  
João Gabriel Ognibeni Porto  
Jonathan Pavan  
José Nicolau Barboza Neto  
Leandro Lisboa Faoro  
Letícia Abreu Freire  
Letícia de Paula e Souza

Letícia Neri Martins Santana  
Luana Silva Cruz  
Luís Eduardo de Mello Maronez  
Marcos Barros Cardoso  
Maria Eduarda Mayer da Silva  
Maria Eduarda Ribas dos Santos  
Maurício Timm Peglow  
Milena de Oliveira Ribas  
Milena Lessa da Silva  
Maria Thawanna Zortea Antunes  
Nathan Araújo Cabral Marques  
Otávio Leite Pendeza  
Otavio Schuster  
Pedro Rodrigues Vidor  
Pietro Scolmeister Peruffo  
Renno M. Mendonça Vilela  
Sofia Simoni Rossi Fermo  
Tassiara Ramos Vidal  
Tiago Pacheco Almeida  
Víctor Messias de Souza  
Wellinton Ramos  
Yohan Casiraghi  
Zaira Iwana Teston



# Sumário

Apresentação.....	9
Teratógenos e estratégias de prevenção de malformações congênicas: uma revisão de literatura.....	15
Estilos de vida e fertilidade .....	33
Dismenorreia primária: uma revisão da literatura .....	51
Suplementação de vitamina D e desfechos adversos da gestação: uma revisão sistemática com meta-análise .....	67
O impacto da cesariana na fertilidade feminina .....	79
Síndromes polimalformativas dos cromossomas 13 e 18.....	93
Câncer de mama e fatores de risco modificáveis no Brasil: uma revisão de literatura .....	111
Adesão à prevenção da pré-eclâmpsia: o papel e o panorama da prescrição de suplementação de cálcio no Brasil .....	125
Anticoncepcionais e obesidade: uma revisão da literatura .....	141



## **Apresentação**

A disciplina MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher é oferecida durante o quinto semestre do curso de graduação na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Este curso serve como uma introdução ao campo da Ginecologia e Obstetrícia nesta instituição e tem sido um facilitador na introdução da pesquisa aos alunos da graduação.

Os estudantes são envolvidos na elaboração de monografias que abordam temas relacionados à Promoção e Proteção da Saúde da Mulher na área de Ginecologia e Obstetrícia. Posteriormente, estas monografias são apresentadas perante uma banca composta por professores qualificados do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Essas apresentações não apenas enriquecem o aprendizado dos alunos, mas também os preparam para futuras apresentações em congressos, aprimorando suas habilidades de comunicação.

As monografias estão compiladas neste livro, muitas vezes representando o primeiro passo na produção de projetos e artigos futuros, acrescentando valor aos currículos dos estudantes.

Ao longo do tempo, a disciplina tem passado por aprimoramentos na metodologia de ensino e, recentemente, houve a adição de uma parcela significativa de créditos relacionados à extensão universitária. No semestre da ATM 2027/1, os alunos, juntamente com seus professores e monitores orientadores, destacaram-se ao produzir valiosos materiais informativos sobre Ginecologia e Obstetrícia voltados para o público leigo. Estes materiais incluíram a criação de folhetos, aulas para serem ministradas em escolas, conteúdo divulgado na mídia, podcasts, entre outros. Materiais extremamente qualificados e que podem ser utilizados para a aquisição de conhecimentos pela comunidade.

Estes materiais de extensão certamente terão um grande impacto em nossos ambulatórios, unidades de internação e campanhas de saúde, devido à sua natureza prática, clara e didática na disseminação do conhecimento para o público leigo.

Mais uma vez, a disciplina demonstra ser uma valiosa oportunidade para a integração de conhecimentos e aprendizados na praticidade da difusão e geração do conhecimento.

Parabéns a todos os envolvidos!

Prof. Adriani Oliveira Galão  
Regente PPSM MED 07707



## **Apresentação DGO**

O modelo de monografias, implementado durante a pandemia de COVID-19, manteve seu destaque na disciplina MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher. Agora, com o retorno ao formato presencial, a produção de monografias demonstrou ser de extrema importância para o progresso desta disciplina. É notável a inclusão das atividades de Extensão como parte essencial das tarefas.

Sob a orientação da Professora Adriani Oliveira Galão, tanto os alunos quanto os monitores tiveram a oportunidade de selecionar seus tópicos de pesquisa, praticar estratégias acadêmicas e aprimorar suas habilidades de aprendizado. O processo envolveu a busca pela melhor evidência científica na tomada de decisões, seleção de textos, leitura crítica, reflexão, refinamento das habilidades de redação e a prática de comunicar informações de maneira acessível ao público leigo.

Os temas explorados pelos alunos, em colaboração com seus orientadores docentes, foram cuidadosamente escolhidos para promover e proteger a saúde da mulher, permitindo que os estudantes aplicassem as estratégias aprendidas ao longo do curso. Além disso, a disciplina facilitou a integração de conhecimentos e competências adquiridos em disciplinas anteriores, como anatomia, fisiologia, semiótica, patologia geral, introdução à teoria clínica e epidemiologia, conectando diversos aspectos do cuidado integral da saúde da mulher em todas as fases da vida.

Com o apoio ativo dos monitores e docentes, a disciplina resultou em uma notável compilação de textos, vídeos, podcasts, folhetos e palestras relacionados à promoção e proteção da saúde da mulher, evidenciando o comprometimento e o engajamento dos estudantes com o conteúdo.

Parabéns a todos os autores pelo sucesso desta atividade!

Prof. Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa

Prof. Edison Capp

FAMED/UFRGS



## **Apresentação Direção FAMED**

Durante o semestre 2023/2, a disciplina MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher, conduzida pelo Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e coordenada pela Professora Adriani Oliveira Galão, manteve o modelo de monografias implementado durante a pandemia de coronavírus, com a orientação de monitores e professores. Com o retorno dos encontros presenciais, professores e alunos conseguiram prosseguir com o processo de ensino-aprendizagem.

Atividades de extensão foram integradas à disciplina, permitindo que os estudantes divulgassem informações sobre a promoção e proteção da saúde da mulher para o público em geral. A elaboração das monografias possibilitou a integração de conhecimentos adquiridos em disciplinas anteriores, a consulta a bases de dados, a análise crítica da literatura e a redação de textos técnicos e científicos. Os temas foram escolhidos pelos alunos em colaboração com os monitores e professores orientadores. Com uma abordagem metodológica ativa centrada no aluno, a disciplina seguiu as Diretrizes Curriculares do Curso de Medicina, permitindo o exercício de atividades e o desenvolvimento de habilidades essenciais para uma formação médica sólida. Foram produzidos textos, vídeos, podcasts, folhetos e palestras, evidenciando uma ampla leitura, discussão e integração de conhecimentos, resultando em uma coleção exemplar de materiais relacionados à Promoção e Proteção da Saúde da Mulher.

Iniciativas criativas, práticas e produtivas como esta são apoiadas com entusiasmo pela Direção da FAMED/UFRGS.

Parabéns aos alunos, monitores e professores!

Profa. Lúcia Maria Kliemann  
Profa. Andréia Biolo Direção  
FAMED/UFRGS



## **Teratógenos e estratégias de prevenção de malformações congênitas: uma revisão de literatura**

*Amanda Calage Pinto  
Artur Zanelatto Santos  
Bruno Natanael Vieira  
Isabella Passos dos Santos  
Maria Eduarda Ribas dos Santos  
Sofia Simoni Rossi Fermo  
Felipe Jung Spielmann  
Daniela Vettori*

Teratógenos são definidos como agentes ambientais – tais como fármacos, vírus, déficits nutricionais e elementos físicos ou químicos – que, em contato com o embrião ou feto, podem levar a anomalias congênitas, ocasionando alterações morfológicas ou funcionais permanentes [30]. Estima-se que, mundialmente, de 3 a 6% dos nascidos vivos apresentem alguma anomalia congênita [46], algo que, no Brasil, representa a segunda principal causa de mortalidade em crianças com menos de cinco anos de idade [31]. A ocorrência de uma anomalia congênita depende, por sua vez, de vários fatores de risco, incluindo o teratógeno envolvido, o período de exposição e suas interações com o genoma da mãe e do feto, além de outras variáveis, como, por exemplo, fatores nutricionais.

Sendo assim, este trabalho objetiva revisar as principais informações sobre o potencial de teratogenicidade de fármacos utilizados na gestação. A revisão da literatura é apresentada segundo a classificação proposta pelo Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), que divide os fármacos em: (i) com risco definido e sem benefício que justifique o uso na gestação; (ii) com risco, mas com justificativa de uso na gestação; e (iii) sem risco ou de risco baixo na gestação.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura realizada por meio do levantamento de artigos científicos na base eletrônica de dados da *United States National Library of Medicine/Medical Literature Analysis and Retrieval System* (PubMed/MEDLINE) no mês de dezembro de 2023. Foram utilizados os seguintes termos, combinados juntamente com o operador booleano "OR": "teratogens [mh] OR teratogen\* [tiab] OR embryotoxin\* [tiab] OR fetotoxin\* [tiab]". A busca selecionou publicações com livre acesso à íntegra, centradas na temática, redigidas em língua inglesa e publicadas na última década – isto é, entre 2013 e 2023 –, o que resultou em 1.277 artigos; destes, 42 foram utilizados nesta revisão. Em tempo: para tratar da possível teratogenicidade da indometacina, foram incluídos, ainda, dois artigos de anos anteriores a 2013 [32, 34].

## FÁRMACOS COM RISCO E SEM JUSTIFICATIVA DE USO NA GESTAÇÃO

### RETINOIDES SISTÊMICOS (ISOTRETINOÍNA)

Os retinoides mais empregados em dermatologia são: tretinoína – padrão ouro para fotoenvelhecimento e também usado como agente comedolítico –, retinol, adapaleno, retinaldeído (todos de uso tópico), acitretina e isotretinoína (ambas de uso oral). Essa classe de fármacos age por meio da interação com os receptores nucleares de ácido retinoico (RARs), que são fatores de transcrição dependentes de ligantes. Em última instância, os retinoides ligados aos RARs atuam diminuindo ou aumentando a expressão genética, interferindo nos processos celulares. Os medicamentos antiacne – grupo em que se inclui a isotretinoína – estimulam a expressão do gene p53, o principal condutor entre as vias de sinalização ativadas e reduzidas, como a apoptose e a lipogênese [5].

A teratogenicidade representa o evento adverso mais grave da isotretinoína. Apesar da possibilidade de evolução normal em 65-85% das gestações, o risco de aborto espontâneo é de 10,9-20%, e a chance de ocorrerem defeitos congênitos é de aproximadamente 18-28% [23]. As principais anormalidades

estruturais associadas à exposição à isotretinoína na gestação incluem anormalidades craniofaciais (fenda palatina e micrognatia), do sistema nervoso central (microcefalia e hidrocefalia), cardiovasculares (malformações conotruncais) e tímica [20]. A hipótese para explicá-las é o aumento da apoptose das células da crista neural, as quais originam estruturas diversas, como ossos intramembranosos, cartilagens, nervos periféricos, células de Schwann e músculos [30]. O mecanismo proposto para explicar a morte celular programada das células da crista neural envolve a superexpressão do gene p53, isto é, um fator de transcrição pró-apoptótico. Além disso, quando há exposição documentada à isotretinoína durante o período crítico de desenvolvimento, um exame de ultrassom com morfologia normal no segundo trimestre pode mascarar sequelas de neurodesenvolvimento, já documentadas mesmo na ausência de defeitos estruturais [20].

Diversos programas, incluindo o Programa de Prevenção da Gravidez (PPP) na Europa e o iPledge nos Estados Unidos, têm sido implementados para evitar gravidezes durante o uso da isotretinoína. O programa iPledge, por exemplo, exige que mulheres com potencial para engravidar se abstenham ou se comprometam a usar duas formas de contracepção durante a terapia e por no mínimo 30 dias após a conclusão do curso de isotretinoína. Ademais, as pacientes devem comprovar dois testes de gravidez negativos, com um mês de intervalo, antes de iniciar o uso da isotretinoína; posteriormente, este controle deve ser feito de maneira mensal [26].

A meia-vida de eliminação da isotretinoína é de 29 horas. Sendo assim, em tese, a isotretinoína exógena deveria ser indetectável uma semana após a última dose; entretanto, o principal metabólito do fármaco possui uma meia-vida de eliminação de 50 horas e somente seria eliminado em 10 dias. Recomenda-se, por isso, que a contracepção seja mantida por um mês após a interrupção da terapia com isotretinoína [20]. Apesar dessas medidas de prevenção, a exposição inadvertida à isotretinoína durante a gravidez continua sendo um problema constante [20].

Por fim, a literatura constata que retinoides tópicos não apresentam evidência de teratogenicidade, haja vista que são pouco absorvidos pela pele íntegra. Todavia, o seu uso não deve ser encorajado durante a gravidez [41].

## FÁRMACOS COM RISCO, MAS COM USO JUSTIFICADO NA GESTAÇÃO

### ANTICONVULSIVANTES

A epilepsia é um distúrbio que afeta até 1% da população, sendo possível estimar que 0,5-0,6% de todas as gestações sejam expostas a um fármaco antiepiléptico (FAE) [45]. Há inúmeras evidências associando a exposição a FAEs in utero à restrição do crescimento intrauterino, bem como a um aumento do risco de anomalias congênitas, tais como defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) e malformações cardíacas, craniofaciais, esqueléticas e de membros [42, 45], além de comprometimento neurocognitivo, efeitos comportamentais e transtorno do espectro autista (TEA) [33].

O risco de efeitos adversos fetais difere em relação ao fármaco empregado e, para alguns destes, à posologia. Embora o risco de malformações congênitas maiores esteja principalmente associado ao primeiro trimestre de gravidez, as influências no desenvolvimento cognitivo e comportamental podem se estender ao longo de toda a gestação. Nesse sentido, acreditava-se que as malformações congênitas ocorreriam mais frequentemente na vigência de politerapia do que em caso de monoterapia; no entanto, dados recentes sugerem que o tipo de antiepiléptico incluído no regime apresenta maior relevância que a politerapia em si [42].

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a teratogenicidade de FAEs, incluindo a depleção de ácido fólico, o estresse oxidativo e a indução de alterações na expressão gênica devido à inibição de histona deacetilases (HDACs) [35]. Os FAEs podem, segundo a literatura, antagonizar enzimas envolvidas no metabolismo do folato, comprometer sua absorção ou aumentar sua degradação. Por isso, como processos dependentes de folato são essenciais ao desenvolvimento fetal, medicamentos que alterem seu metabolismo podem exercer efeitos teratogênicos. O estresse oxidativo, por sua vez, pode levar à oxidação irreversível de ácido desoxirribonucleico (DNA), proteínas e lipídios, resultando na inativação de várias enzimas e culminando em morte celular. Por fim, a inibição de HDACs pode resultar na interrupção da proliferação e da diferenciação celular, bem como em apoptose [43].

Dentre os FAEs, o valproato (VPA) foi associado às maiores taxas de anomalias específicas. A prevalência de malformações maiores após exposição ao VPA in utero é de 10,9%. Crianças expostas ao VPA apresentam um risco aumentado de nascer com uma malformação quando comparadas às crianças de mulheres sem epilepsia e às crianças de mulheres com epilepsia não tratada, com a diferença de risco sendo de 8% e 6%, respectivamente. Há uma associação dose-resposta consistente [45], de modo que doses superiores a 1000mg diários de VPA relacionam-se a maiores riscos de malformações congênitas e a desfechos neurodesenvolvimentais adversos [20]. Nesse contexto, outra relevante preocupação relacionada ao uso de VPA é a sua associação com prejuízos no desenvolvimento cognitivo – evidenciados por uma redução do quociente de inteligência (QI) em uma magnitude suficiente para afetar desfechos educacionais e ocupacionais [42] – e neurocomportamental, havendo um aumento estimado em 4,4% do risco de TEA na prole exposta [33].

Por sua vez, sabe-se que a prevalência de malformações congênitas maiores em crianças expostas ao topiramato (TPM) aproxima-se de 4,3%. O risco de malformações é, então, maior do que em crianças nascidas de mulheres sem epilepsia, mas não supera os índices relativos às crianças nascidas de mulheres com epilepsia não tratada [43]. Ademais, dentre os FAEs, o TPM é o que se associa ao maior risco de restrição de crescimento intrauterino, de modo que fetos expostos a ele estão sob risco aumentado de serem pequenos para a idade gestacional. No entanto, este fármaco não está associado a desenvolvimento cognitivo adverso [42].

A carbamazepina (CBZ) – medicação de escolha para o tratamento de epilepsia na gestação até poucos anos atrás – associa-se a um risco de malformações maiores de cerca de 5%. Acredita-se que a incidência destas anomalias esteja proporcionalmente relacionada à dose [45]. Há evidências de que a CBZ esteja associada à restrição do crescimento intrauterino. Entretanto, este parece ser um fármaco bem tolerado em relação ao desenvolvimento do QI até a idade escolar [42].

Atualmente, os FAEs prioritariamente empregados durante a gestação são a lamotrigina (LTG) e o levetiracetam (LEV), os quais se relacionam às menores taxas de malformações. Estas são estimadas em 2,3% para a LTG e em 1,8% para o LEV, sendo, portanto, similares àquelas apresentadas por crianças não expostas a FAEs [42, 45]. Além disso, LTG e LEV não se associam a desenvolvimento neurocognitivo adverso [42].

As informações atualmente disponíveis permitem uma seleção racional de FAEs em mulheres em idade fértil, bem como o aconselhamento baseado em evidências sobre a otimização do tratamento antes da concepção [42]. A decisão de continuar o tratamento com FAEs durante a gravidez requer uma avaliação de risco-benefício [45]. Uma maneira recentemente estabelecida de prevenção é o emprego de doses subteratogênicas de medicamentos [35]. Em mulheres com epilepsia para as quais o ácido valproico é o anticonvulsivante mais eficaz, o medicamento deve, idealmente, ser empregado em monoterapia na menor dose possível durante a gestação [20].

## PSICOFÁRMACOS

Estima-se que cerca de 10% das gestantes e 13% das puérperas enfrentam alguma questão de saúde mental, ao passo que pelo menos 10% delas utilizam psicofármacos durante a gravidez [12]. A farmacoterapia dos transtornos psiquiátricos (Tabela 1) expõe uma ampla gama de classes medicamentosas, o que reforça a necessidade de avaliar a produção científica sobre o tema.

Tabela 1. Farmacoterapia usualmente empregada em transtornos psiquiátricos frequentes

Transtornos psiquiátricos	Farmacoterapia empregada
Depressão	Antidepressivos: sertralina, bupropiona ISRS: citalopram, escitalopram, fluoxetina
TOC e ansiedade	ISRS
Transtorno bipolar	Estabilizadores humor: lítio Anticonvulsivantes: valproato, carbamazepina e lamotrigina Antipsicóticos atípicos: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina
Distúrbios do sono	Sedativos-hipnóticos: benzodiazepínicos, agonistas de receptores não-benzodiazepínicos Antidepressivos Antipsicóticos

TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; ISRS: inibidores seletivos de recaptação de serotonina  
Adaptado de Creeley & Denton, 2019

Segundo a literatura [40], os profissionais de saúde tendem a superestimar a teratogenicidade dos psicofármacos, destacando-se os benzodiazepínicos (BZDs), cuja utilização é tida como razoavelmente segura durante a gravidez e a lactação. De toda forma, há uma escassez de pesquisas em humanos [43]: enquanto alguns estudos não trazem associações de causa e efeito, outros alegam que a exposição no primeiro trimestre aos BZDs se associa a fendas orofaciais, defeitos cardiovasculares

e atresia do trato gastrointestinal. O risco intrínseco à classe farmacológica residiria na possível potencialização dos efeitos do GABA, um neurotransmissor que participa tanto da morfogênese embrionária quanto do desenvolvimento de tecidos não neurais, a exemplo do palato.

Uma vasta gama de fármacos se une aos BZDs na controvérsia acerca de seus potenciais teratogênicos, como se observa com os antipsicóticos, frequentemente prescritos para transtorno bipolar, esquizofrenia, depressão, ansiedade, insônia, autismo e, inclusive, náuseas no início da gravidez. Os riscos mais bem descritos incluem tanto a saúde materna – com relatos de ganho de peso, diabetes e sintomas extrapiramidais – quanto o desenvolvimento fetal e neonatal – incluindo malformações, instabilidade autonômica, distúrbios respiratórios e atrasos em marcos adaptativos, motores, comportamentais-socioemocionais e cognitivos [14, 15] –, além de haver registro de aumento nas taxas de cesariana, motivo pelo qual seu uso crônico deve ser evitado, sempre que possível. Todavia, há estudos que advogam que as drogas mais frequentemente prescritas – como olanzapina, risperidona e quetiapina – não parecem causar danos ao feto, sem evidências consistentes de padrões específicos de disfunções em membros ou órgãos [25].

Outro debate é construído em torno do uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) durante a gravidez, uma vez que estudos prévios citam malformações estruturais importantes, incluindo defeitos cardiovasculares – principalmente observados no primeiro trimestre de gestação – e outras associações adversas [19]. Embora haja divergências na literatura [7], a análise de milhares de recém-nascidos não indica um aumento geral no risco teratogênico, o que se une à constatação de que não há evidências fortes para estabelecer uma ligação causal para a ocorrência de autismo ou TDAH em crianças expostas a antidepressivos durante a gravidez. Via de regra, então, os medicamentos para manejo agudo ou crônico da depressão – isto é, ISRSs, inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina, antidepressivos tricíclicos, bupropiona, BZDs e, embora com menos dados disponíveis, inibidores da monoamina oxidase – têm bom perfil de segurança, desde que indicados e utilizados de forma apropriada [29].

O lítio, por outro lado, reúne literatura concordante entre si. Além de um rígido controle da saúde materna – com

monitoramento regular de seus níveis séricos, testes de função renal, provas tireoidianas e redução de dose pós-parto –, esse estabilizador de humor exige acompanhamento pré-natal criterioso em caso de exposição durante o primeiro trimestre da gestação, com aferição da translucência nucal e exame morfológico fetal de boa qualidade em 18 a 20 semanas [20]. Essas cautelas se relacionam com o risco de malformações congênitas [21] – principalmente defeitos cardíacos, como a anomalia de Ebstein –, que, todavia, é relativamente baixo. Por isso, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* e o *National Institute for Health and Care Excellence* recomendam que pacientes com doenças graves e alto risco de recidiva continuem utilizando lítio ao longo da gravidez [20].

Em suma, a gestão da saúde mental materna durante a gravidez e a lactação é um desafio complexo. Embora alguns fármacos já tenham sido associados a chances aumentadas de defeitos congênitos, os transtornos psiquiátricos devem ser valorizados, pois podem resultar em riscos significativos para a mãe e para o bebê [17]. Assim, além de ampliar as pesquisas sobre o tema, a conciliação criteriosa de condutas farmacológicas com outros métodos validados – como a psicoterapia – é importante para o manejo terapêutico das doenças psíquicas.

## IMUNOBIOLÓGICOS

Os imunobiológicos são medicamentos que objetivam modular a resposta imunomediada a partir de sua ação sobre alvos moleculares endógenos específicos – como citocinas pró-inflamatórias e receptores de membrana –, sendo utilizados principalmente no tratamento de doenças inflamatórias (como a doença inflamatória intestinal, a artrite reumatóide, o lúpus e a psoríase) [39]. Uma vez que as condições autoimunes ocorrem com maior frequência em mulheres na idade reprodutiva, é necessário analisar a continuação destes medicamentos em caso de gravidez, avaliando se existem riscos para o feto.

A decisão acerca da utilização de um imunobiológico durante a gestação envolve, em especial, três fatores: (i) contexto clínico; (ii) riscos associados, tanto para a gestante quanto para o feto; e (iii) idade gestacional. Mesmo os fármacos considerados apropriados costumam ter sua recomendação de uso interrompida a partir da 32<sup>a</sup> semana de gestação, principalmente pela falta de

estudos em relação aos efeitos fetais a longo prazo. Em todo caso, medicamentos de baixo risco podem ser utilizados durante toda gravidez ou ter seu uso iniciado durante esse período, desde que os benefícios da terapia superem seus riscos [1].

Os inibidores do TNF (anti-TNF), principais imunobiológicos em uso atualmente, são representados por infliximabe – uma molécula IgG1 –, adalimumabe – uma molécula IgG1 –, etanercepte – uma molécula de fusão IgG1 – e certolizumabe – uma molécula peguilada sem domínio Fc. Uma vez que as moléculas de IgG são transportadas ativamente através da placenta pelo receptor Fc, é possível observar que essa transferência é maior quando se trata do infliximabe, que deve ser interrompido na 18ª semana de gestação, e do adalimumabe, que deve ser descontinuado até a 32ª semana de gestação [36]. Com isso, tais fármacos são considerados seguros entre o primeiro e segundo trimestres gestacionais, principalmente devido ao fato de estudos não encontrarem evidência de embriotoxicidade, teratogenicidade e aborto espontâneo [22]. Etanercepte e certolizumabe são considerados mais seguros para gestantes, especialmente o certolizumabe, o fármaco de primeira escolha, que, por não possuir domínio Fc, não ultrapassa a barreira placentária. Logo, ambas as drogas podem ser utilizadas durante toda a gravidez, mas há associação, na literatura, de um caso de síndrome de Vater relacionada ao uso de etanercepte [22].

O tocilizumabe – um anticorpo monoclonal inibidor dos receptores de IL-6 – é utilizado principalmente para o controle da artrite reumatoide, sendo um dos únicos imunobiológicos contraindicados durante o período gestacional, já que estudos observaram um aumento no número de abortos – mas não de malformações – em pacientes em uso concomitante com metotrexato [22]. Somado a isso, a falta de dados acerca de sua utilização em monoterapia faz com que seu uso seja contraindicado para gestantes. Nesse sentido, constatações similares se aplicam ao abatacepte: estudos com animais demonstraram que o fármaco atravessa a barreira placentária e alcança concentrações próximas à do soro materno [22], mas, devido à carência de estudos em humanos, seu uso não é recomendado durante a gestação.

Existem, ainda, diversos outros imunobiológicos disponíveis no mercado e amplamente utilizados pela população, como rituximabe, anakinra, ustequinumabe, vedolizumabe, secuquinumabe, ixequizumabe, tildraquizumabe, eculizumabe e

belimumabe [22]. Tais fármacos eram agrupados na categoria C da Food and Drug Administration, representando risco indeterminado e/ou falta de estudos. Como a doença ativa costuma representar, então, a maior ameaça para o feto, os baixos riscos teóricos conhecidos dos medicamentos acabam sendo compensados pela necessidade de tratamento [1].

Em resumo, ainda são poucos os estudos que abordam a teratogenicidade dos imunobiológicos. Por isso, com exceção dos anti-TNF, os demais fármacos – por disporem de dados limitados – devem ser utilizados com precaução e analisados de maneira individualizada, levando em conta a relação risco-benefício [22].

## FÁRMACOS SEM RISCO OU DE RISCO BAIXO NA GESTAÇÃO

Mesmo a prescrição de medicamentos considerados seguros para uso durante a gestação deve ser conduzida com precaução. Sendo assim, as características dos fármacos e as particularidades de cada etapa gestacional devem ser analisadas durante a elaboração dos respectivos planos terapêuticos.

### *Antibióticos*

A utilização de agentes antibióticos durante o período gestacional demanda uma avaliação criteriosa, com ponderação sobre os riscos e os benefícios da terapia – tanto para a gestante quanto para o feto – a curto e a longo prazos. Estima-se, nesse contexto, que aproximadamente 25% das gestantes recebam prescrição de antibióticos ao longo do período gestacional, visto que há associação entre determinadas infecções – respiratórias, urinárias e sexualmente transmissíveis – e o aumento dos riscos de prematuridade e abortamento.

Em linhas gerais, mesmo que macrolídeos – como a azitromicina –, betalactâmicos, clindamicina e fosfomicina sejam considerados confiáveis para uso durante a gestação, diversas classes de antibióticos carecem de dados acerca da segurança nesse período [14]. Sabe-se, ainda, que tetraciclina, fluoroquinolonas, certos aminoglicosídeos – como a estreptomicina – e alguns macrolídeos – como a claritromicina – têm eventos teratogênicos descritos. A combinação sulfametoxazol-trimetoprima, por sua vez, deve ser evitada no primeiro trimestre e ao fim da gestação [9].

## **Tratamento da dor**

A gestão insuficiente da dor na gestação pode acarretar, além de consequências psicossociais, problemas sistêmicos, a exemplo da hipertensão arterial. Discute-se, nesse sentido, que, dentro das doses terapêuticas estabelecidas, a utilização de acetaminofeno (paracetamol) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é considerada apropriada para alívio de dores leves a moderadas [7]; contudo, o emprego de AINEs deve ser interrompido durante o terceiro trimestre da gestação, haja vista os riscos teratogênicos já estabelecidos, como lesão renal, enterocolite necrosante e hemorragia intracraniana [8]. Ademais, existe evidência na literatura de que o uso de indometacina se associa à constrição do canal arterial, culminando com insuficiência cardíaca grave e aumento de morbidade [32, 34].

Um estudo, que contou com os dados da *Norwegian Mother and Child Cohort Study*, demonstrou que crianças expostas ao paracetamol durante a gestação tiveram mais diagnósticos de TDAH, com reforço da associação nos casos em que a medicação foi utilizada em mais de um trimestre [10]. Em contrapartida, o uso do fármaco em quadros febris demonstrou ser protetivo em relação ao seu não uso para o QI dos fetos expostos [28].

## **Antieméticos**

Para o controle de náuseas e vômitos – condições que acometem até 85% das gestantes –, tem se observado um aumento no uso de ondansetrona, o que veio junto de relatos de possível teratogenicidade [23]. Um estudo, por exemplo, demonstrou associação do fármaco com a ocorrência de fenda palatina no feto [3]. Já em outro trabalho, foi observado um aumento estatisticamente significativo de malformações cardíacas, sem associação com a formação de fenda palatina [13]. Todavia, demais pesquisas não demonstraram associação estatisticamente significativa entre a utilização do fármaco e desfechos teratogênicos [16, 18, 37], não existindo motivos que justifiquem contraindicar o uso de ondansetrona durante a gravidez.

## **Hormônios tireoidianos**

A gravidez pode provocar alterações significativas na tireoide e em sua atividade. Sendo assim, a literatura reafirma que manter uma função tireoidiana adequada durante a gestação é

importante, pois modificações nos níveis hormonais da gestante podem aumentar os riscos de diversas complicações, como, por exemplo, aborto espontâneo, parto prematuro, retardo do crescimento intrauterino, óbito fetal e hipertensão materna [6].

Por fim, observa-se certa disparidade [27] nos estudos em relação ao potencial teratogênico dos tratamentos com propiltiouracil (PTU) e metimazol (MTZ), a qual pode ser atribuída à limitada quantidade de crianças analisadas, aos desfechos considerados e ao breve período de acompanhamento pós-nascimento nos estudos que não identificaram riscos teratogênicos [11, 24]. Apesar disso, o PTU é considerado mais seguro para a utilização em gestantes do que o MTZ [47].

## FÁRMACOS UTILIZADOS NA PREVENÇÃO DE ANOMALIAS CONGÊNITAS

A prevenção de anomalias congênitas pode ser primária – que consiste em evitar a exposição aos teratógenos – ou secundária – com foco em mitigar os efeitos adversos decorrentes da exposição inevitável a teratógenos. Destaca-se, por sua vez, que a prevenção primária nem sempre é possível – já que quase metade das gestações não são planejadas [23] –, ao passo que as abordagens secundárias são amplas e incluem, principalmente, a suplementação de ácido fólico, iodo e agentes antioxidantes. Em tempo: no Brasil, as farinhas são enriquecidas com ácido fólico e o sal conta com a adição de iodo, mas é necessário um maior incremento durante a gravidez [45].

A insuficiência de ácido fólico pode resultar em danos generalizados, abrangendo modificações na expressão genética, na síntese de proteínas e no aumento do estresse oxidativo, justificando, assim, os efeitos adversos que podem levar ao aumento da incidência de DFTN e uma variedade extensa de outras anomalias congênitas, bem como impactos no desenvolvimento neurológico [23]. Além disso, o uso de complexos vitamínicos contendo ácido fólico demonstrou uma redução significativa no risco relativo de defeitos cardiovasculares, alcançando a ordem de 80,5% [23].

Caso o emprego de substâncias teratogênicas seja estritamente necessário – como no caso de medicações das quais a mãe não conseguiria se abster –, uma alternativa preventiva – mas

não protetiva – seria utilizá-las em quantidades conhecidas por serem não teratogênicas. Na manutenção do VPA pela gestante, por exemplo, seria importante realizar um ajuste de dose. Assim, em diálogo com as estratégias de prevenção secundária, observa-se que, enquanto pesquisas em roedores apresentam resultados positivos quanto à prevenção de DFTN e outras anomalias por meio da administração de ácido fólico, a utilização de doses relativamente elevadas de ácido fólico – isto é, de 4 a 5mg por dia – em mulheres grávidas mostrou-se pouco eficaz na prevenção dos desfechos induzidos pelo VPA [23].

Considerando, por fim, a epidemiologia do quadro, destaca-se que diversas causas – como deficiências nutricionais, estresse oxidativo, apoptose, hipóxia e mudanças epigenéticas – são apontadas como responsáveis por alterações fetais em mães diabéticas [23]. Nesse caso, a otimização do controle glicêmico, evitando a elevação dos níveis de glicose no sangue, representa uma forma adequada de prevenção.

## CONCLUSÃO

Diante da pluralidade de fármacos disponíveis no mercado, a divisão didática desenvolvida pelo SIAT – em substâncias (i) com risco definido e sem benefício que justifique o uso na gestação, (ii) com risco, mas com justificativa de uso na gestação e (iii) sem risco ou de risco baixo na gestação – é bastante útil em nortear reflexões sobre a temática da teratogenia. Nesse sentido, esta revisão da literatura reafirma a necessidade crítica de serem adotadas abordagens cautelosas e fundamentadas em evidências na prescrição para pacientes gestantes ou em idade fértil, ponderando-se o risco-benefício de maneira individualizada a partir de conceitos norteadores – como gravidade, cronicidade e comorbidades –, pois, além de possíveis efeitos teratogênicos, é crucial ter em vista os riscos associados ao não tratamento de condições médicas tanto para a mulher quanto para o feto. Por fim, a produção científica vigente reitera, em muitos casos, a escassez de dados consistentes em humanos, o que fomenta a importância de investigações aprofundadas sobre o assunto por meio de pesquisas pré-clínicas e clínicas.

## Referências

1. ACOG Committee Opinion No. 776 Summary: Immune Modulating Therapies in Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2019 Apr;133(4):846-849. doi: 10.1097/AOG.0000000000003177. PMID: 30913195.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório do grupo de trabalho da Anvisa para revisão da Resolução RDC n. 344/2002, que aprova o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ácido fólico e Ferro: Gerência de Pós Registro de Alimentos. Gerência-Geral de Alimentos, [s. l.], abril de 2016. Disponível em: <https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2954740/Relat%C3%B3rio.pdf/62d00cbc-d82c-4d01-8506-c1aa5781d019>.
3. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Díaz S, Rasmussen SA. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology.* 2011 Nov 19;94(1):22–30. doi: 10.1002/bdra.22865.
4. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of Birth Defects After Propylthiouracil Exposure in Early Pregnancy. *Thyroid.* 2014 Oct;24(10):1533–40. doi: 10.1089/thy.2014.0150.
5. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Aug;13(8):885-897. doi: 10.1080/17512433.2020.1796637. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32744074.
6. Benavides VC, Mallela MK, Booth CJ, Wendler CC, Rivkees SA. Propylthiouracil Is Teratogenic in Murine Embryos. Sun K, editor. *PLoS ONE.* 2012 Apr 18;7(4):e35213. doi: 10.1371/journal.pone.0035213.
7. Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, Demirkol A. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. *Pain Pract.* 2019 Nov;19(8):875-899. doi: 10.1111/papr.12814. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31242344.
8. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy and the Initiation of Lactation. *Anesthesia & Analgesia.* 2013 May;116(5):1063–75. doi: 10.1213/ane.0b013e31828a4b54.
9. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2015 Nov;35(11):1052–62. doi: 10.1002/phar.1649.
10. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *International Journal of Epidemiology.* 2013 Oct 24;42(6):1702–13. doi: 10.1093/ije/dyt183.
11. Chen C-H, Xirasagar S, Lin C-C, Wang L-H, Kou Y, Lin H-C. Risk of adverse perinatal outcomes with antithyroid treatment during pregnancy: a nationwide population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2011 May 31;118(11):1365–73. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03019.x.
12. Creeley CE, Denton LK. Use of Prescribed Psychotropics during Pregnan

cy: A Systematic Review of Pregnancy, Neonatal, and Childhood Outcomes. *Brain Sci.* 2019 Sep 14;9(9):235. doi: 10.3390/brainsci9090235. PMID: 31540060; PMCID: PMC6770670.

13. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reproductive Toxicology [Internet]*. 2014 Dec;50:134–7. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.017.

14. Dathe K, Schaefer C. The Use of Medication in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Nov 15;116(46):783-790. doi: 10.3238/arztebl.2019.0783. PMID: 31920194; PMCID: PMC6935972.

15. Edinoff AN, Sathivadivel N, McNeil SE, Ly AI, Kweon J, Kelkar N, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Antipsychotic Use in Pregnancy: Patient Mental Health Challenges, Teratogenicity, Pregnancy Complications, and Postnatal Risks. *Neurol Int.* 2022 Jan 3;14(1):62-74. doi: 10.3390/neurolint14010005. PMID: 35076595; PMCID: PMC8788503.

16. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2004 Sep;111(9):940–3. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00236.x.

17. Eléfant E, Hanin C, Cohen D. Pregnant women, prescription, and fetal risk. *Handb Clin Neurol.* 2020;173:377-389. doi: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00027-7. PMID: 32958185.

18. Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. *Reproductive Toxicology.* 2016 Jul;62:87–91. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.04.027.

19. Gentile S. Early pregnancy exposure to selective serotonin reuptake inhibitors, risks of major structural malformations, and hypothesized teratogenic mechanisms. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(10):1585- 97. doi: 10.1517/17425255.2015.1063614. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26135630.

20. Gheysen W, Kennedy D. An update on maternal medication-related embryopathies. *Prenat Diagn.* 2020 Aug;40(9):1168-1177. doi: 10.1002/pd.5764. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32524623.

21. Hashimoto Y, Kotake K, Watanabe N, Fujiwara T, Sakamoto S. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 15;9(9):CD013575. doi: 10.1002/14651858.CD013575.pub2. PMID: 34523118; PMCID: PMC8440301.

22. Ibarra Barrueta O, García Martín E, López Sánchez P, Ramírez Herráiz E, Merino Bohórquez V, Ais Larisgoitia A. Biological and immunosuppressive medications in pregnancy, breastfeeding and fertility in immune mediated diseases. *Farm Hosp.* 2023 Jan-Feb;47(1):39-49. English, Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2022.12.005. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36710223.

23. Kiernan E, Jones KL. Medications that Cause Fetal Anomalies and Possible Prevention Strategies. *Clin Perinatol.* 2019 Jun;46(2):203-213. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.003. Epub 2019 Mar 28. PMID: 31010556.

24. Korelitz J, McNally D, Masters MN, Li SX, Xu Y, Rivkees SA. Prevalence of Thyrotoxicosis, Antithyroid Medication Use, and Complications Among Pregnant Women in the United States. *Thyroid*. 2013 Jun 1;23(6):758–65. doi: 10.1089/thy.2012.0488.
25. Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, Gilbert H, Gavrilidis E, Worsley R. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Jun;16(9):1335-45. doi: 10.1517/14656566.2015.1041501. PMID: 26001182.695.
26. Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Jun;21(3):411-419. doi: 10.1007/s40257-020-00508-0. PMID: 32107726.
27. Laurberg P, Andersen SL. Antithyroid Drug Use in Pregnancy and Birth Defects: Why Some Studies Find Clear Associations, and Some Studies Report None. *Thyroid*. 2015 Nov;25(11):1185–90. doi: 10.1089/thy.2015.0182.
28. Liew Z, Ritz B, Virk J, Arah OA, Olsen J. Prenatal Use of Acetaminophen and Child IQ. *Epidemiology*. 2016 Nov;27(6):912–8. doi: 10.1097/ede.0000000000000540.
29. Lusskin SI, Khan SJ, Ernst C, Habib S, Fersh ME, Albertini ES. Pharmacotherapy for Perinatal Depression. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Sep;61(3):544-561. doi: 10.1097/GRF.0000000000000365. PMID: 29561284.
30. Mazzu-Nascimento T, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FSL, Silva AA, Schuler-Faccini L. Teratogens: a public health issue - a Brazilian overview. *Genet Mol Biol*. 2017 Apr-Jun;40(2):387-397. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0179. Epub 2017 May 22. PMID: 28534929; PMCID: PMC5488458.
31. Ministério da Saúde. Anomalias congênitas primárias prioritárias para o nascimento [Internet]. 2020. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_brasil\\_anomalias\\_congenitas\\_prioritarias.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_anomalias_congenitas_prioritarias.pdf).
32. Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 1988;319(6):327-31.
33. Nicolini C, Fahnestock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp Neurol*. 2018 Jan;299(Pt A):217-227. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.04.017.
34. Niebyl J, Witter FR. Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(4):747-9.
35. Ornoy A, Koren G, Yanai J. Is post exposure prevention of teratogenic damage possible: Studies on diabetes, valproic acid, alcohol and anti folates in pregnancy: Animal studies with reflection to human. *Reprod Toxicol*. 2018 Sep;80:92-104. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.05.006. Epub 2018 May 31. PMID: 29859881.
36. Paizis K. Immunomodulatory drugs in pregnancy and lactation. *Aust Prescr*. 2019 Jun;42(3):97-101. doi: 10.18773/austprescr.2019.026. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31363308; PMCID: PMC6594853.
37. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *The New England journal of medicine*. 2013;368(9):814–23. doi: 10.1056/nejmoa1211035.

38. Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med*. 2018 Dec 15;7(12):552. doi: 10.3390/jcm7120552. PMID: 30558290; PMCID: PMC6306731.
39. Prado, Mônica Simon; Rocha, Sara de Brito; Andrade, Luis Eduardo Coelho. Imunogenicidade dos fármacos imunobiológicos. *Revista Paulista de Reumatologia, São Paulo*, v. 15, n. 3, p. 27-37, jul./set. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2016.15.3.27-37>. Acesso em: 24 jan. 2024.
40. Shroukh WA, Steinke DT, Willis SC. Risk management of teratogenic medicines: A systematic review. *Birth Defects Res*. 2020 Dec;112(20):1755- 1786. doi: 10.1002/bdr2.1799. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32918401.
41. SIAT. Gravidez Segura [Internet]. [citado em 2024 Jan 3]. Disponível em: <https://www.gravidezsegura.org/>.
42. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019 Apr;32(2):246-252. doi: 10.1097/WCO.0000000000000659. PMID: 30664067.
43. Van Gelder MM, van Rooij IA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms associated with prenatal medication exposure. *Therapie*. 2014 Jan-Feb;69(1):13-24. doi: 10.2515/therapie/2014003. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24698184.
44. Wesley BD, Sewell CA, Chang CY, Hatfield KP, Nguyen CP. Prescription medications for use in pregnancy-perspective from the US Food and Drug Administration. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jul;225(1):21-32. doi: 10.1016/j.ajog.2021.02.032. PMID: 34215352.
45. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 7;11(11):CD010224. doi: 10.1002/14651858.CD010224.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Aug 29;8:CD010224. PMID: 27819746; PMCID: PMC6465055.
46. WHO. Congenital anomalies [Internet]. 2020 [citado em 2024 Jan 3]. Disponível em: <https://bit.ly/3aLlUv1>.
47. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, et al. Treatment of Graves' Disease with Antithyroid Drugs in the First Trimester of Pregnancy and the Prevalence of Congenital Malformation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Jul;97(7):2396-403. doi: 10.1210/jc.2011-2860.

# Recursos midiáticos - Teratógenos

## TERATÓGENOS

**O que são teratógenos?** Teratógenos são agentes ambientais (ex.: fármacos, vírus, déficits nutricionais, etc.) que, em contato com o embrião ou feto, podem levar a anomalias congênitas, resultando em alterações permanentes de estrutura ou função.

As anomalias congênitas, são o **2º maior caso de mortalidade** em crianças com menos de cinco anos de idade no Brasil!

No mundo, de **3 a 6%** dos nascidos vivos têm alguma **anomalia congênita**.

### RETINOIDES

**O que são?** Os retinoides, como a **isotretinoína**, são medicamentos amplamente utilizados na dermatologia para **tratar condições como a acne**. Eles interagem com receptores nucleares, influenciando a expressão genética e os processos celulares.

**Quais seus riscos na gravidez?** A **isotretinoína** apresenta sério risco de teratogenicidade, podendo causar tanto **aborto espontâneo** quanto **defeitos congênitos**. Seu uso durante o período crítico de desenvolvimento pode levar a **sequelas neurológicas**, mesmo inaparentes.

28%

**E cremes e pomadas?** Retinoides tópicos não apresentam evidências de teratogenicidade, mas é recomendado **evitar seu uso durante a gravidez!**

O uso de isotretinoína causa **defeitos congênitos** (como anomalias craniofaciais, do sistema nervoso central, cardiovasculares e tóxicas) em **até 28% dos casos!**

### ANTICONSULSIVANTES

**O que são?** Os fármacos anticonvulsivantes (como **topiramato**, **carbamazepina** e **valproato**) são utilizados no manejo da **epilepsia**, um distúrbio que afeta até 1% da população.

**Quais seus riscos na gravidez?** Os riscos variam de acordo com os medicamentos escolhidos e as doses administradas. A lista de possíveis complicações inclui **malformações congênitas**, **redução do crescimento intrauterino** e, ainda, **desenvolvimento anormal da função intelectual e do comportamento**.

O uso materno de **valproato** durante a gravidez aumenta os riscos de malformações congênitas, redução do QI e transtorno do espectro autista.

Quanto maior a dose, maiores os riscos!

28%

Escolha a melhor medicação com seu médico; a epilepsia **deve** ser tratada durante a gestação!

### PSICOFÁRMACOS

**O que são?** Os psicofármacos são drogas utilizadas na abordagem de transtornos psiquiátricos, como **depressão**, **ansiedade**, **transtorno bipolar** e **esquizofrenia**. Esses transtornos devem ser tratados e a maioria dos fármacos pode ser usada durante a gravidez.

**Lítio**  
Riscos incluem defeitos cardiovasculares. Havendo benefício materno, o uso deve ser mantido durante a gestação, com controle de ítemia, testes renais, provas tireoidianas e pré-natal criterioso. O uso no final da gestação pode causar toxicidade ao recém-nascido.

**Benzodiazepínicos**  
Não se associam a defeitos morfológicos. Podem causar efeitos neonatais quando usados no período pré-parto. Recomenda-se evitar o uso crônico (por possíveis efeitos neurocomportamentais a longo prazo).

**Antidepressivos**  
Riscos incluem efeitos cardiovasculares. O uso no final da gestação pode causar toxicidade ao recém-nascido.

**Antipsicóticos**  
Clazapina, risperidona e quetiapina não parecem causar danos ao feto.

### IMUNOBIOLOGICOS

**O que são?** Os imunobiológicos são medicamentos que **modulam a resposta imunológica**. Eles são utilizados principalmente no **tratamento de doenças inflamatórias** (ex.: artrite reumatoide, lúpus e psoríase).

**Medicamentos novos, riscos indeterminados:** Há poucas evidências sobre os imunobiológicos.

**Acompanhamento, precaução e risco-benefício:** Os imunobiológicos costumam ser interrompidos a partir da 32ª semana de gestação.

**Anti-TNF**

- **O que são?** Os anti-TNF (como certolizumabe, infliximabe, adalimumabe e etanercepte) são os principais fármacos imunobiológicos em uso atualmente. Eles também são os mais estudados quanto à teratogenicidade;
- **Eles são seguros?**
  - **Infliximabe** e **adalimumabe**: seguros entre o primeiro e o segundo trimestres gestacionais;
  - **Certolizumabe**: fármaco de escolha, pois não consegue passar pela placenta;
  - **Tocilizumabe** e **abatacepte**: contraindicados durante a gestação.

## FÁRMACOS DE USO ROTINEIRO

**Antieméticos**

**Ondansetrona:** Não há contraindicação para o seu uso!

**Hormônios tireoidianos**

**Propiltiouracil:** É considerado mais seguro que o metimazol!

**Analgésicos**

**AINEs:** Não devem ser utilizados no terceiro trimestre da gestação!

**Antibióticos**

**Azitromicina, betalactâmicos, clindamicina e florfenicolina:** São seguros!

**Fluoroquinolonas, tetraciclina, clarftrimicina e estreptomicina:** Tem potencial teratogênico!

**Sulfametoxazol-trimetoprim:** Devem ser evitados no primeiro trimestre e ao fim da gestação!

### DICAS

**Cuide de infecções:** Infecções respiratórias, urinárias e sexualmente transmissíveis se relacionam com prematuridade e abortamento!

**Cuide da dor:** A gestão irregular da dor na gestação pode levar a consequências psicológicas e sistêmicas, como a hipertensão arterial!

**Cuide da tireóide:** Alterações nos hormônios podem aumentar os riscos de parto prematuro, aborto, óbito fetal e hipertensão maternal!

**Não interrompa ou suspenda suas medicações por conta própria:** Fale com seu médico sobre as medicações que você utiliza!

**Informe-se sobre os nutrientes necessários à gravidez:** Suplemente ácido fólico, ferro e ácido ascórbico!

**Se você tem diagnóstico de diabetes, um avião especial:** Atenção-se ao controle de sua glicemia!

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PROMOÇÃO E PROTEÇÃO DA SAÚDE DA MULHER**

Regente: Profa. Dra. Allison Oliveira Galvão  
Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Lettieri  
Monitor: Felipe Jung Spilmann  
Acadêmicos: Amanda Calsage Pires, Alay Zarewsky, Tatiane Biondo Fereira, Nívea Schubert Pires da Souza, Maria Eduarda Riou dos Santos e Sofia Simoni Rossi Faria.

## Estilos de vida e fertilidade

*Alessandra de Jesus Jara  
Luana Silva Cruz  
Filipe de Matos Sanchez  
Marcos Barros Cardoso  
Wellinton Ramos  
Jeovana Ceresá  
Eduardo Pandolfi Passos*

A infertilidade, que acomete entre 40 a 80 milhões de casais em idade reprodutiva no mundo, é uma condição médica multifacetada, que pode afetar os envolvidos em diferentes âmbitos de suas vidas (PASSOS *et al.*, 2023). Ao analisarmos a história da humanidade, podemos observar o quanto essa condição é estigmatizante e remete a períodos, como a Grécia Antiga ou a Idade Média, em que incapacidade de procriar era considerada um “castigo” ou “punição divina”- sobretudo para as mulheres (BIOCOURIERS, 2023).

Ainda que avanços científicos e sociais tenham possibilitado a desmistificação da infertilidade como responsabilidade exclusiva do sexo feminino, as mulheres inférteis ainda enfrentam prejuízos sociais e psíquicos por essa questão (FARINATI, 2006; FARIA *et al.*, 2012). Um estudo recente demonstrou que mais de 40% das mulheres submetidas a tratamentos para infertilidade possuíam algum transtorno psiquiátrico, sendo os mais prevalentes a ansiedade (28,6%) e a depressão (26,8%). Considerando a maior inserção das mulheres no mercado de trabalho e a conseqüente postergação da maternidade, a infertilidade tem se tornado um problema de saúde pública feminina ainda mais relevante (FARIA *et al.*, 2012).

A infertilidade é definida como a incapacidade de conceber após pelo menos 1 ano de relações sexuais regulares sem uso de nenhum método anticoncepcional. Em mulheres com mais de 35 anos, é indicado que a avaliação e o tratamento sejam iniciados após 6 meses de tentativas sem sucesso. Já mulheres acima dos 40 anos, a recomendação é de investigação imediata. O casal deve ser analisado em conjunto, buscando-se possíveis fatores causais em sua anamnese, exame físico e exames complementares (PASSOS *et al.*, 2023).

Uma série de etiologias contribui para a infertilidade, existindo grande variação quanto às suas frequências. Fatores masculinos respondem por 40%, fatores anatômicos femininos 25%, fatores hormonais femininos 25% e 10% sem causa aparente. Ainda, há a condição de um casal apresentar causas concomitantes (PASSOS *et al.*, 2023).

Dentre hábitos de vida deletérios à fertilidade, destacam-se tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas ou de anabolizantes, ausência ou excesso de exercícios físicos e obesidade, os quais serão melhor detalhados posteriormente.

A presente revisão bibliográfica almeja expor aspectos relacionados com o estilo de vida e infertilidade em uma perspectiva de aconselhamento reprodutivo e orientação aos pacientes quanto à prevenção da infertilidade, uma vez que múltiplos fatores ao longo da vida influenciam a fertilidade e podem ser usados para sua preservação, tais como a idade materna, obesidade ou baixo peso, exercício físico, infecções sexualmente transmissíveis, tabagismo, álcool e uso de anabolizantes.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### *Idade materna*

O envelhecimento é uma reconhecida causa de declínio do sucesso reprodutivo (DUNCAN *et al.*, 2022; VOLLENHOVEN, 2022). A postergação da maternidade, advento das transformações sócio-culturais das últimas décadas, acarretou um aumento expressivo na busca por tecnologias de reprodução assistida (KUOHUNG e HORNSTEIN, 2020).

O ovário humano é dotado ao nascimento de um número fixo de folículos primordiais, que diminui continuamente ao longo da vida devido à atresia e ao recrutamento para a ovulação (FADDY *et al.*, 2000; GASPARIN *et al.*, 2015). O número de folículos ao nascimento da mulher é de aproximadamente de 1-2 milhões e este capital folicular diminui progressivamente com o passar dos anos. Estima-se que, na puberdade, existam cerca de 400 000 folículos restantes e, aos 30-35 anos, o número de oócitos é seja de aproximadamente 100 000. Após a menopausa, apenas 1 000 permanecerão no ovário. A diminuição dos folículos está intimamente ligada com a qualidade dos oócitos, que se acredita estar correlacionada com um aumento da não-disjunção meiótica,

que resulta numa taxa crescente de aneuploidias no embrião em idades mais avançadas da mulher, e, concomitantemente, nas alterações decorrentes da instabilidade do DNA mitocondrial, no encurtamento do telômero e na disfunção de coesão - elementos que se refletem na dificuldade para conceber (SOUTO *et al.*, 2011).

Mulheres com idade superior a 35 anos correm o risco aumentado de certas complicações gestacionais, como aborto espontâneo, gravidez ectópica, anomalias cromossômicas, anomalias genéticas e malformações congênitas (PASSOS *et al.*, 2023). A taxa de aborto espontâneo é três vezes maior em mulheres acima de 40 anos de idade quando comparadas com mulheres abaixo dos 25 anos submetidas à FIV.

Além dos aspectos funcionais relativos especificamente a idade, existem outras condições que se correlacionam com diminuição da reserva ovariana (SABATINI *et al.*, 2019; FRETTS, 2019; OKUNOLA, 2017). Condições clínicas como algumas doenças crônicas, autoimunes, mutação do gene do BRCA e endometriose, são exemplos de condições associadas a diminuição da reserva ovariana.

Desta forma, urge inserir no aconselhamento reprodutivo a informação acerca deste tema, pois a possibilidade de ter um planejamento reprodutivo tentando gestar imediatamente, ou mesmo, congelar óvulos, deve ser inserida no momento que é divulgada a informação em saúde para os pacientes.

## **Obesidade ou baixo peso**

Os extremos de peso (IMC > 27 ou < 17 kg/m<sup>2</sup>) se associam a pior prognóstico fértil, assim como a maior necessidade de fármacos indutores da ovulação.

A obesidade está intrinsecamente ligada ao prolongamento do tempo necessário para a concepção e à redução das taxas de gravidez. Isso ocorre tanto por causa da obesidade infantil, que contribui para anomalias no ciclo menstrual, quanto pelo ganho de peso na idade adulta, o qual resulta em um aumento no tempo requerido para conceber. Um estudo de coorte prospectivo relatou que cada aumento de 5 kg no peso corporal está associado a um acréscimo de 5% na duração média do tempo necessário para a tentativa de concepção. O aumento de peso, particularmente a obesidade centrípeta, está associado à

resistência insulínica, caracterizada pelo aumento da produção de insulina para manter os níveis normais de glicose no sangue, bem como à redução dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), uma proteína fundamental na regulação dos hormônios sexuais andrógenos e estrogênio. Esse cenário amplia o risco de irregularidades nos ciclos menstruais, comprometendo, assim, a fertilidade feminina. Ainda, a obesidade está associada à disfunção ovulatória, uma vez que as consequentes alterações metabólicas afetam diversos sistemas, redundando em produção excessiva de substâncias como a leptina, a insulina (associada à resistência) e os andrógenos (RIBEIRO *et al.*, 2007).

Intervenções para redução do peso, como dieta e exercício físico, são capazes de promover um ciclo menstrual regular, potencializando a chance de concepção. Em mulheres obesas, mesmo pequenas reduções de peso (de 5% a 10%, por exemplo) são efetivas. Portanto, é aconselhável a perda de peso para mulheres com índice de massa corporal (IMC) elevado. Recomenda-se uma perda de peso de 7% do peso corporal e aumento da atividade física para pelo menos 150 minutos por semana de atividade de intensidade moderada para melhorar a saúde e a fertilidade das pessoas que carregam excesso de peso.

Por outro lado, o baixo peso (representado por um IMC abaixo de 18,5) pode também diminuir as chances de concepção, já que o predispõe a distúrbios ovulatórios e ciclos menstruais irregulares (PASSOS *et al.*, 2023). Acredita-se que o baixo consumo calórico possa afetar a produção de progesterona e estrogênio, ao ponto de mulheres com muito baixo peso terem amenorreia (ausência de ciclos menstruais).

## **Exercício físico**

A leptina é uma proteína com função hormonal produzida pelo tecido adiposo e possui ações importantes no sistema reprodutor, já que possui receptores no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG). No hipotálamo, a leptina acelera a pulsação de liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), mas não sua amplitude. Além disso, age na glândula pituitária, estimulando a produção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH), e nos ovários, regulando a produção de hormônios esteroides (RIBEIRO *et al.*, 2007; BEZERRA DE MELLO, 2001).

O exercício físico pode ser um dos fatores causadores da amenorreia. Ginastas e bailarinas apresentam consistentemente maturação tardia em relação à população e 50% das atletas dessas modalidades apresentam quadros de amenorreia hipotalâmica. Esse fato é atribuído não somente a alta intensidade de treinamento e a pré-seleção, mas também ao estado de má nutrição, sendo os índices de disfunções alimentares em atletas de ginástica olímpica bastante altos (15% sofrem de anorexia e 62% de bulimia). Por meio da observação dos resultados de pesquisas, é possível afirmar que baixas reservas de gordura, ingestão alimentar muitas vezes deficiente e, conseqüentemente, balanço energético negativo, tem relação com baixas concentrações de leptina plasmática e desregulação do sistema reprodutor. Tal fato pode levar à inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e interrupção da função reprodutiva, provocando desregulações no sistema reprodutor, como atraso da idade de menarca e amenorreia hipotalâmica (MEIRA *et al.*, 2009).

O exercício físico traz benefícios fisiológicos, metabólicos e psicológicos (PETERSON, 2020). Entretanto, a busca de todos esses benefícios pode gerar efeitos contrários, sem um planejamento alimentar e treinamento adequado. As alterações no eixo reprodutor, que podem culminar em amenorréia hipotalâmica funcional, são algumas das respostas indesejáveis à combinação inadequada de dieta e exercícios físicos. A amenorréia hipotalâmica induzida pelo exercício é um processo bastante comum, sendo a leptina um hormônio-chave nesse processo.

### ***Infecções sexualmente transmissíveis***

A conexão causal entre certas infecções sexualmente transmissíveis e a infertilidade está amplamente documentada na literatura científica (TSEVAT, 2017). A doença inflamatória pélvica (DIP) é um dos processos infecciosos mais prevalentes na população feminina em idade reprodutiva, sendo um expressivo problema de saúde pública, já que é responsável por significativas complicações, como infertilidade, gravidez ectópica, dor pélvica crônica e aumento do risco de recorrência dos episódios. Inúmeros são os patógenos capazes de induzir a ocorrência de doença inflamatória pélvica, e evidências sugerem que, em muitas instâncias, a condição pode ser de natureza polimicrobiana, sendo que *Neisseria* e *Chlamydia* são os agentes etiológicos mais frequentes (PASSOS *et al.*, 2023).

O número de episódios de DIP é diretamente proporcional ao número de parceiros da mulher, existindo um aumento do risco de 3,4 vezes com quatro ou mais parceiros sexuais em um período de seis meses (PASSOS *et al.*, 2023).

Em relação às taxas de infertilidade de acordo com o número de episódios de DIP, sabe-se que infertilidade acomete 11% das mulheres com um episódio de DIP prévio; 34% quando são dois episódios; e 54% das mulheres com três ou mais episódios de doença inflamatória pélvica (PASSOS *et al.*, 2023).

Uma revisão sistemática recente corroborou a hipótese de que a infecção por *Chlamydia trachomatis* potencializa a infertilidade feminina, pois 76,47% dos estudos incluídos na revisão sistemática encontraram uma correlação positiva entre a infecção e a infertilidade feminina, sendo que o fator tubário (relacionado com a oclusão das tubas uterinas) é o fator ligado a este tipo de infertilidade - em caso de doença inflamatória pélvica com aderências severas e significativas e dano tubário, é fácil inferir que tal causa, de natureza anatômica, possa prejudicar a fertilidade, entretanto, existem algumas situações que não apresentam qualquer alteração visual, porém, como a *C. trachomatis* é um patógeno intracelular que prejudica o endotélio e músculo tubário, provavelmente tal patógeno leva a uma alteração na motilidade do músculo tubário e também na função dos cílios endoteliais, o que explicaria as variações na conformação intrauterina e tubária, que apresenta áreas de constrições, observadas durante o procedimento de laparoscopia (se insere uma solução salina no trato reprodutivo feminino). Além disso, mesmo que a *C. trachomatis* esteja momentaneamente na tuba, a Clamídia facilita a instalação de outros microrganismos nos órgãos reprodutivos femininos, causando uma mudança em sua microbiota, com estímulo antigênico afetando os gametas - em conclusão, a *C. trachomatis* e seus mecanismos de dano mecânicos e bioquímicos, induzem uma modificação no ambiente do trato reprodutivo feminino, que se torna hostil aos gametas, prejudicando a fertilidade feminina (PASSOS *et al.*, 2022).

Em suma, a correlação entre a DIP e infertilidade é um assunto de extrema relevância na avaliação clínica de pacientes inférteis, já que existe uma alta incidência desse tipo de infecção em nosso meio, pela importância de educar as mulheres a buscar diagnóstico precoce e terapias precocemente e também pelo caráter prevenível deste fator específico.

## **Tabagismo**

O impacto do tabagismo na saúde reprodutiva feminina é muito relevante. Estudos revelaram que mulheres que fumavam apresentavam maior variabilidade nos ciclos menstruais, com uma propensão à anovulação, uma fase lútea mais curta e uma idade mais precoce na menopausa. Essas descobertas estão alinhadas com pesquisas experimentais que apontam para a toxicidade ovariana causada pelos componentes da fumaça do cigarro.

Há indícios de um efeito interativo entre fumar e o consumo elevado de cafeína na redução da fertilidade. Um estudo com 10.886 mulheres grávidas demonstrou que, para mulheres que fumavam e consumiam pelo menos 8 xícaras de café por dia, foi observada uma associação significativa (odds ratio = 1,35) para um tempo de espera de 1 ano ou mais para engravidar. O consumo de café estava relacionado aos hábitos de fumar e a fatores sociais, como educação, indicando possíveis influências na subfertilidade (WILLIAMS *et al.*, 1990).

O tabagismo impacta significativamente, também, a fertilidade masculina, sob diferentes aspectos fisiopatológicos (TEIXEIRA, 2021). Estudos demonstram que, pelo uso de cigarro, o fluxo arterial para o pênis foi prejudicado em alguns homens, comprometendo a função erétil. Além disso, o tabagismo também afeta diretamente os espermatozóides em sua morfologia, motilidade e contagem. Por fim, homens que fumavam durante a gravidez tiveram filhos do sexo masculino que, na fase adulta, apresentaram concentrações de espermatozóides 41% menor e uma contagem de esperamatozóides 51% menor do que os filhos de pais não fumantes (AXELSSON *et al.*, 2018).

## **Álcool**

O alcoolismo crônico em homens tem sido associado a hipogonadismo, impotência e anormalidades dos espermatozoides. Foi relatada uma redução na fecundidade em casais que desejavam engravidar com um consumo semanal de álcool correspondente a cinco ou menos bebidas. Em outro estudo, não foi encontrada nenhuma associação entre a fecundidade do casal e o consumo de álcool pelo homem. Nesse estudo, o consumo de etanol relatado nos últimos 5 dias foi associado a uma diminuição na globulina de ligação a hormônios sexuais e a um aumento no estradiol livre e na

testosterona nos homens, mas não houve alterações nos pontos finais do sêmen. A ingestão de álcool foi apenas associada ao comprometimento da maioria das características do sêmen, mas sem um padrão coerente da dose-resposta (TEIXEIRA, 2021). Assim, o estudo indica uma associação entre a ingestão recente de álcool e uma mudança hormonal em direção à maior razão estradiol/testosterona. Um outro estudo recente que avaliou 413 mulheres, no período ovulatório, demonstrou que mulheres que consomem álcool em moderada a grande quantidade no período pós-ovulatório têm menor probabilidade de engravidar quando comparadas com mulheres que não bebem. Segundo o estudo, a chance de engravidar espontaneamente em um ciclo é de 25%. Caso a mulher consuma álcool moderadamente (3-6 drinks/semana), essa chance cai para 20% e, se alto (>6 drinks/semana), a redução é quase pela metade, chegando a 11% (ANWAR et al., 2021)

### ***Hábitos sexuais e demais fatores***

Compreender o ciclo menstrual em sua totalidade, incluindo o entendimento do período fértil, é crucial para casais que desejam conceber. Inicialmente, familiarizar-se com o calendário menstrual é fundamental, evidenciando que o intervalo fértil em cada ciclo é o momento mais propício para buscar a concepção. A ovulação ocorre 14 dias antes da próxima menstruação. Desta forma quem tem ciclo regulares pode-se ter uma ideia do período ovulatório. Assim, considerando que o espermatozoide permanece no trato genital, aproximadamente, 48 horas o casal tendo relações, no mínimo, a cada dois dias neste período terá assegurado a possibilidade de encontro dos gametas.

Diversas opções estão disponíveis para monitorar o ciclo menstrual e suas alterações fisiológicas, permitindo compreender quando a ovulação é mais provável. Entre essas opções, destacam-se: calendário menstrual (que envolve o rastreamento dos dias da menstruação para prever os dias de possível ovulação, o que pode ser facilitado por aplicativos para smartphones), rastreamento de alterações na mucosa cervical (a concepção é mais provável no dia do pico de produção de muco transparente e escorregadio) e kit para medição de hormônio luteinizante urinário (tal teste é disponibilizado em farmácias e é capaz de indicar mudanças nos níveis de LH na urina da mulher).

No contexto da busca por gravidez, a frequência sexual se destaca como a dúvida mais comum entre casais. A resposta para tal questionamento está na consideração de dois parâmetros cruciais: assegurar que as relações sexuais coincidam com o período fértil e preservar a qualidade do sêmen (WALKER e TOBLER, 2022). As taxas mais elevadas de gravidez são observadas em casais que mantêm relações sexuais regulares de duas a três vezes por semana, iniciando logo após o término da menstruação, quando se inicia a janela de oportunidade (HORNSTEIN *et al.*, 2020).

Simultaneamente, dúvidas sobre lubrificantes e fatores relacionados ao coito são comuns em consultas clínicas. Embora alguns lubrificantes possam inibir a motilidade dos espermatozoides *in vitro*, estudos não encontraram diferenças na fecundabilidade entre usuários e não usuários durante as relações sexuais. Apesar da falta de evidências conclusivas sobre prejuízos à fertilidade, é recomendável escolher lubrificantes que não afetem a motilidade espermática, como óleo mineral, óleo de canola ou à base de hidroxietilcelulose, quando necessário. Quanto aos fatores relacionados à posição do coito, a presença ou ausência do orgasmo feminino e a posição da mulher após a ejaculação masculina não afetam a probabilidade de concepção.

### ***Uso de anabolizantes***

Nos homens, o uso prolongado de qualquer tipo de andrógeno pode acarretar na supressão da secreção de gonadotrofinas e na diminuição da função testicular endógena. Consequentemente, há prejuízo na produção de testosterona, conduzindo a uma redução no volume testicular e gerando comprometimento significativo da espermatogênese e, portanto, da fertilidade masculina (TEIXEIRA, 2021).

O uso crônico de andrógenos exógenos pode provocar uma supressão prolongada das gonadotrofinas, resultando em hipogonadismo após a descontinuação do tratamento. Embora a prevalência dessa condição em usuários de andrógenos exógenos não seja completamente conhecida, estudos indicam que cerca de 21% dos homens com hipogonadismo, buscando terapia com testosterona, já utilizaram tais medicamentos. Após a interrupção do uso de andrógenos, a contagem de espermatozoides geralmente retorna ao normal em até quatro meses. A secreção de gonadotrofina e testosterona permanece suprimida nos

meses seguintes à descontinuação dos andrógenos, sendo a recuperação geralmente mais rápida em homens mais jovens do que em homens mais velhos (TEIXEIRA, 2021).

## CONCLUSÕES

A maternidade e a paternidade são considerados aspectos sociais de grande valor em muitas culturas e constituem um período importante para os casais. Dessa maneira, o impacto da infertilidade gera muito sofrimento emocional individual e conjugal, gerando comprometimento em aspectos sociais, médicos e psíquicos. Logo, é fundamental que profissionais da saúde propiciem educação em saúde no sentido de orientar a população em relação ao estilo de vida que possam conduzir a problemas futuros de infertilidade. É fundamental, nesse sentido, que a população jovem seja orientada a incluir o planejamento reprodutivo nos seus cuidados.

## Referências

- Anwar, M. Y., Marcus, M., & Taylor, K. C. (2021). The association between alcohol intake and fecundability during menstrual cycle phases. In *Human Reproduction* (Vol. 36, Issue 9, pp. 2538–2548). Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/humrep/deab121>
- Axelsson, J., Sabra, S., Rylander, L., Rignell-Hydbom, A., Lindh, C. H., & Giwercman, A. (2018). Association between paternal smoking at the time of pregnancy and the semen quality in sons. In J. R. Drevet (Ed.), *PLOS ONE* (Vol. 13, Issue 11, p. e0207221). Public Library of Science (PLoS). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207221>.
- Bezerra de Mello, P. R. The influence of smoking on fertility, pregnancy and lactation. *J Pediatr (Rio J)*. 2001 Jul-Aug;77(4):257-64. doi: 10.2223/jped.232.
- Biocouriers. Infertility in history [Website]. Disponível em: <https://www.biocouriers.com/en/blog/596-infertility-in-history#>. Acesso em: 30/11/2023.
- DUNCAN, B. B. *et al.* (org.). *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2022. 2 v.
- Faddy, M. J. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol*. 2000 May 25;163(1-2):43-8. doi: 10.1016/s0303-7207(99)00238-5.
- Faria, D. E. P., Grieco, S. C., Barros, S, M. O. Efeitos da infertilidade no relacionamento dos cônjuges. Efectos de la infertilidad en la relación de los cónyuges. *Rev. esc. enferm. USP* 46 (4). 2012. DOI: 10.1590/S0080-

62342012000400002.

Farinati, D. M., Rigoni, M. S., Muller, M. C. Infertilidade: um novo campo da Psicologia da saúde. *Infertility: a new field in Psychology health. Estud. psicol. (Campinas)* 23 (4). 2006. DOI: 10.1590/S0103-166X2006000400011

Fretts, R.C. Effects of advanced maternal age on pregnancy. 2019. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/effects-of-advanced-maternal-age-on-pregnancy?topicRef=5408&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/effects-of-advanced-maternal-age-on-pregnancy?topicRef=5408&source=see_link#H1). Acesso em 30/Novembro/2023.

Gasparin, A. A. et al. Hormônio anti-Mülleriano como preditor de reserva ovariana em pacientes lúpicas: uma revisão. *Rev. Bras. Reumatol.* 55 (4). 2015. doi: 10.1016/j.rbr.2014.05.008

Hornstein, M. D., Gibbons, W. E., Schenken, R. S. Optimizing natural fertility in couples planning pregnancy. 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/optimizing-natural-fertility-in-couples-planning-pregnancy?search=infertility%20and%20physical%20activity&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/optimizing-natural-fertility-in-couples-planning-pregnancy?search=infertility%20and%20physical%20activity&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3). Acesso em 13/Dezembro/2023.

Kuohung, W; Hornstein, M. D. Causes of female infertility. 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/causes-of-female-infertility?search=infertility&topicRef=7396&source=see\\_link#H4](https://www.uptodate.com/contents/causes-of-female-infertility?search=infertility&topicRef=7396&source=see_link#H4). Acesso em 30/Novembro/2023.

Kuohung, W; Hornstein, M. D. Overview of infertility. 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infertility?search=infertility&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H6](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infertility?search=infertility&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H6). Acesso em 30/Novembro/2023.

Kuohung, W; Hornstein, M. D. Treatments for female infertility. 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/treatments-for-female-infertility?search=exercise%20in%20infertility&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/treatments-for-female-infertility?search=exercise%20in%20infertility&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3). Acesso em 30/Novembro/2023.

Meira, T. B. Relações entre leptina, puberdade e exercício no sexo feminino. *Correlations among leptin, puberty and exercise in females. Rev Bras Med Esporte* 15 (4). Ago 2009. DOI: 10.1590/S1517-86922009000500015.

Okunola, T. et al. Follicle Stimulating Hormone and Anti-Müllerian Hormone among Fertile and Infertile Women in Ile-Ife, Nigeria: Is there A Difference?. *International Journal of Fertility and Sterility*. Vol. 11, n.º 1 (2017), pp: 33–39.

Passos, E. P. et al. *Rotinas em Ginecologia*. 8a ed. Porto Alegre: ARTMED, 2023.

Passos, L. G., Terraciano, P., Wolf, N., Oliveira, F. dos S. de, Almeida, I. de, & PASSOS, E. P. (2022). The Correlation between Chlamydia Trachomatis

and Female Infertility: A Systematic Review. In Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics (Vol. 44, Issue 06, pp. 614–620). Federação das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1748023>

Peterson, D. M. The benefits and risks of aerobic exercise. 2020. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/the-benefits-and-risks-of-aerobic-exercise?search=exercise%20in%20infertility&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/the-benefits-and-risks-of-aerobic-exercise?search=exercise%20in%20infertility&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2). Acesso em 13/Dezembro/2023.

Ribeiro, S. M. L. et al. Leptina: aspectos sobre o balanço energético, exercício físico e amenorréia do esforço. Arq Bras Endocrinol Metab 51 (1) 2007. doi: 10.1590/S0004-27302007000100005

Sabatini, M. E. Evaluation and management of infertility in women of advancing age. 2019. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-infertility-in-women-of-advancing-age?search=infertility%20and%20woman%20aging&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4#H720943480](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-infertility-in-women-of-advancing-age?search=infertility%20and%20woman%20aging&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4#H720943480). Acesso em 30/Novembro/2023.

SHENFIELD, F. et al. ESHRE Task Force on Ethics and Law 10: Surrogacy. Human Reproduction Oxford University Press (OUP), , 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dei147>.

Souto, S. et al. Hormona Anti-Mülleriana. Novo marcador de reserva ovárica?. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Vol. 6, n.º 2 (2011), 69–75.

Teixeira, T. A. C. C. Hábitos e estilos de vida como fatores de risco para função testicular em infertilidade masculina. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo (USP), 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5153/tde-14092021-143839/publico/ThiagoAfonsoCarvalhoVC.pdf>. Acesso em 10/01/2024.

Tsevat, D. G et al. Sexually transmitted diseases and infertility. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol. 216,1 (2017). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193130/>. Acesso em 30/Novembro/2023.

Vollenhoven, B., Hunt, S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. Faculty Review, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6259486>. Acessado em 02/Dezembro/2023.

Walker, M. H., Tobler, K. J. Female Infertility. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2022 Dec 19. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556033/>. Acesso em 30/Novembro/2023.

Williams, M.A., Monson, R.R., Goldman, M.B., Mittendorf, R., Ryan, K.J. Coffee and delayed conception. Lancet. 1990;335:1603.

## Recursos midiáticos - Estilos de vida e fertilidade



## IDADE DA GRAVIDEZ

1

Postergar a maternidade pode impactar demais a chance de gravidez!

Mulheres com idade superior a 35 anos correm o risco aumentado de certas complicações gestacionais!



Há um maior risco de aborto espontâneo, gravidez ectópica (fora do útero), malformações congênitas!



## ÁLCOOL

2

Homens alcoolistas crônicos têm mais chances de terem hipogonadismo, impotência e anormalidades dos espermatozoides!

O álcool também impacta a fertilidade feminina! A chance de engravidar espontaneamente em um ciclo é de 25%. Caso a mulher consuma álcool moderadamente, essa chance cai para 20% e, se o consumo for alto, a redução é quase pela metade, chegando a 11%!



## TABAGISMO

3

O cigarro é tóxico para o ovário!  
Mulheres que fumam possuem maior chance de não ovularem e terem a menopausa mais cedo.

Em homens, o cigarro faz com que o fluxo de sangue no pênis fique alterado, comprometendo as ereções. Além disso, altera os espermatozoides, diminuindo o número de espermatozoides e alterando a forma.

Caso você fume, busque ajuda para parar de fumar!

## HÁBITO SEXUAIS

4

Relações sexuais regulares de duas a três vezes por semana, iniciando logo após o término da menstruação, são ideais!

Prefira lubrificantes que não afetem a motilidade dos espermatozoides, como lubrificantes a base de óleo mineral, óleo de canola ou hidroxietilcelulose!

## ANABOLIZANTES

5

Nos homens, o uso prolongado qualquer tipo de andrógeno pode diminuir a função testicular endógena, afetando a produção de testosterona e esperma, comprometendo a formação de espermatozoides e também a fertilidade masculina.



## OBESIDADE E BAIXO PESO

6

Mulheres obesas têm mais dificuldade para engravidar, pois têm mais chance de passarem ciclos sem ovular, além de terem mais alterações hormonais, como resistência à insulina.

Recomenda-se aumento da atividade física para pelo menos 150 minutos por semana de atividade de intensidade moderada para melhorar a saúde e a fertilidade das pessoas obesas.

Mulheres com baixo peso também podem ter anovulação.

## INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

7

A Doença Inflamatória Pélvica (DIP) causa aumento de infertilidade, gravidez fora do útero e dor pélvica crônica.

A Clamydia, patógeno mais associado com a DIP, altera o músculo das tubas uterinas e os cílios da tuba, prejudicando a fertilidade. Além disso, altera a microbiota da tuba, tornando o ambiente hostil para os gametas.

Existe um aumento do risco de 3,4 vezes com 4 ou mais parceiros sexuais em um período de seis meses.



## EXERCÍCIOS FÍSICOS

8

Sabia que o excesso de atividades físicas podem prejudicar sua fertilidade?

Todos sabemos que o exercício físico traz benefícios fisiológicos, metabólicos e psicológico, porém, quando em excesso, excesso de exercício pode atuar no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, provocando desregulações no sistema reprodutor, como atraso da idade de menarca e amenorreia hipotalâmica

50 % 50% das ginastas ou bailarinas apresentam quadros de amenorreia hipotalâmica

## TE AJUDAMOS?

Compartilhe com  
alguém interessado no  
assunto!



Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA-  
UFRGS | Disciplina de Promoção e Proteção da Saúde  
da Mulher | Faculdade de Medicina da UFRGS  
Regente: Profa. Adriani Galão

Grupo: Alessandra de Jesus Jara | Luana Silva Cruz |  
| Filipe de Matos Sanchez | Marcos Barros Cardoso |  
Wellinton Ramos  
Jeovana Ceresa (Monitoria)  
Prof. Eduardo Pandolfi Passos (professor orientador)

## **Dismenorreia primária: uma revisão da literatura**

*Jonathan Pavan*

*Bárbara Vieira Motta*

*Daniel dos Santos Rozenquanz*

*Claudio Oliveira Santos*

*Arthur Goulart Fontoura*

*Jefferson Roberto Oliveira do Nascimento Maciel*

*Roberta Moschetta*

*Solange Garcia Accetta*

A dismenorreia, ou menstruação dolorosa, refere-se a uma dor cíclica classicamente descrita como em cólica e associada ao período menstrual, podendo manifestar-se antes ou durante a menstruação. Essa é a queixa ginecológica mais prevalente, sendo comumente observada em mulheres em idade reprodutiva, com uma incidência ainda mais elevada entre adolescentes (1). Os sintomas incluem dor em cólica na região hipogástrica, podendo irradiar para a região lombossacra e face interna das coxas e ser acompanhada por náusea, vômitos, cefaleia ou diarreia (2).

A dismenorreia primária (DP) é definida pela presença de dor menstrual cíclica sem a identificação de patologia associada, ao passo que a dismenorreia secundária (DS) está vinculada a condições patológicas, tais como endometriose, leiomiomas, doença inflamatória pélvica (DIP), adeniose, pólipos endometriais e obstrução do fluxo menstrual. Em razão disso, é comum que a DS esteja associada a outros sintomas ginecológicos, como dispareunia, disúria, sangramento anormal ou infertilidade. No entanto, geralmente as características da dor não são suficientes para diferenciar os dois tipos, fazendo-se o diagnóstico de dismenorreia primária a partir da exclusão de outras possíveis causas do sintoma (2).

Muitas mulheres que sofrem de DP frequentemente descrevem uma sensação geral de bem-estar físico, mental e social reduzidos. Observam-se impactos negativos no desempenho acadêmico, no absenteísmo escolar (de curta duração), no ambiente profissional, nas atividades cotidianas, na qualidade

do sono, além do aumento nos níveis de estresse, ansiedade e depressão como algumas das consequências associadas à DP (3). Esses efeitos não afetam apenas as mulheres em nível individual, mas também têm repercussões na comunidade e na economia, causando uma diminuição da produtividade que resulta em perdas econômicas (4). No entanto, é importante salientar que muitas mulheres não relatam nem buscam assistência médica para a DP, pois ela é frequentemente percebida como uma característica habitual do ciclo menstrual, sendo, portanto, considerada dispensável a intervenção terapêutica (5).

Portanto, considerando o impacto significativo desse sintoma na vida acadêmica, profissional e na qualidade de vida, especialmente entre adolescentes e mulheres jovens, esta pesquisa tem como objetivo revisar a literatura dos últimos cinco anos sobre dismenorreia primária no que diz respeito a esse grupo específico. Serão abordados temas como epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento dessa condição clínica, com ênfase nas descobertas recentes nessa área de pesquisa.

## METODOLOGIA

Essa revisão de literatura teve como base artigos retirados da plataforma PubMed. As principais palavras-chave utilizadas: *dysmenorrhea*, *primary dysmenorrhea*, *painful menstruation*, *menstrual pain*. Além disso, foram associados os termos: *adolescent*, *adolescence*, *teen*, *youth*. Os artigos escolhidos incluem os delineamentos de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. Ademais, foram utilizados outros filtros como: temporal, usando apenas publicações feitas entre 2018 até 2023; de linguagem, usando apenas artigos escritos em língua inglesa; de gênero, usando apenas artigos com participantes do sexo feminino; e etário, priorizando a faixa de 13 até 18 anos de idade. Essa busca resultou em 59 artigos, dentre os quais 28 foram incluídos nesta revisão de literatura. Os critérios de inclusão envolvem: delineamento de ECR, MA ou RS; temática de dismenorreia primária; e idade prioritária entre 13-18 anos. Foram critérios de exclusão: delineamentos distintos dos propostos; temática de dismenorreia secundária à alguma patologia ou a procedimento ginecológico; faixa etária sem o enfoque na população jovem. De maneira complementar, foram consultados materiais de referência médica como UpToDate e bibliografias centrais da Ginecologia Clínica.

## EPIDEMIOLOGIA

É importante ressaltar que a prevalência da dismenorreia entre mulheres e adolescentes é difícil de ser estimada, uma vez que varia de acordo com a população estudada. De acordo com o Up to Date, a prevalência varia de 60 a 93% (6).

Segundo um estudo com 1266 estudantes de uma universidade da Turquia constatou-se que 45,3% sofriam de dor em cada ciclo menstrual e 42,5% em alguns ciclos. Além disso, o estudo apontou que 19% das abstenções da instituição foram em decorrência da dismenorreia primária (7).

Outra relação interessante foi de uma metanálise que buscou identificar a relação entre o índice de massa corporal (IMC) com a dismenorreia primária. Nesse estudo se identificou que o baixo peso pode aumentar o risco de ocorrência de dismenorreia primária; entretanto, não conseguiram identificar relação entre obesidade e dismenorreia primária (8). Importante frisar que a manutenção de uma dieta equilibrada e um estilo de vida saudável é relevante para que as pessoas tenham uma categoria normal de IMC e possam prevenir a incidência de outras doenças.

O exercício físico se mostrou um fator importante na diminuição dos sintomas da dismenorreia primária nos estudos analisados. Uma metanálise da American Journal of Nursing, que incluiu 10 ensaios clínicos randomizados, concluiu que os exercícios tanto de baixa intensidade (alongamento ou ioga) quanto de alta intensidade (dança ou aeróbica) se mostraram clinicamente significativos na redução da intensidade da dor em comparação com casos em que há ausência de tratamento farmacológico (9).

## FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da dismenorreia primária ocorre a partir de uma interação complexa entre o eixo neuroendócrino da mulher e a perspectiva funcional. Sob essa perspectiva, sua base molecular reside na regulação complexa das prostaglandinas, que são mediadores lipídicos com papel crucial na modulação da resposta inflamatória e na regulação da contratilidade uterina. Durante o ciclo menstrual, ocorre uma produção aumentada dessas substâncias, desencadeando contrações uterinas essenciais para a eliminação do endométrio não fertilizado (2).

Os níveis elevados de prostaglandinas, especialmente da série E2, estão associados a contrações uterinas mais intensas e prolongadas, que podem ser percebidas de forma mais dolorosa. Além disso, esta hipercontratibilidade uterina associada com a diminuição do fluxo sanguíneo pela vasoconstrição secundária à ação das prostaglandinas pode resultar em isquemia temporária do tecido, exacerbando a dor menstrual.

Em outro plano, a resposta inflamatória local, desencadeada pela ação das prostaglandinas, também desempenha um papel significativo na gênese da dor. Isso porque a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de células inflamatórias locais sensibilizam os nociceptores, que são responsáveis pela via aferente da dor. Por isso, pode-se inferir que a dismenorreia tem um aspecto funcional, em que a percepção de dor não necessariamente acompanha de maneira linear as alterações biológicas uterinas, visto que a via nociceptiva está com a atuação intensificada. Essa individualidade na resposta à produção de prostaglandinas destaca a variabilidade na suscetibilidade à dismenorreia primária. Outras questões como fatores genéticos, ambientais e hormonais influenciam a expressão de enzimas responsáveis pela síntese de prostaglandinas, bem como a sensibilidade dos receptores para essas substâncias, contribuindo ainda mais para a complexificação da apresentação desses quadros (2). Destaca-se que, além das prostaglandinas, outros mediadores químicos, como bradicinina e histamina, podem atuar como moduladores da intensidade da dor menstrual.

Em sua maioria, os tratamentos para a dismenorreia primária acabam visando, no geral, a supressão da inflamação. Contudo, a interação complexa desses elementos, anatômicos e funcionais, ressalta a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas, considerando a diversidade na fisiopatologia desta condição. Tendo isso em vista, é necessário que cada caso seja analisado individualmente pelo médico responsável pelas orientações e tratamento.

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da dismenorreia, tanto primária quanto secundária, é estabelecido por meio de uma abordagem clínica abrangente, que prioriza a exclusão de outras causas potenciais da dor menstrual. Inicialmente, a avaliação diagnóstica se

concentra em uma minuciosa história clínica e em um exame físico abrangente. Durante a entrevista clínica, são examinados detalhes relacionados à história menstrual, características temporais e da dor, sintomas associados, histórico sexual, antecedentes médicos e tratamentos prévios. A história clínica desempenha um papel crucial na identificação de padrões sintomáticos e fatores que podem elucidar a natureza da dismenorria. A categorização da intensidade da dor e a análise do impacto nas atividades diárias fornecem informações cruciais. Além disso, a falta de resposta ao alívio sintomático proporcionado por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou contraceptivos hormonais pode indicar a necessidade de uma investigação mais aprofundada.

A tabela 1, adaptada do estudo de Andersch e Milsom (1982) (10), categoriza a dismenorria com base na intensidade da dor e seus impactos nas atividades diárias, sintomas sistêmicos e necessidade de analgésicos. Os graus na tabela categorizam a dismenorria com base na intensidade da dor e seus impactos nas atividades diárias, variando desde nenhum efeito significativo no Grau 0 até uma inibição clara, sintomas sistêmicos e efeito limitado dos analgésicos no Grau 3. Essa classificação proporciona uma compreensão abrangente da gravidade dos sintomas, fornecendo uma base para a avaliação clínica e tomada de decisões terapêuticas.

**Tabela 1. Categoria da dismenorria com base na intensidade da dor e seus impactos nas atividades diárias, sintomas sistêmicos e necessidade de analgésicos.**

Nota	Capacidade de trabalho	Sintomas sistêmicos	Analgésicos
Grau 0: A menstruação não é dolorosa e a atividade diária não é afetada	Não afetado	nenhum	Nenhum necessário
Grau 1: A menstruação é dolorosa, mas raramente inibe a atividade normal; analgésicos raramente são necessários; dor leve	Raramente afetado	nenhum	Raramente necessário
Grau 2: A atividade diária é afetada; analgésicos necessários e dão alívio suficiente para que a ausência da escola seja incomum; dor moderada	Moderadamente afetado	Poucos	Obrigatório
Grau 3: Atividade claramente inibida; mau efeito dos analgésicos; sintomas vegetativos (dor de cabeça, fadiga, vômitos e diarreia); dor intensa	Claramente inibido	Aparente	Efeito ruim

Adaptado de Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol 1982; 144:655.  
Fonte: UpToDate.

De acordo com Berek & Novak (1), o diagnóstico da dismenorreia primária requer a eliminação de patologia pélvica subjacente e a confirmação da natureza cíclica da dor. Durante o exame pélvico, é imperativo avaliar o tamanho, formato e mobilidade do útero, bem como o tamanho e hipersensibilidade das estruturas anexiais, incluindo nodularidade ou fibrose dos ligamentos uterossacros ou do septo retovaginal. A realização de testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) para gonorreia e clamídias, juntamente com hemograma completo e taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS), é fundamental para descartar a possibilidade de endometrite e doença inflamatória pélvica (DIP) subaguda, quando pertinente. Em casos de ausência de resolução dos sintomas com o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), a realização de ultrassonografia pélvica é recomendada. Na ausência de anormalidades identificadas, é possível estabelecer um diagnóstico provisório de dismenorreia primária, dispensando a necessidade de laparoscopia neste estágio.

Por fim, Hoffman, Barbara L. *et al.* (2), em seu livro Ginecologia de Williams afirmam que existe uma relação entre o dispositivo intrauterino (DIU) e alterações menstruais. É pertinente ressaltar que as pacientes que decidem pela utilização do Cu-T 380A devem ser devidamente informadas acerca da possibilidade de experimentarem aumento da dismenorreia e do sangramento menstrual como efeitos associados ao dispositivo. Portanto, é importante que o profissional da saúde oriente a paciente possibilitando uma tomada de decisão consciente em relação à escolha e aceitação do método contraceptivo.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

A dismenorreia, caracterizada por dor menstrual, exige uma abordagem diferencial para descartar possíveis condições subjacentes. Dentre os diagnósticos diferenciais mais relevantes, destacam-se a endometriose, adenomiose, miomas uterinos, doença inflamatória pélvica (DIP) e cistos ovarianos.

A endometriose é uma condição complexa que implica no crescimento de tecido endometrial fora do útero, desencadeando dores menstruais intensas e, muitas vezes, dificuldade diagnóstica devido à diversidade de manifestações. A adenomiose, por sua vez, é caracterizada pela proliferação atípica do tecido endometrial nas paredes musculares do útero, destacando-se pelos sintomas

de dor e pelo aumento do fluxo menstrual, demandando uma abordagem cuidadosa para discernir entre dismenorrea primária e adenomiose. Os miomas uterinos, tumores uterinos benignos, embora frequentemente assintomáticos, podem contribuir para a dor pélvica e intensificar as cólicas menstruais, realçando a complexidade do diagnóstico diferencial. A doença inflamatória pélvica (DIP), além da dor durante o ciclo menstrual, pode manifestar-se com sintomas adicionais, ressaltando a necessidade de avaliação clínica abrangente. Por fim, a presença de cistos ovarianos pode potencialmente agravar a dor menstrual, exigindo uma diferenciação criteriosa, especialmente considerando a variedade de tipos de cistos. Esses são alguns dos principais diagnósticos diferenciais a serem considerados ao abordar a dismenorrea e suas possíveis condições subjacentes (3).

Além disso, existem anomalias uterinas, conhecidas como anomalias millerianas, que podem manifestar-se de forma congênita ou adquirida, constituindo condições que afetam a morfologia do útero. Essas anomalias podem ser associadas a uma variedade de sintomas, sendo comuns as manifestações como anormalidades menstruais, dor pélvica, infertilidade e perda recorrente de gravidez (2). O diagnóstico das anomalias millerianas é geralmente realizado por meio de exames de imagem, como a ultrassonografia transvaginal, ressonância magnética ou histerossalpingografia, permitindo uma avaliação detalhada da morfologia uterina e auxiliando na identificação de qualquer irregularidade congênita ou adquirida.

Aprofundar a avaliação com sistemas de pontuação, como o Questionário de Sintomas Menstruais e a Escala Visual Analógica, é crucial para entender a complexidade dos sintomas e direcionar o diagnóstico. Exames mais invasivos, como ultrassonografia transvaginal e laparoscopia, fornecem uma visão mais detalhada, reforçando a importância de uma abordagem multidisciplinar e da busca por especialistas para garantir um diagnóstico preciso e estratégias de tratamento altamente específicas.

Essa abordagem diferencial é necessária para garantir um tratamento adequado, considerando as especificidades de cada condição e proporcionando o alívio necessário aos sintomas. A busca por cuidados médicos especializados é fundamental para um diagnóstico preciso e estratégias de tratamento personalizadas (3).

## EVOLUÇÃO E IMPACTOS

No que se refere a evolução, em seu início, e em caráter primário, geralmente a DP ocorre logo após a menarca, a primeira ocorrência da menstruação, e tende a piorar com o tempo. A dor geralmente se origina na parte inferior do abdômen e pode irradiar para a região lombar, coxas e nádegas. Sintomas adicionais, como náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, dor de cabeça e alterações de humor, também podem estar presentes.

No que tange aos impactos, a dismenorreia primária pode exercer um impacto significativo na qualidade de vida das mulheres afetadas. A gravidade da dor pode impedir as atividades diárias, incluindo trabalho, escola e compromissos sociais.

Dados demonstram que a dismenorreia primária pode levar ao absenteísmo na escola e no trabalho, com taxas de até 66,8%. O estudo também revelou uma associação potencial entre dismenorreia e problemas de saúde mental, incluindo depressão, ansiedade e outros problemas relacionados (11).

Muitas são as consequências associadas a DP, no âmbito físico, que podem induzir dor, desconforto e fadiga. A intensidade da dor pode ser tão intensa que dificulta a execução de tarefas básicas, como deambular ou levantar-se da cama. Já psicologicamente, várias repercussões podem ser incitadas, entre elas, sentimentos de ansiedade, estresse e depressão. Mulheres afetadas por essa condição podem experimentar isolamento e lutar para lidar com as demandas da vida cotidiana.

No âmbito social, pode agir de forma a atrapalhar relacionamentos pessoais. As mulheres afetadas podem se retirar das atividades sociais ou apresentar irritabilidade e flutuações de humor. No mercado de trabalho, frente a um cenário plenamente competitivo e desfavorável para com agravos de saúde refratários, mulheres que sofrem com a DP, podem ser amplamente prejudicadas e seu quadro pode ser erroneamente abordado e interpretado pelos empregados e colegas de trabalho; fruto de uma lacuna existente nas falhas de políticas que fomentem a educação em saúde.

Os esforços de educação e emprego das mulheres afetadas podem ser significativamente afetados pela dismenorreia primária.

Ainda sobre o tópico acima, tal reflexo pode ser percebido também em sua vida escolar, taxas expressivas de absenteísmo, que podem chegar a 66,8% são observadas rotineiramente, tais situações, tem na dor seu principal motivador. Assim sendo, temos um caráter amplamente contribuidor para a diminuição da produtividade, sob este prisma, observa-se também fadiga, distração e dificuldade de concentração como fatores preponderantes na DP (11).

Voltando a atenção à saúde mental, muitas são as manifestações associadas à DP, dados apontam, que uma mulher exposta a DP, tem 2,7 vezes mais risco de desenvolver depressão em comparação com mulheres sem dismenorreia (11). Não obstante ao fato, a ansiedade representa um risco 1,5 vezes maior nestas mulheres, bem como transtornos alimentares, como demonstrado em 2022, 1,2 vezes mais chances destas mulheres de desenvolverem transtornos alimentares e quadros de distorção da autoimagem, com pactos como a anorexia (4).

## TRATAMENTO

Conforme revisado, atualmente a prática clínica lança mão comumente dos antiinflamatórios não esteroidais AINE, como forma de controlar a inflamação e a dor associadas a várias condições álgicas que permeiam a dismenorreia primária. Deste modo, temos a inibição da produção de prostaglandinas, os principais mediadores inflamatórios envolvidos na resposta à dor e à inflamação (12).

Por outro lado, abordando a normalização do ciclo e visando diminuição sintomática de todo quadro sindrômico comumente associado a dismenorreia, os anticoncepcionais, especificamente os orais, às vezes são usados para prover controle da via hormonal, corroborando assim para qualidade de vida durante esse período. Assim sendo, os anovulatórios orais contêm em sua composição hormônios sintéticos, como estrogênio e progestina, que podem ajudar a regular o ciclo menstrual e reduzir a gravidade dos sintomas da dismenorreia. Cabe porém ressaltar que o uso de anticoncepcionais no tratamento da dismenorreia pode não estar diretamente relacionado às suas propriedades anti inflamatórias, mas sim aos efeitos hormonais no ciclo menstrual.

A diretriz publicada no Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada em 2017 (13) sobre a dismenorreia primária fornece orientações claras para profissionais de saúde envolvidos

no cuidado de mulheres e adolescentes que sofrem de dor menstrual sem uma causa subjacente identificada. A evidência utilizada inclui ensaios clínicos publicados, estudos populacionais e artigos de revisão do período de janeiro de 2005 a março de 2016. Sete perguntas clínicas foram geradas e revisadas por especialistas, com base nas quais recomendações foram formuladas e avaliadas. Destaca-se a prevalência significativa e o subtratamento comum da dismenorrea primária, ressaltando que a terapia eficaz está amplamente disponível a um custo mínimo, com o potencial de melhorar a qualidade de vida e reduzir o impacto na escola ou no trabalho. As recomendações incluem o uso de anti-inflamatórios não esteroides como tratamento de primeira linha, terapias hormonais, exercício regular e a consideração de terapias complementares, como acupuntura. Além disso, as abordagens cirúrgicas, como videolaparoscopia, podem auxiliar no diagnóstico de dismenorrea secundária nos casos refratários aos tratamentos convencionais.

Trazendo à luz dados epidemiológicos que confrontam múltiplas escolhas, farmacológicas ou não, como manejo no alívio da dor ligada à DP, a utilização do autocuidado é observada em 55% das mulheres pesquisadas. Tais medidas são amparadas tanto por medidas farmacológicas em 48%, quanto por medidas não farmacológicas por 51,8% das mulheres (12). Dentre as opções farmacológicas o uso de analgésicos foi relevante, sendo que o mais utilizado foi o Paracetamol, porém, não foi relatada efetiva melhora do quadro algico por parte das mulheres pesquisadas. Além disso, o uso de contraceptivos orais foi mais utilizado em países de alta renda quando em comparação com países de baixa renda, 22-11%, respectivamente. Em relação às medidas não farmacológicas, o auto cuidado, com uso de repouso e calor, foram as mais utilizadas 11,6 e 8%, respectivamente; seguidos de fitoterápicos e chás, como uso da medicina chinesa e atividade física, em 6,9 e 6,6% das pacientes (12). Por fim, a revisão de  *Armour et al.*, apresentou outra informação relevante, que apenas 11% das mulheres recebiam acompanhamento profissional para alívio das dores menstruais. Assim, conclui-se que, por mais que variadas formas de controle e manejo fossem utilizadas, as mais procuradas não ofertavam uma melhora efetiva da queixa principal (12).

Dentre as opções farmacológicas, o ácido mefenâmico e o celecoxib foram comparados em termos de eficácia no alívio da dor e melhoria da qualidade de vida em mulheres com dismenorrea

primária, demonstrando eficácia semelhante entre essas duas drogas (14). Outra opção farmacológica, o tramadol administrado por via intravenosa, mostrou-se superior ao paracetamol intravenoso no alívio da dor aguda da dismenorreia primária, com um perfil de efeitos colaterais equivalentes (15). Entre os analgésicos de venda livre (OTCA, do inglês, over-the-counter analgesic), incluindo naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, aspirina e cetoprofeno, uma meta-análise com 4.383 participantes sugeriu que todos, com exceção da aspirina, são mais eficazes que o placebo, sendo o diclofenaco classificado como o OTCA mais eficaz. No entanto, como o estudo considerou não apenas a eficácia, mas também a segurança dos fármacos, o ibuprofeno foi recomendado como o analgésico de venda livre ideal para a dismenorreia primária, uma vez que o diclofenaco obteve o pior desempenho no que diz respeito à segurança do medicamento (16).

Por fim, para além dos efeitos esperados e obtidos nos mais variados estudos de comprovação de eficácia e aplicabilidade farmacológica e clínica no controle da dor e inflamação na DP, cabe ressaltar porém, que a maioria dos AINEs não são isentos de prescrição (MIP), sendo vedada sua utilização sem prescrição, mas como não tem retenção de receituário obrigatório, tais fármacos são vendidos sem controle sanitário. Assim sendo, reforça-se aqui a necessidade de medidas de educação em saúde, que visem a diminuição da auto medicação, construindo meios de que seja buscado o atendimento médico sempre que necessário, para um controle efetivo da DP e seus sintomas álgicos associados; bem como a diminuição de efeitos adversos relativos ao uso indiscriminado dos AINEs.

Além das opções farmacológicas, diversas intervenções não farmacológicas têm sido investigadas para o tratamento da dismenorreia primária. Um estudo demonstrou que o gengibre reduziu a intensidade da dor, de forma semelhante ao Novafen®, um medicamento composto de ibuprofeno e paracetamol, não havendo diferença estatística entre os grupos. Ambos se mostraram eficazes na redução da dor menstrual em meninas com dismenorreia primária, sugerindo que o tratamento com fitoterápicos naturais e medicamentos não sintéticos pode ser uma abordagem recomendada para esse grupo de pacientes (17). Além disso, a crioterapia foi identificada como eficaz na redução da dor em mulheres com dismenorreia primária, resultando em melhorias nas atividades diárias e na qualidade de vida das pacientes (18).

Intervenções como a bandagem terapêutica elástica e a aplicação de Kinesio Taping demonstraram melhorias significativas na dor, ansiedade e qualidade de vida de mulheres com dismenorreia primária, tanto a curto quanto a longo prazo (19, 20). Ademais, técnicas de eletroterapia, como a aplicação de ondas de choque extracorpóreas nos pontos de acupuntura abdominal, mostraram-se seguras e eficazes na redução da dor menstrual, com efeitos similares observados durante diferentes fases do ciclo menstrual (21). Outras intervenções não farmacológicas, como auriculoterapia, apoio cognitivo-comportamental, termoterapia e exercícios regulares, também foram associadas a reduções na dor menstrual e melhora na qualidade de vida das pacientes (22, 23, 24, 9).

Esses resultados destacam a variedade de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da dismenorreia primária, incluindo abordagens farmacológicas e não farmacológicas. No entanto, é importante que as pacientes sejam avaliadas individualmente para determinar a melhor abordagem de tratamento com base em suas necessidades e preferências, considerando também as evidências disponíveis e as recomendações clínicas.

## CONCLUSÃO

Nesta revisão, exploramos a complexidade da dismenorreia primária (DP), uma condição ginecológica prevalente que impacta significativamente a qualidade de vida, especialmente entre adolescentes e mulheres jovens. A DP, caracterizada pela dor menstrual cíclica sem identificação de patologia associada, apresenta uma fisiopatologia intrincada, envolvendo o eixo neuroendócrino, a produção de prostaglandinas e a resposta inflamatória local.

O diagnóstico da DP exige uma abordagem multidisciplinar, incorporando métodos universais e exames complementares, como ultrassonografia transvaginal, para diferenciar a DP de outras condições ginecológicas. A revisão sublinhou a importância de uma abordagem diferencial na avaliação da dor menstrual, considerando diagnósticos diferenciais como endometriose, miomas uterinos, anomalias millerianas e doença inflamatória pélvica.

Os impactos abrangentes da DP foram evidenciados, desde o ambiente acadêmico até o profissional, social e mental. A relação entre DP e problemas de saúde mental, como depressão e ansiedade,

ressalta a necessidade de uma abordagem holística no tratamento. Nesse contexto, o tratamento da DP envolve diversas opções, desde medidas farmacológicas até práticas não convencionais.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e anticoncepcionais orais são comumente utilizados para controlar os sintomas da DP, visando principalmente a inibição da produção de prostaglandinas e a regulação hormonal. No entanto, a diversidade de abordagens terapêuticas foi destacada, incluindo o autocuidado, práticas culturais e intervenções não farmacológicas. A utilização de métodos como repouso, calor, exercícios físicos e fitoterápicos demonstrou eficácia em aliviar os sintomas.

Embora a pesquisa tenha evidenciado a necessidade de tratamentos personalizados, a realidade é que muitas mulheres enfrentam desafios para encontrar opções adequadas. Além disso, a falta de acompanhamento profissional foi ressaltada, indicando uma lacuna na oferta de cuidados especializados.

Em suma, esta revisão oferece uma visão abrangente da DP, enfatizando a necessidade de diagnóstico preciso e tratamento diversificado. O entendimento aprofundado da fisiopatologia, aliado a abordagens terapêuticas personalizadas, é crucial para enfrentar os desafios associados à DP e promover o bem-estar das pacientes. A busca contínua por avanços na pesquisa e aprimoramento das práticas clínicas são fundamentais para melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas por essa condição.

## Referências

1. Berek, Jonathan, S. e Deborah L. Berek. Berek & Novak Tratado de Ginecologia. Disponível em: Minha Biblioteca, (16th edição). Grupo GEN, 2016.
2. Hoffman, Barbara, L. et al. Ginecologia de Williams. Disponível em: Minha Biblioteca, (2nd edição). Grupo A, 2014.
3. Rogerio A. Lobo, David M Gershenson. (2017). Comprehensive Gynecology 7th edição . : Elsevier.
4. Unsal A, Ayranci U, Tozun M, Arslan G, Calik E. Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. Ups J Med Sci. 2010 May;115(2):138-

45.

5. Subasinghe, A. K., Happo, L., Jayasinghe, Y. L., Garland, S. M., & Wark, J. D. (2016). Prevalence and severity of dysmenorrhoea, and management options reported by young Australian women. *Australian Family Physician*, 45(11), 829–834.

6. UpToDate. Primary dysmenorrhea in adolescents. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/primary-dysmenorrhea-in-adolescents>. Acesso em 20 de dez 2023.

7. Polat, A., Celik, H., Gurates, B. *et al.* Prevalence of primary dysmenorrhea in young adult female university students. *Arch Gynecol Obstet* 279, 527–532 (2009).

8. Wu L, Zhang J, Tang J, Fang H. The relation between body mass index and primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Dec;101(12):1364-1373.

9. Scruth E. Can Exercise Relieve Dysmenorrhea? *Am J Nurs.* 2020 Aug;120(8):21.

10. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:655.

11. Armour M, Parry K, Manohar N, Holmes K, Ferfolja T, Curry C, MacMillan F, Smith CA. The Prevalence and Academic Impact of Dysmenorrhea in 21,573 Young Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019 Aug;28(8):1161-1171.

12. Armour M, Parry K, Al-Dabbas MA, Curry C, Holmes K, MacMillan F, Ferfolja T, Smith CA. Self-care strategies and sources of knowledge on menstruation in 12,526 young women with dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Jul 24;14(7):e0220103.

13. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39:585.

14. Basri NI, Abd Ghani NA, Mahdy ZA, Abdul Manaf MR, Mohamed Ismail NA. Celecoxib versus mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhea. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020 Apr 17;41(3).

15. Ghamry NK, Ali AS, Shareef MA, AlAmodi AA, Hamza M, Abbas AM, Fadlalmola HA, Alalfy M, Mahmoud AO, Islam Y. Efficacy and

Safety of Intravenous Tramadol versus Intravenous Paracetamol for Relief of Acute Pain of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Gynecol Obstet Invest.* 2020;85(5):388-395.

16. Nie W, Xu P, Hao C, Chen Y, Yin Y, Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 May;99(19):e19881.

17. Adib Rad H, Basirat Z, Bakouei F, Moghadamnia AA, Khafri S, Farhadi Kotenaeei Z, Nikpour M, Kazemi S. Effect of Ginger and Novafen on menstrual pain: A cross-over trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018 Dec;57(6):806-809.

18. Silva GD, Canova NAH, Bortoletto P, Wutzke MLS, Dos Santos Soares F, Bertolini GRF. Cryotherapy Produces Pain Relief in Young People with Primary Dysmenorrhea. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2022 Jun;12(2):57-60.

19. Bandara EMIA, Kularathne WNI, Brain K, Weerasekara I. Safety and efficacy of therapeutic taping in primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 May 3;12(1):7146.

20. Toprak Celenay S, Kavalci B, Karakus A, Alkan A. Effects of kinesio tape application on pain, anxiety, and menstrual complaints in women with primary dysmenorrhea: A randomized sham-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2020 May;39:101148.

21. Xing R, Yang J, Wang R, Wang Y. Extracorporeal shock wave therapy for treating primary dysmenorrhea: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 5;100(5):e23798.

22. Vahedi M, Hasanpoor-Azghady SB, Amiri-Farahani L, Khaki I. Comparison of effect of auriculotherapy and mefenamic acid on the severity and systemic symptoms of primary dysmenorrhea: a randomized clinical trial. *Trials.* 2021 Sep 26;22(1):655.

23. Yilmaz B, Sahin N. The Effects of a Dysmenorrhea Support Program on University Students Who Had Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020 Jun;33(3):285-290.

24. Machado AFP, Perracini MR, Rampazo ÉP, Driusso P, Liebano RE. Effects of thermotherapy and transcutaneous electrical nerve stimulation on patients with primary dysmenorrhea: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Complement Ther Med.* 2019 Dec;47:102188.

## Recursos midiáticos - Dismenorreia

# CÓLICA MENSTRUAL

Também é conhecida como **dismenorreia primária**. Esta condição é caracterizada por dores menstruais não associadas a doenças ginecológicas!

A prevalência da dismenorreia primária varia entre 60% a 93%.



**Cuidado, os sintomas podem se confundir com:**

- Endometriose
- Adenomiose
- Doença Inflamatória Pélvica
- Cistos ovarianos
- Mioma uterino

- Em caso de...
- DOR SEVERA
  - FEBRE
  - CICLOS IRREGULARES
  - SANGRAMENTO ANORMAL
  - DOR PÉLVICA FORA DA MENSTRUÇÃO
  - DOR NAS RELAÇÕES SEXUAIS

**BUSQUE ATENDIMENTO MÉDICO!**



**Quais são os SINTOMAS?**



Dor em cólica no baixo ventre



Dor nas costas



Dor na face interna das coxas



Enjoo



Dor de cabeça



Diarreia

A dor pode estar acompanhada por:

### TRATAMENTOS

#### Exercício físico



Exercícios tanto de baixa intensidade (alongamento ou ioga) quanto de alta intensidade (dança ou aeróbica) se mostraram eficientes na redução das cólicas!



#### Calor

Calor local na forma de bolsas térmicas ou toalhas quentes podem fornecer um alívio imediato da dor!



#### Medicamentos

Fármacos das classes dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e terapias hormonais (como algumas pílulas) se mostraram os mais eficazes no tratamento farmacológico dessa condição!

"O Ministério da Saúde Adverte: Não use medicamentos sem orientação médica. Se os sintomas persistirem, avise o médico"

EXTENSÃO PARA A DISCIPLINA DE PPSM (FAMED/UFRGS), 2024.

Acadêmicos: Arthur Fontoura, Bárbara Motta, Claudio Oliveira Santos, Daniel Rozenquanz, Jefferson Roberto Maciel, Jonathan Pavan

Monitora: Roberta Moschetta  
Professora orientadora: Solange Garcia Accetta

## **Suplementação de vitamina D e desfechos adversos da gestação: uma revisão sistemática com meta-análise**

*Letícia Abreu Freire  
Letícia de Paula e Souza  
Luís Eduardo de Mello Maronez  
Pedro Rodrigues Vidor  
Otavio Schuster  
Zaira Iwana Teston  
Laura Fink Wayerbacher  
Maria Lúcia da Rocha Oppermann*

Os efeitos da vitamina D e a sua função vêm atraindo a atenção de diversos especialistas ao longo dos anos. Em 1931 a estrutura da vitamina D foi descoberta, e posteriormente a sua estrutura determinada por meios sintéticos (1). A vitamina D3 é um pró-hormônio produzido na pele através da irradiação ultravioleta do 7-hidroxicolesterol, que posteriormente é metabolizado no fígado em 25-hidroxivitamina D3 e depois nos rins em 1-alfa-25-di-hidroxivitamina D3 (sua forma ativa), através da enzima 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1). A 1-alfa-25-di-hidroxivitamina D3, forma hormonal da vitamina D, atua através de um único receptor de vitamina D (VDR), expresso quase em todas as células nucleadas (2). Através do VDR, o hormônio da vitamina D desempenha diversas funções no corpo, sendo a principal delas ligada às concentrações séricas de cálcio.

Além das funções ligadas à regulação da calcemia, tem crescido o interesse em investigar as ações da vitamina D e o impacto dos seus níveis na prevenção de efeitos adversos durante a gestação. O baixo nível de vitamina D durante o período gestacional pode gerar consequências como pré-eclâmpsia, aumento do risco de diabetes gestacional e bebês pequenos para idade gestacional, conforme demonstrado pela metanálise de 31 estudos em que níveis séricos insuficientes de 25-hidroxivitamina D foram associados a esses desfechos (3). No entanto, os estudos incluídos na metanálise citada, e a ausência de uma relação dose-resposta entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e as complicações, levantam dúvidas acerca dos desfechos obtidos no estudo.

O número de estudos que analisam os efeitos dos níveis séricos e a suplementação de vitamina D no período perinatal e pós-parto vem aumentando ao longo dos anos. Todavia, os resultados obtidos até o momento são conflitantes, com alguns demonstrando redução do risco do nascimento de bebês pequenos para idade gestacional ou com baixo após suplementação de vitamina D, porém todos apresentam erros metodológicos (4-6). Logo, é importante a realização de uma revisão ampla das evidências existentes, a fim de verificar os efeitos da suplementação de vitamina D no período perinatal e na morbidade dos descendentes.

Esta revisão sistemática possui por objetivo revisar ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da suplementação da vitamina D e a prevenção de desfechos adversos no período periparto da vida materna e neonatal, como: prevenção de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, depressão, baixo peso ao nascer e parto pré-termo.

## MÉTODOS

O protocolo buscou aplicar as recomendações Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) sempre que possível (7), conforme descrito a seguir. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e Web of Science abrangendo estudos publicados até o dia 9 de janeiro de 2024. Os termos de busca incluíram combinações de palavras-chave relacionadas à suplementação de vitamina D, gestação e desfechos adversos.

Palavras-chave PubMed:

(Vitamin D[mh] OR Vitamin D[tiab] OR Vitamin D Deficiency[mh] OR Vitamin D Deficienc\*[tiab]) AND (Pregnancy Complications[mh] OR Adverse Birth Outcome\*[tiab] OR Pregnancy complication\*[tiab] OR Pregnancy outcome[mh] OR Pregnancy Outcome\*[tiab]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]

Palavras-chave Web of Science:

TS=("Vitamin D\*") AND TS=("complicated pregnanc\*" OR "complication during pregnancy" OR "complications during pregnancy" OR "complications related to pregnancy" OR "gestational complication\*" OR "pregnancy complication\*" OR "pregnancy-associated complication\*" OR "pregnancy-related complication\*" OR "birth outcome\*" OR "obstetric outcome\*" OR "pregnancy outcome\*") AND TS=("randomized controlled trial" OR "RCT")

### Seleção de estudos e extração de dados

Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos e a extração dos dados. Qualquer divergência foi resolvida por consulta a um terceiro revisor. Os processos foram feitos de forma cegada por meio do aplicativo de revisões sistemáticas Rayyan (8).

Critérios de exclusão de artigos na etapa de rastreamento:

1. Duplicatas devido ao uso de mais de uma base de dados
2. Artigos retratados ou em análise
3. Tema errado
4. Idioma errado (se o artigo não é em inglês)
5. Intervenção ou comparação errada (incluindo se a vitamina D é administrada junto a outro medicamento ou a mudança de estilo de vida ou se não é comparada com placebo)
7. Desfechos errados (se não avalia eventos adversos na gravidez)
8. População errada (se a população inclui exclusivamente algum grupo de doentes crônicos)
9. Tipo de publicação errado (resumos, revisões e editoriais não foram incluídos, apenas artigos com dados originais e inéditos)
10. Desenho de estudo errado (caso não seja um ensaio clínico randomizado)

Foram extraídos dados relacionados às características do estudo (autor, ano de publicação, características da população estudada, intervenção, doses e com o que estava sendo comparado) e dados sobre desfechos de interesse (medida de efeito, intervalo de confiança e desvio padrão). A extração se deu com um único revisor por artigo, sem duplicatas.

*Desfechos de interesse:*

Saúde materna:

- Pré-eclâmpsia
- Diabetes gestacional
- Depressão pós-parto

*Saúde do feto e do recém-nascido:*

- Peso ao nascer
- Parto pré-termo

As informações foram registradas online em uma tabela padronizada no aplicativo Planilhas Google. O risco de viés (9) dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado pelos revisores durante a leitura completa dos artigos e a extração de dados.

## **Meta-análise**

Para os desfechos em que foram relatados dados suficientes e comparáveis em pelo menos três artigos diferentes, realizou-se a meta-análise utilizando o modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pela estatística  $I^2$ . Quando os estudos incluíam grupos com diferentes doses de vitamina D, foi utilizado apenas o grupo com a maior dose.

## **Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R Studio, versão Versão 2023.09.0+463 (Posit Software, 2022) com os pacotes "meta", "metasens" e "metafor" (10). Os

gráficos foram gerados em inglês conforme o pacote e traduzidos para o português posteriormente. Foi estabelecido como nível de significância de  $p < 0,05$ . Os valores passíveis de representação em risco relativo foram utilizados dessa maneira, enquanto variáveis contínuas (peso ao nascer) foram analisadas a partir da diferença média entre os valores.

## RESULTADOS

A etapa de rastreamento a partir dos resumos resultou em 164 entradas, das quais 44 foram selecionadas para a análise do texto na íntegra. Dessas, 5 tinham dados sobre os desfechos de interesse, dentre os quais alguns incluíam dados sobre mais de um desfecho de interesse: 3 sobre diabetes gestacional; 3 sobre parto pré-termo; 4 sobre peso ao nascer. Não havia dados suficientes para análise sobre pré-eclâmpsia e sobre depressão pós-parto dentro do desenho de estudo pretendido. O fluxograma completo está evidenciado na figura 1.

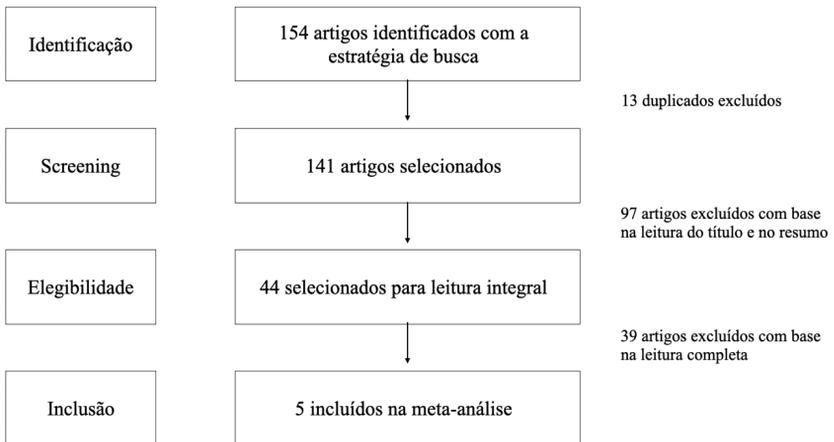


Figura 1. Fluxograma de inclusão e exclusão de artigos.

## Análise de risco de viés

Os artigos (11-15) foram avaliados em relação aos seguintes vieses em potencial: o relato de desfecho seletivo; ocultação de alocação; geração da sequência aleatória; desfechos incompletos; cegamento de avaliação de desfecho; outras fontes de viés. Os resultados estão sumarizados na figura 2.

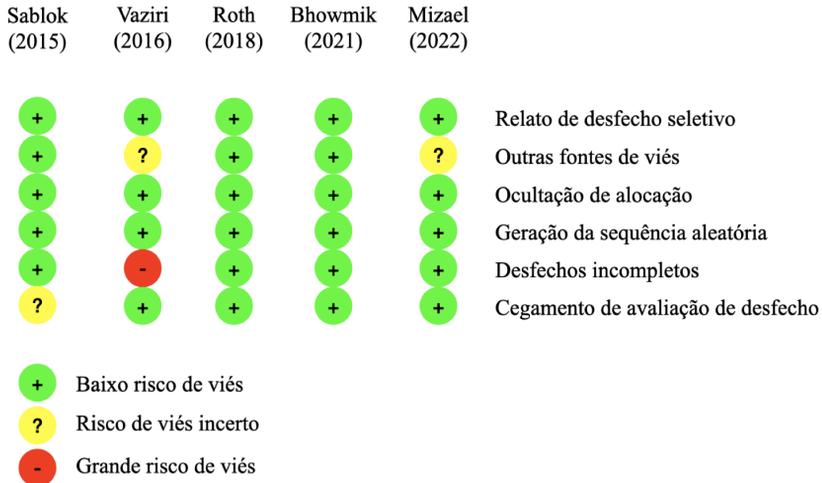


Figura 2. Análise do risco de viés.

Características das populações incluídas são sintetizadas na Tabela 1.

## Diabete gestacional

Com base nos estudos publicados até o momento, não há significância estatística que sugira que a vitamina D ofereça benefícios quanto à diabetes gestacional. O estudo com maior população, menos propenso a erro aleatório, aproxima-se do risco relativo 1. Em outras palavras, o estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos sobre o benefício ou malefício da intervenção. Essa conclusão é bastante previsível, visto que – apesar dos três apresentarem um RR inferiores a 1 – todos os estudos possuem intervalos de confiança muito grandes, indicando uma baixa precisão dos estudos. Logo, infere-se que o resultado global não é estatisticamente significativo e não há evidência de efeito na intervenção analisada.

Tabela 1. Síntese das principais características das populações nos estudos incluídos. Conforme a metodologia, nos estudos que incluíam mais de uma dose de vitamina D, optou-se por utilizar o dado do grupo tratado com a maior dose. No caso dos estudos escolhidos, isso se aplica a Roth (13), utilizando-se o grupo tratado no pré-natal e no pós-parto com 28.000 unidades internacionais por semana de vitamina D. NA indica dados classificados como não disponíveis durante a extração. De forma geral, os grupos foram bem distribuídos entre si. Há uma divergência notável, contudo, na idade dos grupos intervenção e controle do estudo Mirzaei (15) que parece refletir seu baixo poder estatístico, já que possui um número de indivíduos inferior aos demais estudos.

Características das populações								
Autor	Ano	País	Participantes		Idade da gestante (anos)		Idade gestacional de nascimento (semanas)	
			Intervenção	Controle	Intervenção	Controle	Intervenção	Controle
<a href="#">Bhowmik</a>	2021	Bangladesh	384	364	22,41	22,63	38,9	38,9
<a href="#">Mirzaei</a>	2022	Irã	44	44	25,63	27,54	NA	NA
<a href="#">Roth</a>	2018	Bangladesh	260	259	23	23	39,1	39,1
<a href="#">Sablok</a>	2015	Índia	108	57	NA	NA	NA	NA
<a href="#">Vaziri</a>	2016	Irã	62	65	26,82	26	38,76	39,19

Ademais, nota-se não haver significância estatística em relação à heterogeneidade. Isso reflete os resultados, uma vez que todos eles têm intervalo de confiança que inclui a razão 1, isto é, aceitam a hipótese nula (Figura 3).

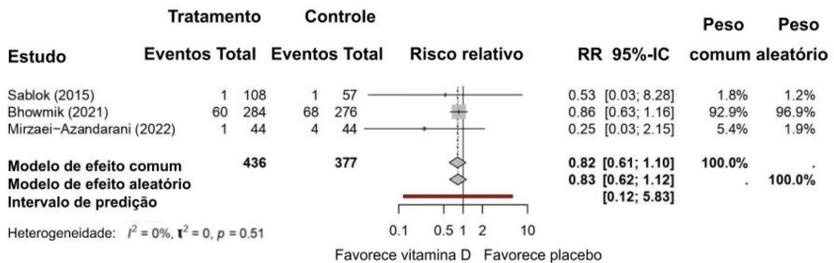


Figura 3. Sumário dos dados de diabetes gestacional.

## Parto pré-termo

Apesar de medidas de efeito conflitantes, dois dos três estudos analisados não possuem diferença estatisticamente

significativa entre os benefícios ou malefícios da intervenção. Logo, não há significância da intervenção em relação ao controle para que se atinja o desfecho, de modo que seria previsível inferir a irrelevância da vitamina D nesse desfecho. Conforme esperado, esse também é o resultado obtido na análise.

Observa-se uma tendência à significância (p-value = 0.08) quanto à heterogeneidade, o que corrobora com a visualização gráfica dos três estudos com poder estatístico relativamente semelhante, tendo encontrado diferentes resultados. Tal achado pode apontar para uma diferença oriunda de características clínicas das populações. Ainda assim, reforça a necessidade da realização de estudos maiores e com menor risco de viés.

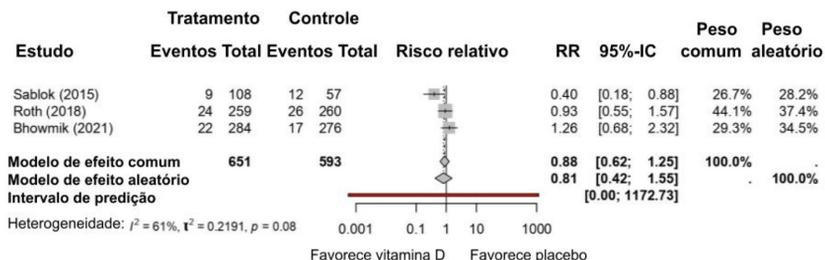


Figura 4. Sumário dos dados sobre parto pré-termo.

## Peso ao nascer

Não há efeito da vitamina D sobre o peso do recém-nascido. Dados que poderiam favorecer a causalidade quanto ao aumento ou redução do peso são aqueles com os menores pesos na análise estatística, representando as menores populações. Por conseguinte, são os mais propensos a erros do tipo alfa devido à aleatoriedade. Nota-se que os estudos com maior número de participantes se aproximam da linha zero.

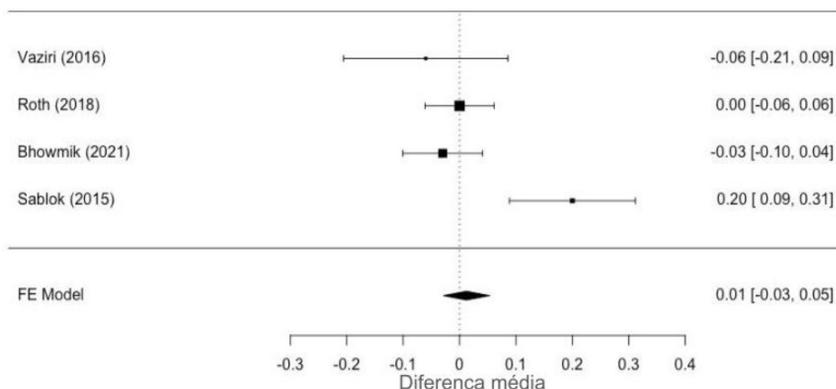


Figura 5. Sumário dos dados de peso ao nascer. Por se tratar de uma variável contínua e não da ocorrência de eventos, foi contabilizada a diferença média para esse dado. Dessa maneira, considera-se o 0 como o resultado mais favorável à hipótese nula, e não o 1, como nos riscos relativos das análises anteriores.

## Teste de Egger

Para medidas de efeito apresentadas como risco relativo, uma análise estatística adicional foi realizada para avaliar o risco de viés dos dados, conforme o método proposto por Egger (16). Os resultados estão na figura 6. Em suma, o funnel plot reforça ser extremamente improvável o benefício da vitamina D sobre os desfechos analisados, sugerindo que os tamanhos de efeito encontrados pelos artigos sejam fruto de erro aleatório e vieses.

## CONCLUSÃO

Este artigo fornece uma síntese abrangente dos efeitos adversos da suplementação de vitamina D durante a gestação, baseada em uma revisão sistemática rigorosa e uma meta-análise dos dados disponíveis na literatura atual. Os resultados desta revisão podem contribuir para orientar práticas clínicas e políticas de saúde relacionadas à suplementação de vitamina D em gestantes. Nesse sentido, fica demonstrado que os dados até o momento não evidenciam vantagens dessa prática em nenhum dos desfechos analisados. Contudo, salienta-se que ensaios clínicos randomizados de maior porte são necessários para uma resposta definitiva quanto à hipótese conceitual.

## Limitações do estudo

As limitações potenciais deste estudo incluem o baixo poder estatístico dos estudos, compostos por pequenas e médias populações. Salienta-se a relativa fragilidade produção acadêmico-científica sobre o tema até o momento, evidenciada pela amplitude dos intervalos de confiança e pelo conflito de resultados nos estudos analisados. Além disso, a escassez de dados disponíveis se apresenta como um importante obstáculo, uma vez que os métodos estatísticos estão limitados às informações disponíveis para análise.

## Referências

- (1) DELUCA, H. F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 80, n. 6, p. 1689S1696S, 1 dez. 2004.
- (2) Roger Bouillon, Geert Carmeliet, Lieve Verlinden, Evelyne van Etten, Annemieke Verstuyf, Hilary F. Luderer, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews*, Volume 29, Issue 6, 1 October 2008, Pages 726–776, <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
- (3) Fariba Aghajafari, Tharsiya Nagulesapillai, Paul E Ronksley, Suzanne C Tough, Maeve O'Beirne, Doreen M Rabi. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 26 de março de 2013: 346: f1169. doi: 10.1136/bmj.f1169
- (4) Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(7):635–645. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
- (5) Daniel E Roth, Michael Leung, Elnathan Mesfin, Huma Qamar, Jessica Watterworth, Eszter Papp. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ* 2017 ; 359 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5237> (publicado em 29 de novembro de 2017).
- (6) Palacios C, Kostjuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub4. Accessed 05 February 2024.
- (7) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. Mar 29 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
- (8) Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4. PMID: 27919275; PMCID: PMC5139140.
- (9) Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. Aug 28 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898

- (10) Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019 Nov;22(4):153-160. doi: 10.1136/ebmental-2019-300117. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563865; PMCID: PMC10231495.
- (11) Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, Kabi BC, Chellani H. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Oct;83(4):536-41. doi: 10.1111/cen.12751. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25683660.
- (12) Vaziri F, Dabbaghmanesh MH, Samsami A, Nasiri S, Shirazi PT. Vitamin D supplementation during pregnancy on infant anthropometric measurements and bone mass of mother-infant pairs: A randomized placebo clinical trial. *Early Hum Dev*. 2016 Dec;103:61-68. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.07.011. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27513714.
- (13) Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, Papp E, Korsiak J, Shi J, Islam MM, Jahan I, Keya FK, Willan AR, Weksberg R, Mohsin M, Rahman QS, Shah PS, Murphy KE, Stimec J, Pell LG, Qamar H, Al Mahmud A. Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N Engl J Med*. 2018 Aug 9;379(6):535-546. doi: 10.1056/NEJMoa1800927. Erratum in: *N Engl J Med*. 2021 Oct 28;385(18):1728. PMID: 30089075; PMCID: PMC6004541.
- (14) Bhowmik B, Siddiquee T, Mdala I, Quamrun Nesa L, Jahan Shelly S, Hassan Z, Moreira NCDV, Jahan I, Azad Khan AK, Hitman GA, Hussain A. Vitamin D3 and B12 supplementation in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Apr;174:108728. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108728. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33662489.
- (15) Mirzaei-Azandaryani Z, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Shaseb E, Abbasalizadeh S, Mirghafourvand M. Effects of vitamin D on insulin resistance and fasting blood glucose in pregnant women with insufficient or deficient vitamin D: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Endocr Disord*. 2022 Oct 20;22(1):254. doi: 10.1186/s12902-022-01159-4. PMID: 36266683; PMCID: PMC9585796.
- (16) Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629. PMID: 9310563; PMCID: PMC2127453.
- (17) Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method. *Eur J Epidemiol*. 2017 May;32(5):377-389. doi: 10.1007/s10654-017-0255-x. Epub 2017 May 19. Erratum in: *Eur J Epidemiol*. 2017 Jun 29;:: PMID: 28527048; PMCID: PMC5506233.
- (18) Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression. *Int J Epidemiol*. 2015 Apr;44(2):512-25. doi: 10.1093/ije/dyv080. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26050253; PMCID: PMC4469799.

## Recursos midiáticos - Suplementação de vitamina D na gestação



### SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA GESTAÇÃO O QUE VOCÊ PRECISA SABER?

 A Organização Mundial da Saúde sugere que você consuma alimentos ricos em vitamina D, como peixes, cogumelos, gema de ovo e fígado bovino.

 Além disso, é fundamental se expor ao sol por 15 minutos durante os períodos de sol mais fraco.

 Embora haja discussões sobre a necessidade de suplementação de vitamina D, as evidências atualmente disponíveis não são conclusivas. Se você considerar necessário, é aconselhável procurar orientação no sistema de saúde.

 É importante destacar que ainda são necessários estudos mais abrangentes para confirmar os benefícios da suplementação de vitamina D. Portanto, só tome suplementos com base em orientação médica. Esteja seguro ao seguir recomendações de profissionais de saúde para garantir o melhor cuidado possível.



Acesse o Qr code para mais informações!

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Trabalho da Disciplina de Promoção e Proteção da Saúde da Mulher - Profa. Regente: Adriani Oliveira Galão  
Orientado pela Dr<sup>a</sup> Maria Lúcia Oppermann e Laura Wayerbacher  
LETÍCIA ABREU FREIRE  
LETÍCIA DE PAULA E SOUZA  
LUÍS EDUARDO DE MELLO MARONEZ  
PEDRO RODRIGUES VIDOR  
OTAVIO SCHUSTER  
ZAIRA IWANA TESTON

## **O impacto da cesariana na fertilidade feminina**

*Davi Rodrigues Martins*

*Estefany Alves Silvestre*

*Milena Lessa da Silva*

*Maria Thawanna Zortea Antunes*

*Nathan Araújo Cabral Marques*

*Tiago Pacheco Almeida*

*Jeovana Ceresa*

*João Sabino da Cunha Filho*

Ao longo dos séculos, a infertilidade foi estigmatizada em variados contextos - as mulheres nobres do Japão medieval eram desprezadas caso seus casamentos não produzissem herdeiros; na Inglaterra do século XVI, as mulheres eram compelidas a gerarem filhos, uma vez que a maternidade era considerada o marcador primordial da feminilidade; e, mais recentemente, na França do século XIX, muitos médicos associavam diretamente a infertilidade ao aborto, infecções sexualmente transmissíveis e promiscuidade. Ainda que atualmente seja um consenso que as causas de infertilidade são múltiplas e nem sempre relacionadas exclusivamente com a mulher, historicamente, a responsabilidade recaiu sobre as mulheres, tendo em vista o papel feminino na sociedade, direcionado principalmente a tarefas domésticas e cuidado familiar, bem como de responsabilidade em gestar a vida.

A infertilidade feminina é considerada em diversos países uma importante barreira em saúde pública, já que afeta milhões de mulheres mesmo com o amplo avanço de tecnologias em medicina reprodutiva e aumento na procura por serviços especializados. A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal conseguir uma gravidez bem sucedida após um ano ou mais de relações sexuais regulares sem uso de qualquer método contraceptivo. Calcula-se que a infertilidade afete entre 40 e 80 milhões de casais em idade reprodutiva no mundo, mesmo com os inúmeros progressos realizados em tecnologias para reprodução assistida. (PASSOS, E. P. et al., 2017)<sup>1</sup>.

Entre os fatores relacionados com a infertilidade feminina, a postergação da maternidade para idade mais avançadas emerge como um fator amplamente reconhecido na redução do êxito reprodutivo; além disso, houve um incremento no número de cesarianas nas últimas décadas. A escolha do tipo de parto deveria sempre ser realizada junto ao médico obstetra, considerando variados aspectos, como segurança e saúde da mãe e do bebê, além de expectativa de gestação futura.

A presente revisão bibliográfica almeja discorrer sobre aspectos gerais da infertilidade feminina, o aumento da idade feminina na gestação, a via de parto cesariana, a istmocele, e a associação entre infertilidade feminina e cesariana prévia.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### *Infertilidade*

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infertilidade afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Com base nos dados de 1990 a 2021, estima-se que o índice global de infertilidade em 2022 seja de 17,5%. Um estudo feito pela OMS aponta que, no mundo todo, aproximadamente uma em cada seis pessoas já experimentou infertilidade em algum momento de suas vidas. Existe uma grande variação na prevalência da infertilidade entre diferentes regiões no globo - a região com maior índice de infertilidade ao longo da vida é o Pacífico Ocidental com uma taxa 23,2%, a América possui uma taxa de 20,0%, e região com prevalência de infertilidade é o Mediterrâneo Oriental (10,7%). Como observado, a prevalência da infertilidade é semelhante em todos os países (OMS, 2023)<sup>4</sup>.

Sabe-se que os homens são responsáveis por 20 a 30% dos casos de infertilidade, mas contribuem para 50% dos casos em geral (PASSOS, E. P. et al., 2017)<sup>1</sup>. As causas de infertilidade são variadas e podem ser divididas em três grandes fatores: (a) fatores anatômicos femininos, aspectos orgânicos, infecciosos ou funcionais que alteram o aparelho reprodutivo feminino; (b) fatores hormonais femininos, que alteram a homeostase hormonal e levam a oligovulação ou anovulação; e (c) fatores masculinos, com alterações no espermograma. Esses são os fatores associados diretamente a etiologia da infertilidade que devem ser abordados e investigados na avaliação do casal (PASSOS, E. P. et al., 2017)<sup>1</sup>.

Segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, a infertilidade é uma condição caracterizada pela incapacidade de conseguir uma gravidez bem-sucedida com base no histórico médico, sexual e reprodutivo da paciente, idade, achados físicos, testes de diagnóstico ou qualquer combinação desses fatores, estando relacionada à necessidade de intervenções médicas, incluindo, mas não se limitando, ao uso de gametas ou embriões de doadores, a fim de conseguir uma gravidez bem-sucedida, seja como indivíduo ou com um parceiro (American Society for Reproductive Medicine, 2023)<sup>3</sup>. Em pacientes que têm relações sexuais regulares e desprotegidas e sem qualquer etiologia para infertilidade conhecida de para qualquer um dos parceiros (sugestiva de capacidade reprodutiva prejudicada), a avaliação com médico especialista deve ser iniciada logo após 12 meses de relações sexuais desprotegidas sem gestação quando a parceira tiver menos de 35 anos de idade, e 6 meses após, quando a parceira tiver 35 anos ou mais (PASSOS, E. P. et al., 2017)<sup>1</sup>.

### ***Aumento da idade materna***

Historicamente, às mulheres foram atribuídas tarefas consideradas como peças fundamentais na construção das estruturas familiares e, portanto, eram criadas para desempenhar papéis relacionados ao matrimônio e à maternidade. As mudanças sociais, econômicas e culturais que ocorreram nas últimas décadas trouxeram impactos diretos ao período gestacional da população - com o avanço do papel feminino no mercado de trabalho, a redefinição dos papéis de gênero e o progresso educacional, se passou a valorizar o aprimoramento profissional feminino e a construção de carreiras; tais fatores, entretanto, contribuíram fortemente para o adiamento de planos familiares, incluindo a maternidade. Nesse sentido, a gravidez tardia, definida como a gestação em mulheres de 35 anos ou mais, apresenta um quadro complexo com muitos impactos na sociedade, mães e filhos. Segundo um estudo conduzido em Xangai (China), que buscou avaliar fatores de risco para gestação e realização de cesáreas, o adiamento da maternidade está diretamente ligado ao aumento dos riscos obstétricos devido a mudanças fisiológicas e biológicas associadas ao envelhecimento reprodutivo - neste estudo, se identificou que a incidência de infertilidade em casais que desejam ter o primeiro filho foi de 19,30% para mulheres com idade avançada, ou seja, idade maior que 35 anos; além disso,

os resultados sugerem que mulheres com mais de 40 anos têm um risco significativamente aumentado de infertilidade, tanto em relação a primeira gestação quanto na segunda gestação (Zhu, 2022)<sup>5</sup>.

Além de estar relacionada com maiores taxas de infertilidade feminina, a idade materna avançada também se correlaciona com aumento nos riscos obstétricos, como parto prematuro, restrição de crescimento fetal, pré-eclâmpsia e complicações durante o parto. A cesariana, entretanto, proporciona maior controle e autonomia dos profissionais de saúde durante o procedimento. Mulheres com idade superior a 35 anos também têm um risco aumentado de complicações durante o parto vaginal, com maior necessidade em número de intervenções médicas, tais como uso fórceps ou ventosas, ou tendo maior probabilidade de um tempo de parto prolongado quando comparado com mulheres mais jovens - todos estes fatores parecem conduzir à opção por cesariana em mulheres mais velhas, visando evitar tais riscos (THE LANCET, 2000)<sup>2</sup>.

Em relação a dados epidemiológicos, sabe-se que o aumento do número de partos por meio de cesárea é um fenômeno observado globalmente - já no ano de 1996, as cesarianas foram realizadas em 16% dos partos no Reino Unido e, em 1998, a taxa de cesáreas aumentou para 18% e 19% no ano seguinte. Em Londres, a taxa foi ainda maior (20%). Além disso, de acordo com o Conselho Nacional Inglês para Enfermeiras, Parteiras e Visitantes de Saúde (ENB), já no ano de 1999, 41% dos serviços de maternidade do NHS apresentaram uma taxa de cesarianas superior a 20%, contrastando com o ano anterior, quando apenas 25% das maternidades mantinham essa elevada taxa. Tais índices ultrapassam as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (THE LANCET, 2000)<sup>2</sup>. Tal cenário reitera a transição sociocultural que as populações vêm enfrentando ao longo dos anos e os cenários gestacionais atrelados à transição.

## **Cesariana**

A cesariana, ou parto cesárea, é um método cirúrgico de nascimento frequentemente recomendado quando há riscos associados ao parto vaginal e é uma das cirurgias mais realizadas em todo o mundo. No Brasil, esse procedimento tornou-se excessivamente comum, com taxas que aumentaram

de 4% na década de 70 para 55% atualmente, contrastando significativamente com as taxas de 20% na Europa e 30% nos Estados Unidos - este cenário é preocupante, considerando que a OMS recomenda uma taxa ideal de 10% a 15% desde 1985. Diversos fatores foram associados com o aumento no número de cesáreas nas últimas décadas - o aumento foi relacionado, entre outros motivos, à preferência materna pela cesárea eletiva (em função do temor da dor do parto, preocupações com alterações na anatomia vaginal e sua influência na vida sexual, crenças exageradas na segurança tecnológica, subestimação dos riscos da cesariana e desconhecimento dos benefícios do parto normal). Na rede privada, as taxas podem atingir cerca de 84%.

A cesariana é indicada em situações específicas - distocia, desproporção cefalopélvica e apresentações fetais complicadas - em diversas situações, entretanto, a cesariana não é absolutamente necessária, podendo-se tentar o parto normal em alguns casos (MENDES & LUCIO, 2020)<sup>25</sup>. Quando realizada por indicação médica, a cesariana pode reduzir a mortalidade e morbidade materna e perinatal, ao passo que, não há evidências de benefícios ao realizar este procedimento sem indicação médica, visto que toda cirurgia, incluindo a cesariana, traz riscos de curto e longo prazo - cesáreas sem indicação médica estão associadas a maior morbidade e mortalidade materna e infantil, aumento dos custos do sistema de saúde público e complicações como maior risco de infecção puerperal, complicações cirúrgicas, necessidade de UTI e reinternações, traumas obstétricos, lacerações perineais e outras lesões pélvicas, além disso, alguns estudos indicam maior chance de morte materna entre mulheres que passaram por cesárea, especialmente intraparto (MASCARELLO *et al.*, 2017)<sup>26</sup>, (SILVA *et al.*, 2019)<sup>7</sup>. Tal cenário destaca a importância de uma abordagem criteriosa na indicação desse procedimento junto ao médico obstetra de modo a visar boas práticas e garantir a segurança de mães e filhos.

### ***Istmocele***

Uma das principais complicações decorrentes da cesariana é a istmocele, também chamada de nicho uterino ou distúrbio da cicatriz de cesariana (DCC), a falha da cicatrização miometrial na região ístmica do útero, sobre a região de uma cirurgia cesariana prévia. Nas últimas décadas, muitos estudos acerca do DCC foram

realizados no mundo todo, com o objetivo de estimar prevalência, impacto na saúde das mulheres e relação com outras doenças e complicações (DONNEZ, 2020)<sup>8</sup>. Entretanto, devido à falta de consenso na literatura, até recentemente não havia uma definição clara ou diretrizes que estipulassem critérios diagnósticos acerca da istmocele, o que reflete na dificuldade em diagnosticar, propor tratamento e aconselhamento aos pacientes acometidos pela complicação (STEGWEE *et al.*, 2020)<sup>9</sup>. Nesse sentido, é necessário ressaltar a importância do estudo de 2023 conduzido por Meleuman *et al.*, que, por meio de um modelo de consenso Delphi, estabeleceu nomenclatura, definição e critérios diagnósticos para o DCC. Para isso, o estudo recrutou dezenas de especialistas internacionais no tema e os submeteu a rodadas de discussões, nas quais temas como critérios de exclusão, sintomas primários e secundários e outros eram discutidos até se atingir o consenso - adotamos nesta monografia a definição de istmocele como uma condição causada por um distúrbio na cicatrização da cesariana, caracterizada por uma reentrância de pelo menos 2mm no miométrio uterino, e que envolve a ocorrência de pelo menos 1 sintoma primário e 2 sintomas secundários, como dor durante sangramento uterino, dispareunia e dor pélvica crônica (MELEUMAN *et al.*, 2020)<sup>10</sup>. Estudos anteriores, no entanto, refletem a diversidade de definições presente na literatura, como a do estudo conduzido por De Vaate *et al.*, que define a istmocele como um defeito na cicatrização do miométrio com profundidade de >1mm (DE VAATE *et al.*, 2011)<sup>11</sup>. Nesse contexto, a respeito da prevalência do DCC, em decorrência da multiplicidade de definições, impera também a variação nos dados epidemiológicos, que indicam uma prevalência entre 24 e 70% usando ultrassonografia transvaginal (TVS) e 56 e 84% usando histerografia com contraste como métodos diagnósticos (TSUJI *et al.*, 2023)<sup>12</sup>. Além da variedade de definições, estudos indicam que a variação nos dados epidemiológicos está associada ao período de realização da ultrassonografia transvaginal, pois dados sugerem, por exemplo, que o DCC pode passar despercebido se for observado durante a fase lútea do ciclo menstrual (VERVOORT *et al.*, 2015)<sup>13</sup>.

A apresentação clínica da DCC pode variar, com os sinais e sintomas geralmente se manifestando nas semanas e meses após a realização da cirurgia. A presença de infecção na área da incisão é uma complicação possível, caracterizada por sinais como vermelhidão, inchaço, calor e secreção de pus na região da cicatriz. Pacientes com DCC frequentemente experimentam dor

persistente ou um aumento na intensidade da dor na região da cicatriz, assim como a formação de hematoma, um acúmulo de sangue coagulado na área da incisão, identificado pela presença de inchaço e dor localizada. Além disso, manchas anormais na região genital foram observadas em aproximadamente 30% das mulheres com DCC entre 6 e 12 meses após a cesariana (VERVOORT *et al.*, 2015)<sup>13</sup>. Um estudo realizado por Wang *et al.* revelou que a prevalência de manchas pós-menstruais em 207 mulheres com DCC, dismenorreia, dor pélvica crônica e dispareunia foi de 63,8%, 53,1%, 39,6% e 18,3%, respectivamente (WANG *et al.*, 2011)<sup>14</sup>. Em uma pesquisa prospectiva recente, Dosedla *et al.* (2020) evidenciaram que 4 (40%) das 10 mulheres com distúrbio de cicatrização (DCC) grave relataram dismenorreia. Em contraste, apenas 14 (7,4%) das 190 mulheres com cicatrizes normais de cesariana queixaram-se de dismenorreia 18 meses após a cesariana. Esses achados sugerem uma associação significativa entre o distúrbio de cicatrização e os sintomas mencionados. O estudo sugere também que há uma sequência no aparecimento dos sintomas, indicando uma progressão que constitui o curso clínico do DCC, que inicia com dor pélvica e é seguido de dispareunia e sangramento uterino anormal.

Acerca dos critérios diagnósticos, que já mencionamos considerar aqueles definidos pelo estudo de Meleuman *et al.* (2023), no qual os especialistas recrutados postularam ser necessário que antes de estabelecer um diagnóstico de DCC com base nos sintomas, critérios mínimos devem ser atendidos - estes critérios incluem a observação de um mínimo de três ciclos menstruais regulares após uma cesariana antes do diagnóstico, que a paciente esteja na pré-menopausa e que as queixas do nicho sintomático tenham iniciado após uma cesariana ou tenham piorado significativamente após o procedimento. Destacou-se também a importância de excluir certas condições antes de confirmar o diagnóstico de DCC, incluindo displasia cervical, infecções vaginais ou uterinas, além de outras patologias intracavitárias uterinas, ciclos anovulatórios e causas de manchas pós-menstruais (MELEUMAN *et al.*, 2023)<sup>10</sup>.

No que diz respeito às causas para o surgimento do DCC, dois estudos revisados pelo trabalho de Tsuji *et al.* (2023) relatam que a técnica de fechamento durante a cesariana contribui para o desenvolvimento de um defeito na cicatrização do miométrio (TSUJI *et al.*, 2023)<sup>12</sup>. Especialistas apontam, inclusive, que

pode ser mais adequado utilizar sutura em dupla camada ou em espessura total, a fim de diminuir o risco de defeito na cicatrização. Além disso, há a hipótese de que fatores potenciais que afetam o desenvolvimento do segmento uterino inferior (como duração do trabalho de parto, dilatação, estágio da apresentação) podem influenciar o desenvolvimento de um nicho uterino, sugerindo, por exemplo, que as características do miométrio se alteram durante o trabalho de parto e que um miométrio mais fino, por exemplo, pode ser menos vascularizado, o que pode levar à cicatrização insuficiente da ferida e ao desenvolvimento de istmocele (BUHIMSCHI *et al.*, 2006)<sup>16</sup>. Além disso, nível de incisura próximo ao orifício cervical, presença de infecção e técnicas que induzem formação de aderências, como não fechamento do peritônio, podem favorecer o desenvolvimento de DCC (OSSER *et al.*, 2011)<sup>17</sup>. Além de técnicas cirúrgicas, um dos principais fatores de risco que contribuem para a istmocele, envolve o número de cesarianas. Estudos Wang *et al.* (2009) e Osser *et al.* (2009) apontaram que quanto maior a quantidade de cesariana, maior a largura e profundidade do DCC (WANG *et al.*, 2009)<sup>18</sup>, (OSSER *et al.*, 2010)<sup>19</sup>. Também associaram útero retrovertido como risco para defeitos cicatriciais. Outros fatores, descobertos mais recentemente, que contribuem para a formação de DCC são obesidade materna e diabetes gestacional (Antila-Långsjö *et al.*, 2018)<sup>20</sup>. Em relação à associação de tais fatores com infertilidade secundária, temos como hipótese a existência de um ambiente prejudicial para implantação do embrião devido ao acúmulo de fluido, aumento de ferro (que é embriotóxico) resultante da degradação de hemoglobina do sangue acumulado, diferenças na angiogênese e resposta inflamatória do endométrio e prejuízo das contrações uterinas, além disso, a existência de muco e sangue acumulados no nicho pode prejudicar a penetração de espermatozoides (Vissers *et al.*, 2020)<sup>21</sup>. Tendo em vista os defeitos da cicatriz cesariana e seu impacto na infertilidade secundária, estudos buscam avaliar seu manejo cirúrgico, que pode ser realizado de diferentes formas (histeroscopia, laparoscopia, laparotomia e abordagem vaginal) em pacientes com interesse em engravidar. Em uma revisão sistemática de Harjee *et al.* (2021)<sup>22</sup> foram incluídos 13 estudos e em apenas um dos estudos (um ensaio clínico randomizado) apresentou baixo risco de viés; o restante da revisão sistemática foi composta por 6 estudos prospectivos e 6 retrospectivos de alto a moderado risco de viés. No ensaio clínico randomizado citado, a taxa de gravidez foi 75%

em pacientes manejadas com histeroscopia; já naquelas tratadas com conduta expectante a taxa foi menor (32%), nos relatos de casos de correção de DCC, a taxa total de gravidez foi 64,1%.

Em suma, o manejo cirúrgico pode ser considerado como possibilidade para restaurar a fertilidade de algumas pacientes, mas sua recomendação ainda é limitada, uma vez que a maioria dos estudos já realizados abordaram apenas histeroscopia e apresentam elevado viés.

### ***Cesariana e infertilidade***

A infertilidade e sua relação com aumento de partos por via cesariana é algo observado na literatura, entretanto, não se trata de um fenômeno completamente elucidado. Estudos indicam que infertilidade (com ou sem tratamento visando gestação futura) pode resultar em desfechos adversos na gravidez e aumento da incidência de nascimentos por meio de cesarianas. Além disso, existe associação entre a infertilidade e suas diferentes formas de tratamento e a incidência de partos cesarianas entre mulheres - quanto mais invasivo é o tratamento para infertilidade, maior é a taxa de parto por via cesárea no grupo que realizou tal tratamento. Ademais, o parto cesáreo prévio é o fator que mais aumentou a incidência de cesáreas futuras em mulheres com subfertilidade, enquanto em mulheres com infertilidade a gestação múltipla foi o fator que mais contribuiu para o desfecho do parto cesariano. Arelado a tais fatores que contribuíram para uma maior taxa de cesáreas, constatou-se que em contraste com as mulheres que iniciaram a gestação por concepção espontânea, as mulheres com infertilidade (que realizavam tratamento ou não) ou que possuíam subfertilidade tendiam a ter uma idade maior, residir em áreas de maior renda, apresentar taxas mais altas de condições de saúde pré-existentes (tais como como síndrome dos ovários policísticos (SOP), endometriose ou miomas), fatores que podem influenciar em decisões obstétricas, como a decisão de submeter a mulher a uma cesariana (RICHMOND, E. *et al.*, 2022)<sup>23</sup>.

Alguns estudos evidenciaram a associação entre partos por via cesárea e infertilidade feminina - em um estudo realizado em 2013 com uma amostra de 2000 mulheres, se evidenciou que mulheres com cesáreas prévias possuíam uma probabilidade 2,7 vezes maior de infertilidade primária em comparação com mulheres que tiveram partos vaginais prévios (BUSHNIK T, *et al.*, 2013)<sup>6</sup>. Em

outro estudo com amostra de mais de 1000 mulheres mostrou que mulheres com cesáreas prévias tinham uma probabilidade 1,6 vezes maior de infertilidade em comparação com mulheres que tiveram partos vaginais prévios<sup>7</sup>.

A associação entre infertilidade como causa de maior incidência de partos cesárea foi extensamente estudada, concomitantemente, alguns estudos buscaram elucidar se a cesariana poderia ser uma causa de infertilidade ou pelo menos uma causa de diminuição da fertilidade, mas não a uma completa incapacidade de engravidar sem intervenções médicas. Mulheres que realizaram cesárea são menos propensas a ter gestações futuras e, caso venham a gestar futuramente, existe uma chance maior de um maior intervalo entre as gestações em comparação com mulheres que tiveram partos por via vaginal. Ademais, mulheres que foram submetidas à cesariana se diferem das outras mulheres em diversos fatores (como idade, índice de tabagismo, histórico de subfertilidade primária, que são fatores que influenciam na observação da causalidade entre cesárea, diminuição da fertilidade e também de infertilidade) - nesse contexto, ao analisar a influência da forma como a primeira concepção foi feita (parto, vaginal, parto cesárea eletivo, e cesáreas no geral) sem considerar outros fatores, de maneira univariada, foi possível observar que todas as formas de parto na primeira gestação foram associadas com um maior risco de não haver uma segunda concepção. Porém, ao ajustarem os achados a características maternas e obstétricas o resultado obtido demonstrou que essa associação era fraca, o que pode indicar que as características maternas e obstétricas podem desempenhar um maior papel na relação entre o parto operatório e a fertilidade subsequente. No que diz respeito à perda de gestações, a realização de um primeiro parto cesárea não teve associação comprovada: mulheres que deram à luz por parto cesárea e posteriormente deram à luz novamente tiveram um um intervalo um pouco mais longo entre gestações em comparação com outras mulheres (na ordem de 2 a 4 meses); porém, essa relação também foi identificada em partos vaginais assistidos, o que demonstra que o adiamento da segunda gestação não é algo observado somente após cesáreas, assim, o maior intervalo entre cada gestação provavelmente é causado por escolhas parentais influenciadas por fatores externos e não devido a uma relação causal de infertilidade, diminuição da fertilidade e cesárea. Em suma, a relação entre cesárea e a inexistência de futuras gerações foi mais relacionada a confundidores do que uma relação causal

propriamente (SMITH *et al.*, 2006)<sup>24</sup>.

## CONCLUSÕES

A fertilidade feminina é considerada um aspecto social de grande valor em muitas culturas - o impacto do diagnóstico de infertilidade gera sofrimento psíquico em muitas mulheres. Deste modo, é imperativo que médicos gerem educação em saúde no sentido de escolher de modo adequado o parto por via cesariana, de modo a preservar não apenas a saúde imediata da mãe, reduzindo complicações e risco cirúrgico em cesarianas sem indicação, como também para a preservação da fertilidade da mulher para possíveis gestações posteriores. A promoção da educação em saúde dirigida às pacientes é fundamental neste cenário, de modo a desmistificar as vias de parto, capacitando as mulheres sobre os procedimentos e cuidados obstétricos, de modo a refletir o compromisso com a segurança materna e também com a preservação da capacidade reprodutiva.

## Referências

1. PASSOS, E. P. *et al.* Rotinas em Ginecologia: Artmed Editora, 20 17.
2. THE LANCET (2000). Caesarean section on the rise. In *The Lancet* (Vol. 356, Issue 9243, p. 1697). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03196-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03196-2)
3. Parecer do Comitê - Comitê de Prática da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva . American Society for Reproductive Medicine (ASRM), Outubro de 2023. Disponível em: [https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/denitions-of-infertility/?\\_t\\_tags=siteid%3a01216f06-3dc9-4ac9-96da-555740dd020c%2clanguage%3aen&t\\_hit.id=ASRM\\_Models\\_Pages\\_ContentPage/\\_1bd481cd-5547-4afe-a440-d6651a17391f\\_en&t\\_hit.pos=1](https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/denitions-of-infertility/?_t_tags=siteid%3a01216f06-3dc9-4ac9-96da-555740dd020c%2clanguage%3aen&t_hit.id=ASRM_Models_Pages_ContentPage/_1bd481cd-5547-4afe-a440-d6651a17391f_en&t_hit.pos=1). Acessado em 18/12/2023.
4. Organização Mundial da Saúde (OMS). Estimativas de prevalência de Infertilidade, 1990-2021. Organização Mundial da Saúde, abril de 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>. Acesso em 31/12/2023.
5. ZHU, C.; YAN, L., HE; C. *et al.* Incidence and risk factors of infertility among couples who desire a first and second child in Shanghai, China: a facility-based prospective cohort study. *Reprod Health* 19, 155 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01459-x>.

7. SILVA, A. P., ROMERO, R. T., BRAGANTINE, A., BARBIERI, A. D. M., LAGO, M. T. G. As indicações de cesáreas no Brasil: uma revista de literatura integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde-Electronic Journal Collection Health* (2019).
8. DONNEZ, O. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. *Fertil Steril*. 2020;113(4):704-716. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.037.
9. STEGWEE SI, BEIJ A, DE LEEUW, RA, MOKKINK, LB, VAN DER VOET, LF, HUIRNE, JAF. Niche-related outcomes after caesarean section and quality of life: a focus group study and review of literature. *Qual Life Res* 2020; 29: 1013–25.
10. MEULEMAN, K., MEULEMAN, S.J.M., MURJI, A., VAN DEN BOSCH, T., DONNEZ, O., GRIMBIZIS, G., SARIDOGAN, E., CHANTRAINE, F., BOURNE, T., TIMMERMAN, D., HUIRNE, J.A.F., DE LEEUW, R. A. Definition and Criteria for Diagnosing Cesarean Scar Disorder. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e235321. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.5321.
11. BIJ DE VAATE AJ, BRÖLMANN HA, VAN DER VOET LF, VAN DER SLIKKE JW, VEERSEMA S, HUIRNE JA. Ultrasound evaluation of the Cesarean scar: relation between a niche and postmenstrual spotting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jan;37(1):93-9. doi: 10.1002/uog.8864.
12. TSUJI S, MURAKAMI T, KIMURA F, TANIMURA S, KUDO M, SHOZU M, NARAHARA, H., SUGINO, N. Management of secondary infertility following cesarean section: Report from the Subcommittee of the Reproductive Endocrinology Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *J Obstet Gynaecol Res* . 2015 Sep;41(9):1305-12. doi: 10.1111/jog.12750. Epub 2015 Jun 21.
13. VERVOORT AJ, UITTENBOGAARD LB, HEHENKAMP WJ, BROLMANN HA, MOL BW, HUIRNE JA. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod* . 2015 Dec;30(12):2695-702. doi: 10.1093/humrep/dev240. Epub 2015 Sep 25.
14. WANG, C.J. HUANG, H.J., CHAO, A., LIN, Y.P., PAN, Y.J., HORNG, S.G. Challenges in the transvaginal management of abnormal uterine bleeding secondary to cesarean section scar defect *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 154 (2011), pp. 218-222.
15. DOSEDLA, E., GAL, P., CALDA, P. Association between deficient cesarean delivery scar and cesarean scar syndrome. *J Clin Ultrasound*. 2020;48:538–543.
16. BUHIMSCHI, C.S., BUHIMSCHI, I.A. , YU, C., WANG, H., SHARER, D.J., DIAMOND, M.P. , PETKOVA, A.P., GARFIELD, R.E. , SAADE, G.R. , WEINER, C.P. The effect of dystocia and previous cesarean uterine scar on the tensile properties of the lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol* . 2006 Mar;194(3):873-83. doi: 10.1016/j.ajog.2005.09.004.

17. OSSER, O.V., JOKUBKIENE, L., VALENTIN, L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* . 2009 Jul;34(1):90-7. doi: 10.1002/uog.6395.
18. WANG, C.B., CHIU, W.W., LEE, C.Y., *et al*. Cesarean scar defect: correlation between Cesarean section number, defect size, clinical symptoms and uterine position. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:85–89.
19. OSSER, O.V., JOKUBKIENE, L., VALENTIN, L. Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35:75–83.
20. ANTILA-LÄNGSJÖ, R.M., MÄENPÄÄ, J.U., HUHTALA, H.S., *et al*. Cesarean scar defect: a prospective study on risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:458.
21. VISSERS, J., SLUCKIN, T.C., REPELAER VAN DRIEL-DELPRAT, C.C., SCHAT, R., GROOT, C. J. M., LAMBALK, C. B.TWISK, J. W. R., HUIRNE, J.A.F. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. *Hum Reprod*. 2020;35:595–604.
22. HARJEE, R., KHINDA, J., BEDAIWY, M.A. Reproductive Outcomes Following Surgical Management for Isthmoceles: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* 2021; 28: 1291–1302.e2.
23. RICHMOND, E; RAY, JG; PUDWELL, J; DJERBOUA, M; GAUDET, L; WALKER, M; SMITH, GN, VELEZ, MP. Caesarean birth in women with infertility: population based cohort study. *BJOG* 2022; 10.1111/1471-0528.17019.129:908–916.
24. SMITH, GCS, WOOD, AM, PEIL, JP, *et al*. First cesarean birth and subsequent fertility. *Fertil Steril*. 2006;85:90–5.
25. MENDES, L.S.S., LUCIO, A. D. Cesariana Baseada em Evidências: Parte I. *FEMINA* (2020) vol 38 n°8.
26. MASCARELLO, K. C., HORTA, B. L., SILVEIRA, M. F. . Complicações maternas e cesárea sem indicação: revisão sistemática e meta-análise. *Revista de Saúde Pública*; (2017) 51:105. Doi: 10.11606/s1518-8787.2017051000389

## Recursos midiáticos - O impacto da cesariana na fertilidade feminina

**Projeto de extensão: Podcast voltado à gestante e profissionais de saúde** 

**O IMPACTO DA CESARIANA  
na  
FERTILIDADE FEMININA**

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia  
do HCPA-UFRGS | Faculdade de Medicina |  
Disciplina de Promoção e | Proteção da  
Saúde da Mulher | Regente: profa. Adriani  
de Oliveira Galão

**Podcast**

Milena Lessa, Davi Rodrigues, Nathan Marques, Tiago  
Pacheco e Estefany Alves, Maria Zorzo e Joviana Ceresola  
Prof. Orientador: João Sabino da Cunha Filho

**UFRGS**



 **SCAN ME**

## **Síndromes polimalformativas dos cromossomas 13 e 18**

*Caroline da Silva Caminha  
João Gabriel Ognibeni Porto  
José Nicolau Barboza Neto  
Otávio Leite Pendeza  
Felipe Jung Spielmann  
José Antônio de Azevedo Magalhães*

As aneuploidias polimalformativas são definidas como mutações genéticas que, por meio de erros durante a meiose ou a mitose, alteram o número de cromossomos em todas as células do indivíduo afetado. [11] Cursam com alterações formativas em diversos sistemas, como craniofacial, cardiovascular, respiratório e digestivo, estimando-se que essas malformações contribuem em mais de 20% dos óbitos de recém nascidos em países desenvolvidos. [11, 10]

Nesse sentido, as síndromes malformativas dos cromossomos 13 e 18, conhecidas, respectivamente, por Síndrome de Patau e Síndrome de Edwards, são relevantes e cursam com malformações graves e, em última análise, incompatíveis com a vida, levando a um tempo médio de sobrevivência de 7 dias e de 14,5 dias, respectivamente. [2, 5]. Consoante a essas considerações, torna-se pertinente a discussão acerca da interrupção precoce dessas gestações como forma de proteger a integridade salutar e emocional das gestantes e de seus familiares.

Este trabalho objetiva, portanto, trazer informações acerca destas síndromes, de seus diagnósticos e de como se sucede judicialmente e medicamente o processo de interrupção dessas gestações, caso seja vontade da gestante e da família. Não há intenção apologética por trás deste texto, apenas informativa e argumentativa, haja vista o traço paralelo entre a prévia descriminalização da interrupção de gestações de fetos anencefálicos, com o pretexto de incompatibilidade com a vida fetal e com apresentação de risco para as gestantes, bem como sofrimento às famílias.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica no PubMed, além de conduzidas pesquisas no UpToDate e em livros e revistas das áreas de ginecologia e obstetrícia e pediatria. Ademais, foram realizadas buscas na legislação brasileira para encontrar informações sobre os tópicos que embasam essa discussão, bem como feita a busca por documentos utilizados na condução dos casos.

## DEFINIÇÃO E PROGNÓSTICO DAS ANEUPLOIDIAS POLIMALFORMATIVAS DOS CROMOSSOMOS 18 E 13

A trissomia do cromossomo 18 (47, XX, +18 ou 47, XY, +18), conhecida como Síndrome de Edwards, é a segunda causa mais comum de trissomia autossômica, acometendo cerca de 1 a cada 7500 nascidos vivos mundialmente. Enquanto aproximadamente 95% das gestações são abortadas no primeiro trimestre, as 5% restantes, que têm continuidade até o nascimento apresentam baixa expectativa de vida, com apenas 10% dos lactentes sobrevivendo até o primeiro aniversário. Clinicamente é uma síndrome que se apresenta como uma polimalformação multissistêmica acometendo a estrutura craniofacial, as mãos, o encurtamento do esterno, malformações cardíacas e renais, atraso de crescimento e acometimento psicomotor e cognitivo. [1]

Entre as manifestações maiores encontram-se defeitos septais, ducto arterioso patente, doença polivalvar, rins em ferradura (quando os rins se formam fusionados), atresia de esôfago com fístulas traqueoesofágicas, estenose do piloro, divertículo de Meckel, hipoplasia cerebelar, agenésia do corpo caloso, polimicrogíria, espinha bífida, microftalmia, catarata congênita, opacidade da córnea, aplasia ou hipoplasia de rádio e fenda no palato. Esses defeitos formativos importantes são os determinantes para a curta expectativa de vida, sendo as maiores causas de mortes para esses neonatos, apneia, falha cardíaca devido às malformações, insuficiência ventilatória por hipoventilação, aspiração, obstrução de via aérea superior ou uma combinação desses fatores. Dessa forma, aproximadamente 38% falecem durante o trabalho de parto, 50% dos recém nascidos com trissomia do 18 falecem na primeira semana e entre 5 e 10% vivem até o primeiro ano de vida. A expectativa média de vida é entre 3 e 14 dias e meio, com taxa de sobrevivência de 40-60% na primeira semana, 22-44% no primeiro mês e 9-18% em 6 meses. [1,4].

## **Anormalidades encontradas em mais de 50% dos casos**

Gerais: hipoatividade fetal, choro fraco, tempo gestacional alterado, polidrâmnio, placenta pequena, artéria umbilical única, deficiência de crescimento, peso de nascimento médio de 2340g, hipoplasia musculoesquelética, de tecido subcutâneo e adiposo, incapacidade intelectual, hipertonicidade, hipoacuidade auditiva, convulsões parciais complexas e convulsões tônico-clônicas de difícil controle.

Craniofaciais: Proeminência occipital, diâmetro bifrontal estreito, aurículas com baixa inserção e malformadas, fissuras palpebrais curtas, cavidade oral pequena, arco palato estreito, micrognatismo.

Pés e mãos: Mãos cerradas, tendência a sobreposição de dígitos, ausência de prega distal no quinto dedo com ou sem pregas distais no terceiro e quarto dedos, crista dérmica de arco baixo padrão em seis ou mais pontas dos dedos, hipoplasia das unhas, especialmente no quinto dedo e nos dedos dos pés, hálux curto, frequentemente dorsifletido.

Tórax: Esterno curto, mamilos pequenos.

Parede abdominal: Hérnias umbilicais e inguinais, diástase de reto.

Pelve e quadris: Pelve pequena com abdução de quadril limitada.

Genitália: Criptorquidia.

Pele: Redundância, hirsutismo leve na testa e nas costas, cútis marmorata proeminente.

Cardíacas: Defeitos de septo ventricular, defeitos de septo auricular, ducto arterioso patente.

## **Anormalidades encontradas entre 50 e 10% dos casos**

Craniofacial: Fontanela larga, microcefalia, hipoplasia de cristas orbitais, dobras epicânticas internas, ptose palpebral, opacidade da córnea, dobras retinianas, hipopigmentação de retina, displasia, áreas hemorrágicas, lábio leporino, fenda palatina.

Mãos e pés: Desvio ulnar ou radial da mão, hipoplasia ou ausência de polegar, prega símia, equinovarus, talo vertical

congenito, sindactilia de segundo e terceiro dedos do pé.

Tórax: Alargado, podendo ou não ter mamilos afastados.

Genitália: Hipoplasia de lábios maiores e clitóris proeminente.

Ânus: Fissura anal

Cardíaco: Valva aórtica ou pulmonar bicúspide, nodulações de folhetos valvares, estenose de valva pulmonar, coarctação de aorta

Pulmonar: Defeitos de segmentação ou ausência completa de pulmão direito

Diafragma: Hipoplasia muscular com ou sem eventração

Abdômen: Divertículo de Meckel, tecido pancreático ou esplênico heterotópico, onfalocele, rotação incompleta de cólon

Renal: Rim em ferradura, ectopia, ureter duplo, hidronefrose, rins policísticos

## **Anormalidades encontradas em menos de 10% dos casos**

Sistema nervoso central: Paralisia facial, mielinização paucilar, microgiria, hipoplasia cerebelar, defeitos de corpo caloso, hidrocele, malformação de Dandy-Walker, meningocele.

Craniofacial: Ossificação intraestrutural, sela túrcica rasa e alongada, fissuras palpebrais inclinadas, hipertelorismo, Coloboma de íris, catarata, microftalmia, atresia de coanas.

Mãos: Sindactilia de terceiro e quarto dedos, polidactilia, quinto metacarpo curto, ectrodactilia.

Outras alterações esqueléticas: Aplasia de rádio, ossificação incompleta de clavículas, hemivértebras, vértebras fundidas, pescoço curto, escoliose, anormalidades de costelas, pectus excavatum, quadril deslocado.

Genitália: em homens: hipospadia, escroto bífido; em mulheres: ureter bífido, hipoplasia de ovário.

Cardiovascular: Artéria coronárias anormais, transposição, tetralogia de Fallot, artéria subclávia aberrante, calcificações e aterosclerose.

Abdômen: Estenose de piloro, atresia biliar extra-hepática, vesícula hipoplásica, cálculos vesicais, ânus não perfurado.

Renal: Hidronefrose, rins policísticos, tumor de Wilms.

Endócrino: Hipoplasia tireóidea ou adrenal.

Outra: Hemangioma, hipoplasia tímica, fístula traqueoesofágica, trombocitopenia, tumores (principalmente em rins e fígado).

A trissomia do cromossomo 13 (47, XX, +13 ou 47, XY, +13), conhecida como Síndrome de Patau, é uma aneuploidia que cursa com o acometimento grave do recém nascido e com baixa expectativa de vida, ocorrendo em cerca de 1 a cada 5000 nascimentos. A morte fetal acontece em aproximadamente 15% das gestações. Clinicamente se apresenta com lábio leporino, fenda no palato, defeitos cerebrais, anoftalmia, polidactilia, pregas símias, malformações cardíacas, pulmonares, esplênicas, geniturinárias, digestivas, pancreáticas e renais.[3]

Entre as manifestações de maior gravidade encontram-se holoprosencefalia alobar, defeitos cardíacos septais ventriculares e atriais, tetralogia de Fallot, defeitos do septo atrioventricular, microftalmia, anoftalmia, nariz ausente ou malformado, fenda palatina e leporina severas, rins policísticos. Esses defeitos engendram na média de sobrevivida de 2,5 dias após o nascimento, com uma taxa de morte de 82% no primeiro mês e de 95% no primeiro semestre.[3,4]

## **Anormalidades encontradas em 50% ou mais dos casos**

Sistema Nervoso Central: Holoprosencefalia com graus variáveis de desenvolvimento incompleto de nervos olfatórios e óptico, convulsões motoras menores, espasmos mioclônicos foto-induzidos, EEG hipsarrítmico, crises de apneia na primeira infância, incapacidade intelectual severa.

Audição: Defeitos no órgão de Corti.

Crânio: Microcefalia moderada, testa inclinada, sutura sagital e fontanelas alargadas.

Olhos: Microftalmia, coloboma da íris ou ambos; displasia retiniana, muitas vezes incluindo ilhas de cartilagem.

Boca: Lábio leporino, fenda no palato, ou ambos.

Aurículas: Hélices anormais, com ou sem implantação baixa.

Pele: Hemangiomas capilares, especialmente testa, defeitos localizados no couro cabeludo na área parieto-occipital; pele solta, pescoço posterior.

Mãos e pés: Trirrádio axial palmar distal, vinco símio, unhas estreitas hiperconvexas, flexão de dedos com ou sem sobreposição e camptodactilia, polidactilia de mãos e às vezes pés, proeminência posterior do calcanhar.

Cardíaco: 80% com defeito de septo ventricular, ducto arterioso patente, defeito de septo auricular, dextroposição.

Genitália: Homens: criptorquidia, escroto anormal; Mulheres: útero bicornu.

Hematológico: Maior frequência de projeções nucleares em neutrófilos, persistência incomum de hemoglobina fetal e/ou embrionária.

Outros esqueléticos: Costelas posteriores finas com ou sem costela faltante, hipoplasia da pelve com ângulo acetabular

Outros: Artéria umbilical única, hérnia inguinal ou umbilical.

## **Anormalidades encontradas em menos de 50%**

Crescimento: Peso médio de 2480 g, início pré-natal da deficiência de crescimento.

Sistema Nervoso Central: Hipertonia, hipotonia, agenesia de corpo caloso, hidrocefalia, fusão da gânglia basal, hipoplasia cerebelar, meningocele.

Olhos: Pregas supraorbitais rasas, fissuras palpebrais inclinadas, sobrancelhas ausentes, hipotelorismo, hipertelorismo, anoftalmia, ciclopia.

Nariz, Boca e Mandíbula: Fissura mediana ausente, palato estreito, língua bífida, micrognatismo.

Mãos e Pés: Polegar retroflexível, desvio ulnar, digitais com padrão de arco-baixo, digital do hálux em padrão de S fibular, fenda entre o primeiro e o segundo pododáctilos, unhas dos pés hipoplásticas, equinovarus, aplasia radial.

Cardíaco: Retorno venoso anormal, dextroposição da aorta, atresia de valvas mitral e/ ou aórtica, valva aórtica bicúspide, defeitos mediais dos pequenos vasos pulmonares.

Abdômen: Onfalocele, ectopia de tecido pancreático ou esplênico, rotação incompleta de cólon, divertículo de Meckel

Renal: Rins policísticos, hidronefrose, rim em ferradura, ureteres duplicados.

Genitália: Homens: hipospadia; Mulheres: inserção duplicada ou anômala de tubas de falópio, cistos uterinos, hipoplasia de ovário.

Outros: Trombocitopenia, situs inverso pulmonar, cistos tímicos, arteríolas pulmonares calcificadas, vesícula biliar aumentada, aplasia de rádio, flexão de grandes articulações deformada, defeitos de diafragma.

## DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

O diagnóstico de certeza para a trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards) e para a trissomia do cromossomo 13 (Síndrome de Patau) é realizado por meio de testes genéticos, como amniocentese, entre a 15<sup>a</sup> e a 20<sup>a</sup> semanas de gravidez, ou biópsia de vilosidades coriônicas, entre a 11<sup>a</sup> e a 14<sup>a</sup> semanas de gravidez. Os testes genéticos são procedimentos que analisam o material genético de um indivíduo para identificar possíveis alterações, mutações ou anomalias cromossômicas. No contexto das trissomias cromossômicas, como as Síndromes de Edwards e Patau, dois dos testes mais comuns são a amniocentese e a biópsia de vilosidade coriônica (BVC). Além disso, a consulta com um geneticista pode ser indicada para obter informações específicas e aconselhamento é um passo adicional importante para a elucidação do quadro para os familiares.

### *Amniocentese*

É um procedimento realizado a partir da 16<sup>a</sup> semana de gestação e envolve a inserção de uma agulha através do abdômen da mãe para coletar uma pequena quantidade de líquido amniótico na câmara âmnica, que envolve o feto. É, portanto, um teste invasivo que, apesar de ser o padrão ouro para o diagnóstico genético pré-natal, apresenta risco de perda de gestação de 0,1 a 0,5%.

Material Analisado: o líquido amniótico contém células fetais que podem ser examinadas para identificar anormalidades cromossômicas. [12]

### ***Biópsia de Vilosidade Coriônica (BVC)***

É um procedimento realizado a partir da 11ª semana de gestação e envolve a coleta de uma amostra de tecido da placenta, que tem material genético semelhante ao do feto. Em relação à amniocentese, pode-se elencar a vantagem de apresentar resultados mais precocemente. Entretanto, a BVC é um teste invasivo, assim como a amniocentese, apresentando risco entre 0,1 e 0,5% de perda gestacional. Também não se deve excluir a possibilidade de confusão com mosaïcismo placentário quando da análise do material coletado, que é um fator confundidor diagnóstico importante.

Material Analisado: as células da amostra de vilosidade coriônica são examinadas para detectar possíveis anormalidades cromossômicas. [12]

### ***Testes de Triagem Pré-natal***

Tipos: existem também testes de triagem não invasivos, como o rastreamento combinado do primeiro trimestre e o teste de DNA fetal no sangue materno (NIPT), que analisam marcadores no sangue materno e o DNA fetal circulante, e a ultrassonografia, que fornece a imagem do feto e permite o levantamento de suspeita acerca de diagnósticos.

Indicação: são usados para avaliar o risco de trissomias cromossômicas, mas não fornecem um diagnóstico definitivo como os testes invasivos. É fundamental destacar que os testes genéticos, especialmente os invasivos, carregam um pequeno risco de complicações, e a decisão de realizá-los deve ser tomada considerando os benefícios e riscos. [12]

## **A LEI DO ABORTO NO BRASIL**

No Brasil, atualmente a legislação sobre o aborto é regida pelo Decreto-Lei nº 2.848, de 1940 [13]. Nele, há a permissão para a realização do aborto, por meio da não aplicação de uma

punição nos casos em que ele é realizado por um médico, em dois casos (art. 128). O primeiro, é quando o aborto é considerado necessário, sendo ele o único modo de salvar a vida da gestante; o segundo, é quando a gravidez foi resultante de um estupro, e a realização do procedimento será realizada com o consentimento prévio da gestante ou, quando ela for ou estiver incapaz, com o consentimento de seu representante legal. Há ainda, desde 2012, uma permissão para realização em um terceiro caso, considerado como parto antecipado com fins terapêuticos. Essa permissão se deu por meio de um julgamento do STF e se aplica nos casos em que o feto tenha anencefalia (condição considerada incompatível com a vida) [6]. Salvo esses casos, o aborto é considerado crime no Brasil de acordo com o Código Penal Brasileiro [13].

## INTERRUPÇÃO DA GESTAÇÃO

A interrupção terapêutica da gestação, ou aborto terapêutico, é realizada em um ambiente médico sob a supervisão de profissionais de saúde qualificados. Os procedimentos podem variar dependendo da fase da gestação, das leis locais e das circunstâncias médicas. Vale ressaltar que as práticas e regulamentações podem diferir consideravelmente em diferentes países e regiões.

A partir de 20 semanas de gestação, emprega-se previamente à indução, o uso de cloreto de potássio, intra cardíaco fetal, via transabdominal. Em casos mais emergentes a aspiração a vácuo é um procedimento comum para interrupção em estágios iniciais (até cerca de 12 semanas). Envolve a sucção do conteúdo uterino por meio de um tubo.

Também podemos destacar a dilatação e curetagem, método usado em estágios mais avançados, geralmente até 16 semanas. Envolve dilatação do colo do útero e remoção do conteúdo uterino usando instrumentos cirúrgicos. Por sua vez, o método de dilatação e evacuação, realizado em estágios mais avançados da gravidez, envolve a dilatação do colo do útero e a remoção do feto por meio de aspiração e do uso de instrumentos cirúrgicos.

Por fim, pode-se interromper a gestação por meio da indução do trabalho de parto em gestações mais avançadas, a partir de 20 semanas, sendo que previamente utiliza-se cloreto de

potássio intracardíaco fetal por via transabdominal materna. [9]

A escolha do método depende de vários fatores, incluindo a idade gestacional, a saúde da gestante e as regulamentações locais. Em muitos lugares, a interrupção terapêutica é realizada em hospitais ou clínicas especializadas, garantindo o monitoramento adequado e o suporte à saúde da mulher. A decisão de prosseguir com a interrupção terapêutica é altamente pessoal e muitas vezes complexa e aconselhamento médico e psicológico são fundamentais para apoiar a mulher no processo de tomada de decisões e durante o procedimento, se for escolhido.

## **A SOLICITAÇÃO VIA PROCURADORIA DO CIDADÃO** *A quem buscar*

O Ministério Público Federal é um dos ramos do Ministério Público da União (MPU) - instituição permanente, essencial à função jurisdicional do Estado - é o órgão a ser procurado. Defendendo a ordem jurídica, o regime democrático e os interesses sociais e individuais indisponíveis, sua organização, seu funcionamento e as atribuições administrativas de seus órgãos e unidades obedecem ao disposto na Constituição Federal [8].

O Ministério Público Federal tem mais de 200 unidades espalhadas em todo o país. A estrutura conta com:

- Procuradoria Geral da República (PGR);
- Procuradorias Regionais da República (PRRs);
- Procuradorias da República nos estados e no Distrito Federal (PRs); e
- Procuradorias da República nos municípios (PRMs)

A Procuradoria da República no Rio Grande do Sul (PR/RS) é a unidade do Ministério Público Federal (MPF) que atua no estado do Rio Grande do Sul nos casos de competência da Justiça Federal em Primeira Instância.

O MPF/RS possui unidades em 15 cidades, além da Capital. Em Porto Alegre existe uma Procuradoria atinente ao Município de Porto Alegre, localizada rua Otávio Francisco Caruso da Rocha, 700, Bairro Praia de Belas. Atendimento de segunda à sexta às 18h (Sala do Cidadão).

## PRESSUPOSTOS MÉDICOS

Nos pressupostos médicos que baseiam a interrupção terapêutica da gestação nos casos das trissomias 13 e 18 há um paralelo entre essas condições médicas e a anencefalia (situação em que já há a previsão legal para ser realizada a interrupção) pela falta de condições para a manutenção da vida fora do útero materno - questão essa que excluiria a defesa do direito à vida do feto, visto que ela seria impossível de ser mantida - e, assim sendo, prevaleceria apenas o direito da mulher à integridade física e psíquica, que poderiam ser considerados comprometidos mediante tal gestação, não ocorrendo uma sobreposição dos direitos dela aos do feto [6].

Para a questão sobre a impossibilidade de manutenção da vida do feto, podemos citar os dados mencionados anteriormente de expectativa de vida em ambas as síndromes; no caso da trissomia do cromossomo 13, sendo encontrada mortalidade de até 95% no primeiro semestre de vida [3,4] e, no caso da trissomia do cromossomo 18, com 98% de mortalidade até o final do primeiro ano de vida [1,4]. Assim sendo, é possível perceber a inviabilidade na extrema maioria dos casos de vida fora do útero.

Dentre os riscos à sua integridade física e psíquica, podemos citar como exemplo a questão de sofrimento psicológico ao ser obrigada a levar adiante uma gestação em que se sabe que a vida do bebê após o nascimento será impossibilitada de ser mantida. Ainda, quanto à integridade física, os riscos inerentes de uma gestação são somados aos riscos ocorridos nesses casos em específico, como a ocorrência de polidrâmnio e, no momento do parto, da atonia uterina - que aumentam a possibilidade de morbimortalidade materna [2]. Destacamos, no entanto, que nos casos em que a mãe decida pela manutenção da gestação, ela receberá todo o acompanhamento e apoio necessários para seguir no acompanhamento pré-natal e receberá também o suporte pós-natal, bem como o bebê receberá os tratamentos disponíveis para o seu caso.

## ALVARÁ JUDICIAL

O alvará judicial para interrupção da gravidez refere-se a uma autorização concedida pelo sistema judicial para a realização de um procedimento de aborto, geralmente em circunstâncias

específicas e quando há requisitos legais ou restrições que exigem a aprovação do tribunal. [7]

As situações em que pode ser necessário obter um alvará judicial para a interrupção da gravidez variam de acordo com as leis locais e nacionais em alguns lugares, a legislação pode exigir autorização judicial para interrupções realizadas em estágios mais avançados da gravidez. [7]

Em casos específicos, como anomalias fetais graves ou risco à saúde da gestante, a legislação pode requerer a aprovação judicial. Para gestantes menores de idade, alguns sistemas legais podem exigir a aprovação do tribunal ou consentimento dos pais, dependendo das circunstâncias. Já em locais com legislação restritiva sobre a interrupção da gravidez, pode ser necessário obter uma ordem judicial para proceder. [7]

O processo para obter um alvará judicial geralmente envolve a apresentação de evidências e argumentos à corte para justificar a necessidade da interrupção da gravidez. Essas evidências podem incluir relatórios médicos, depoimentos de profissionais de saúde e outras informações relevantes. É crucial ressaltar que as leis e regulamentações sobre a interrupção da gravidez variam amplamente, e as circunstâncias em que um alvará judicial é necessário também podem ser diferentes. [7]

Em anexo, há um modelo de relatório médico utilizado pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre nos casos de solicitação judicial de aborto.

## **COLETA DE CASOS E FORMAÇÃO DE JURISPRUDÊNCIA**

O judiciário brasileiro tem reafirmado o entendimento de que se um feto não tem condições de sobreviver fora do útero, a gestante pode interromper a gravidez.

Há uma farta jurisprudência (conjunto das decisões e interpretações das leis feitas pelos tribunais superiores, adaptando as normas às situações de fato) que abrem a possibilidade de busca de decisões judiciais que permitam a interrupção da gravidez nos casos de impossibilidade de sobrevivência do feto fora do útero. Não é lei, é uma construção jurisprudencial, via decisões judiciais que se alinham numa mesma direção, incluindo os casos de Trissomia do 18 (Síndrome de Edwards) e Trissomia

do 13 (Síndrome de Patau).

Existem decisões de Primeira Instância da Justiça Federal e da Justiça Estadual, e também existem decisões, inclusive, da Instância máxima da Justiça brasileira, o Supremo Tribunal Federal. Em evidente descompasso com o progresso da Medicina e da biomedicina, a legislação brasileira, datada de mais de setenta anos, não abriga, entre as hipóteses impuníveis de aborto, a indicação decorrente de grave enfermidade, como nos casos de Síndrome de Edwards e Síndrome de Patau.

## LEI E JURISPRUDÊNCIA

A lei é uma concepção estática do direito, ao passo que a jurisprudência é o direito dinâmico, elaborado por muitas inteligências, a partir da petição inicial elaborado por um advogado ou outro operador do direito com legitimidade postulatória, passando pelo juiz de primeira instância, até chegar às Cortes Superiores (órgãos colegiados), com base na realidade social que está em constante mutação. [16] Assim, a ausência de expressa norma permissiva não serve de obstáculo a que, respeitando-se as orientações e imposições estabelecidas na lei e observando a sua aplicação inteligente, venha a ser autorizada a interrupção do processo gestacional em que haja diagnóstico pré-natal seguro a respeito de aberração cromossômica grave do feto, como nos casos de Síndrome de Edwards e de Patau.

## JUSTIFICATIVA LEGAL PARA A DECISÃO DE INTERRUPTÃO

Não pode o juiz de primeira instância, ou um Colegiado (Cortes Superiores) deixarem de decidir alegando lacuna na lei: a própria lei (CPC- Código de Processo Civil, art.8º e lei de introdução ao Código Civil art. 4º) ordena-lhe formular regra jurídica para a hipótese e dar decisões, lançando mão de analogia, dos costumes e princípios gerais do direito à luz dos fins sociais e à exigência do bem comum promovendo a dignidade da pessoa humana. [14,15]

## LEGITIMIDADE POSTULATÓRIA

A Constituição Federal de 1988, conferiu ao Ministério Público em seu art. 129, inciso II, a função de “zelar” pelo efetivo respeito dos poderes públicos e dos serviços de relevância pública aos direitos assegurados na Constituição, promovendo as medidas necessárias à sua garantia. [8]

A Procuradoria Federal dos Direitos do Cidadão (PFDC) interage com órgãos do Estado e representantes da sociedade civil na solução e melhoramentos na efetiva dos direitos do cidadão.

Portanto, por disposição Constitucional, o MP tem legitimidade postulatória para o encaminhamento do pedido de autorização judicial para a interrupção da gravidez por via legal. A forma vigente teve início há 20 anos, desta forma, o MPF consegue de forma legítima formular pedido de forma juridicamente adequada e sem protelações que possam atrapalhar, obstaculizar uma medida necessária, em vista que o tempo é elemento crucial e fundamental para o deslinde desta situação, em defesa das pacientes postulantes, quando se trata de malformação congênita impossível de ser tratadas.

## COMENTÁRIO SOBRE A DESCRIMINALIZAÇÃO DO ABORTO DE FETOS ANENCÉFALOS

No Brasil, a prática do aborto é tida como crime declarado por lei desde 07 de dezembro de 1940, podendo levar aos envolvidos penas de reclusão de um a dez anos, variando conforme o caso e havendo exceções, como: abortos conduzidos para salvar a vida da parturiente, casos de gestações advindas de estupro e, atualmente, diagnósticos de feto anencefálico. Entretanto, a legalização do aborto para os casos de anencefalia fetal é uma decisão advinda da arguição de descumprimento de preceito fundamental (ADPF) 54, de 12 de abril de 2012. [6,7]

A ADPF 54 seguiu-se de uma série de pedidos extrajudiciais e aberturas de exceções ao longo dos anos, por pedidos de gestantes e médicos, sendo estruturada e levada à votação com resultado favorável (sete dos dez votos foram a favor). Desta forma, o Supremo Tribunal Federal determinou que a interrupção da gestação de fetos anencefálicos não é considerada um aborto propriamente, haja vista que não há possibilidade de vida para o

feto após o parto. Dentre os argumentos usados pelos ministros votantes, destacam-se os que valorizam o sofrimento infligido sobre mulheres e famílias que antes tinham de conduzir essas gestações até seus fins: aguardando, com muita dor, a invariável morte de seus filhos. Luís Roberto Barroso, hoje presidente do Supremo Tribunal Federal, postulou que “a mulher não sairá da maternidade com um berço, mas sim com um pequeno caixão, além da necessidade de tomar remédios para cessar o leite que produziu para ninguém; uma tortura psicológica”. [7]

## Referências

1. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Oct 23;7:81. doi: 10.1186/1750-1172-7-81. PMID: 23088440; PMCID: PMC3520824;
2. Jones, Kenneth Lyons. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia :Saunders, 1988. Chapter 1 pg. 8-9;
3. Williams GM, Brady R. Patau Syndrome. [Updated 2023 Jun 26]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538347/>;
4. Marcdante, Karen. *Nelson Princípios de Pediatria*. Disponível em: *Minha Biblioteca*, (7th edição). Grupo GEN, 2016. Capítulo 49;
5. Jones, Kenneth Lyons. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia: Saunders, 1988. Chapter 1 pg. 14;
6. BRASIL. Supremo Tribunal Federal. Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental nº 54. Distrito Federal. Relator: Min. Marco Aurélio. Brasília, 12 de abril de 2012. Disponível em: <<https://redir.stf.jus.br/paginadorpub/paginador.jsp?docTP=TP&docID=3707334>>. Acesso em: 21 dez. 2023
7. STF concede alvará judicial para interrupção de gravidez de feto anencéfalo; Disponível em: <https://www.conjur.com.br/2012-abr-12/supremo-permite-interruptcao-gravidez-feto-anencefalo/>Acesso em 21 dez. 2023
8. BRASIL Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, Brasília, DF: Presidência da República (2016)
9. Interrupção da gravidez diante de anomalias genéticas contexto e métodos: Patrício SS, Gregório VRP, Pereira S, Costa R. Fetal abnormality with possibility of legal termination: maternal dilemmas. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(Suppl 3):125-31. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0234>
10. Kumar Praveen and Barbara K Burton. *Congenital Malformations : Evidence-Based Evaluation and Management*. McGraw-Hill Medical

2008.

11. Marcadante, Karen. Nelson Princípios de Pediatria. Disponível em: Minha Biblioteca, (7th edição). Grupo GEN, 2016. Capítulo 47;

12. Métodos diagnósticos para doenças genéticas: Pinto. J.W, prenatal diagnosis, Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Genética Médica. Págs 143~155 doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232002000100013>

13. BRASIL. Decreto-Lei 2.848, de 07 de dezembro de 1940. Código Penal. Disponível em: <[https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto-lei/Del2848compilado.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/Del2848compilado.htm)>. Acesso em: 21 dez. 2023.

14. BRASIL, Lei nº 10.406, 10 de janeiro de 2002, Código Civil

15. RABESCHINI, André Gomes, Novo Código de Processo Civil- Lei nº 13.105/2015, Conteúdo Jurídico, Brasília- DF: 26 de março de 2015

16. BETIOLI, Antonio Basto. Introdução ao Direito. São Paulo: Atlas,2001

## Recursos midiáticos - Síndromes polimalformativas dos cromossomos 13 e 18



## O QUE SÃO ESSAS SÍNDROMES?

SÃO ALTERAÇÕES GENÉTICAS QUE AFETAM O DESENVOLVIMENTO DO FETO NA VIDA INTRAUTERINA E DA CRIANÇA NA VIDA PÓS PARTO, LIMITANDO A QUALIDADE E A EXPECTATIVA DE VIDA, SENDO, NOS CASOS DAS TRISSOMIAS DOS CROMOSSOMOS 13 E 18, 80% DOS FALECIMENTOS NO PRIMEIRO MÊS DE VIDA

O QUÊ NORMALMENTE ACOMETE ESSES FETOS?



## COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO DESSAS SÍNDROMES?

O DIAGNÓSTICO É FEITO PRINCIPALMENTE POR MEIO DE TESTES GENÉTICOS, SENDO ELAS A AMNIOCENTESE E A BIÓPSIA DE VILOSIDADES CORIÓNICAS (BVC)

### AMNIOCENTESE

- PODE-SE FAZER O PROCEDIMENTO A PARTIR DA 16ª SEMANA DE GESTAÇÃO
- COLETA DO LÍQUIDO AMNÍOTICO COM UMA AGULHA ADEQUADA
- ANÁLISE DAS CÉLULAS FETAIS
- É O EXAME PADRÃO OURO
- HÁ RISCO, PODENDO LEVAR À PERDA GESTACIONAL EM ATÉ 0,5% DOS CASOS

### BIÓPSIA DE VILOSIDADES CORIÓNICAS

- PODE-SE FAZER O PROCEDIMENTO A PARTIR DA 11ª SEMANA DE GESTAÇÃO
- COLETA DE TECIDO DA PLACENTA
- ANÁLISE DO TECIDO DA PLACENTA, QUE É MUITO SEMELHANTE AO DO FETO
- TAMBÉM É UM TESTE INVASIVO E APRESENTA RISCO, PODENDO LEVAR À PERDA GESTACIONAL EM ATÉ 0,5% DOS CASOS



## ESSA GESTAÇÃO PODE SER INTERROMPIDA?

AINDA QUE NÃO HAJA PREVISÃO LEGAL, HÁ UMA FORMA DE INTERROMPER LICITAMENTE A GESTAÇÃO, O QUE É FEITO POR VIA JUDICIAL EM CONTATO COM UMA EQUIPE MÉDICA ESPECIALIZADA



ESSE PROCESSO OCORRE POR MEIO DO MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL, VIA PROCURADORIA DO CIDADÃO, FUNDAMENTANDO-SE NA APLICAÇÃO EXTENSIVA DA ARGUMENTAÇÃO DE DESCUMPRIMENTO DE PRECEITO FUNDAMENTAL 54, DE 2012, QUE CONTEMPLA A INTERROMPÇÃO DAS GESTAÇÕES DE FETOS ANENCEFÁLOS



## COMO É FEITA A INTERROMPÇÃO DA GESTAÇÃO

A INTERROMPÇÃO TERAPÊUTICA DA GESTAÇÃO, TAMBÉM CONHECIDA COMO ABORTO TERAPÊUTICO, É UM PROCEDIMENTO MÉDICO REALIZADO EM AMBIENTE CONTROLADO POR PROFISSIONAIS DE SAÚDE TREINADOS

OS MÉTODOS UTILIZADOS PODEM VARIAR DE ACORDO COM A FASE DA GESTAÇÃO, AS LEIS LOCAIS E AS CONDIÇÕES MÉDICAS DA MULHER

É IMPORTANTE RESSALTAR QUE ISSO DEVE ENVOLVER COMUNICAÇÃO E A ORIENTAÇÃO DE UM PROFISSIONAL



É NECESSÁRIO ENTENDERMOS ESSA QUESTÃO NÃO COMO UM APELO PARA QUE AS FAMÍLIAS TOMEM A DECISÃO DA INTERROMPÇÃO DA GESTAÇÃO, MAS SIM PARA QUE AS FAMÍLIAS QUE TOMAREM O FAÇAM DE MANEIRA SEGURA E AMPARADA, TANTO LEGALMENTE, QUANTO MÉDICA E EMOCIONALMENTE PELO SISTEMA DE SAÚDE



SE VOCÊ GOSTOU DO POST E ACHA QUE ELE PODE SER ÚTIL PARA ALGUÉM QUE VOCÊ CONHECE, COMPARTILHE!

PARA MAIS INFORMAÇÕES, CONSULTE O SEU GINECOLOGISTA OU UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE

## **Câncer de mama e fatores de risco modificáveis no Brasil: uma revisão de literatura**

*Dhioneu Pereira de Barros  
Henrique Fuentes Barbosa  
Leandro Lisboa Faoro  
Maurício Timm Peglow  
Yohan Casiraghi  
Jordy Guimarães Costa  
Andréa Pires Souto Damim*

Em todo o mundo, o câncer de mama é a neoplasia mais comum e a principal causa de morte entre as mulheres (SILVA *et al.*, 2018). O tema possui enorme relevância social, política e, também, econômica. No Brasil, o sistema público de saúde utiliza anualmente cerca de 60 bilhões de dólares, em decorrência do número crescente de pacientes com diagnóstico de câncer (REZENDE *et al.*, 2021).

Dependendo da etnia, região territorial e nível socioeconômico, a incidência e a mortalidade do câncer de mama podem variar. No Brasil, por exemplo, o câncer de mama é mais frequente nas regiões Sul e Sudeste. O motivo para essas taxas mais altas se deve a algumas características sócio-demográficas da população, em especial maior expectativa de vida, prevalência elevada de raça branca, gestação mais tardia e menor número de filhos (CAMPOS *et al.*, 2022).

O estudo de seus fatores de risco é uma excelente forma de se antecipar ao problema, com o intuito de desenvolver estratégias em prevenção primária de saúde. Dessa forma, a partir de uma revisão de literatura, nosso objetivo é investigar os principais fatores de risco modificáveis para câncer de mama no Brasil.

## Fatores de risco modificáveis

### Álcool

O consumo de álcool é reconhecido como um fator de risco significativo para o câncer de mama, conforme evidenciado por estudos epidemiológicos. Rubgay *et al.* (2021) estimaram que, em 2020, o consumo de álcool contribuiu com 98.300 casos de câncer de mama, representando 4,4% de todos os casos atribuíveis ao álcool.

White *et al.* (2017) contribuíram para a ligação entre o consumo de álcool ao longo da vida e o risco de câncer de mama. Seu estudo revelou um aumento de 35% nas chances de desenvolver algum tumor de mama em mulheres que consumiam mais de 230 doses de bebidas alcoólicas por ano em comparação com aquelas que ingeriam menos de 60 doses ao ano. Além disso, destacou-se a associação entre o comportamento de beber em excesso e o risco para neoplasia de mama, com aumento significativo para mulheres que relataram episódios de “blackout” (perda de consciência) ou até que danos à saúde sejam causados pelo etilismo (WHITE *et al.*, 2017).

Ademais, Starek-Świechowicz *et al.* (2023) discutiram métodos de prevenção primária e secundária para o câncer de mama, enfatizando a redução do consumo de álcool como parte das mudanças no estilo de vida. Destacaram ainda que o álcool é responsável por uma proporção significativa de novos casos e mortes por câncer de mama em todo o mundo (Starek-Świechowicz *et al.*, 2023). Freudenheim (2020) também sublinhou a consistência nas evidências sobre o aumento do risco de câncer de mama com o consumo de álcool, enfatizando a necessidade de conscientização pública sobre essa conexão e estratégias de prevenção relacionadas ao álcool (FREUDENHEIM, 2020).

De modo complementar, Huang *et al.* (2019) contribuíram com informações sobre a expressão anormal de Brf1 associada ao câncer de mama, especialmente em casos de receptores de estrogênio positivos (ER +). O estudo revelou uma associação entre o consumo de álcool e o aumento da expressão de Brf1 em células de câncer de mama ER + (HUANG *et al.*, 2019).

Em uma perspectiva mais ampla, Xi *et al.* (2017) conduziram uma meta-análise de 18 estudos de coorte, destacando que o consumo moderado de álcool foi associado ao risco de câncer de mama em mulheres com base em grandes estudos de coorte

e meta-análises recentes (XI *et al.*, 2017). Todas essas evidências coletivas destacam a complexidade da relação entre o consumo de álcool e o câncer de mama, enfatizando a necessidade de abordagens personalizadas de prevenção e estratégias de conscientização pública.

## Dieta e nutrição

A chance de ocorrência de câncer de mama e os resultados pós-diagnósticos sofrem interferência por meio da adoção de um estilo de vida saudável na questão de uma alimentação de alta qualidade. Segundo diversas pesquisas epidemiológicas e pré-clínicas, alguns alimentos e nutrientes, como é o caso de comidas processadas, carne vermelha e gorduras saturadas, elevam a quantidade circulante de estrogênios endógenos, citocinas inflamatórias e IGF-1 (fatores de crescimento semelhantes à insulina), favorecendo, dessa forma, o aparecimento do câncer de mama. Por outro lado, a ingestão de hortaliças, vegetais, vitaminas C e E, ácidos graxos poliinsaturados têm ação defensora contra o surgimento e continuação do câncer de mama (DE CICCIO *et al.*, 2019, SKOUROLIAKOU *et al.*, 2018).

Nesse âmbito, de acordo com estudo de Vahid *et al.* (2018), mulheres que adotaram uma dieta mais pró-inflamatória, entendida por meio de escores DII (índice inflamatório alimentar pós-diagnóstico) elevados, portavam maior chance de desenvolverem câncer de mama do que mulheres que tinham um padrão alimentar mais anti-inflamatório. Dessa maneira, estimular o emprego de uma dieta com alimentos anti-inflamatórios, composta sobretudo por ácidos graxos ômega-3, alimentos vegetais ricos em fibras, betacaroteno e outros carotenóides e fitoquímicos e desincentivar um padrão nutritivo pró-inflamatório, constituído por frituras ou alimentos processados, abundantes em gordura saturada ou ácidos graxos trans, todos muito característicos da dieta ocidental, contribuiria como planejamento para minorar o risco da incidência de câncer de mama (VAHID *et al.*, 2018).

## Obesidade

A obesidade apresenta-se como um importante fator de risco para o câncer de mama e, também, demonstra maior recorrência e mortalidade por essa forma tumoral, acrescido do fato de que o excesso de gordura corporal está ligado à ocorrência de tumores maiores, isso evidenciado a partir dos marcadores biológicos, a exemplo da relação neutrófilo/linfócito (NLR) e da relação plaquetas/linfócitos (PLR), ambos relacionados à inflamação sistêmica (ORLANDINI, 2021).

Consoante com Menezes *et al.* (2021), há uma tríade de fatores que engendram a fisiopatologia entre câncer e obesidade, sejam eles as adipocinas, os hormônios sexuais e a via da insulina IGF-1. Nesse sentido, na obesidade há uma perturbação do tecido adiposo, fazendo com que decresça o número de macrófagos do subtipo anti-inflamatório e se eleve os macrófagos do subtipo pró-inflamatório, aspectos que levam os adipócitos a secretar uma enorme multiplicidade de citocinas pró-inflamatórias, propiciando um local fértil para a geração de um processo inflamatório crônico, o qual possibilita uma situação vantajosa a um ambiente tóxico em que haja multiplicação e metástase de células cancerígenas mamárias (MENEZES *et al.*, 2021). Entre as citocinas pró-inflamatórias associadas à criação de um ambiente propício à proliferação e metástase tumoral apresentam-se a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), do qual a IL-6 pode ser acionada por vias a jusante, através, por exemplo, da interleucina 8 (IL-8) (RASHA *et al.*, 2019).

Ademais, conforme o estudo de Sateesh *et al.* (2019), desencadeia-se uma inflamação crônica na obesidade, gerada por um distúrbio do tecido adiposo, levando ao acréscimo de radicais livres, fator que promove a construção de um espaço propício à progressão tumoral. Dessa maneira, as espécies reativas de oxigênio correlacionam-se a consequências genotóxicas, as quais atuam no começo, promoção e prosseguimento da carcinogênese (SATEESH *et al.*, 2019).

Outrossim, os microRNAs (miRNAs), alcançam um papel essencial ao regular a expressão gênica das células, podendo atuar em múltiplos processos, a exemplo da diferenciação de adipócitos, da integração metabólica, da resistência à insulina e da regulação do apetite. Estes miRNAs encontram-se defeituosos nos tecidos de animais e humanos obesos e, dessa forma,

acredita-se que o incremento do risco de câncer de mama em mulheres obesas esteja ligado ao funcionamento instável desses reguladores da expressão gênica (MEERSON *et al*, 2019).

## Fatores reprodutivos

Desde a década de 1970, a coorte “The Nurses Health Study” foi pioneira na pesquisa sobre a relação da paridade com o câncer de mama. Subsequentes análises da coorte, com mais de 280.000 participantes, indicaram que mulheres nulíparas enfrentam um aumento significativo no risco, com uma redução de 20% para aquelas que têm sua primeira gestação aos 20 anos, uma diminuição de 10% aos 25 anos e um aumento de 5% aos 35 anos. Li *et al.* (2021), em metanálise estratificada por tipos histológicos, encontraram maior associação entre a nuliparidade e tumores com receptores hormonais: a paridade estaria relacionada a 34% de redução no subtipos luminal A (RR=0,66, 95% IC: 0,56-0,78) e 29% de redução de risco ao subtipo luminal B (RR=0,71, 95% IC: 0,63-0,81). O estudo não encontrou associação entre entre tumores sem receptores hormonais (HER2 ou triplo negativo) e a paridade.

A amamentação também é um fator protetor ao desenvolvimento de neoplasias mamárias. Isso estaria relacionado à completa diferenciação da glândula mamária, que diminuiria a ação dos hormônios esteróides endógenos. Metanálise de Mao *et al.* (2023) encontrou efeito protetivo da amamentação sobre todos os tipos histológicos de câncer, com redução de risco de 28% para o subtipo luminal A, 29% para o luminal B, 23% HER2 e 42% para o triplo negativo. Acredita-se, hoje, que as células mamárias atinjam o ápice da diferenciação durante a lactação prolongada, o que justificaria a menor incidência de câncer observada em participantes que amamentaram (LUCENA *et al.*, 2024). Há, ainda, um possível papel da involução mamária (após o período de lactação) no risco ao desenvolvimento do câncer. Lefrère (2023) aponta que neoplasias descobertas durante esse período de involução têm pior prognóstico quando comparadas às diagnosticadas durante a lactação ou em nulíparas. Forter *et al.* (2019) aponta que essa involução envolve citocinas, fatores de crescimento e MMPs. O aleitamento materno retardaria, portanto, essa involução, possivelmente reduzindo o risco de câncer de mama a longo prazo. Ainda segundo os autores, diferenças

hormonais pós-parto (menores níveis de estradiol e maiores níveis de prolactina) são as principais hipóteses levantadas hoje, visto que, em modelos animais, a involução próxima ao parto (sem lactação) demonstrou aumento do risco para o câncer.

## Sedentarismo

A importância da prática regular de exercícios físicos já é algo bem documentado no campo da ciência. Numerosos estudos, nas últimas décadas, ligaram o hábito a diversos benefícios à saúde: melhor qualidade do sono e da memória, fortalecimento do sistema músculo-esquelético, redução de doenças metabólicas e cardiovasculares, e, até mesmo, ganhos em saúde mental. Além disso, novas pesquisas têm mostrado que a prática de atividade física é também um fator protetor ao desenvolvimento de câncer de mama.

Nesse aspecto, a relação entre comportamento sedentário e aumento de risco para câncer de mama já foi descrita em estudos observacionais, entretanto atribuir causalidade entre essas duas variáveis não é uma tarefa fácil. Uma possível solução para demonstrar essa hipótese envolve o uso de uma randomização mendeliana, que simula grupos de ensaios clínicos randomizados a partir do genótipo. O experimento utilizado nos trabalhos de Dixon-Suen *et al.* (2022) corrobora a tese de que a atividade física vigorosa está vinculada com o menor risco de desenvolver câncer de mama no período pré-menopausa. (DIXON-SUEN *et al.*, 2022).

Todavia, os níveis mundiais de atividade física estão bem aquém do recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que sugere a prática semanal de 150 a 300 minutos de atividade física moderada ou 75 a 150 minutos de atividade vigorosa. No Brasil, em 2016, por exemplo, a prevalência, ajustada pela idade, de atividade física descrita como insuficiente foi de 47%, a maior taxa dentro do continente americano (REZENDE *et al.*, 2021). Dessa forma, a falta de atividade física corresponde a um importante fator de risco para o câncer de mama no país.

A fisiopatologia que permite a correlação entre o sedentarismo e o câncer de mama envolve diferentes mecanismos de ativação bioquímica. Em primeiro lugar, a falta de exercícios físicos predispõe um ambiente de inflamação crônica no tecido adiposo, o que envolve o desenvolvimento de resistência periférica

à insulina, e outros fatores ligados ao envelhecimento, como hipertensão arterial sistêmica, via ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. (Lofterød *et al.*, 2020). Ademais, alguns biomarcadores estão sendo relacionados com a propagação de um processo inflamatório, que pode favorecer o crescimento do tumor, como IGF-3, IGFBP-3, PCR e IL-6. (NOMURA *et al.*, 2017).

## Tabagismo

Existe um destaque para a relação entre o tabagismo e o câncer de mama. Análises epidemiológicas e meta-análises recentes têm contribuído para o entendimento dessa associação. Diversos estudos, incluindo as pesquisas de Gram *et al.* (2015), Gaudet *et al.* (2017), e Macacu *et al.* (2015), demonstram que o tabagismo ativo está associado ao aumento do risco de câncer de mama, especialmente em subgrupos específicos de mulheres. Resultados indicam que fumar mais de 20 maços e iniciar o tabagismo mais de 5 anos antes do primeiro parto aumentam significativamente esse risco. A análise agrupada de Gaudet *et al.* (2017) destaca não apenas a associação modesta entre o tabagismo ativo e o câncer de mama invasivo, mas também ressalta a importância da dose e duração do tabagismo. Além disso, a exposição ao fumo passivo também é considerada um fator de risco modesto, conforme apontado por Macacu *et al.* (2015).

Dossus *et al.* (2014) basearam seu estudo nos dados do EPIC Cohort, confirmando a associação entre tabagismo ativo e aumento do risco de câncer de mama, especialmente em mulheres pós-menopáusicas. Destacaram a relação dose-resposta e a importância de considerar o tabagismo passivo. Estudos mais recentes, como o de Procopio (2022) e Batista *et al.* (2020), reforçam a importância do tabagismo como fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Procopio (2022) destaca o impacto do tabaco nas vias hormonais durante o desenvolvimento da mama, especialmente em mulheres com histórico familiar da doença. Batista *et al.* (2020) enfatizam que estratégias de prevenção e controle do tabagismo são fundamentais para reduzir o risco de câncer de mama e outras doenças relacionadas ao tabaco, destacando a relevância dessas medidas no contexto brasileiro.

Essas evidências recentes reiteram a necessidade de abordar o tabagismo como um fator de risco significativo para o câncer de mama. A implementação de medidas eficazes

de prevenção e controle do tabagismo é crucial para reduzir a incidência dessa doença, ressaltando a importância da conscientização sobre os fatores de risco e a detecção precoce na mitigação das consequências sociais e econômicas do câncer de mama.

## Contraceção hormonal

Conforme exposto por Satish (2023), cerca de 2/3 dos tumores de mama possuem receptores para estrogênio. Desse modo, há muito tempo é debatida se a exposição prolongada ao estrogênio exógeno (principalmente por meio de contracepção hormonal) aumentaria o risco dessas neoplasias. Estudos recentes têm demonstrado que, no caso da contracepção hormonal, o risco é baixo ou próximo ao nulo. O mesmo autor analisa duas coortes, a primeira dinamarquesa, que seguiu 1,8 milhões de mulheres por 10,9 anos constatou, em 2017, que o risco relativo foi de 1,2 (IC 1,14-1,26, 95%) quando se compara mulheres que usaram a contracepção hormonal àquelas que nunca a utilizaram. O aumento de risco absoluto foi pequeno, com 1 novo diagnóstico a cada 7690 mulheres utilizando contracepção hormonal por um ano. A segunda coorte, britânica, acompanhou 774.000 usuárias da contracepção hormonal em comparação a 339.000 mulheres que nunca a utilizaram. O seguimento não encontrou diferença significativa entre os dois grupos no desenvolvimento de câncer de mama (RR 0.98, 95%, IC 0.87 - 1.10).

Hayes (2019) pondera, ainda, que se deve confrontar o eventual aumento na incidência de carcinomas de mama em decorrência de contracepção hormonal com o substancial efeito protetor aos cânceres de ovário epitelial e endometrial (evidenciado pelo desaparecimento do risco de mortalidade por todas as causas em diversas coortes), além dos impactos sociais de uma gravidez indesejada. Essa ponderação, além da ausência de consenso científico, faz com que a contracepção hormonal não seja desaconselhada para a maior parte da população.

## Reposição hormonal

A Terapia Hormonal (TH), comumente empregada no tratamento dos sintomas do climatério, tem sido objeto de discussões nas últimas décadas devido à sua possível contribuição para o desenvolvimento de câncer de mama. Tradicionalmente, a monoterapia com estrogênio é utilizada para mulheres histerectomizadas, enquanto a combinação de estrogênio e progesterona é aplicada em mulheres com útero intacto.

Os primeiros resultados dos ensaios clínicos da coorte americana Women's Health Initiative (WHI), publicados no início dos anos 2000, indicaram uma associação entre a terapia com estrogênio e o desenvolvimento de câncer de mama. No entanto, esses achados foram posteriormente questionados pela comunidade científica, principalmente devido a problemas de validade interna, como a falta de estratificação por idade no momento da análise dos dados e o uso de estrogênio equino, considerado inferior à variante natural para a TH.

Chleboeski *et al.* (2020), ao revisar os dados da WHI após 20 anos de seguimento, concluíram que mulheres histerectomizadas fazendo uso exclusivo de estrogênio em monoterapia apresentam um risco significativamente menor de desenvolvimento de câncer (incidência anual de 0,30%) em comparação ao grupo placebo (incidência anual de 0,37%, RR 0.78; IC 95% 0.65-0.93). Em contrapartida, o uso de terapia combinada de estrogênio e progesterona em mulheres com útero íntegro revelou maior incidência da neoplasia (0,45%) em comparação ao placebo (0.36%; RR 1.28; IC 95% 1.13-1.45). Quanto à mortalidade, a TH com estrogênio isolado mostrou proteção em relação ao placebo (0.046%; RR 0.60; IC 95% 0.37-0.97), enquanto a terapia combinada com progesterona não mostrou diferença em relação ao grupo controle (0.035%; RR 1.35; IC 95% 0.94-1.95).

## Exposição ambiental e outros carcinógenos

A incidência de câncer de mama tem sido objeto de extensa pesquisa, especialmente em populações expostas a fatores ambientais. O estudo conduzido por Stockman *et al.* (2011) examinou mulheres submetidas a radiação no tórax durante a infância, adolescência ou idade adulta jovem, evidenciando um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer de

mama em comparação com a população em geral. No entanto, novas evidências experimentais e epidemiológicas indicam uma extensão da pesquisa para outros fatores, como a exposição a agrotóxicos (Pertile *et al.*, 2018). Este novo estudo destaca uma associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de mama, corroborando a importância de considerar múltiplos fatores ambientais na compreensão do risco.

Além disso, recentes pesquisas (Santos *et al.*, 2023) demonstram que a exposição ocupacional a pesticidas está associada a alterações significativas nos níveis de citocinas Th1/Th2/Th17, correlacionando-se com desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com câncer de mama. Outro estudo relevante é o realizado por Rocha *et al.* (2021), que apresenta uma revisão sistemática de estudos observacionais sobre a associação entre a exposição a desreguladores endócrinos e o risco de câncer de mama. Essa revisão destaca a complexidade da relação entre a exposição a desreguladores endócrinos e o risco de câncer de mama, enfatizando a necessidade contínua de pesquisas nesta área.

Adicionalmente, o estudo de Calaf (2021) destaca a associação entre a exposição a pesticidas organofosforados e o aumento do risco de câncer de mama em humanos e animais. Esses achados são fundamentais para a compreensão dos potenciais riscos à saúde associados à exposição a pesticidas organofosforados, destacando a importância de regulamentações de saúde ocupacional e segurança na indústria agrícola.

## Conclusão

O câncer de mama é uma doença de enorme relevância para a prevenção e promoção de saúde no Brasil. Essa neoplasia está relacionada com múltiplos fatores de risco e o estudo dessas condições possibilita que novas estratégias e diretrizes sejam criadas pelo Ministério da Saúde a fim de melhorar o diagnóstico e tratamento do câncer de mama no país. Embora ao longo das últimas décadas diversas pesquisas tenham melhorado nossa compreensão sobre o assunto, como a descoberta de importantes genes associados ao aparecimento do tumor, novos estudos são necessários para o embasamento técnico de políticas públicas relacionadas ao tema, tendo em vista o aperfeiçoamento do SUS. Dessarte, agentes comunitários de saúde, a partir de tais

conhecimentos, podem fomentar campanhas educativas nos principais meios de comunicação, com o objetivo de informar, esclarecer e, sobretudo, desmistificar sobre os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de câncer de mama no país.

## Referências

Anderson LN, et al. Passive cigarette smoke exposure during various periods of life, genetic variants, and breast cancer risk among never smokers. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):289–301

Campos MDSB, et al. The Benefits of Exercise in Breast Cancer. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Dec;119(6):981-990. English, Portuguese.

Chlebowski RT, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28;324(4):369-380. doi: 10.1001/jama.2020.9482.

De Cicco P, et al. Nutrição e câncer de mama: uma revisão da literatura sobre prevenção, tratamento e recorrência . *Nutrientes*. (2019) 11 :1514. 10.3390/nu11071514

Dixon-Suen SC, Lewis SJ, Martin RM, English DR, Boyle T, Giles GG, et al. Physical activity, sedentary time and breast cancer risk: a Mendelian randomisation study. *Br J Sports Med*. 2022 Oct;56(20):1157-1170.

Dossus L, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;134(8):1871–1888.

Fortner RT, et al. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res*. 2019 Mar 12;21(1):40.

Freudenheim JL. Alcohol's effects on breast cancer in women. *Alcohol Res*. 2020;40(2):1–12.

Gaudet MM, et al. Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(8):515–525.

Gaudet MM, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):881–893.

Gram IT, et al. Smoking and risk of breast cancer in a racially/ethnically diverse population of mainly women who do not drink alcohol: the MEC Study. *Am J Epidemiol*. 2015;182(11):917–925.

Hannaford PC, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal college of general practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651.

Huang, C., Ma, W. Y., Maxiner, A et al. Alcohol Intake and Abnormal

Expression of Brf1 in Breast Cancer. 2019

Jia T, *et al.* Association of Healthy Diet and Physical Activity With Breast Cancer: Lifestyle Interventions and Oncology Education. *Front Public Health.* 2022 Mar 23;10:797794.

John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):157–162.

Johnson KC, *et al.* Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control.* 2011;20(1):e2.

Key TJ, *et al.* Hormones and diet: Low insulin-like growth factor-I but normal bioavailable androgens in vegan men. *BJU Int.* 2011;85(5):801–807.

Lee S, *et al.* Dietary inflammatory index and risk of breast cancer based on hormone receptor status: a case-control study in Korea. *Nutrients.* 2019;11(8):1949.

Lefrère H, Moore K, Floris G, *et al.* Poor Outcome in Postpartum Breast Cancer Patients Is Associated with Distinct Molecular and Immunologic Features. *Clin Cancer Res.* 2023;29(18):3729-3743.

Li C, *et al.* Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2021 Dec;75:102050.

Lofterød T, *et al.* Exploring the effects of lifestyle on breast cancer risk, age at diagnosis, and survival: the EBBA-Life study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jul;182(1):215-227.

Lucena CÊMD, Mussi MCL. *Mastologia: do Diagnóstico ao Tratamento.* MedBook Editora; 2024.

Macacu A, *et al.* Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(2):213–224.

Mao X, *et al.* Association of reproductive risk factors and breast cancer molecular subtypes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023 Jul 10;23(1):644.

Meerson A, *et al.* Obesity impacts the regulation of miR-10b and its targets in primary breast tumors. *BMC Cancer.* 2019;19(1):86.

Menezes CA, Oliveira VS, Barreto RF. Estudo da correlação entre obesidade e câncer de mama no período pré e pós-menopausa. *Rev Bras Revisão Saúde.* 2021;1:1487-1501.

Migowski A, *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. I – Métodos de elaboração. *Cad Saúde Pública.* 2018;34:e00116317.

Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228–2239.

Nogueira TR, Caldas DRC, Araújo CGB de, Silva M da CM e, Nogueira N do N, Rodrigues GP. Potencial inflamatório da dieta e risco de câncer de mama. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2019;(22):e571.

Nomura T, Tashiro H, Doi Y, Uno Y. Alcohol consumption and breast cancer prognosis after breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis of the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline, 2022 edition. *Breast Cancer*. 2023;30(4):519–530.

Orlandini LF. Associação entre câncer de mama e obesidade, e influência de dois biomarcadores inflamatórios no prognóstico de câncer de mama nesta população, a relação neutrófilo/linfócito e plaquetas/linfócitos. [Doutorado]. Universidade de São Paulo; 2021.

Ostroumova E, et al. Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956–2004. *Br J Cancer*. 2008;99(11):1940–1945.

Rasha, F. et al. Mechanisms linking the renin-angiotensin system, obesity, and breast cancer. *Endocrine-related cancer*, 2019, v. 26, n. 12, p. R653-R672, 2019.

Rezende LFM, Ferrari G, Bahia LR, et al. Economic burden of colorectal and breast cancers attributable to lack of physical activity in Brazil. *BMC Public Health*. 2021 Jun 22;21(1):1190.

Rumgay H, Shield K, Charvat H, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1071-1080.

Russo J, Moral R, Balogh GA, et al. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(3):131-42.

Sateesh R, Bitla AR, Budugu S, et al. Estresse oxidativo em relação à obesidade no câncer de mama. *Indian J Cancer*. 2019;56(1):41.

Satish S, Moore JF, Littlefield JM, et al. Re-Evaluating the Association Between Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2023 Mar 22;15:227-235.

Silva DAS, Tremblay MS, Souza MFM, et al. Mortality and years of life lost due to breast cancer attributable to physical inactivity in the Brazilian female population (1990-2015). *Sci Rep*. 2018 Jul 24;8(1):11141.

Skouroliakou M, Grosomanidis D, Massara P, et al. Capacidade antioxidante sérica, perfil bioquímico e composição corporal de sobreviventes de câncer de mama em um estudo randomizado de intervenção dietética mediterrânea. *Eur J Nutr*. 2018;57:2133–45.

Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A, et al. Alcohol and breast cancer. *Pharmacol Rep*. 2023;75(1):69-84.

Stockman JA, et al. Systematic Review: Surveillance for Breast Cancer in Women Treated With Chest Radiation for Childhood, Adolescent, or Young Adult Cancer. *Yearb Pediatr*. 2011;2011:476–478.

Suzuki R, *et al.* Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: A prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(21):1601–1608.

Vahid F *et al.* Association between dietary inflammatory index (DII) and risk of breast cancer: A casecontrol study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2018; 19(5): 1215-1221.

Wang K, Sun JZ, Wu QX, *et al.* Long-term anti-inflammatory diet in relation to improved breast cancer prognosis: a prospective cohort study. *NPJ Breast Cancer.* 2020;6(1):1-11.

White AJ, DeRoo LA, Weinberg CR, *et al.* Lifetime alcohol intake, binge drinking behaviors, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2017;186(5):541-549.

Wiesner C, *et al.* Políticas basadas en la evidencia científica: El caso del control del cáncer de mama en Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2020;24(3):103-112.

Xi B, Veeranki SP, Zhao M, *et al.* Relationship of Alcohol Consumption to All-Cause, Cardiovascular, and Cancer-Related Mortality in U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):913-922.

## **Adesão à prevenção da pré-eclâmpsia: o papel e o panorama da prescrição de suplementação de cálcio no Brasil**

*Gabriel Kadu Bach  
Guido Ribeiro Brun  
Pietro Scolmeister Perufo  
Renno Magalhães Mendonça Vilela  
Víctor Messias de Souza  
Laura Fink Wayerbacher  
José Geraldo Lopes Ramos*

Dentro da ginecologia e obstetrícia, os profissionais de saúde devem atentar para uma série de complicações a que a gestante pode ser exposta; entre esses riscos, destacamos os distúrbios hipertensivos da gravidez, em especial a pré-eclâmpsia (PE). A hipertensão na gestação figura entre as principais causas de morbimortalidade materna e perinatal no mundo, sendo responsável por 21 a 31% da mortalidade materna no Brasil, estimando-se que 7,5% das gestantes desenvolvem pré-eclâmpsia. Desses casos, 25% se desenvolvem no pós-parto e 1 a cada 200 progredem para para estágio de eclâmpsia, mostrando-se como um conjunto de doenças que devem sempre receber atenção do profissional de saúde ao se encarregar dos cuidados da paciente durante esse delicado período de suas vidas<sup>1</sup>.

De início, delimita-se conceitos: a hipertensão arterial na gravidez é definida por uma pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 mmHg ou uma pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg, medida em esfigmomanômetro validado para uso na gestação; a proteinúria significativa é definida por excreção urinária de 300 mg ou mais de proteínas totais em urina de 24 horas; e a proteinúria gestacional é definida como a ocorrência de proteinúria significativa pela primeira vez durante a gestação não associada a sinais de PE ou de doença renal crônica<sup>1</sup>.

Dados esses conceitos básicos, temos as quatro subdivisões feitas em 2021 pela International Society for the Study in Hypertension and Pregnancy (ISSHP) (HAS crônica, HAS gestacional, pré-eclâmpsia e PE com HAS crônica sobreposta). Hipertensão arterial crônica na gravidez é a ocorrência de HAS precedendo a gestação. Contudo, frequentemente não são feitas medidas de pressão arterial antes da gestação, considerando-se, dessa forma, HAS crônica quando a HAS é constatada no primeiro trimestre da gestação ou, no máximo, até a 20ª semana (geralmente associada a história familiar, sobrepeso ou obesidade). A hipertensão gestacional é a hipertensão arterial que surge pela primeira vez após a 20ª semana da gestação, sem estar acompanhada de nenhum sinal, sintoma ou alteração laboratorial que caracterize a PE. A PE é uma síndrome específica da gestação que pode acometer diversos sistemas e está associada a uma alta incidência de doenças cardiovasculares ao longo da vida. É caracterizada pelo surgimento de hipertensão após a 20ª semana de gestação, acompanhada de pelo menos um sinal clínico, laboratorial ou hemodinâmico, de envolvimento de órgãos-alvo, tais como: proteinúria significativa, complicações neurológicas, complicações hematológicas, estado de antiangiogênese e disfunção uteroplacentária. Para gestantes que se tornam hipertensas após a primeira metade da gravidez, mesmo sem proteinúria significativa, é recomendável a investigação para excluir outras disfunções. É considerada uma condição clínica grave, com marcadores de mau prognóstico tais como PAS persistente  $\geq 160$  mmHg ou PAD  $\geq 110$  mmHg, mas os níveis de proteinúria não têm boa associação com desfechos maternos e perinatais. Por fim, temos a PE sobreposta a HAS crônica, sendo definida quando a PE ocorre em gestante com HAS crônica<sup>1</sup>.

A PE pode vir a se transformar na condição da eclâmpsia, que é a ocorrência de convulsões motoras generalizadas, sendo que tais convulsões não são causadas por doença neurológica adjacente. As convulsões podem ocorrer no período pré-parto (maioria dos casos), durante o parto e no período pós-parto. Seus fatores de risco incluem PE na gestação anterior, HAS crônica e diabetes pré-gestacional<sup>1</sup>.

Em relação à fisiopatologia da PE, sua etiologia permanece em uma grande divergência teórica entre mecanismos de dinâmica materno fetal, disfunção placentária, isquemia placentária, resposta inflamatória, má adaptação imune e incompatibilidade

genética, entretanto ainda não há um esclarecimento completo das vias que levam à PE. O que é bem detalhado em sua patogênese é a série de alterações nos órgãos alvo que levam às suas graves complicações, sendo um primeiro conjunto as alterações hematológicas, cardíacas, renais e hepáticas. Em relação às alterações hematológicas: PE apresenta hemoconcentração progressiva relacionada diretamente com o grau de edema, sendo que a trombocitopenia é a alteração hematológica mais comum na PE, e, por vezes, a plaquetopenia será grave o suficiente para colocar em risco a coagulabilidade sanguínea (síndrome HELLP). Tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), fibrinogênio, dímeros-D, são testes geralmente normais em PE, já a atividade da antitrombina III (ATIII), o nível de fibronectina e a hipercoagulabilidade (diminuição dos níveis de ATIII e de proteínas C e S) são testes mais sensíveis já no início da condição. Alterações cardíacas (em PE de início precoce) têm evidência de disfunção cardíaca diastólica biventricular assintomática, podendo sua descompensação ser grave, especialmente em pacientes com condições cardíacas pré-existentes. Tratando-se de efeitos renais, a PE se expressa com diminuição de aproximadamente 25% na taxa de filtração glomerular e na perfusão renal. Lembrando que na gravidez uma concentração plasmática maior que 0,8 mg/dL de creatinina é suficiente para indicar diminuição da função renal. A insuficiência renal grave é rara, mas pode haver necrose tubular ou cortical. Dessa forma, há diminuição da excreção de uratos, levando à elevação dos níveis séricos de ácido úrico, que pode estar associada a incremento da morbidade perinatal. O grau de proteinúria é um parâmetro fiel da intensidade do edema renal e do depósito de material fibrinóide, não tendo o mesmo valor para desfechos maternos e perinatais. Tratando-se de efeitos hepáticos, a PE pode causar dano tecidual, podendo haver hematoma hepático, com dor no quadrante superior direito do abdômen e, em casos mais graves, rompimento da cápsula, levando a hemorragia peritoneal e choque<sup>1</sup>.

Uma segunda descrição de alterações são as neurais, oftálmicas, pulmonares e útero-placentárias. No sistema nervoso central, a velocidade de fluxo e pressão de perfusão estão aumentadas nas artérias cerebral média, cerebral posterior e oftálmicas, provocando manifestações que incluem acidente vascular encefálico do tipo hemorrágico e convulsões descritas na eclâmpsia. Mais precocemente, as alterações neurológicas incluem edema cerebral vasogênico com cefaléia, diplopia, escotomas,

visão turva e cegueira cortical. Complicações oftalmológicas também podem estar presentes com vasoespasmo retiniano, edema de retina e até mesmo descolamento de retina. Diplopia, visão turva e escotomas cintilantes são queixas comuns da PE. Caracteristicamente na PE, há fatores no pulmão predisponentes ao edema (aumento da permeabilidade vascular e diminuição da pressão coloidosmótica), levando a diminuição de trocas gasosas. Nas pacientes que tiveram eclâmpsia, há risco importante de pneumonia aspirativa e síndrome respiratória aguda grave (SRAG). A última alteração abordada é a útero-placentária, em que ocorreu aumento de 4-7 vezes mais da deposição vilositária de fibrina e de lesões vasculares por má-perfusão do que em placentas de gestantes normais. Grávidas com PE de início precoce têm um perfil mais complicado nesse ponto do que as de início tardio, havendo sinais de pior perfusão placentária e alterações patológicas mais acentuadas com mais hipoplasia vilosa, maior quantidade de debris trofoblásticos, nós sinciciais, microcalcificações, infartos vilosos e arteriopatia decidual. A lesão mais precoce nesses casos, que precede em várias semanas o aumento pressórico, é a placentação deficiente com diminuição da invasão trofoblástica nas artérias do leito placentário e remodelação vascular inadequada<sup>1</sup>.

Como estamos discutindo a PE no contexto de tratamentos preventivos, devemos também conectar esse ponto à predição da ocorrência da condição discutida. Conforme a Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gestação (RBEHG) e o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), a sugestão é de que o rastreamento baseie-se em fatores de risco, ganhando destaque PE prévia, HAS crônica, diabetes pré-gestacional, idade materna menor do que 17 anos ou maior do que 40 anos, gestação múltipla, história familiar de PE, Síndrome Antifosfolípideo (SAF), Índice de Massa Corporal (IMC), pré-gestação > 30 kg/m<sup>2</sup>, Lúpus Eritematoso Sistêmico, morte fetal prévia, uso de reprodução assistida e doença renal crônica. Outros testes também podem ser usados como o índice de pulsatilidade das artérias uterinas (pelo Doppler de artérias uterinas) acima do percentil 95 em exame feito após a 23ª semana (usado em função de seu bom valor preditivo negativo), assim como a dosagem de certos marcadores séricos (PLGF, sFlt-1, sEng, PP-13, DNA-célula-fetal, PTX3 e PAPP2), porém estudos com biomarcadores e Doppler ainda não passaram por validação externa, e sua utilização implica em um custo alto, desencorajando seu emprego geral.

Além da predição, a possibilidade do diagnóstico de pré-eclâmpsia também deve ser discutida na prevenção. De acordo com o conceito de PE, esse diagnóstico ocorre quando há hipertensão arterial e proteinúria significativa que surgem após a 20ª semana de gestação. Se o aumento da pressão arterial e o da proteinúria ocorrerem após a 20ª semana em uma primigesta com história familiar de PE ou eclâmpsia, a probabilidade de acerto no diagnóstico de PE será maior do que 90%. Mesmo na ausência de proteinúria significativa, surgindo HAS após a 20ª semana, deve-se considerar o diagnóstico de PE se aparecerem sinais de disfunção materna ou placentária. Em pacientes de alto risco é prudente medir plaquetas, ácido úrico, creatinina e proteinúria basal, assim como a datação precisa da idade gestacional com exame ultrassonográfico no primeiro trimestre. Avaliação da calciúria, como da ATIII, podem auxiliar no diagnóstico diferencial de HAS crônica. Como já mencionado, índices de pulsatilidade acima do percentil 95 para a idade gestacional, e presença de incisura protodiastólica bilateral nas artérias uterinas, mantidos além da 23ª semana em gestantes com risco clínico, confirmam a alta probabilidade de ocorrência de PE<sup>1</sup>.

Em conclusão, buscando entender a importância da prevenção na pré-eclâmpsia, há que se compreender o espectro de complicações. Os desfechos mais importantes (além da eclâmpsia e da síndrome de HELLP) são insuficiência renal, coagulopatia, edema pulmonar e AVC. No caso das complicações nefrológicas, a glomerulopatia capilar renal é considerada uma lesão frequente na PE, também podendo haver hiperuricemia transitória e oligúria de causa pré-renal. A insuficiência renal aguda é um evento raro, descrevendo necrose cortical bilateral junto à hemorragia e hipotensão. A coagulopatia relaciona-se a diminuição da atividade da ATIII (< 70%), enquanto o aumento do consumo do fator VIII e a elevação do fator IV plaquetário podem ser detectados antes das manifestações clínicas, mas grande parte dos distúrbios de coagulação se relacionam síndrome de HELLP (plaquetopenia e disfunção hepática). O AVC, complicação neurológica, sendo do tipo hemorrágico descreve lesões com edema, hiperemia, anemia focal, trombose e hemorragia (sendo a principal causa de morte materna em PE). O edema pulmonar, ocorrendo com mais frequência no pós-parto, é associado a infusão excessiva de líquidos. A redução na pressão coloidosmótica (PC), o aumento da permeabilidade capilar e a elevação da pressão hidrostática vascular produzem extravasamento de fluidos no

interstício e no espaço alveolar e contribuem para etiologia multifatorial do edema pulmonar<sup>1</sup>.

Encerrando essa base teórica, observamos, portanto, que a pré-eclâmpsia é uma condição grave e a busca estratégias eficazes de sua prevenção são necessárias para evitar a morbimortalidade materna e fetal.

## ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO AAS

O uso do ácido acetilsalicílico (AAS) surgiu do fato de que ele suprime a produção de tromboxano e inibe inflamação e agregação plaquetária, a partir da inibição da ciclooxygenase-1, e por isso diminui a formação de coágulos e melhora o fluxo sanguíneo para a placenta. A partir disso, estudos demonstraram que o medicamento é eficaz na redução da frequência da pré-eclâmpsia e de outros eventos adversos em 10 a 20% para pacientes com risco moderado a alto.

Estudos recentes também indicam que os benefícios do uso do AAS vão além da prevenção da PE, levando a uma redução dos nascimentos pré-termo antes da 34ª semana e, em primigestas entre a 6ª e a 14ª semana, AAS leva a uma diminuição significativa nos partos pré-termo e na mortalidade perinatal

As evidências mostram que o uso de AAS pode resultar em: redução na pré-eclâmpsia proteinúrica (RR 0,82; IC 95% 0,77-0,88); redução na morte fetal ou neonatal (RR 0,85; IC 95% 0,76-0,95); redução no nascimento prematuro geral < 37 semanas (RR 0,91, IC 95% 0,87-0,95); redução em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (RR 0,84, IC 95% 0,76-0,92); redução em desfechos maternos e neonatais adversos graves compostos (RR 0,90, IC 95% 0,85-0,96)<sup>2</sup>.

A dose recomendada de AAS é de 75 a 150 mg, uma vez ao dia, preferencialmente à noite. O uso é recomendado a partir da 11ª semana de gestação e idealmente antes da 16ª semana<sup>3</sup>. Ainda, para evitar riscos relacionados a sangramentos no período intraparto, recomenda-se suspender seu uso entre a 34ª e a 36ª semana. Em um estudo que comparou o uso de AAS contra placebo na prevenção de PE, Rolnik D. e colaboradores<sup>4</sup> usaram a intervenção de AAS iniciando entre a 11ª e a 16ª semana de gestação, até a 36ª semana. O medicamento tem disponibilidade

no Sistema Único de Saúde (SUS) e listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), em comprimidos de 100 mg.

A classificação de risco para pré-eclâmpsia se dá entre critérios de risco alto e moderado. Sendo os de alto risco: gravidez anterior com pré-eclâmpsia (especialmente de início precoce e com desfecho adverso); diabetes mellitus tipo 1 ou 2; hipertensão crônica; gestação múltipla; doença renal; doença autoimune com possíveis complicações vasculares (síndrome antifosfolípídica, lúpus eritematoso sistêmico). Enquanto que os critérios de moderado risco são: nuliparidade; obesidade (índice de massa corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ); histórico familiar de pré-eclâmpsia na mãe ou irmã; idade  $\geq 35$  anos; características sociodemográficas (pessoas negras, nível de renda mais baixo – reconhecendo que esses não são fatores biológicos); fatores de risco pessoais (por exemplo, gravidez anterior com baixo peso ao nascer ou recém-nascido pequeno para a idade gestacional, desfecho adverso da gravidez anterior (por exemplo, natimorto), intervalo  $>10$  anos entre as gestações); concepção in vitro.

## Cálcio

A suplementação de cálcio é uma medida preventiva contra a pré-eclâmpsia, uma complicação grave da gravidez que pode causar diversas consequências como descrito anteriormente. Há evidências robustas de que o uso de cálcio na gestação reduz o risco de pré-eclâmpsia, especialmente em mulheres com baixa ingestão diária de cálcio. Além disso, em populações de baixa renda, mas que têm dietas ricas em cálcio, foi verificado que a incidência de PE e eclâmpsia é menor.

Dois estudos são citados para demonstrar essa correlação: Hofmeyr e colaboradores<sup>5</sup> publicaram um estudo que avaliou a suplementação pré-concepcional de cálcio, mantido até a metade da gestação, sugerindo que a suplementação de cálcio reduz o risco de mulheres terem desfechos compostos de PE e perda fetal precoce; Sun e colaboradores<sup>6</sup> apresentaram uma metanálise de 27 estudos com 28.492 gestantes, mostrando que a suplementação de cálcio reduz o risco de PE (RR 0,77; IC 95%, 0,60-0,82). O efeito protetor ocorreu tanto na suplementação com doses baixas ( $< 0,6 \text{ g/dia}$ ) quanto com doses moderadas (0,6-1,2 g/dia) e doses elevadas (1,2-2,0 g/dia). Portanto, os estudos clínicos sugerem que a suplementação de cálcio parece

ser uma estratégia eficaz para reduzir a incidência e a gravidade da doença.

A dosagem terapêutica varia conforme o centro de referência. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), aconselha-se que as gestantes de alto risco ingiram 1 g de cálcio por dia a partir do início da gestação, sobretudo se apresentarem baixa ingestão de cálcio na dieta. A Organização Mundial da Saúde<sup>7</sup> também recomenda que as gestantes com ingestão de cálcio inferior a 900 mg por dia ingiram de 1,5 g a 2 g de cálcio por dia. Pesquisas recentes, como Dwarkanath e colaboradores<sup>8</sup>, sugerem que 500 mg de cálcio por dia já são capazes de diminuir a incidência de pré-eclâmpsia. Logo, a suplementação de cálcio é recomendada para as gestantes com risco de pré-eclâmpsia e ingestão insuficiente de cálcio.

O SUS disponibiliza comprimidos de carbonato de cálcio (cada comprimido contém 1250 mg de carbonato de cálcio, correspondentes a 1000 mg de cálcio). Há diversas modalidades de suplementos de cálcio, e alguns cuidados devem ser observados: o carbonato e o fosfato de cálcio podem provocar constipação intestinal e devem ser consumidos junto às refeições para otimizar a absorção. Eles também devem ser utilizados cautelosamente por quem apresenta cálculo renal. Nas mulheres com história de cirurgia bariátrica ou cálculo renal, deve ser dada preferência ao citrato de cálcio ou ao cálcio citrato malato, em vez dos demais sais de cálcio.

Não há evidências que elucidem a maior efetividade em relação à semana de início da suplementação de cálcio, portanto a suplementação deve ser iniciada concomitantemente à aspirina, conforme o estudo de Rolnik<sup>4</sup>, já mencionado previamente. Uma indagação recorrente é se a utilização de cálcio na prevenção de pré-eclâmpsia implica em alguma modificação na assistência às gestantes durante o pré-natal, sendo que não há alterações na assistência, permanecendo o pré-natal como um cuidado imprescindível.

Em síntese, várias pesquisas corroboram a relevância e a magnitude da suplementação de cálcio e prevenção da pré-eclâmpsia, sendo sua administração fundamentada por diversos motivos: efetividade, acessibilidade no SUS e elencado na RENAME, baixo custo, fácil administração (oral), além de exibir escassos efeitos colaterais.

## ADESÃO ÀS MEDIDAS TERAPÊUTICAS

### Revisão Sistemática da literatura

Em vista da importância do cálcio em gestantes com risco de pré-eclâmpsia, foi conduzida uma revisão sistemática buscando-se avaliar a proporção de prescrição da suplementação de cálcio para gestantes no Brasil. Foram elaboradas estratégias de busca para três bases de dados: PubMed, Embase e LILACS. Ao todo, foram 21 artigos encontrados, dos quais 4 foram selecionados para a inclusão final na revisão. A seguir, serão descritos individualmente os artigos selecionados, com ênfase nos resultados que interessam à questão de pesquisa (Figura 1).

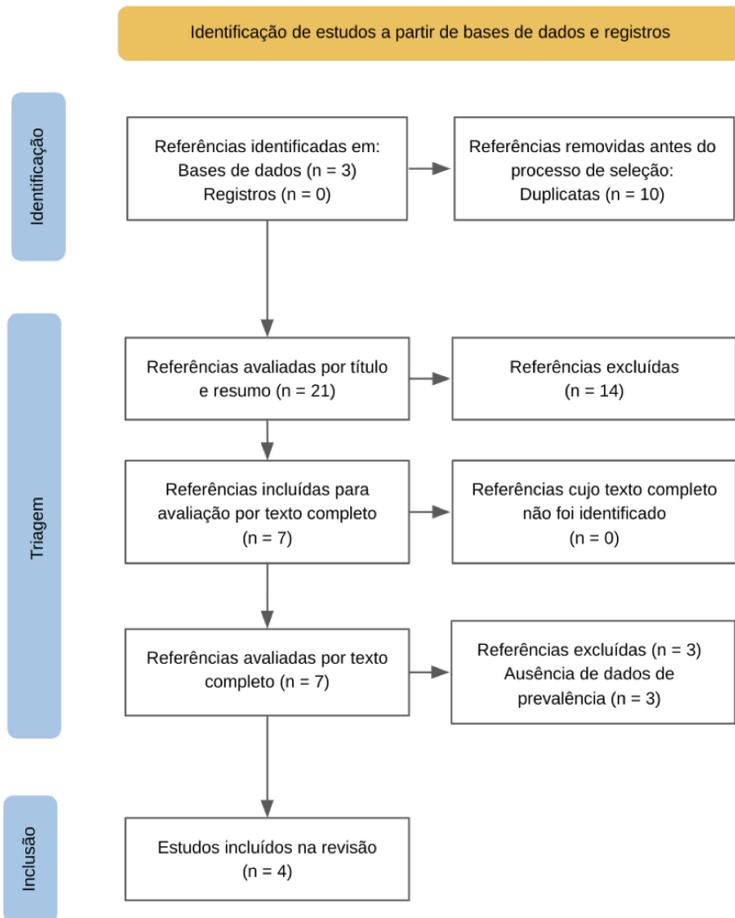


Figura 1 - Fluxograma PRISMA - Revisão Sistemática

### ***Rezende, 2020<sup>9</sup>***

Coorte retrospectiva que objetivou avaliar os resultados maternos e perinatais em gestações de mulheres com hipertensão crônica. Para isso, foi realizada a revisão de prontuários médicos, ao longo de 5 anos, de 418 mulheres que foram acompanhadas no serviço de pré-natal do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), em Campinas, SP, e que deram à luz no referido centro. Apesar de o resultado principal não responder à questão de pesquisa proposta na revisão sistemática, o artigo traz a informação da quantidade de gestantes incluídas no estudo que receberam carbonato de cálcio para a prevenção de pré-eclâmpsia: 87,79%. A dose em questão não é explícita no artigo, o qual se restringe a citar que seguiu o protocolo do CAISM. Em uma busca livre na internet, as recomendações do CAISM de suplementação de carbonato de cálcio para prevenção da pré-eclâmpsia, atualizada no ano de 2020, orientam a prescrição de 500mg três vezes ao dia.

### ***Silva, 2010<sup>10</sup>***

Estudo transversal que objetivou avaliar a proporção de pacientes em acompanhamento de pré-natal que recebem prescrição de suplementação de cálcio e/ou ácido fólico e a aderência ao uso das medicações. Foi realizado em dois hospitais da Região Metropolitana de São Paulo: Faculdade de Medicina da Fundação ABC, Santo André, e Hospital Municipal Maternidade Escola, Vila Nova Cachoeirinha. Com relação à população de estudo, foram incluídas primigestas precoces e tardias e gestantes hipertensas crônicas, e/ou com diabetes mellitus e nefropatas com a primeira consulta de pré-natal já realizada, e excluídas pacientes com déficit cognitivo que poderiam comprometer a coleta de dados, totalizando 250 participantes. 10,40% da amostra recebeu recomendação de suplementação da ingestão de cálcio, das quais 80,76% disseram ter feito o uso através de comprimidos. Não foi descrita nenhuma informação acerca da dose utilizada. Ademais, apesar de não interessar diretamente à questão de estudo desta revisão sistemática, 43,20% foram advertidas pelo médico para consumirem uma maior quantidade de alimentos ricos em cálcio (das quais 75% seguiram, e, entre esse grupo, 70% relataram que consumiam pelo menos dois copos de leite por dia).

### ***Camargo, 2013<sup>11</sup>***

Estudo transversal que objetivou avaliar a proporção de mulheres grávidas que receberam suplementação de cálcio em 9 clínicas públicas de pré-natal distribuídas em diferentes regiões do Brasil: 3 no Amazonas, 3 no Piauí, 2 em Santa Catarina e 1 em Brasília. Foram consideradas elegíveis para participar mulheres grávidas carregando um feto vivo, de qualquer paridade e idade gestacional, agendadas para cuidados pré-natais em um dos centros selecionados e capazes de responder a um questionário oral foram consideradas elegíveis para participar. Entre as 788 respostas ao questionário válidas, 5,1% das gestantes receberam prescrição médica para a suplementação de cálcio.

### ***Filho, 2022<sup>12</sup>***

Estudo transversal que objetivou quantificar o número de médicos que prescrevem ácido acetilsalicílico (AAS) e/ou cálcio no contexto de prevenção de pré-eclâmpsia. A pesquisa foi feita por meio de um questionário de 13 perguntas de múltipla escolha, enviado a todos os obstetras brasileiros associados à Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) por e-mail e por WhatsApp, permanecendo aberto a respostas de outubro de 2021 a março de 2022. Ao todo, 360 médicos, de 23 diferentes estados, responderam o questionário. Em relação à prescrição de cálcio no contexto de prevenção de pré-eclâmpsia, 83,9% dos médicos relatam prescrever carbonato de cálcio para esse propósito. Dentro dessa amostra, 2% prescrevem suplementação universal para gestantes, 55% para gestantes de risco com consumo inadequado e 38,9% para qualquer gestante de risco, independentemente do seu consumo.

Em síntese, observa-se que a revisão sistemática conta com algumas limitações, a saber no que tange à heterogeneidade clínico-epidemiológica dos artigos incluídos, havendo diferença entre as estratégias de obtenção dos dados de prevalência (relato por parte dos médicos ou por parte dos pacientes), entre as instâncias de atenção à saúde (unidades do setor primário e do setor terciário), bem como a data dos artigos.

No entanto, a escassez em si de estudos primários de prevalência ou monitoramento da prescrição de suplementação de cálcio na prevenção da pré-eclâmpsia revela certa negligência e lacuna nas preocupações de uma abordagem clínica de alto impacto e simples resolução, especialmente em se tratando de um país em desenvolvimento, no qual se estima haver déficit no consumo de cálcio por parte da população em risco sem orientação médica e nutricional.

Em comparação entre os estudos, verifica-se que dois dos artigos trazem porcentagens de prescrição mais elevadas, acima de 80% (Rezende 2020 com 87,79% e Filho 2022 com 83,9%), enquanto dois outros as trazem mais baixas, abaixo de 20% (Silva 2010 com 10,4% e Camargo 2013 com 5,1%). Em partes, isso se explica pela diferença temporal: os dois artigos de mais alta prevalência foram realizados em 2020 e 2022, quase uma década após os de mais baixa prevalência, realizados em 2010 e 2013, ao que pode se atribuir um avanço na difusão das evidências que embasam a conduta preventiva. Mais estudos primários devem, portanto, serem realizados a respeito do tema, em concomitância com políticas que propaguem a prescrição de cálcio no contexto de prevenção da pré-eclâmpsia como uma intervenção de baixo custo e alto impacto.

## CONCLUSÃO

Foram produzidas evidências substanciais com medidas de efeito intrínseco significativas sobre a prescrição de AAS e de cálcio prevenindo PE. Todavia, estudos transversais brasileiros descrevem baixas prevalências de gestantes que foram prescritas suplementação de cálcio, 5,1% (Camargo, 2013), ou advertidas a ingerirem alimentos ricos em cálcio, 43,20% (Silva, 2010). Propomos campanhas nacionais de conscientização de médicos em UBSs, hospitais e clínicas gineco-obstétricas sobre a prescrição destes medicamentos de baixo custo e alto benefício para as gestantes em risco de desenvolver eclâmpsia. Cartazes e panfletos explicando em linguagem acessível a importância da ingestão de cálcio na gestação e como fazê-lo podem contribuir para a adesão ao tratamento por parte das pacientes.

## Referências

1. Martins-Costa S, et al. Doença Hipertensiva na Gestação. In: Rotinas em Obstetrícia. 8a ed. Porto Alegre: ArtMED, 2023.
2. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 30;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3. PMID: 31684684; PMCID: PMC6820858.
3. August P, Jeyabalan A. Preeclampsia: Prevention (01 fev. 2024) [internet]. In: Uptodate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer; [cited 2024 feb 06]. Available: [https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-prevention?source=mostViewed\\_widget#H2318983441](https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-prevention?source=mostViewed_widget#H2318983441).
4. Rolnik DL, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, ago 2017 17;377(7):613–622.
5. Hofmeyr G, Manyame S, Medley N, Williams M. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019.
6. Sun X, et al. The association between calcium supplement and preeclampsia and gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertension in Pregnancy*, abr 2019 2;38(2):129–139.
7. WHO. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548335>.
8. Dwarkanath P, et al. Two Randomized Trials of Low-Dose Calcium Supplementation in Pregnancy. *PubMed*, jan 2024 11;390(2):143–153.
9. Rezende GP, Casagrande L, Guida JPS, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML. Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnancies Complicated by Chronic Hypertension Followed at a Referral Hospital. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020 May;42(5):248-254.
10. Silva CA, Silva CA, Atallah ÁN, Sass N, Mendes ET, Peixoto S. Evaluation of calcium and folic acid supplementation in prenatal care in São Paulo. *Sao Paulo Med J.* 2010 Dec;128(6):324-7.
11. Camargo EB, Moraes LF, Souza CM, Akutsu R, Barreto JM, da Silva EM, Betrán AP, Torloni MR. Survey of calcium supplementation to prevent preeclampsia: the gap between evidence and practice in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Nov 11;13:206. doi: 10.1186/1471-2393-13-206. PMID: 24215470; PMCID: PMC3832745.
12. da Cunha Filho EV, Rodrigues TCGF, Sandrim VC, Veiga ECA, Cavalli RC. Prediction and prevention of preeclampsia by physicians in Brazil: An original study. *Front Glob Womens Health.* 2022 Oct 19;3:983131. doi: 10.3389/fgwh.2022.983131. PMID: 36337683; PMCID: PMC9627166.

## Recursos midiáticos - Adesão à prevenção da pré-eclâmpsia



## POR QUE PREVENIR?

Pré-eclâmpsia é o principal distúrbio hipertensivo da gravidez e a **maior causa de mortalidade materna no Brasil**

Complicações graves: eclâmpsia, insuficiência renal, edema pulmonar, síndrome de HELLP e AVC.



## COMO PRESCREVER?

Disponível no **SUS**  
(carbonato de cálcio)

Idade gestacional:  
entre **11<sup>a</sup>** e **16<sup>a</sup>** semanas

Dose:  
**500 a 1000** mg/dia, via oral



## REFERÊNCIAS

DWARKANATH, P. et al. Two Randomized Trials of Low-Dose Calcium Supplementation in Pregnancy. PubMed, v. 390, n. 2, p. 143-153, 11 jan. 2024

VITAFOR. Nível diário de consumo de cálcio do brasileiro está abaixo do necessário. G1, Sorocaba e Jundiá, 11 dez. 2023. Disponível em: <<https://g1.globo.com/sp/sorocaba-jundiai/especial-publicitario/vitafor-nutrientes/noticia/2023/12/11/nivel-diario-de-consumo-de-calcio-do-brasileiro-esta-abaixo-do-necessario.ghml>>. Acesso em: 2 de fev de 2024.



## AUTORES

**Orientador:** Prof. Dr. José Geraldo Ramos

**Acadêmicos:** Gabriel Bach, Guido Brum, Pietro Perufo, Renno Vilela e Victor Souza

**Monitora:** Laura Wayerbacher

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Disciplina de Promoção e Proteção da  
Saúde da Mulher

Regente: Profa. Dra Adriani Oliveira Galão



Faculdade de  
Medicina  
Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul

## O conteúdo te ajudou?

Então compartilha com  
quem também precisa  
desse conhecimento!



## **Anticoncepcionais e obesidade: uma revisão da literatura**

*Bruna Camargo Nunes  
Letícia Neri Martins Santana  
Maria Eduarda Mayer da Silva  
Milena de Oliveira Ribas  
Tassiara Ramos Vidal  
Roberta Moschetta  
Jaqueline Neves Lubianca*

A contracepção refere-se a prevenção intencional da gravidez mediante a utilização de fármacos, dispositivos intrauterinos, métodos de barreira e intervenções cirúrgicas como, por exemplo, a laqueadura. Para além da confirmação do potencial da ciência como ferramenta transformadora da sociedade, o aprimoramento dessas estratégias de controle da fertilidade também representou um importante avanço social para as mulheres em idade reprodutiva. Isso fica evidente, haja vista a possibilidade, proporcionada pelos anticoncepcionais, de adiar ou mesmo renunciar à maternidade em prol de outros interesses.

Segundo a Constituição Federal de 1988, o planejamento familiar é parte integrante do conjunto de ações de atenção à mulher, ao homem ou ao casal, dentro de uma visão de atendimento global e integral à saúde (lei nº 9.263/96)<sup>1</sup>. Ele consiste em estratégias que visam fornecer serviços e informações que permitam ao indivíduo exercer escolhas mais conscientes sobre todos os aspectos envolvidos na geração de descendentes. Dessa forma, sobretudo devido à infinidade de opções disponíveis atualmente no mercado, tornou-se possível aliar autonomia sobre o próprio corpo, garantia de direitos e protagonismo na escolha de contraceptivos mais adequados às individualidades de cada um.

Dentro dessas individualidades, a existência de distintas silhuetas tem suscitado questionamentos sobre uma possível relação entre o índice de massa corporal (IMC) e a eficácia desses métodos contraceptivos, especialmente diante da prevalência mundial da obesidade. Uma pesquisa do Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística (IBGE), demonstrou que, de 2003 a 2019 (Gráfico 1), entre os adultos de 20 anos ou mais, a proporção de pessoas obesas no Brasil passou de 12,2% para 26,8%. No mesmo período, a proporção de mulheres obesas no país foi de 14,5% para 30,2%. Quanto às estatísticas do Rio Grande do Sul, dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008–09) (IBGE 2010)<sup>3</sup> constataram que 63% da população gaúcha apresentava excesso de peso ou obesidade. Em relação a Porto Alegre, dados de 2021 do Vigitel mostram que 20,3% das mulheres da capital gaúcha são obesas<sup>4</sup>.

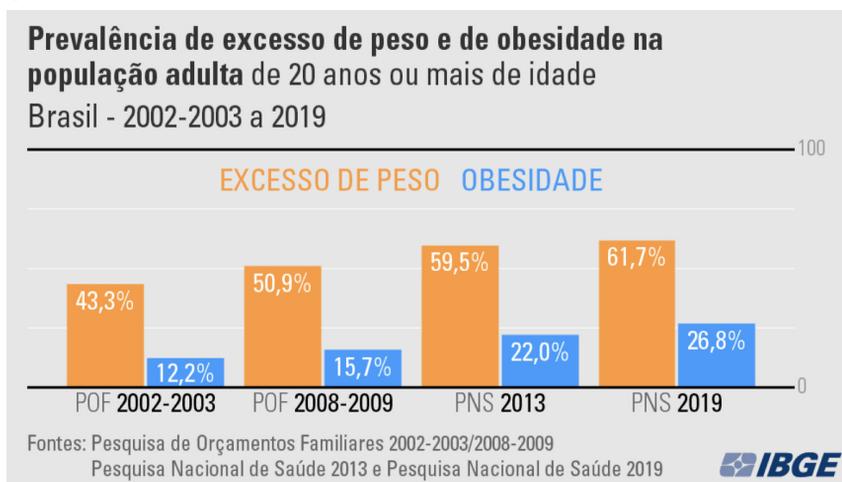


Gráfico 1. Prevalência de excesso de peso e de obesidade na população adulta de 20 anos ou mais de idade no Brasil entre 2002-2003 e 2019, segundo dados do IBGE.

Quanto ao uso de contraceptivos pelas mulheres brasileiras, são escassos os dados epidemiológicos encontrados em bases de dados e na literatura. Dados do DataSus<sup>5</sup> (Tabela 1) estimam que, em 2006, cerca de 67,8% das mulheres brasileiras utilizavam algum método contraceptivo, sendo que 22,1% utilizavam anticoncepcionais orais. Não há dados mais recentes na referida base de dados, corroborando a carência de informações nesse segmento.

Tabela 1: Proporção de brasileiras que utilizavam diferentes métodos contraceptivos nos anos de 1986, 1996 e 2006 conforme faixas etárias

**Proporção (%) da população feminina em uso de métodos anticoncepcionais, por método e ano, segundo faixa etária Brasil, 1986, 1996 e 2006**

Faixa etária (anos)	Algum método			Pílula			Esterilização feminina			Parceiro esterilizado			Parceiro utilizando preservativo			Demais métodos		
	1986	1996	2006	1986	1996	2006	1986	1996	2006	1986	1996	2006	1986	1996	2006	1986	1996	2006
Total	43,5	55,4	67,8	17,0	15,8	22,1	17,2	27,3	21,8	0,5	1,6	3,3	1,1	4,3	12,9	7,7	6,4	7,7
15-19	7,7	14,7	36,7	6,2	8,8	18,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,2	3,3	13,9	1,2	2,5	4,6
20-24	33,2	43,8	66,1	22,8	26,1	36,7	3,2	5,9	2,3	0,0	0,4	0,3	0,6	5,2	17,5	6,6	6,2	9,4
25-29	55,6	64,7	71,8	30,2	27,0	34,2	14,9	21,1	12,4	0,5	1,2	2,3	1,8	6,5	13,3	8,2	8,9	9,5
30-34	65,5	75,4	78,5	19,3	21,4	22,8	32,0	37,6	26,7	1,1	3,8	5,7	2,0	4,7	13,2	11,1	7,9	10,1
35-39	62,3	75,3	79,4	11,9	11,9	16,7	37,6	49,0	37,8	1,1	3,6	5,6	1,0	3,8	10,4	10,7	7,0	8,9
40-44	60,2	71,2	80,1	10,0	6,7	12,7	34,9	53,4	41,3	0,7	1,6	6,7	1,1	3,6	12,5	13,5	5,9	6,8
45-49	-	61,7	67,1	-	3,3	6,4	-	47,6	45,7	-	1,0	3,6	-	2,6	7,1	-	7,2	4,2

Fontes:

BEMFAM, Pesquisa Nacional sobre Saúde Materno Infantil e Planejamento Familiar no Brasil (PNSMIPF), 1986  
 Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS), 1996 e 2006.

Já quanto às estatísticas de mulheres obesas que utilizam métodos contraceptivos são praticamente inexistentes, tanto no Brasil quanto no mundo. Tais informações são importantes, tendo em vista que pessoas obesas estão sujeitas a maiores riscos de eventos cardiovasculares como tromboembolismo pulmonar (TEP) e infarto agudo do miocárdio (IAM)<sup>6</sup>, condições que podem ter risco ainda maior em usuárias de anticoncepção hormonal.

Além disso, a literatura médica não é consistente sobre a alteração da eficácia de contraceptivos hormonais. Dados como gestações não planejadas em mulheres com sobrepeso ou obesidade que utilizam contraceptivos poderia ser um importante ponto de partida para essa análise. Até recentemente, a investigação contraceptiva excluía mulheres com mais de 130% do seu peso corporal ideal<sup>7</sup>. Embora grande parte delas ovule regularmente e seja fértil, as conhecidas repercussões metabólicas do excesso de peso podem alterar a fecundidade em mulheres que também apresentam síndrome dos ovários policísticos.

Portanto, a epidemiologia de mulheres obesas que utilizam contraceptivos hormonais é extremamente escassa, o que pode colocar em risco essa população, pela ausência de estatísticas que poderiam contribuir para a construção de políticas de saúde direcionadas. Assim, uma vez que esse perfil de pacientes é atendido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), vinculado a nossa instituição de ensino, o presente trabalho se propôs a analisar a literatura científica, visando aprimorar o embasamento teórico necessário para o exercício de uma medicina personalizada e baseada em evidências.

## Metodologia

Uma pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, Web of Science, Lilacs e SciElo, utilizando as palavras-chaves “oral contraceptives” and “overweight” or “obesity” or “body mass index”. Foram incluídas publicações de 2014 a 2024 que investigassem a existência de eventuais repercussões do IMC na efetividade dos principais métodos contraceptivos. Nos trabalhos analisados foram considerados  $IMC < 25$  (normal),  $25 \leq IMC < 30$  (sobrepeso) e  $30 \leq IMC$  (obesidade). Os delineamentos incluídos foram revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais.

## Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é realizar uma revisão da literatura dos últimos 10 anos, avaliando se há interferência do IMC sobre a eficácia e segurança dos métodos contraceptivos disponíveis na atualidade. O objetivo específico consiste em avaliar, nos artigos selecionados, a taxa de gestação por IMC, o índice de PEARL, que quantifica a eficácia dos anticoncepcionais, e a taxa de abandono do método em 6 e 12 meses.

## Artigos Selecionados

### *1. Levonorgestrel emergency contraception and bodyweight<sup>9</sup>*

A revisão sistemática se propôs a analisar estudos publicados após o parecer do Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) de 2014, em relação ao excesso de peso na clínica e farmacocinética do contraceptivo de emergência levonorgestrel. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica no PubMed com a delimitação temporal com início em 1 de janeiro de 2005 a 31 de março de 2018 e a utilização das palavras-chave: “levonorgestrel” e “contracepção de emergência”. Por fim, os dados reunidos foram agrupados em três tabelas contendo cinco meta-análises, três estudos sobre efeitos farmacocinéticos e cinco que fornecem dados farmacodinâmicos.

De modo geral, nas meta-análises da Organização Mundial da Saúde (OMS), não houve evidência direta que vinculasse a diminuição da efetividade do contraceptivo de emergência com o aumento da incidência de gestação em mulheres obesas. Pelo contrário, nesses estudos, as taxas de gravidez no grupo com IMC elevado foram baixas, sendo 1,17% com intervalo de confiança de 0,24 e 3,39. Contudo, nas análises de Creinin e Glassier, os valores foram significativos com incidência de gestação de 5,19% no mesmo grupo e intervalo de confiança de 2,62 e 9,09.

Em suma, embora algumas análises farmacocinéticas apontem para uma redução da exposição do levonorgestrel em casos de obesidade, inexistem evidências substanciais que demonstrem impacto clínico e farmacodinâmico nas suas propriedades intrínsecas. No mais, os estudos são limitados e os dados disponíveis possuem pouca força em determinar uma correlação direta entre variáveis. Logo, as informações publicadas após a revisão da EMA em 2014 não alteram as conclusões originais da agência, que recomendou a administração das pílulas anticoncepcionais de emergência independentemente do peso corporal ou IMC.

## ***2. Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: a systematic review<sup>10</sup>***

Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar na literatura se a contracepção hormonal combinada (CHC), incluindo pílulas combinadas de contracepção oral (COCs), adesivo transdérmico, anel vaginal ou injetáveis combinados, têm diferentes taxas de eficácia ou falha por peso corporal ou IMC. Dentre os critérios de exclusão deste trabalho podemos citar estudos que unicamente utilizavam ovulação ou medidas farmacocinéticas como marcadores de risco de gravidez. De 2874 artigos, os autores identificaram apenas 15 para inclusão, todos de qualidade boa a ruim.

Quatorze estudos mediram a associação entre o status de obesidade e falha contraceptiva entre usuários de COC. Três estudos de boa qualidade e um de baixa qualidade relataram aumento da falha do COC entre uma população heterogênea de mulheres com sobrepeso e obesidade em comparação com mulheres de peso normal, enquanto oito estudos de boa qualidade

e dois de baixa qualidade não encontraram associação. Dois estudos de boa qualidade relatados sobre adesivos transdérmicos contraceptivos. Uma análise agrupada descreveu uma proporção maior de gravidezes entre as mulheres que usavam o adesivo que pesavam  $\geq 90$  kg; outra análise secundária sugeriu que o  $IMC > 30$  estava associado ao aumento da falha.

### ***3. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women<sup>8</sup>***

O estudo trata-se de uma revisão sistemática com o objetivo de examinar a eficácia dos contraceptivos hormonais na prevenção da gravidez entre mulheres com sobrepeso ou obesidade versus mulheres com IMC ou peso dentro da normalidade. Quanto aos critérios de inclusão e exclusão, a princípio todos os projetos de estudo eram elegíveis, e poderiam ter examinado qualquer tipo de contraceptivo hormonal. Contudo, os relatórios tinham que conter informações sobre os métodos contraceptivos específicos usados, e o desfecho primário deveria ser a gravidez. Além disso, mulheres com sobrepeso ou obesidade deveriam ter sido identificadas por uma análise com ponto de corte para peso ou IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) previamente determinados no estudo.

Neste trabalho, 17 estudos atenderam aos critérios de inclusão dos autores, o que incluiu um total de 63.813 mulheres. Os autores se concentraram em 12 estudos que forneceram evidências de alta, moderada ou baixa qualidade. A maioria não mostrou um risco maior de gravidez entre mulheres com sobrepeso ou obesidade. De cinco estudos de COC, dois descobriram que o IMC está associado à gravidez, mas em direções diferentes.

Com um contraceptivo oral (OC) contendo acetato de noretindrona e etinilestradiol (EE), o risco de gravidez foi maior para mulheres com excesso de peso, ou seja, com  $IMC \geq 25$  versus aquelas com  $IMC < 25$  (risco relativo relatado 2,49, IC 95% 1,01 a 6,13). Em contraste, um estudo usando um OC com levonorgestrel e EE relatou um Índice Pearl de 0 para mulheres obesas ( $IMC \geq 30$ ) versus 5,59 para mulheres não obesas ( $IMC < 30$ ). O mesmo ensaio testou um adesivo transdérmico contendo levonorgestrel e EE. Dentro do grupo de adesivos, as mulheres obesas, no subgrupo que relatou ter seguido as instruções corretas de uso do adesivo, tiveram um Índice Pearl relatado mais alto do que as mulheres não obesas (4,63 versus 2,15).

Dos cinco estudos de implante, dois que examinaram o implante de levonorgestrel de seis cápsulas mostraram diferenças na gravidez por peso. Um estudo mostrou que o maior peso foi associado a uma maior taxa de gravidez nos anos 6 e 7 combinados (relatado  $P < 0,05$ ). No outro, as taxas de gravidez diferiram no ano 5 apenas entre os grupos de menor peso (relatado  $P < 0,01$ ) e não envolveram mulheres com peso de 70 kg ou mais. A análise de dados de outros métodos contraceptivos não indicou associação de gravidez com sobrepeso ou obesidade. Estes incluíram acetato de medroxiprogesterona de depósito (subcutâneo), levonorgestrel DIU, o implante de levonorgestrel de duas hastes e o implante etonogestrel.

#### **4. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies<sup>11</sup>**

O objetivo do estudo foi estimar o efeito do aumento do índice de massa corporal (IMC) nas taxas de gestações, com o uso de levonorgestrel 1,5 mg, contraceptivo de emergência. A metodologia do estudo considerou quatro ensaios clínicos randomizados da OMS-HRP, realizados entre 1993 e 2010, totalizando 6873 mulheres que utilizaram o levonorgestrel 1,5 mg em dose única ou duas doses (com intervalo de 12 horas), em até 120 horas após a relação sexual desprotegida.

Assim, foi avaliada a eficácia contraceptiva, isto é, taxas de gestações em categorias distintas de peso e IMC. As taxas de gravidez foram baixas em mulheres com peso acima de 80 kg (0,7%) e obesas (IMC maior do que 30 kg/m<sup>2</sup>) (2,0%). As análises concluíram que em mulheres com IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, a eficácia da pílula contraceptiva de emergência foi diminuída significativamente (odds ratio 8,27, intervalo de confiança de 95% = 2,70–25,37) quando comparada em mulheres com valores de IMC mais baixos.

#### **5. Contraceptive care of obese women<sup>12</sup>**

O estudo publicado em 2018 realizou uma revisão não sistemática com o objetivo de sumarizar as informações sobre anticoncepcionais e obesidade de modo a auxiliar na prática clínica baseada em evidências. Relativo a contracepção permanente, ou

seja a realização de laqueadura, não encontraram-se diferenças de eficácia entre mulheres com obesidade e sem obesidade. Em estudos sobre contracepção reversível de longa duração, que inclui DIU hormonal e não hormonal e implante, também não encontrou-se diferença de eficácia entre os grupos.

O uso de anticoncepcionais hormonais orais de terapia combinada para mulheres com obesidade é controverso na literatura, havendo publicações com resultados divergentes. Todavia, em relação a farmacocinética, comprovou-se que a meia-vida do fármaco é aumentada, assim como o tempo para atingir níveis estáveis e suprimir a ovulação. Enquanto na população de IMC normal esse tempo é em média de 5,3 dias, nas mulheres com obesidade é de 13,6 dias, podendo este fator estar relacionado a uma maior taxa de falha nessa população ao iniciar a anticoncepção ou após períodos de pausa.

Um dos estudos concluiu que a razão de risco, isto é a hazard ratio (HR), para mulheres com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, o que inclui obesidade grau II e III, engravidarem durante o uso da terapia é de 1,5 (95% IC: 1,3 - 1,8). Entretanto, outros ensaios clínicos de maior rigor metodológico não sustentam essa hipótese. Quanto ao uso da terapia hormonal combinada por outros meios de administração ou mesmo a exclusiva com progesterona, os estudos demonstram-se igualmente escassos.

A anticoncepção de emergência parece ser a principal terapia em que há diminuição de eficácia para mulheres com obesidade. O uso de levonorgestrel oral relacionou-se a um risco 4 vezes maior de ocorrer gestação nesse grupo em relação a população de IMC normal. Além disso, estimou-se que para mulheres com peso igual ou superior a 80 kg o risco seria equivalente a não utilizar nenhuma terapia, todavia uma análise adicional da revisão sistemática não encontrou acréscimo de risco.

## ***6. Female body mass index and the selection of a long-acting reversible contraception for the first time<sup>13</sup>***

Nesse estudo retrospectivo conduzido por médicos da Universidade de Campinas (UNICAMP), foi avaliado as motivações de 3 grupos de pacientes, divididas em grupos com diferentes IMC, em relação à mudança de métodos contraceptivos de curta duração para os métodos contraceptivos de longa duração.

Para serem incluídas no estudo, as participantes não podiam estar realizando a mudança de método contraceptivo devido orientações médicas, como consequência de endometriose ou sangramento uterino anormal. Dessa forma, o banco de dados foi formado por 1508 mulheres, entre 18 e 49 anos, que buscavam um método de longa duração pela primeira vez, em um período de 7 anos (2011-2018).

Das participantes, 637 (42,2%) apresentavam peso normal, 551 sobrepeso e 320 eram obesas. Foi observado que com a progressão da idade, era mais comum que as pacientes apresentassem aumento de peso. A razão para mudança de contracepção era diversa: as mulheres obesas relataram como razões o ganho de peso e o medo de uma gestação, enquanto o grupo de mulheres com o peso normal referiu diminuição da libido, de forma mais frequente, e também a questão custo-benefício de um método de longa duração.

Assim, foi demonstrado que as mulheres poderiam ter interesses diferentes na escolha anticoncepcional, de forma que tal dado se torna importante ao pensar em estratégias de planejamento familiar. Indo além, foi notado que mulheres com peso normal também tinha mais anos de escolaridade, demonstrando que a educação é uma forma de propiciar escolha de hábitos de vida mais saudáveis, alimentação mais equilibrada e também a prática de atividade física. O estudo também demonstrou que no panorama nacional a escolha mais comum de anticoncepção entre as mulheres é o anticoncepcional oral combinada (29,7%), seguida pela ligação tubária (14%).

Em relação às escolhas contraceptivas de longa duração disponíveis, a mais escolhida pelas pacientes foi a Cu-IUD (diu com Cobre), seguida pelo LNG-IUS (diu Mirena) e, por fim, o implante subdérmico de etonogestrel, sendo que as mulheres com maior idade escolheram mais o Cu-IUD e as com idade menor preferiram o LNG-IUS e implante. O Cu-IUD foi o método mais escolhido por pacientes obesos, sendo uma das explicações esse método ser livre de hormônios, o que pode evitar o ganho de peso. Por fim, é válido ressaltar que a literatura carece de estudos relacionados à contracepção hormonal em pacientes com obesidade, uma vez que muitos médicos temem prescrever tais medicamentos para tais pacientes por medo de efeitos adversos como tromboembolismo pulmonar e acidente vascular cerebral.

## ***7.Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives: an individual participant data meta-analysis<sup>14</sup>***

A metanálise publicada em 2015 visa avaliar a eficácia dos anticoncepcionais orais hormonais em mulheres com obesidade por meio da comparação do índice de PEARL (IP) e do risco relativo (RR) de uma gravidez não planejada em mulheres com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> utilizando esse método. Para esta análise, o estudo avaliou diretamente os dados de pacientes que integravam ensaios clínicos de fase três submetidos a US Food and Drug Administration (FDA) que ocorreram entre os anos de 2000 e de 2012. Para serem incluídos, os estudos precisavam apresentar uma exposição a anticoncepcionais hormonais orais combinados (progesterona + etinil estradiol) de pelo menos seis ciclos de 28 dias e participantes em idade reprodutiva, entre 18 e 45 anos, em risco de desenvolverem uma gravidez não planejada.

Com isso, sete estudos foram incluídos, obtendo-se uma população de 14.024 mulheres, dessas 2.707 apresentavam obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e 11.317 apresentavam IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>. A média de idade das amostras de cada estudo variou entre 25.6 e 27.2 anos, o número de ciclos de 28 dias com o uso de anticoncepcionais hormonais variou entre 140 e 299 e a maioria das pacientes incluídas eram brancas. Ao analisar-se os dois grupos formados, constatou-se que no de mulheres com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> havia uma tendência de participantes mais velhas e de maior proporção de negras. O qui-quadrado não identificou heterogeneidade entre os grupos ( $p > 1$ ).

O estudo rejeita a hipótese nula de que a eficácia dos anticoncepcionais hormonais seria igual para mulheres com e sem obesidade, concluindo que um IMC igual ou superior a  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> pode estar relacionado a uma maior taxa de gravidez não planejada durante o uso da pílula combinada. O IP para o grupo de mulheres com obesidade foi de 3,14 (95% IC: 2,33 - 4,22), enquanto para as mulheres com IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> foi de 2,53 (95% IC: 1,88 - 3,41). Já o RR calculado foi comparável entre os grupos, sendo de 1,37 (95% IC: 1,02 - 1,84) e de 1,43 (95% IC: 1,07 - 1,92), respectivamente.

O cálculo final utilizando o teste de Mantel-Haenszel de efeito-fixado e ajustando-se os dados para idade e raça, permitiu uma estimativa da associação entre a gravidez durante o uso

de terapia hormonal combinada oral e obesidade após o ajuste para fatores de confusão. O resultado foi de 1,44, ou seja, a presente metanálise concluiu que mulheres com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> possuem 44% mais chance de engravidar durante o uso de anticoncepcionais que associam progesterona e etinilestradiol em relação a mulheres de menor IMC.

### ***8. The efficacy, safety, and tolerability of an estrogen-free oral contraceptive drospirenone 4 mg (24/4-day regimen) in obese users<sup>15</sup>***

O estudo apresentado neste artigo analisou a eficácia, segurança, farmacocinética e tolerabilidade do contraceptivo oral drospirenona 4 mg (24/4) em usuárias com obesidade. Os participantes receberam drospirenona 4 mg por 24 dias seguidos de 4 dias de placebo por até nove ou 13 ciclos. O estudo coletou dados sobre eficácia contraceptiva, eventos adversos relacionados ao tratamento, perfil de sangramento vaginal e parâmetros farmacocinéticos, e analisou a influência do IMC nos resultados.

Foram incluídos 1571 participantes europeus e 1069 participantes dos EUA, com 1006 participantes dos EUA incluídos na análise. Apenas 4,5% dos participantes europeus tinham um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, em comparação com 35,2% dos participantes dos EUA. Duas participantes dos EUA tiveram gravidez confirmada antes do início do estudo e foram incluídas apenas nas análises de segurança. Foram relatadas 11 gravidezes entre 590 participantes não obesos e quatro gravidezes entre 325 participantes obesos no estudo dos EUA, das quais três e nenhuma, respectivamente, foram excluídas desta análise por não confirmadas.

Em relação aos efeitos adversos, em geral, qualquer evento adverso relacionado à drospirenona foi relatado por 493 (22,9%) participantes não obesos e 133 (31,3%) participantes obesos. Qualquer evento adverso que levou à interrupção ocorreu em 244 (11,3%) participantes não obesos e 39 (9,2%) participantes obesos. Os eventos adversos mais comuns foram dor de cabeça e nasofaringite, experimentados por 103 (4,8%) e 98 (4,6%) participantes não obesos e 31 (7,3%) e 30 (7,1%) participantes obesos, respectivamente.

A análise farmacocinética mostrou que usuários obesos apresentaram exposição sistêmica à drospirenona

aproximadamente 20% menor em comparação com usuários não obesos. Isso pode ser devido aos efeitos da obesidade na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de esteróides contraceptivos. No entanto, ao contrário do levonorgestrel, que é altamente ligado à globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG) e apresenta exposição sistêmica 40% a 50% menor em usuários obesos, a drospirenona não se liga à SHBG, o que pode levar a diferenças menores na exposição sistêmica e na eficácia contraceptiva em relação ao IMC.

A análise secundária apresenta importantes limitações, uma vez que a amostra geral de participantes obesos é relativamente pequena, sobretudo em relação ao poder estatístico necessário para confirmar taxas de eventos para desfechos raros, como tromboembolismo venoso (TEV). Ademais, a maioria dos participantes obesos era dos EUA, o que pode limitar a generalização dos resultados para outros países. Logo, podemos concluir que, os dados sobre o uso de drospirenona 4 mg em usuários não obesos e obesos não mostram evidências de diferenças nos resultados de eficácia ou segurança relacionados ao status de obesidade.

Tabela 2. Comparação entre metanálise, estudo retrospectivo e análise secundária

Estudo	Delineamento	Método contraceptivo	Índice de PEARL por grupo de IMC	RR de gravidez por peso ou IMC	Adesão por IMC	Gravidez por grupo de IMC em 1 ano	Efeitos Adversos
Frederico <sup>13</sup> , et al. 2022	Estudo retrospectivo	Contraceptivos de longa duração *	NA	NA	NA	NA	NA
Yamazaki <sup>14</sup> , et al. 2015	Metanálise	Contraceptivos orais combinados**	3.14 (IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> ) 2.53 (IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> )	1.43 (95% IC 1.07–1.92)	NA	NA	NA
Creinin <sup>15</sup> , et al. 2023	Análise secundária	Contraceptivo oral Drospirenona	3.0 (<30kg/m <sup>2</sup> ) 2.9 (>=30/kg <sup>2</sup> )	NA	NA	NA	Dor de cabeça Nasofaringite

NA = não avaliado

\*Copper intrauterine device (Cu-IUD), the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) (52 mg), and the ethyl norgestrel implant (ENG) -implant.

\*\* Desogestrel, Levonorgestrel, Norethindrone, Acetato de Norethindrone e Norgestimate

\*\*Copper intrauterine device (Cu-IUD), the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) (52 mg), and the ethyl norgestrel implant (ENG) -implant.

\*\*\* Pilulas medias por ciclo de 28 dias

## Conclusão

Em linhas gerais, de acordo com as informações aqui apresentadas, fica claro que a atual literatura científica não é capaz de comprovar com alto grau de evidência uma relação direta entre

obesidade e diminuição da eficácia dos métodos contraceptivos. Em 2016, estudos como a revisão da Cochrane<sup>8</sup> se propuseram a iniciar esse processo de análise dos dados em busca de uma correlação entre as variáveis. Anos mais tarde, após a finalização desta monografia, concluímos que a ciência pouco avançou nesse quesito. Neste intervalo temporal, nossas buscas identificaram apenas três estudos originais (tabela comparativa) e quatro revisões (uma não sistemática) que, entre si, não apresentaram homogeneidade entre seus resultados. De fato, o único estudo com valores significativos foi o “Levonorgestrel emergency contraception and bodyweight?”. Segundo os pesquisadores, foi observado que, entre as participantes com obesidade, a incidência de gestação foi de 5.19% com intervalo de confiança de 2.62 e 9.09, sugerindo maior interferência do metabolismo dessas mulheres nas propriedades farmacocinéticas desse contraceptivo de emergência. Em suma, é possível inferir que, ao menos até o presente momento, com exceção do levonorgestrel, as diferentes formas de anticoncepção demonstram boa eficácia geral não somente em relação à prevenção da gestação, mas também na garantia da autonomia feminina sob seus corpos.

## Referências

1. CONSTITUINTE, Congresso. LEI Nº 9.263, DE 12 DE JANEIRO DE 1996. Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos, 1996. Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9263.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9263.htm). Acesso em: 28 jan. 2024.
2. BR, Gov. Pesquisa do IBGE mostra aumento da obesidade entre adultos. GOV.BR, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos#:~:text=A%20propor%C3%A7%C3%A3o%20de%20obesos%20na,%25%20para%2022%2C8%25>. Acesso em: 21 jan. 2024.
3. BR, Gov. Pesquisa de Orçamentos Familiares. GOV.BR, 2008-2009. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/9050-pesquisa-de-orcamentos-familiares.html#:~:text=As%20Pesquisas%20de%20Or%C3%A7amentos%20Familiares,sobre%20o%20seu%20perfil%20nutricional>. Acesso em: 21 jan. 2024.
4. BVS, Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL). GOV.BR, 2021. Disponível em: [vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas](http://vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas). Acessado em: 21 jan. 2024.

5. BR, Gov. Proporção da população feminina em uso de métodos anticoncepcionais (DataSUS). GOV.BR, 2006. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/LivroDB/2edrev/f14.pdf>. Acessado em: 25 jan. 2024.
6. Rosano GMC, Rodriguez-Martinez MA, Spoletini I, Regidor PA. Obesity and contraceptive use: impact on cardiovascular risk. *ESC Heart Fail.* 2022 Dec;9(6):3761-3767. doi: 10.1002/ehf2.14104. Epub 2022 Sep 14. Erratum in: *ESC Heart Fail.* 2023 Apr;10(2):1497. PMID: 36103980; PMCID: PMC9773763.
7. Simmons KB, Edelman AB. Hormonal contraception and obesity. *Fertil Steril.* 2016 Nov;106(6):1282-1288. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1094. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27565257.
8. Lopez LM, Bernholc A, Chen M, Grey TW, Otterness C, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016 Nov;106(6):1282-1288. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1094. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27565257.
9. László K, Gabriella M, Eszter S, Eva L. Levonorgestrel emergency contraception and bodyweight. *Current Medical Research and Opinion.* 2019 Jul;35(7):1149-1155. doi: 10.1080/03007995.2018.1560250. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30569769
10. Leah GH, Katharine BS, Kathryn MC. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. *Contraception Journal.* 2016 Dec;94(6):590-604. doi: 10.1016/j.contraception.2016.05.014. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27263039
11. Mario PR, Alexandre P, Armando S, James K, Marleen T. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies. *Contraception Journal.* 2017 Jan;95(1):50-54. doi: 10.1016/j.contraception.2016.08.001. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27527670
12. Morse JE, Pathak PR. Contraceptive Care of Obese Women. *Obstet Gynecol Surv.* 2018 Jan;73(1):56-66. doi: 10.1097/OGX.0000000000000523. PMID: 29368791.
13. Frederico G, Silva Dos Santos PN, Ferreira JM, Bahamondes L, Fernandes A. Female body mass index and the selection of a long-acting reversible contraception for the first time. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022 Sep;158(3):748-753. doi: 10.1002/ijgo.14081. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34939199.
14. Yamazaki M, Dwyer K, Sobhan M, Davis D, Kim MJ, Soule L, Willett G, Yu C. Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives: an individual participant data meta-analysis. *Contraception.* 2015 Nov;92(5):445-52. doi: 10.1016/j.contraception.2015.07.016. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26247330.
15. Creinin MD, Angulo A, Colli E, Archer DF. The efficacy, safety, and tolerability of an estrogen-free oral contraceptive drospirenone 4 mg (24/4-day regimen) in obese users. *Contraception.* 2023 Dec;128:110136. doi: 10.1016/j.contraception.2023.110136. Epub 2023 Aug 5. PMID: 37544572.

ISBN: 978-65-00-96423-3

QRL



9 786500 964233



FAMED  
UFRGS



**UFRGS**

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO GRANDE DO SUL

HOSPITAL DE  
CLÍNICAS  
PORTO ALEGRE RS



**fundmed**  
Pesquisa, Ensino e Inovação

**CESGO**

Centro de Estudos do Serviço  
de Ginecologia e Obstetria