

# Feminina<sup>®</sup>

Publicação oficial da Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetria

Volume 49, Número 10, 2021

## Migrânea e terapia hormonal

Dores de cabeça no climatério  
merecem avaliação detalhada

### Câncer de mama

É preciso retomar os exames  
preventivos e o tratamento

### SÍFILIS

Tem prevenção e  
cura, mas os casos  
só aumentam

EXCLUSIVO PARA ASSOCIADOS



febrasgo **EAD**

Uma ação de inovação e tecnologia  
em educação da Febrasgo

- Videoaula dinâmica sobre temas relevantes à prática da Ginecologia e Obstetrícia.
- Multiplataforma: você pode acessar pelo computador ou através do APP Febrasgo.



Com  
emissão de  
**Certificado!**

febrasgo  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

\*Necessário completar todas as aulas de cada tema específico da ginecologia ou obstetrícia.

**E outras vantagens!**

**Conheça agora os  
cursos EAD da Febrasgo!**



Acesse:

<https://www.febrasgo.org.br/pt/plataforma-ead>

febrasgo  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetrícia



## DIRETORIA

### PRESIDENTE

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

### DIRETOR ADMINISTRATIVO

Sérgio Podgaec (SP)

### DIRETOR CIENTÍFICO

César Eduardo Fernandes (SP)

### DIRETOR FINANCEIRO

Olímpio B. de Moraes Filho (PE)

### DIRETORA DE DEFESA E VALORIZAÇÃO PROFISSIONAL

Maria Celeste Osório Wender (RS)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO CENTRO-OESTE

Marta Franco Finotti (GO)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO NORDESTE

Carlos Augusto Pires C. Lino (BA)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO NORTE

Ricardo de Almeida Quinteiros (PA)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO SUDESTE

Marcelo Zugaib (SP)

### VICE-PRESIDENTE REGIÃO SUL

Jan Pawel Andrade Pachnicki (PR)

## DESEJA FALAR COM A FEBRASGO?

### PRESIDÊNCIA

Avenida Brigadeiro Luís Antônio, 3.421,  
conj. 903 – CEP 01401-001 – São Paulo, SP  
Telefone: (11) 5573-4919

### SECRETARIA EXECUTIVA

Avenida das Américas, 8.445, sala 711  
CEP: 22793-081 – Rio de Janeiro, RJ  
Telefone: (21) 2487-6336  
Fax: (21) 2429-5133

### EDITORIAL

Bruno Henrique Sena Ferreira  
editorial.office@Febrasgo.org.br

### PUBLICIDADE

Renata Erlich  
gerencia@Febrasgo.org.br

[www.Febrasgo.org.br](http://www.Febrasgo.org.br)

## CORPO EDITORIAL

### EDITORES

Marcos Felipe Silva de Sá

Sebastião Freitas de Medeiros

### COEDITOR

Gerson Pereira Lopes

### EDITOR CIENTÍFICO DE HONRA

Jean Claude Nahoum

### EX-EDITORES-CHEFES

Jean Claude Nahoum

Paulo Roberto de Bastos Canella

Maria do Carmo Borges de Souza

Carlos Antonio Barbosa Montenegro

Ivan Lemgruber

Alberto Soares Pereira Filho

Mário Gáspare Giordano

Aroldo Fernando Camargos

Renato Augusto Moreira de Sá

**Femina®** é uma revista oficial da Febrasgo (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia) e é distribuída gratuitamente aos seus sócios. É um periódico editado pela Febrasgo, *Open Access*, indexado na LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde).

A Febrasgo, a revista *Femina* e a *Modo Comunicação* não são responsáveis pelas informações contidas em artigos assinados, cabendo aos autores total responsabilidade por elas.

Não é permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, sem prévia autorização da revista *Femina*.

Produzida por: **Modo Comunicação.**

*Editor:* Maurício Domingues; *Jornalista:* Leticia Martins (MTB: 52.306);  
*Revisora:* Glair Picolo Coimbra. *Correspondência:* Rua Leite Ferraz, 75,  
Vila Mariana, 04117-120. E-mail: contato@modo.art.br

## CONSELHO EDITORIAL

Agnaldo Lopes da Silva Filho  
Alberto Carlos Moreno Zaconeta  
Alex Sandro Rolland de Souza  
Almir Antonio Urbanetz  
Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva  
Antonio Rodrigues Braga Neto  
Belmiro Gonçalves Pereira  
Bruno Ramalho de Carvalho  
Camil Castelo Branco  
Carlos Augusto Faria  
César Eduardo Fernandes  
Claudia Navarro Carvalho  
Duarte Lemos  
Cristiane Alves de Oliveira  
Cristina Laguna Benetti Pinto  
Corintio Mariani Neto  
David Barreira Gomes Sobrinho  
Denise Leite Maia Monteiro  
Edmund Chada Baracat  
Eduardo Cordioli  
Eduardo de Souza  
Fernanda Campos da Silva  
Fernando Maia Peixoto Filho  
Gabriel Ozanan  
Garibalde Mortoza Junior  
Geraldo Duarte

Gustavo Salata Romão  
Hélio de Lima Ferreira  
Fernandes Costa  
Hélio Sebastião Amâncio  
de Camargo Júnior  
Jesus Paula Carvalho  
Jorge Fonte de Rezende Filho  
José Eleutério Junior  
José Geraldo Lopes Ramos  
José Mauro Madi  
Jose Mendes Aldrighi  
Julio Cesar Rosa e Silva  
Julio Cesar Teixeira  
Lucia Alves da Silva Lara  
Luciano Marcondes  
Machado Nardoza  
Luiz Gustavo Oliveira Brito  
Luiz Henrique Gebrim  
Marcelo Zugaib  
Marco Aurélio Albernaz  
Marco Aurelio Pinho de Oliveira  
Marcos Felipe Silva de Sá  
Maria Celeste Osório Wender  
Marilza Vieira Cunha Rudge  
Mário Dias Corrêa Júnior  
Mario Vicente Giordano

Marta Francis Benevides Rehme  
Mauri José Piazza  
Newton Eduardo Busso  
Olimpio Barbosa de Moraes Filho  
Paulo Roberto Dutra Leão  
Paulo Roberto Nassar de Carvalho  
Regina Amélia Lopes  
Pessoa de Aguiar  
Renato de Souza Bravo  
Renato Zocchio Torresan  
Ricardo de Carvalho Cavalli  
Rodolfo de Carvalho Pacagnella  
Rodrigo de Aquino Castro  
Rogério Bonassi Machado  
Rosa Maria Neme  
Roseli Mieko Yamamoto Nomura  
Rosires Pereira de Andrade  
Sabas Carlos Vieira  
Samira El Maerrawi  
Tebecherane Haddad  
Sergio Podgaec  
Silvana Maria Quintana  
Soubhi Kahhale  
Vera Lúcia Mota da Fonseca  
Walquíria Quida Salles Pereira Primo  
Zuleide Aparecida Felix Cabral



# O Outubro Rosa e o câncer de mama no Brasil

Marcos Felipe Silva de Sá<sup>1</sup>



Neste mês de outubro, o Instituto Nacional de Câncer (Inca) do Ministério da Saúde lançou, como faz desde 2010, a campanha do Outubro Rosa. A campanha é realizada anualmente em todo o mundo desde 1990 e há extensa divulgação por meio da mídia, eventos sociais e programas educativos. Essa campanha tem o objetivo de alertar as mulheres e a sociedade sobre a importância da prevenção e do diagnóstico precoce do câncer de mama. Há, também, uma participação importante das sociedades médicas e dos profissionais da saúde.

O câncer de mama é o tumor, excluídos os tumores de pele não melanomas, que mais acomete a população feminina brasileira e representa cerca de 24,5% de todos os tipos de neoplasias diagnosticadas. No Brasil, no triênio 2020-2022, a incidência estimada é de cerca de 66.280 casos novos de câncer de mama por ano, o que representa uma taxa de 61,61 casos//100.000 mulheres. Em 2019, foram registradas 18.068 mortes por câncer de mama, sendo a principal causa de óbito por câncer entre as mulheres.<sup>(1,2)</sup>

Nos Estados Unidos, a incidência do câncer de mama vem aumentando cerca de 0,3% ao ano, considerado o período de 2012-2016,<sup>(3)</sup> e em 2021 são estimados 281.550 novos casos de câncer de mama invasivo e também 49.290 novos casos de câncer não invasivo (*in situ*). Uma em cada 8 mulheres americanas desenvolverão câncer de mama durante sua vida.<sup>(4)</sup> Nos países em desenvolvimento, a incidência vem aumentando substancialmente nas últimas décadas.<sup>(5)</sup> Em 2020, mais de 2,3 milhões de mulheres no mundo tiveram câncer de mama diagnosticado.<sup>(1)</sup>

Considerando a importância dessa doença para a saúde pública, a Organização das Nações Unidas (ONU) estabeleceu como uma das metas dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável, até 2030, reduzir em um terço das mortes prematuras por doenças crônicas não transmissíveis, incluindo entre elas o câncer de mama. Projeções do Inca do Brasil apontam para a estabilidade das taxas de mortalidade entre 30 e 69 anos de idade até 2030, mas ainda estão bem distantes dos 30% de redução estabelecidos pela ONU.<sup>(1)</sup>

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

#### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

#### Autor correspondente:

Marcos Felipe Silva de Sá  
marcosfelipe@fmrp.usp.br

#### Como citar:

Silva de Sá MF. O Outubro Rosa e o câncer de mama no Brasil. *Femina*. 2021;49(10):579-81.

Obs.: Este texto é a versão em língua portuguesa do artigo *Pink October and Breast Cancer in Brazil* publicado na *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2021;43(10):725-7.



No Brasil, em 2020, cerca de 8 mil casos de câncer de mama tiveram relação direta com fatores comportamentais, como consumo de bebidas alcoólicas, excesso de peso, não ter amamentado e inatividade física. Esse número representa 13,1% dos 64 mil casos novos de câncer de mama em mulheres com 30 anos e mais, em todo o país, de acordo com dados do Inca.<sup>(1)</sup> Portanto, além dos serviços de atendimento às pacientes, é importante que os responsáveis pelas políticas públicas de saúde atentem para a necessidade de campanhas permanentes para divulgar medidas preventivas para a população de risco para o câncer de mama.

De nada adiantará a campanha Outubro Rosa se não houver efetiva organização do sistema para atender as pacientes que buscam um serviço adequadamente preparado para *screening* da doença e, sobretudo, serviços especializados para acolher, tratar e acompanhar as pacientes com diagnóstico ou suspeita diagnóstica de maneira mais ágil. Embora o sistema público de saúde no Brasil (Sistema Único de Saúde – SUS) tenha como premissa a prestação de serviços organizados de maneira regionalizada e hierarquizada, a falta de recursos e o gerenciamento inadequado têm mostrado falhas importantes no sistema, e os resultados alcançados no diagnóstico e tratamento do câncer de mama podem ser apontados como reflexo da desorganização do sistema. O Outubro Rosa precisa deixar de ser apenas mais um passageiro e repetitivo mês de campanha para ser efetivamente um chamamento para que os gestores da saúde sejam verdadeiramente envolvidos para proporcionar os resultados que a sociedade espera das autoridades sanitárias do país.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Hábitos saudáveis podem reduzir incidência de câncer de mama em 13% e poupar mais de R\$ 100 milhões do SUS [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://www.inca.gov.br/noticias/habitos-saudaveis-podem-reduzir-incidencia-de-cancer-de-mama-em-13-e-poupar-mais-de-r-100>
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2020: síntese de resultados e comentários [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>
3. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Sauer AG, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438-51. doi: 10.3322/caac.21583
4. National Breast Cancer Foundation. Breast Cancer Facts [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-facts>
5. Bellanger M, Zeinomar N, Tehranifar P, Terry MB. Are global breast cancer incidence and mortality patterns related to country-specific economic development and prevention strategies? *J Glob Oncol*. 2018;4:1-16. doi: 10.1200/JGO.17.00207
6. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghate S, et al. Benefits and harms breast cancer of screening: a systematic review. *JAMA*. 2015;314(15):1615-34. doi: 10.1001/jama.2015.13183
7. Feig SA. Screening mammography benefit controversies: sorting the evidence. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(03):455-80. doi: 10.1016/j.rcl.2014.02.009
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(06):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
9. Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NM. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study. *Breast*. 2014;23(2):180-7. doi: 10.1016/j.breast.2014.01.006
10. Freitas-Junior R, Rodrigues DC, Corrêa RD, Peixoto JE, de Oliveira HV, Rahal RM. Contribution of the Unified Health Care System to mammography screening in Brazil, 2013. *Radiol Bras*. 2016;49(5):305-10. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0129
11. Badan GM, Roveda Júnior D, Ferreira CA, de Noronha Junior OA. Complete internal audit of a mammography service in a reference institution for breast imaging. *Radiol Bras*. 2014;47(2):74-8. doi: 10.1590/S0100-39842014000200007
12. Urban LA, Chala LF, Bauab SP, Schaefer MB, Santos RP, Maranhão NM, et al. Breast cancer screening: updated recommendations of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, and Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(10):569-75. doi: 10.1055/s-0037-1606348
13. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJ, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2011;378(9801):1461-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61351-2
14. Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NM, De Oliveira JC, Silva CM. [Temporal evolution of breast cancer stages in a population-based cancer registry in the Brazilian central region]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(5):219-23. doi: 10.1590/s0100-72032009000500003. Portuguese.
15. Lund E, Nakamura A, Thalabard JC. No overdiagnosis in the Norwegian Breast Cancer Screening Program estimated by combining record linkage and questionnaire information in the Norwegian Women and Cancer study. *Eur J Cancer*. 2018;89:102-12. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.003
16. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(10):1495-506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535
17. Tiezzi DG, Orlandini LF, Carrara HH, Reis FJ, Andrade JM. Current breast cancer screening scenario in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(11):633-5. doi: 10.1055/s-0039-3399550
18. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Relatório do intervalo entre diagnóstico e início do tratamento do câncer no SUS. Dados do PAINEL-Oncologia [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/relatorio-do-intervalo-entre-diagnostico-e-inicio-do-tratamento-do-cancer-no>
19. Soares RL, Gonzaga ML, Branquinho LW, Souza AL, Souza MR, Freitas-Junior R. [Female breast cancer mortality in Brazil according to color]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(8):388-92. doi: 10.1590/S0100-72032015000539. Portuguese.



# SUMÁRIO

585 Capa

## Migrânea e terapia hormonal



592 Entrevista

## Migrânea na mulher

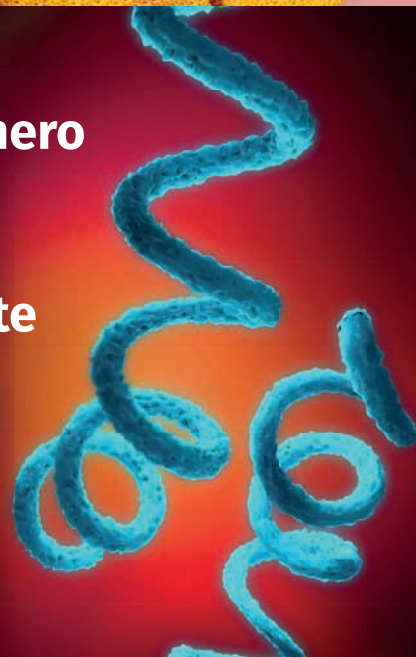
596 Entrevista

## Rosa: uma cor para o ano inteiro



598 Entrevista

## Alerta: número de casos de sífilis é preocupante





**584** *In memoriam*

## Manoel João Batista Castello Girão

**601** *Federada*

## SGOB Um biênio atípico



**602** *Residência Médica*

## A história da educação médica na Europa, no Brasil e nos Estados Unidos

**608** *Defesa e Valorização Profissional*

## Violência contra a mulher: como o ginecologista e obstetra pode identificar e ajudar



**611** *Especial Fleury*

## Preservação da fertilidade em pacientes com câncer de mama

**614** *Caderno Científico*

*FEBRASGO POSITION STATEMENT*

## Preservação de fertilidade em mulheres com endometriose

*ARTIGO ORIGINAL*

### Legalidade e ética entre obstetras do serviço de aborto legal em Alagoas no atendimento às vítimas de estupro

*ARTIGOS DE REVISÃO*

### Síndrome dos ovários policísticos e sua relação com a microbiota intestinal

### Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura

# Manoel Girão

☼1961 / ☩2021

O Professor Manoel João Batista Castello Girão nos deixou no dia 30/10/2021, depois de uma longa batalha contra a COVID-19. Por ironia do destino, um grande ginecologista partiu no Dia do Ginecologista.

O Professor Manoel Girão fez toda sua carreira na Escola Paulista de Medicina (EPM): graduação, residência médica, mestrado, doutorado e livre-docência. Alcançou o título de professor titular em 2006 e comandou brilhantemente o Departamento de Ginecologia da EPM, tornando-o um dos mais respeitados dentro e fora do Brasil.

Além da intensa produção acadêmica, com mais de 300 artigos publicados e de centenas de alunos orientados, participou ativamente de atividades de gestão dentro da Universidade. Foi Chefe de Gabinete do Reitor da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Professor Walter Albertoni, atuando de forma exemplar nos rumos universitários. Em seguida, foi eleito Diretor da EPM, cargo que vinha exercendo brilhantemente. Durante sua breve gestão, destacou-se sua capacidade de retomar a união e a vontade de crescer da comunidade epemista, tão abalada por seguidos golpes financeiros impostos pela crise econômica. Com a liderança do Professor Manoel, retomamos o orgulho da nossa Escola, o que motivou diversas iniciativas e políticas universitárias.

Durante a pandemia, a diretoria da EPM não fechou as portas: pelo contrário, o Professor Manoel esteve presente fisicamente todos os dias, lutando pela escola e pelo Hospital São Paulo. Organizou campanhas de doação de insumos e de verbas, sendo fundamental no apoio ao Voluntariado EPM, composto por alunos e professores dedicados a diversas ações de solidariedade, que se iniciou na pandemia. O voluntariado organizou campanhas nas comunidades ao nosso redor, com orientações de saúde e distribuição de alimentos e máscaras, o que reduziu a mortalidade por COVID-19 nesses locais. O Fórum das Comunidades também teve início nessa época, criando um canal direto entre a diretoria da EPM e as pessoas que são nossas vizinhas, um ganho enorme para todos, abrindo os portões da Universidade para a população.

Outro projeto importantíssimo apoiado pelo Professor Manoel foi o Semear. Trata-se de iniciativa de apoio financeiro, pessoal e profissional para nossos alunos em vulnerabilidade, apoiado por diversos professores-tutores. Tal projeto vem permitindo que esses alunos consigam se manter nos seus cursos, para que se formem e possam mudar suas vidas.

O legado do nosso querido amigo, professor, médico, benemérito Manoel Girão permanece. Cabe a nós continuar e aumentar tais iniciativas.

Manoel, você faz muita falta aqui! Mas seguiremos em frente e honraremos seu legado!



## Marair Sartori

Professora Titular e Chefe do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina



# Migrânea e terapia hormonal

Maria Célia Mendes<sup>1</sup>, Rosana Maria dos Reis<sup>2</sup>, Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva<sup>2</sup>, Lucia Alves da Silva Lara<sup>3</sup>, Stael Porto Leite<sup>3</sup>, Marcos Felipe Silva de Sá<sup>2</sup>

**A** migrânea é um tipo de cefaleia caracterizada por dor pulsátil, geralmente acompanhada de fotofobia, fonofobia, náusea e vômito.<sup>(1)</sup> É um distúrbio que acomete predominantemente o sexo feminino, sendo a incidência ao longo da vida de 43% em mulheres e 18% em homens.<sup>(2)</sup>

## PREVALÊNCIA DA MIGRÃNEA

A prevalência da migrânea se altera ao longo da vida da mulher. Na infância e no início da adolescência, há aumento na prevalência da migrânea, que desacelera na juventude e na menacme.<sup>(3,4)</sup> Na perimenopausa, há relatos de aumento das crises,<sup>(2)</sup> atingindo o seu pico de prevalência nesse período.<sup>(5)</sup> Na figura 1,<sup>(3)</sup> o gráfico mostra a aceleração e a desaceleração da prevalência, sendo os dados coletados do *National Health Interview Survey* (NHIS) e conduzidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).<sup>(3)</sup>

Na pós-menopausa, há melhoria das crises, atribuída a menores flutuações hormonais nesse período.<sup>(5)</sup> A prevalência da migrânea na perimenopausa é de 23,4%, sendo mais elevada na pré-menopausa, com valores na ordem de 52,6%, diminuindo para 17,5% na pós-menopausa.<sup>(6)</sup> Segundo MacGregor,<sup>(4)</sup> as queixas de migrânea são relatadas por 1/3 a 1/4 das mulheres atendidas em Clínicas de Climatério, e a maioria relata que a frequência das crises graves ocorre mais de uma vez por mês. Essa doença, segundo alguns pesquisadores, é sub-relatada pelas pacientes e subdiagnosticada pelos médicos.<sup>(4)</sup>

Em uma revisão sistemática de 2015, foram encontrados poucos estudos que avaliam a prevalência da migrânea de acordo com o *status* menopausal. Nessa revisão é citado que, em estudos populacionais, há um possível aumento da migrânea na perimenopausa e melhora na pós-menopausa, enquanto em trabalhos conduzidos em Centros de Cefaleia não foi observada diferença significativa na prevalência da migrânea entre os

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

3. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

### Conflitos de interesse:

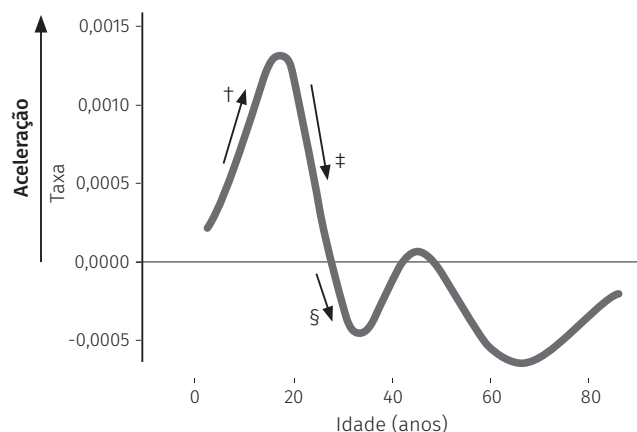
Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Maria Célia Mendes  
Av. Bandeirantes, 3.900, Vila Monte Alegre, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil  
mcmendes123@gmail.com

### Como citar:

Mendes MC, Reis RM, Silva AC, Lara LA, Leite SP, Sá MF. Migrânea e terapia hormonal. *Femina*. 2021;49(10):585-91.



A linha horizontal no ponto 0 do eixo Y indica quando não há modificações nas taxas de aceleração ou desaceleração. †: período de aceleração rápida; ‡: taxa de aceleração começa a se reduzir; §: desaceleração

Fonte: Reproduzido de Victor et al. (2010),<sup>(3)</sup> com permissão da SAGE Publications.

**Figura 1.** Alterações na prevalência da migração durante a vida da mulher

períodos da pré-menopausa e da pós-menopausa.<sup>(7)</sup> Em pesquisa realizada em mulheres japonesas, foi encontrada melhoria na frequência e gravidade da migração na pós-menopausa, em comparação com mulheres na faixa de 20 a 30 anos.<sup>(6)</sup>

## TIPOS DE MIGRAÇÃO

A migração pode ser classificada em migração sem aura (MO) e migração com aura (MA).

### Migração sem aura

A MO é o tipo mais comum de enxaqueca.<sup>(8)</sup> Alguns autores relatam que não há forte associação da MO com o surgimento de acidente vascular cerebral (AVC)<sup>(8)</sup> e outros afirmam que não há aumento do risco de AVC.<sup>(9)</sup> Nesse tipo de migração, a queda dos níveis de estrogênio seria um dos gatilhos para desencadear a crise.<sup>(5,10)</sup>

### Migração com aura

A MA é um tipo de migração precedida pela aura. A aura é um sintoma neurológico focal temporário que se inicia perto do centro da visão, espalhando-se depois periféricamente,<sup>(11)</sup> surgindo geralmente antes ou algumas vezes acompanhando a cefaleia.<sup>(7)</sup>

Vários estudos têm demonstrado que existe um substrato biológico da aura denominado *cortical spreading depression* (CSD), um fenômeno cortical lento, subjacente aos sintomas de aura. O CSD é caracterizado por uma onda de depressão sincronizada da atividade elétrica que se espalha através do córtex, ocorrendo em seguida uma diminuição moderada no fluxo sanguíneo cerebral que se propaga, anteriormente, a partir do córtex occipital.<sup>(8)</sup>

A aura é autorresolutiva e se caracteriza por hiperatividade ou hipoatividade, visão turva, visualização unilateral de sinais geométricos que se movimentam e aumentam de tamanho, dificuldade na fala, dor ou rigidez no pescoço, fadiga e fraqueza.<sup>(11)</sup>

A aura é mais propensa a ocorrer em pacientes que apresentam distúrbios de coagulação subjacentes, sendo um marcador para aumento do risco de AVC isquêmico.<sup>(4)</sup> Segundo alguns autores, a MA leva à duplicação do risco de AVC, em comparação com indivíduos sem migração,<sup>(12)</sup> enquanto outros afirmam que ela determina um risco modestamente aumentado de AVC.<sup>(9)</sup> Alguns autores referem que a história familiar pode contribuir para essa associação.<sup>(9)</sup>

## DIAGNÓSTICO DE MIGRAÇÃO

A Sociedade Internacional de Cefaleia (*International Headache Society – IHS*) lançou uma Classificação de Cefaleia em 2013 por meio do *Headache Classification Committee*,<sup>(13)</sup> que persiste até o momento. Para realizar o diagnóstico de migração, deve ser avaliada a presença de vários critérios; no caso de MO, a paciente deve reunir pelo menos cinco critérios de B a D, e no caso de MA, deve preencher dois critérios de B a D (Quadro 1).<sup>(11,13)</sup>

Como podemos ver, a utilização dessa classificação de cefaleia é bastante complexa para ser usada no trabalho do dia a dia. Em vista disso, alguns autores criaram uma ferramenta para triagem diagnóstica, que já foi validada, denominada PIN (*Photophobia, Impairment, Nausea*).<sup>(4,14)</sup> Segundo Dodick,<sup>(14)</sup> diante de uma resposta positiva a duas ou três perguntas do PIN, os valores preditivos positivos encontrados foram de 93% a 98%, respectivamente, para o diagnóstico de migração. Essa ferramenta PIN, traduzida para o português, pode ser denominada “FDN” (Quadro 2).<sup>(14)</sup>

Esse instrumento de triagem apresenta, no entanto, uma taxa de falso-positivo de 19%, sendo, diante de um resultado positivo, necessária uma avaliação completa, seguindo os critérios descritos na Classificação Internacional dos Distúrbios de Cefaleia e Migração (Quadro 1), para confirmar o diagnóstico de migração.<sup>(4)</sup>

Para o diagnóstico de MA, foi proposto, também, um *screening* bem simples, constituído de três perguntas. A paciente deve responder a essas perguntas; se a resposta for “sim” para todas elas, a probabilidade do diagnóstico de MA é alta (Quadro 3).<sup>(4)</sup>

## MIGRAÇÃO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A incidência de doenças vasculares (DVs) é maior em pacientes com migração, sendo esta considerada por muitos autores como um fator de risco para DVs, embora o elo entre elas ainda não esteja bem esclarecido.<sup>(15)</sup> Há forte associação entre MA e infarto do miocárdio, hipertensão arterial, fibrilação atrial e tromboembolismo venoso.<sup>(12)</sup>



**Quadro 1. Classificação Internacional dos Distúrbios de Cefaleia e Migrânea**

Migrânea sem Aura (MO)	
<b>A</b>	Pelo menos 5 episódios atendendo aos critérios B-D
<b>B</b>	Episódio de cefaleia com duração de 4 a 72 horas (não tratada ou tratada sem sucesso)
<b>C</b>	Cefaleia apresentando pelo menos 2 das seguintes características: - Unilateral, pulsátil, dor de intensidade moderada ou intensa - Dor agravada por atividade física de rotina
<b>D</b>	Durante a cefaleia, a ocorrência de pelo menos 1 destes sintomas: - Náusea e/ou vômitos, fotofobia, fonofobia
<b>E</b>	Nenhum outro diagnóstico que explique a dor de cabeça
Migrânea com Aura (MA)	
<b>A</b>	Pelo menos 2 episódios atendendo aos critérios B-D
<b>B</b>	Um ou + dos seguintes sintomas de aura, totalmente reversíveis: 1) Visual: incluindo efeitos positivos (luzes, pontos ou linhas de luz) e/ou negativos (perda da visão), totalmente reversíveis 2) Sensorial: incluindo efeitos positivos (alfinetes e agulhas) e/ou negativos (insensibilidade) 3) Fala ou linguagem (disfonia) 4) Motor 5) Tronco cerebral 6) Retinal
<b>C</b>	Pelo menos 2 das 4 seguintes características: 1) Pelo menos 1 sintoma de aura que se intensifica gradualmente em 5 ou + minutos e/ou 2 ou + sintomas sucessivos 2) Cada sintoma de aura individualmente durando 5 a 60 minutos 3) Pelo menos 1 sintoma de aura unilateral 4) A aura é monitorada ou seguida em 60 minutos pela cefaleia
<b>D</b>	Não atribuída a nenhuma outra doença

**Fonte:** Modificado de Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climateric*. 2018;21(3):256-66.<sup>(11)</sup> Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.<sup>(13)</sup>

**Quadro 2. Diagnóstico de migrânea sem aura (MO) pela ferramenta FDN**

FDN	
<b>Fotofobia</b>	Você tem fotofobia quando tem cefaleia?
<b>Diminuição da função</b>	Você apresenta diminuição da habilidade para trabalhar quando tem cefaleia?
<b>Náusea</b>	Você apresenta náuseas quando tem cefaleia?

A resposta positiva a duas ou três dessas perguntas resulta em valor preditivo positivo de 93% ou 98%, respectivamente, para o diagnóstico de migrânea (Dodick, 2010).<sup>(14)</sup>

**Fonte:** Modificado de MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):11-8.<sup>(4)</sup> Dodick DW. Pearls: headache. *Semin Neurol*. 2010;30(1):74-81.<sup>(14)</sup>

**Quadro 3. Screening simples para o diagnóstico de migrânea com aura (MA)**

Distúrbio visual
Inicia-se antes da cefaleia?
Durou até 1 hora?
Melhora antes da cefaleia?
<b>Se a resposta a todas as 3 perguntas for "SIM", o diagnóstico de migrânea com aura é provável.</b>

**Fonte:** Modificado de MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):11-8.<sup>(4)</sup>

A MA e o AVC são doenças neurovasculares comuns, heterogêneas e com relações complexas.<sup>(16)</sup> A MA pode simular AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório. Quase 2% de todos os pacientes avaliados em serviços de emergência com possível diagnóstico de AVC têm diagnóstico final de migrânea e, aproximadamente, 18% dos pacientes tratados com trombólise intravenosa por AVC também têm o diagnóstico final de migrânea.<sup>(16)</sup> Em vista disso, a diferenciação entre aura da migrânea e ataque isquêmico transitório permanece um desafio até o momento.<sup>(16)</sup>

Em 2018, Allais *et al.*<sup>(15)</sup> pesquisaram a associação de MO e MA com AVC isquêmico, por meio da avaliação de dados de estudos de *cohort* e caso-controle, e encontraram evidências de incidência aumentada de AVC isquêmico entre mulheres com diagnóstico de MA, mas não naquelas com MO. Nestas, os dados são menos evidentes sobre os riscos de apresentarem AVC hemorrágico, ataque cardíaco e mortalidade por DVs.<sup>(17)</sup>

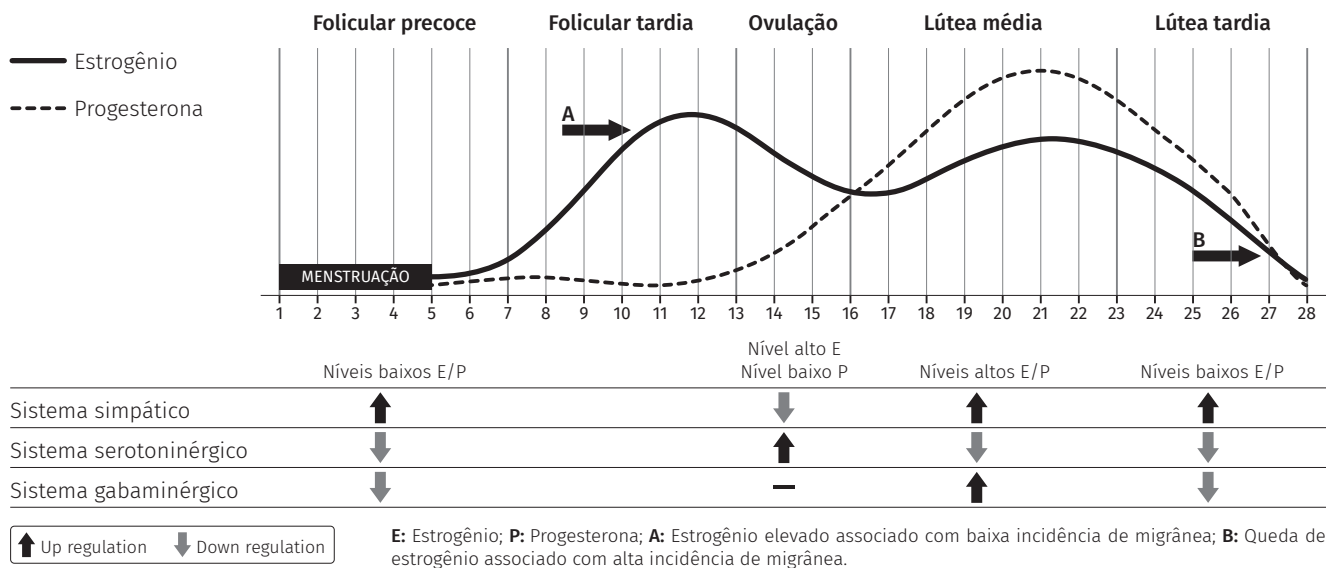
## MIGRÂNEA E O CICLO MENSTRUAL

As alterações hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual podem desencadear o surgimento da migrânea. A ocorrência de crises de migrânea vai depender da fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra. Em virtude disso, para o diagnóstico de migrânea, são necessários, além da história clínica, o exame físico e o registro diário do ciclo menstrual e dos períodos de surgimento da cefaleia. Esse registro diário tem como objetivo: avaliar a ciclicidade menstrual e a duração do ciclo, diagnosticar o provável período do climatério e excluir causas secundárias de cefaleia.<sup>(11)</sup>

Na fisiopatologia da migrânea, durante o ciclo menstrual, é descrita uma complexa interação entre os neurotransmissores dos sistemas simpático, serotoninérgico e gabaminérgico e as alterações hormonais ovarianas, que estão apresentadas de forma bem didática por Hipolito Rodrigues *et al.*<sup>(11)</sup> na figura 2.

Na fase folicular tardia (Figura 2, seta A), os níveis de estradiol ( $E_2$ ) vão se elevando até a ovulação e há baixa incidência de migrânea nesse período, quando os níveis de  $E_2$  se mantêm elevados, levando a um *up regulation* sobre o sistema serotoninérgico.<sup>(11,18)</sup>





Fonte: Reproduzida com permissão do autor Hipolito Rodrigues et al. (2018).<sup>(11)</sup>

Figura 2. Fisiopatologia da migrânea relacionada com o ciclo menstrual

Na fase lútea média, além dos estrogênios, os níveis hormonais de progesterona ( $P_4$ ) também estão elevados e ativam o sistema gabaminérgico, que é considerado inibidor das crises de migrânea.

Na fase lútea tardia e pré-menstrual (Figura 2, seta B), há queda dos níveis do  $E_2$  e  $P_4$ , ocorrendo *down regulation* sobre os sistemas serotoninérgico e gabaminérgico, podendo, assim, surgir as crises de migrânea.<sup>(11)</sup>

Assim, no período perimenstrual do ciclo, os níveis baixos de  $E_2$  e  $P_4$  tornam o momento vulnerável para ataques de migrânea.<sup>(7,19,20)</sup> Em vista disso, alguns autores têm, inclusive, recomendado a terapia estrogênica contínua para a prevenção da migrânea.<sup>(19)</sup>

Até o momento, não são completamente conhecidos os mecanismos e mediadores exatos subjacentes aos efeitos dos estrogênios no surgimento da migrânea.<sup>(20)</sup> Embora tenham um efeito protetor bem conhecido sobre o endotélio saudável, podem ter efeitos nocivos sobre a cascata de coagulação. Assim, seu uso pode levar a um aumento de risco de eventos vasculares em endotélios danificados e, portanto, tanto a duração do tratamento quanto a idade da paciente devem ser consideradas na terapia hormonal (TH), pelo risco vascular.<sup>(15)</sup>

## MIGRÂNEA E TH

A influência da TH sobre a migrânea tem sido relatada em estudos observacionais populacionais, que mostram que a TH na pós-menopausa está associada à piora da migrânea. No entanto, quando avaliados os efeitos dos vários esquemas de TH, os resultados foram inconclusivos.<sup>(7)</sup>

Em outro estudo de revisão de 2018, a conclusão dos autores foi de que a TH deve ser administrada sem interrupção para evitar a privação repentina de estrogênio,

devido ao risco associado de crise de migrânea,<sup>(11,19)</sup> e de que a TH combinada contínua de estrogênio/progesterona é mais bem tolerada do que um regime cíclico.<sup>(11,21)</sup>

Na comparação dos regimes de tratamento, foi demonstrado que a TH contínua combinada está associada a crises com duração mais curta e menos dias de crises, sendo, portanto, o esquema preferível em pacientes com migrânea. Além disso, a TH em doses elevadas pode causar desencadeamento de aura ou exacerbar a frequência e a intensidade das crises. A TH em doses mais baixas ou a mudança da via oral para a transdérmica podem levar ao desaparecimento da aura e não foi encontrada nenhuma associação entre a dose de progesteronios e migrânea.<sup>(15)</sup>

Em um estudo randomizado avaliando mulheres com MO, observou-se que naquelas que usaram TH oral houve aumento da frequência, dias de crises e consumo de analgésicos, efeitos esses não observados no grupo em que foi prescrita a TH transdérmica.<sup>(22)</sup> Portanto, em pacientes que têm indicação para TH e que se apresentam com queixas de MO, os melhores resultados são obtidos com a TH transdérmica, pois ela mantém as flutuações séricas dos estrogênios mais estáveis, com diminuição das crises de migrânea.<sup>(5,10)</sup> Além disso, também se recomenda usar a menor dose eficaz de  $E_2$ .<sup>(15)</sup> Nas mulheres com história de MA, se houver indicação de TH, as recomendações são similares: a menor dose eficaz de  $E_2$  por via não oral.<sup>(15)</sup>

## MIGRÂNEA E TH X RISCO DE AVC

A prevalência da migrânea é maior na pré-menopausa, particularmente no período perimenopáusicos, que é um período em que ocorrem flutuações marcantes nos níveis de estrogênio circulante. Coincide também com o momento de maior intensidade dos sintomas vaso-

motores, que se constituem em uma das indicações primordiais da TH. Nesse aspecto, a TH contínua teria indicação para seu uso, pois, além de melhorar as ondas de calor, poderia reduzir as oscilações hormonais e melhorar as crises de migrânea. Entretanto, o controle da migrânea com TH permanece sendo um desafio, porque as pesquisas nessa linha ainda são insuficientes. Existem poucos estudos que analisam diretamente a relação entre mulheres portadoras de migrânea, usuárias de TH e risco de AVC.

Nas pacientes com MA visando diminuir o risco de AVC, a TH deve ser realizada por via transdérmica, com baixas doses de estrogênios e com estrogênios naturais.<sup>(15)</sup> A paciente em uso de TH deve ser orientada para estar bem atenta se a MA ocorrer. Se essa condição persistir ou piorar, a TH deve ser descontinuada, pois poderá ocorrer ataque transitório isquêmico ou outros eventos semelhantes.<sup>(15)</sup>

Com relação à prescrição de tibolona, sabe-se que é um medicamento de segunda linha na TH.<sup>(11)</sup> Em um estudo randomizado prospectivo em mulheres com MO, foi prescrita tibolona, comparando-a com E<sub>2</sub> 1 mg/NETA 0,5 mg, uso oral, contínuo, sendo encontrado que a tibolona não afeta o número de dias da crise, mas reduz o número de horas, a intensidade da dor e a quantidade de analgésicos consumidos.<sup>(23)</sup> No entanto, a tibolona apresenta risco aumentado de AVC, por isso não deve ser recomendada na migrânea com aura.<sup>(24)</sup>

Na TH, o uso de progestagênio é necessário para proteção endometrial, mas existem poucos estudos que avaliaram os efeitos tanto da P<sub>4</sub> quanto dos progestagênios sintéticos sobre a migrânea no climatério. Esses medicamentos podem interferir em alguns sintomas climatéricos, como fogachos e distúrbios do sono, quando usados em doses elevadas, mas podem desencadear outros sintomas, como a depressão e a retenção de água.<sup>(25,26)</sup> Também, a P<sub>4</sub>, por meio da ativação dos receptores GABA-A, apresenta efeitos sedativos.<sup>(27)</sup> Sendo assim, baseados na experiência clínica e nos efeitos centrais bem conhecidos da P<sub>4</sub> e seus metabólitos, alguns autores têm sugerido que a P<sub>4</sub> micronizada e a didrogesterona poderiam colaborar no tratamento da migrânea, embora não haja dados na literatura que deem suporte para essa recomendação.<sup>(11)</sup>

**Tabela 2.** Contraceção em mulheres portadoras de migrânea

Cefaleia	COC		P		CVR		CIC	
	I	C	I	C	I	C	I	C
Cefaleia não migranosa	1	2	1	2	1	2	1	2
Migrânea sem aura								
<35 anos	2	3	2	3	2	3	2	3
≥35 anos	3	4	3	4	3	4	3	4
Migrânea com aura (qualquer idade)	4	4	4	4	4	4	4	4

COC: contraceptivo oral combinado; P: adesivo contraceptivo combinado; CVR: anel vaginal; CIC: contraceptivo injetável combinado.

Fonte: World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.<sup>(29)</sup>

**Tabela 1.** Drogas orais avaliadas para tratamento de migrânea crônica

Drogas	Evidência		Dose (mg/dia)
<b>Neuromoduladores</b>			
Topiramato	I	A	50-200
Valproato	II	B	500-2000
Gabapentina	II	B	900-1.800
Pregabalina	III	C	125-450
Zonisamida	III	C	50-200
<b>Betabloqueadores</b>			
Atenolol	III	C	50-200
<b>Tricíclicos</b>			
Amitriptilina	II	C	50-100
<b>Bloqueadores do canal de cálcio</b>			
Flunarizina	III	C	10
<b>Miscelânea</b>			
Tizanidina	II	B	2-4 mg (3x/dia)

Fonte: Modificada de Kowacs F, Roesler CA, Piovesan EJ, Sarmento EM, Campos HC, Maciel JA Jr, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. Arq Neuropsiquiatr. 2019;77(7):509-20.<sup>(28)</sup>

Para as pacientes com contraindicações à TH, várias outras medicações podem ser indicadas para migrânea. Em uma publicação da Sociedade Brasileira de Cefaleia, podemos encontrar a lista dos medicamentos mais usados (Tabela 1).<sup>(28)</sup>

## MIGRÃNEA E ANTICONCEPÇÃO HORMONAL

Embora a TH possa ser usada em mulheres com diagnóstico de migrânea, a contracepção hormonal combinada oral está contraindicada naquelas com MA,<sup>(11,15)</sup> devido ao risco de AVC.<sup>(15)</sup>

Na tabela 2,<sup>(29)</sup> encontram-se as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre contracepção em mulheres com migrânea. Pode-se ver que naquelas com diagnóstico de MA, em qualquer idade, há contraindicação absoluta ao uso de métodos contracep-

tivos hormonais combinados, seja via oral, adesivo, anel vaginal ou injetável e, também, naquelas com MO com mais de 35 anos de idade.<sup>(29)</sup> No quadro 4 está descrita a proposta de TH para mulheres portadoras de MA e MO.

MacGregor<sup>(4)</sup> recomenda as seguintes orientações para pacientes com queixas de sintomas vasomotores (SVs) e portadoras de migrânea:

1. A terapia estrogênica deve ser transdérmica, na menor dose eficaz para os SVs, em esquema contínuo;
2. Associar, se presente o útero, em esquema contínuo, progestagênio transdérmico (NETA) ou P<sub>4</sub> micronizada ou dispositivo intrauterino com levonorgestrel – DIU-LNG (sistema intrauterino – SIU);
3. Tibolona em dose de 2,5 mg/dia;
4. Na contraindicação de TH, recomenda-se ISRS ou ISRSN (escitalopram 10 a 20 mg/dia ou venlafaxina 37,5 a 150 mg/dia).<sup>(4)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As informações relatadas no texto acima constituem as

### Quadro 4. Conduta em pacientes com migrânea\*

<b>A – MIGRÃNEA COM AURA (MA)</b>
<b>TH</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• E<sub>2</sub> gel ou adesivo (via transdérmica, esquema contínuo, dose baixa)</li> <li>• Associado: didrogesterona (VO, esquema contínuo) ou P<sub>4</sub> micronizada (VO ou vaginal, esquema contínuo) ou SIU</li> <li>• E<sub>2</sub>/NETA adesivo (via transdérmica, esquema contínuo)</li> <li>• Se houver piora da migrânea: suspensão da TH</li> <li>• Retornos + frequentes à consulta</li> </ul>
<b>Terapia não hormonal (se contraindicação da TH)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ISRS, ISRSN</li> </ul>
<b>Pacientes sem desejo de gravidez</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoncepção: DIU de cobre, SIU, contraceptivo de progestagênio, condom</li> </ul>
<b>B – MIGRÃNEA SEM AURA (MO)</b>
<b>TH</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TH semelhante à conduta em pacientes com MA</li> <li>• Retornos + frequentes à consulta</li> </ul>
<b>Pacientes sem desejo de gravidez</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoncepção: seguir orientações da OMS</li> </ul>

\*Conduta para pacientes com migrânea atendidas no ACLIM (Ambulatório de Climatério do Hospital das Clínicas, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP).

TH: terapia hormonal; E<sub>2</sub>: estradiol; VO: via oral; P<sub>4</sub>: progesterona; SIU: sistema intrauterino; DIU: dispositivo intrauterino; OMS: Organização Mundial da Saúde; ISRS: inibidores seletivos da recaptação da serotonina; ISRSN: inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina.

bases para a conduta adotada, no Ambulatório de Climatério (ACLIM) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

## REFERÊNCIAS

1. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76-87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9
2. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB; AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1170-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01666.x
3. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010;30(9):1065-72. doi: 10.1177/0333102409355601
4. MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):11-8. doi: 10.1177/2053369117731172
5. MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2012;71(1):79-82. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.11.001
6. Makita K, Inagaki M, Kitamura S, Tatsuoka Y. Changes in migraine before and after menopause in Japanese climacteric women. *Cephalalgia*. 2017;37(11):1088-92. doi: 10.1177/0333102416653234
7. Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2015;7:773-82. doi: 10.2147/IJWH.S70073
8. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol*. 2012;11(1):92-100. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70266-6
9. Lantz M, Sieurin J, Sjölander A, Waldenlind E, SjostrandSjöstrand C, Wirdefeldt K. Migraine and risk of stroke: a national population-based twin study. *Brain*. 2017;140(10):2653-62. doi: 10.1093/brain/awx223
10. MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas*. 2009;63(1):51-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.03.016
11. Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, Gompel A. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*. 2018;21(3):256-66. doi: 10.1080/13697137.2018.1439914
12. Øie LR, Kurth T, Gulati S, Dodick DW. Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(6):593-604. doi: 10.1136/jnnp-2018-318254
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658
14. Dodick DW. Pearls: headache. *Semin Neurol*. 2010;30(1):74-81. doi: 10.1055/s-0029-1245000
15. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Estrogen, migraine, and vascular risk. *Neurol Sci*. 2018;39 Suppl 1:S11-S20. doi: 10.1007/s10072-018-3333-2
16. Otlivanchik O, Liberman AL. Migraine as a stroke mimic and as a stroke chameleon. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(9):63. doi: 10.1007/s11916-019-0801-1
17. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914. doi: 10.1136/bmj.b3914
18. Bethea CL, Lu NZ, Gundlach C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system. *Front Neuroendocrinol*. 2002;23(1):41-100. doi: 10.1006/frne.2001.0225
19. Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):315-24. doi: 10.1097/WCO.000000000000091
20. Tassorelli C, Greco R, Allena M, Terreno E, Nappi RE. Transdermal hormonal therapy in perimenstrual migraine: why, when and how? *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(5):467-73. doi: 10.1007/s11916-012-0293-8



21. Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, Polatti F, Nappi G, Sances G. Hormone supplementation differently effects migraine in postmenopausal women. *Headache*. 2002;42(9):924-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02215.x
22. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001;38(2):157-63. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00215-2
23. Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause*. 2006;13(5):818-25. doi: 10.1097/01.gme.0000227399.53192.f5
24. Cummings RS, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743
25. Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Kerkhofs M, Copinschi G. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E614-23. doi: 10.1210/jc.2010-2558
26. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms – a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(8):886-93. doi: 10.1097/gme.0b013e318247f07a
27. Gruber CJ, Huber JC. Differential effects of progestins on the brain. *Maturitas*. 2003;46 Suppl 1:S71-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2003.09.021
28. Kowacs F, Roesler CA, Piovesan EJ, Sarmiento EM, Campos HC, Maciel JA Jr, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society on the treatment of chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(7):509-20. doi: 10.1590/0004-282X20190078
29. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.

# Migrânea na mulher

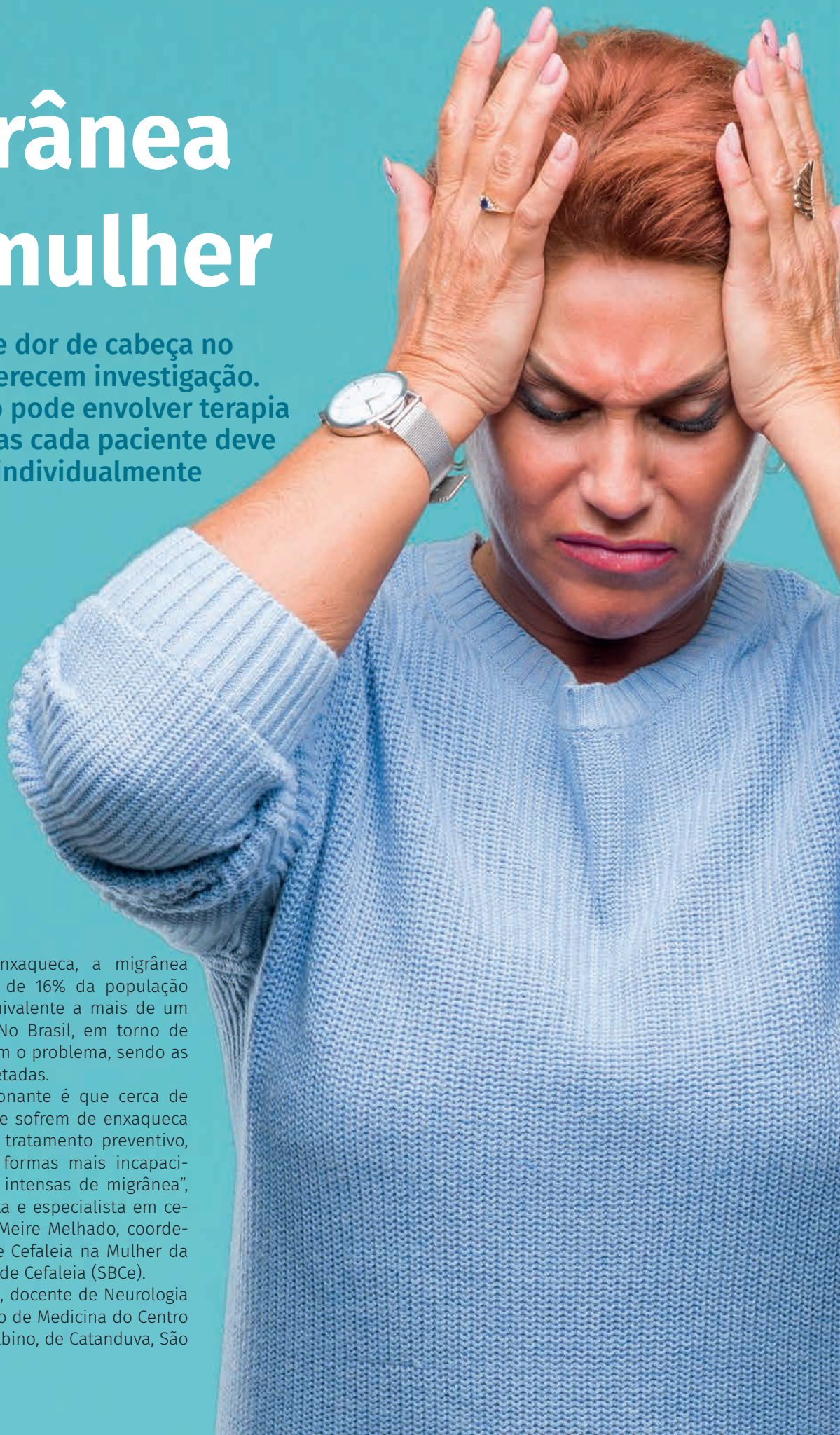
**As queixas de dor de cabeça no climatério merecem investigação. O tratamento pode envolver terapia hormonal, mas cada paciente deve ser avaliada individualmente**

Por Letícia Martins

**S**inônimo de enxaqueca, a migrânea acomete cerca de 16% da população mundial, o equivalente a mais de um bilhão de pessoas. No Brasil, em torno de 30 milhões vivem com o problema, sendo as mulheres as mais afetadas.

“O mais impressionante é que cerca de 40% das pessoas que sofrem de enxaqueca teriam indicação de tratamento preventivo, porque apresentam formas mais incapacitantes, frequentes e intensas de migrânea”, aponta a neurologista e especialista em cefaleia, a Dra. Eliana Meire Melhado, coordenadora do Comitê de Cefaleia na Mulher da Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBCE).

Segundo a médica, docente de Neurologia e Semiologia do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino, de Catanduva, São







**“CERCA DE 40% DAS PESSOAS QUE SOFREM DE ENXAQUECA TERIAM INDICAÇÃO DE TRATAMENTO PREVENTIVO, PORQUE APRESENTAM FORMAS LEVES DE MIGRÂNEA”, disse a neurologista Dra. Eliana Meire Melhado.**

Paulo (Unifipa), existem cerca de 200 tipos de cefaleia contempladas na 3ª edição do livro Classificação Internacional das Cefaleias, de 2018, com tradução em português.

Para ser diagnosticada com migrânea, a pessoa precisa ter tido pelo menos cinco ou mais crises de dor de cabeça na vida, que preencham pelo menos duas das seguintes características: ser latejante, uni ou bilateral, acompanhadas de náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia, de intensidade moderada ou forte, chegando a incapacitar o paciente. “É importante ressaltar que a migrânea não é secundária a nenhuma causa grave estrutural, ou seja, não há uma lesão cerebral anatômica. Ela é uma doença de fundo genético com as características clínicas citadas acima”, destaca a Dra. Eliana.

Na mulher, as mudanças hormonais exercem forte influência nas crises de enxaqueca, por isso a menopausa e o climatério podem ser gatilhos para a dor.

A migrânea é subdividida em vários tipos, dos quais podemos destacar cinco. O primeiro deles é a migrânea sem aura, que tem como principal característica as dores de cabeça em si. Já a migrânea com aura, que atinge cerca de 1/3 dos pacientes, ocorre quando a pessoa apresenta alguns fenômenos antes ou durante a crise de dor de cabeça. Esses fenômenos podem ser visuais, como estrelinhas, cintilações que atravessam o campo visual ou até escurecimento no campo da visão; parésticos, que são alterações de sensibilidade em uma parte do corpo, como braço, perna ou face, ou alteração de fala, por exemplo, a pessoa pensa em um objeto, mas não consegue pronunciar o nome dele. “Esses fenômenos duram entre 5 e 60 minutos, em média de 20 a 40 minutos, desaparecem e depois vem a dor de cabeça. Em alguns casos, podem ocorrer durante a cefaleia. Todos eles são chamados de aura de enxaqueca”, explica a coordenadora da SBCe.

Hã, ainda, a enxaqueca crônica, que se manifesta 15 dias ou mais por mês, em pelo menos três meses por ano; o estado de mal enxaquecoso, quando as crises duram mais de 72 horas e precisam de intervenção de pronto-atendimento; e a aura sem dor. “Algumas pessoas têm o fenômeno visual ou sensitivo sem apresentar a dor de cabeça”, completa Dra. Eliana.

**A enxaqueca afeta três vezes mais mulheres que homens.**

## COMO TRATAR A MIGRÂNEA?

A Sociedade Brasileira de Cefaleia utiliza o seguinte *slogan*: quem apresenta quatro ou mais dores de cabeça por mês necessita de tratamento preventivo. “A mulher precisa de medidas profiláticas, porque biologicamente ela tem um ambiente propício para dor de cabeça, principalmente a migrânea”, afirma a Dra. Eliana. Segundo ela, esse tema precisa ser mais bem estudado, mas a genética já demonstrou

muitas relações interessantes a respeito da fisiopatologia da enxaqueca. “Ao longo do tempo foi possível ver que a mulher tem questões hormonais que favorecem o aparecimento de migrânea. Além disso, a mulher cronifica mais a enxaqueca, ou seja, em comparação ao homem, ela é um fator de risco de cronificação de enxaqueca, com mais de 15 dores por mês. Por isso, o tratamento profilático deve ser iniciado precocemente quando se realiza o diagnóstico de migrânea no público feminino.”

O tratamento da migrânea é baseado em três subdivisões de terapia. O primeiro deles é não medicamentoso, em que a mulher precisa adotar a prática de atividade física, melhorar o nível de estresse e o padrão do sono e se alimentar adequadamente.

O segundo subtipo de tratamento é o preventivo feito pelo médico. “Muitas vezes, o ginecologista pode iniciar o tratamento, acompanhar a parte hormonal da paciente e encaminhá-la para o neurologista, que fará o acompanhamento da terapia medicamentosa. Esta, por sua vez, varia conforme o perfil da mulher. Existem betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, anticonvulsivantes, anticorpos monoclonais, antidepressivos e medicamentos nutracêuticos, que são à base de vitaminas, sais minerais e algumas plantas. Em caso de enxaqueca crônica, podemos indicar a toxina botulínica A”, explica a coordenadora da SBCe.

O terceiro subtipo de tratamento é remediar a crise de dor de acordo com o grau. Para enxaquecas leves é recomendado que a mulher faça, por exemplo, um repouso rápido, lave o rosto e evite o estresse. Crises moderadas a graves podem ser tratadas com anti-inflamatórios e triptanos.

O tratamento preventivo, explica a Dra. Eliana, leva pelo menos 1 ano de



**“MULHERES QUE JÁ ESTÃO HÁ MAIS TEMPO NA PÓS-MENOPAUSA COSTUMAM TER UMA REDUÇÃO DA MIGRÂNEA”, aponta o ginecologista Dr. Luciano Pompei.**

acompanhamento, com diário de dor de cabeça e, de acordo com a melhora da paciente, é possível retirar ou diminuir a medicação de uso contínuo. “Em paralelo, a mulher precisa fazer o acompanhamento do seu ciclo hormonal. Para aquelas que entraram no climatério, a terapia hormonal pode ajudar no desfecho final, que é a qualidade de vida e bem-estar dessa paciente”, afirma a neurologista.

## TERAPIA HORMONAL

Neste último parágrafo, a Dra. Eliana já derruba um dos mitos envolvendo migrânea e terapia hormonal e esclarece: “Às vezes, há a ideia de que a terapia hormonal poderia piorar a enxaqueca, mas temos que lembrar que a última revisão da Dra. Anne Macgregor, pesquisadora de Londres, mostrou que somente 12% das mulheres pioram com a terapia hormonal. Em geral, as estratégias indicadas na literatura médica são a utilização de esquemas contínuos de estradiol transdérmico ou em formato de gel. Essa posologia deixa níveis estáveis no sangue e a mulher se beneficia, podendo inclusive melhorar a enxaqueca”.

O Dr. Luciano de Melo Pompei, presidente da Comissão Nacional Especializada (CNE) de Climatério da Febrasgo, explica que a mulher geralmente apresenta mais crise de migrânea no período de transição menopausal e nos primeiros dois anos de pós-menopausa. “Por outro lado, mulheres que já estão há mais tempo na pós-menopausa costumam ter uma redução da migrâneas, mas há exceções”, expõe.

Por isso, o médico recomenda investigar a paciente que tem queixa de dor de cabeça a fim de esclarecer se é migrânea ou outro tipo de cefaleia. “Como a dor de cabeça é uma manifestação frequente na transição menopausal e na pós-menopausa, o médico deve perguntar se a paciente já teve uma enxaqueca anterior e se a dor piorou no climatério. Se a paciente apresentou a cefaleia pela primeira vez nesta fase, é preciso investigar mais a fundo”, diz o presidente da CNE

de Climatério da Febrasgo. “Muitas vezes, a questão é hormonal, mas, como neurologistas, precisamos investigar se tem uma patologia de base e realizar exame de imagem”, completa a Dra. Eliana Meire. Se não for constatada nenhuma lesão, como acidente vascular cerebral, trombose ou inflamação, o médico precisa verificar o ciclo menstrual, pois, muitas

vezes, a enxaqueca pode piorar com as primeiras variações do ciclo.

Caso a mulher tenha indicação de uso de terapia hormonal, a enxaqueca não contraindica a utilização de hormônio. “Durante o período reprodutivo, as mulheres que apresentam piora da enxaqueca por conta das alterações hormonais podem se beneficiar com a estabilização dos hormônios, seja por meio de contraceptivos ou DIU de progesterona”, aponta a neurologista Eliane Meire, que pontua: “A indicação da terapia hormonal é do colega ginecologista, que pode avaliar, de forma mais adequada, o momento certo de entrar com a melhor terapia de acordo com a fase hormonal/ovariana dessa mulher”.

De acordo com o Dr. Luciano, os estudos que avaliam a melhor forma de terapia hormonal para tratar migrânea ainda são poucos e pequenos, mas, ao que tudo indica, o uso de adesivos transdérmicos teria vantagem sobre

a terapêutica hormonal por via oral. “Da mesma maneira, os poucos estudos que existem mostram que a tibolona por via oral também parece ser uma opção melhor do que o estrogênio por via oral em mulheres com enxaqueca”.

## MENSAGEM FINAL

A enxaqueca, assim como outras doenças crônicas, pode impactar negativamente no dia a dia dessas mulheres, limitando suas atividades domésticas e profissionais e interações sociais. Por isso, a orientação e o acompanhamento médico são importantes para trazer de volta a qualidade de vida dessas pacientes. Elas devem ser encorajadas a tratar a enxaqueca e melhorar a compreensão sobre a doença em todas as fases da vida, sobretudo no climatério.

**A frequência das crises de enxaqueca está relacionada, entre outros fatores, às mudanças nos níveis dos hormônios femininos, que podem ocorrer durante ciclos menstruais, gravidez e menopausa.**



Nova área do portal da Febrasgo

# FLUXOGRAMA INTERATIVO

## 1 O QUE É ?

O FLUXOGRAMA INTERATIVO é uma peça chave para determinar a sequência de atendimento, através de uma representação gráfica CLICÁVEL que demonstra a direção do fluxo das atividades relacionadas ao atendimento de uma paciente.

## 2 IMPORTÂNCIA

O FLUXOGRAMA INTERATIVO é útil para estabelecer um diagnóstico ou conduta de forma ágil, a partir dos sintomas relatados pela paciente.

## 3 PROBLEMAS QUE AJUDA A RESOLVER

- Falta de padrão no atendimento
- Falta de conhecimento a respeito dos papéis dos envolvidos na atividade
- Atrasos nos diagnósticos e retrabalhos

## 4 COMO VAI FUNCIONAR?

A partir do estado físico em que se encontra a paciente e a cada clique você será orientado a uma continuidade de ações. Você deverá clicar nos "botões" que irão te direcionar às informações sequenciais e a conduta ideal. Clique nos botões "Sim" ou "Não", e serão sugeridas ou não próximas etapas da atividade. Além disso, serão demonstrados através de imagens (📷) ou vídeos (📺) exemplos relacionados a prática clínica ou cirúrgica do assunto em questão. Clique também para visualizar na tela do seu celular ou computador.



Confira as publicações em nosso portal!

[www.febrasgo.org.br/febrasgo-online/fluxogramas](http://www.febrasgo.org.br/febrasgo-online/fluxogramas)

# ROSA: uma cor para o ano inteiro

**Em 2020, o número de mamografias realizadas por mulheres entre 50 e 69 anos pelo SUS reduziu 42% em relação ao ano anterior. Médicos alertam: é preciso retomar os exames preventivos, acelerar a rotina de tratamento e adotar hábitos saudáveis de vida**

Por Letícia Martins

**N**ovembro azul, setembro amarelo, março lilás... Cada mês recebe simbolicamente uma cor para nos lembrar sobre a importância de cuidar da nossa saúde. Nesse sentido, não seria exagero dizer que, de janeiro a dezembro, todos os meses deveriam ser rosa, afinal, o câncer de mama, principal alvo da campanha Outubro Rosa, é o tipo de câncer mais prevalente no público feminino.

A cada ano, cerca de 66 mil mulheres desenvolvem câncer de mama no Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (Inca). O Atlas de Mortalidade por Câncer do Inca, que reúne os dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade, indica que a doença levou à morte 18.295 pessoas no país em 2019.

Com a chegada e a permanência da pandemia de COVID-19, o cenário do câncer de mama no país e no mundo se tornou ainda mais preocupante. De acordo com um levantamento da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM), em pouco mais de um ano e meio, houve uma redução de mais de 70% no comparecimento de mulheres às unidades hospitalares. “Mastologistas da SBM em todo o Brasil monitoraram essa movimentação que, certamente, variou de região para região, porém em todo o território nacional houve queda na procura por exames preventivos e tratamento”, afirmou o Dr. Vilmar Marques, presidente da SBM.

Em 2020, o número de mamografias realizadas por mulheres entre 50 e 69 anos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) foi de 1,1 milhão, contra 1,9 milhão no ano anterior. O número representa uma redução de 42% nos exames realizados por mulheres nessa faixa etária, que é a preconizada pelo Ministério da Saúde para a realização do exame a cada dois anos.

A pandemia tem sua grande parcela de culpa nessa queda, mas o Dr. Vilmar também pondera o receio de muitas mulheres em fazer os exames preventivos. “Temos que adotar o conceito de saúde preventiva. Muitas mulheres não fazem a prevenção com medo de achar algo, mas é importante entender que quem acha tem a chance de cuidar. E quanto mais cedo for, melhores serão as chances de cura. Por essa razão, a SBM tem trabalhado o tema ‘Quanto Antes, Melhor’, que incentiva a adoção de um estilo de vida saudável”, disse o Dr. Vilmar, salientando que as ações de prevenção e combate às doenças que assolam as mulheres devem ser estimuladas o ano inteiro.

Logo, todas as iniciativas que visem alertar à população feminina acima dos 40 anos sobre a importância de fazer o exame de mamografia são muito bem-vindas. “Este ano, as ações de conscientização sobre a prevenção do câncer de mama foram intensificadas na internet, incluindo a realização de eventos *on-line*,





**“É PAPEL DO GINECOLOGISTA E DO MASTOLOGISTA ORIENTAR AS SUAS PACIENTES DE QUE JÁ É SEGURO RETORNAR À REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE IMAGEM E DAS CONSULTAS DE ROTINA”, afirmou o Dr. Felipe Zerwes.**

de mama, tais como praticar atividade física regular, manter o peso adequado, não fumar e não ingerir bebida alcoólica em excesso”.

Ele também esclarece que a mamografia é a forma mais eficaz de diagnosticar o câncer de mama precocemente e não deve ser substituída por nenhum outro exame, quer seja o autoexame feito em casa pelas mulheres ou a ultrassonografia mamária. “A ultrassonografia mamária é considerada um método complementar à mamografia no rastreamento do câncer de mama, principalmente em pacientes com mamas densas. Ela não substitui a mamografia, e sua utilização isolada (sem mamografia) não deve ser incentivada.”

## TRATAMENTO PRECOCE X PANDEMIA

Além das ações preventivas, a campanha Outubro Rosa também foca na importância de se iniciar o tratamento o mais rápido possível após o diagnóstico, a fim de aumentar a sobrevida e as chances de cura da paciente. O início

**“COM O AVANÇO DA VACINAÇÃO, É PRIMORDIAL QUE A ROTINA DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA NÃO SÓ SEJA RETOMADA, COMO ACELERADA. QUANTO ANTES, MELHOR”,**

**alerta o Dr. Vilmar Marques.**



como webinários e *lives* nas redes sociais, com especialistas da área da saúde e influenciadores digitais”, comenta o Dr. Vilmar.

O presidente da Comissão Nacional Especializada (CNE) em Mastologia da Febrasgo, Dr. Felipe Zerwes, também reforça a mensagem central da campanha Outubro Rosa: “Além da mamografia anual, é importante recordar alguns aspectos comportamentais que auxiliam na prevenção do câncer

de mama se tornou o mais comum no mundo e que interromper o tratamento pode trazer complicações irreversíveis em certos casos. “Não queremos alar-

mar, mas, sim, orientar a população. Compreendemos a nossa impotência diante da pandemia e do isolamento social que foi necessário em certo período. Mas, agora, com o avanço da vacinação, é primordial que não só seja retomada a rotina de tratamento, como acelerada. Quanto antes retomar melhor”, alerta o mastologista.

“É papel do ginecologista e do mastologista orientar as suas pacientes de que já é seguro retornar à realização dos exames de imagem e das consultas de rotina. Durante a pandemia, ocorreu um aumento de diagnóstico em fases mais avançadas, justamente pelo abandono do rastreamento”, completa o Dr. Felipe.

Nessa avalanche de impactos, o tratamento do câncer de mama também foi alterado. “Houve um aumento na indicação de hormonioterapia neoadjuvante (medicação utilizada antes da cirurgia com o intuito de diminuir o tumor). Esse subterfúgio é muito utilizado com quimioterapia nos tumores mais agressivos. Nos tumores mais indolentes, a cirurgia sempre foi o tratamento de primeira escolha. Com a necessidade de atrasar o tratamento cirúrgico devido à falta de leitos e de respiradores, as sociedades internacionais orientaram a utilização de hormonioterapia antes da cirurgia”, aponta.

Se, por um lado, a pandemia atrasou tratamentos, retardou diagnósticos e deixou muita gente com receio de sair de casa até para fazer consultas médicas, por outro, ela também propiciou a disseminação de uma série de boatos sobre a eficácia da vacinação. Isso não é nenhuma novidade; entre os pacientes com câncer, a dúvida também surgiu.

## VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19

Por essa razão, o presidente da SBM destaca a importância de todos os médicos reforçarem com suas pacientes que é fundamental que todas as mulheres se vacinem, inclusive as diagnosticadas com câncer de mama, pois não há nenhuma contraindicação. Pelo contrário, traz proteção, visto que essas pacientes compõem o grupo de risco para COVID-19, já que muitas ficam com a imunidade baixa devido ao tratamento a que estão sendo submetidas. “Nenhuma mulher deve abdicar da vacinação por medo de que ela possa causar doenças na mama ou afetar seus exames, pois essa possibilidade não existe”, afirma o Dr. Vilmar. Vacina também é um cuidado preventivo e quanto antes tomá-la, melhor.

**MANTENHA-SE ATUALIZADO**  
A CNE de Mastologia da Febrasgo atua para auxiliar os ginecologistas a obterem mais informações sobre o tratamento do câncer de mama por meio da publicação de livros, artigos e orientações atualizadas disponibilizadas no *site* e no aplicativo. Além disso, a CNE está atenta às demandas trazidas pelos associados, tendo representantes de todas as regiões do país.



# ALERTA: número de casos de sífilis é preocupante

Embora existam prevenção, tratamento e altas chances de cura, a doença continua sendo um dos maiores desafios de saúde pública no Brasil

Por Letícia Martins

O terceiro sábado de outubro marcou uma data importante no calendário da saúde, mas que ainda precisa ser muito bem trabalhada: o Dia Nacional de Combate à Sífilis e à Sífilis Congênita, data instituída pela Lei nº 13.430 de 2017. Causada pela bactéria *Treponema pallidum*, a doença é transmitida, na maioria das vezes, por relação sexual desprotegida, mas que também pode ser adquirida por transfusão de sangue contaminado, por contato com lesões mucocutâneas ricas em treponemas e por via transplacentária para o feto ou pelo canal do parto.

Conhecida há mais de 500 anos, a sífilis tem prevenção (com o uso de preservativo nas relações sexuais), tratamento e cura. “O tratamento da sífilis é feito através de injeções da boa e velha penicilina, pois até hoje o *Treponema* não desenvolveu nenhuma resistência a esse antibiótico. Ela também é a única droga que alcança o ambiente fetal, pois atravessa a barreira placentária, sendo recomendada para as gestantes com diagnóstico de sífilis”, explica a ginecologista Dra. Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez, professora doutora do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Federal de Campinas (Unicamp), diretora da Divisão de Obstetrícia do Hospital da Mulher da Unicamp e membro do Comitê de Transmissão Vertical do Ministério da Saúde.

Apesar de ter prevenção e altas chances de cura, a sífilis é uma das infecções sexualmente transmissíveis (IST) mais prevalentes no mundo inteiro, e aqui no Brasil ela tem sido motivo de preocupação constante dos profissionais e autoridades de saúde.



**“TESTAR AS GESTANTES É A ESTRATÉGIA MAIS EFETIVA PARA DIMINUIR A INCIDÊNCIA DE SÍFILIS CONGÊNITA NO PAÍS”, alertou a Dra. Patrícia Melli.**

No início de outubro, o Ministério da Saúde divulgou o Boletim Epidemiológico da doença, que registrou 115.371 casos de sífilis adquirida em 2020, além de 61.441 casos de sífilis em gestantes e 22.065 casos de sífilis congênita, com 186 óbitos.

No ano passado, 38,8% das notificações de sífilis adquirida ocorreram em indivíduos entre 20 e 29 anos, e 56,4% das gestantes também tinham essa idade. Além disso, 56,4% das crianças que nasceram com sífilis congênita vieram de mães com idade entre 20 e 29 anos.

Segundo um estudo realizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), houve redução de 26,5% na taxa de detecção de casos de sífilis adquirida em 2020, em comparação com 2019, quando o Brasil chegou a identificar 74,2 casos a cada 100 mil pessoas.

No entanto, especialistas acreditam que esse quadro pode não retratar a realidade do País, tendo em vista o impacto negativo da pandemia de COVID-19 na realização de consultas e de exames de prevenção. Um levantamento feito pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) endossa essa percepção. Segundo a SBD, somente no primeiro semestre de 2020 o país teve 8,9 mil diagnósticos da doença em recém-nascidos, ou seja, 1,5 mil pacientes a cada mês. Entre 2010 e 2020, o Brasil alcançou a soma de 783 mil casos de sífilis adquirida, seguindo uma proporção de crescimento exponencial.

Assustadora também é a quantidade de recém-nascidos que morrem por causa de uma doença prevenível. “A mortalidade por sífilis congênita é assustadora: 6,5 para 100 mil nascidos vivos. É uma doença de alta prevalência que vem aumentando ao longo dos anos e não conseguimos entender por que uma doença bacteriana, que é facilmente tratada por um antibiótico, tem essa alta prevalência, incidência e mortalidade”, lamenta a Dra. Patrícia Pereira dos Santos Melli, médica assistente doutora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCRP-USP).

A Dra. Helaine também compartilha essa mesma preocupação. Ela se recorda de que, nos anos de 1980, quando estava cursando a Faculdade de Medicina, o Ministério da Saúde havia lançado uma

campanha com o intuito de erradicar a sífilis congênita até 2000. No entanto, na virada do milênio, o Brasil dobrou o número de sífilis congênita. “Naquele ano, uma nova companha foi lançada, com o objetivo de controlar a sífilis até 2012, já que erradicá-la não seria mais uma meta viável. Chegamos em 2012 com 156% mais casos de sífilis do que em 2000. Ou seja, é um dado que real-

mente assusta e ainda não sabemos por que esses números não param de aumentar”, observa a Dra. Helaine, que ainda faz parte da Comissão Nacional Especializada (CNE) de Doenças Contagiosas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

## SINTOMAS E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sífilis pode ser feito por meio de uma pesquisa direta do treponema na lesão (microscopia de campo escuro, imunofluorescência direta) e na ausência de lesões, por meio da sorologia, utilizando-se testes treponêmicos (testes rápidos, micro-hemaglutinação, ELISA, FTA-Abs) e não treponêmicos com as suas titulações (VDRL, RPR), no sangue da gestante e do neonato para o rastreamento e definição diagnóstica. O teste rápido (TR) de sífilis está disponível nos serviços de saúde do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo prático e de fácil execução, com leitura do resultado em, no máximo, 30 minutos, sem a necessidade de estrutura laboratorial.

O que não se pode fazer é confiar somente nos sintomas, pois eles podem passar despercebidos pelos pacientes. De acordo com a Dra. Patrícia Melli, que também integra a CNE de Doenças Contagiosas da Febrasgo, a sífilis primária é caracterizada pela presença de um cancro duro, que corresponde a uma pequena ferida ou caroço que não dói ou causa desconforto. Nos homens, essas feridas geralmente aparecem em volta do prepúcio, enquanto nas mulheres elas surgem nos pequenos lábios, no colo uterino e na parede vaginal. “Por ser indolor e estar muitas vezes em algum local de difícil acesso, essa úlcera pode passar despercebida. Para complicar mais o diagnóstico, mesmo sem tratamento, essa úlcera pode desaparecer entre quatro e oito semanas depois da

**“É IMPORTANTE QUE O GINECOLOGISTA SOLICITE, NAS CONSULTAS DE ROTINA, O EXAME DE RASTREAMENTO PARA IST, ASSIM COMO ELE FAZ A ATUALIZAÇÃO DO CALENDÁRIO VACINAL E A SOLICITAÇÃO DO PAPANICOLAU E DO EXAME DE MAMA”,**

**orientou a Dra. Helaine Martinez.**





**“ALÉM DE REFORÇAR AS MEDIDAS DE PROTEÇÃO, OS GINECOLOGISTAS DEVEM SOLICITAR E INTERPRETAR ADEQUADAMENTE OS EXAMES E, NA DÚVIDA, LEMBRAR QUE TODA A LESÃO, ATÉ PROVA EM CONTRÁRIO, É SÍFILIS”,**

**destacou a Dra. Patrícia El Beitune.**

inoculação da bactéria causadora da sífilis”, explica a médica.

Na fase secundária, outro sintoma costuma surgir: uma hiperemia, que pode acometer troncos, membros superiores e inferiores. “Ela chama muita atenção quando aparece na palma das mãos ou na planta dos pés. Nesse momento, o médico deve desconfiar de sífilis e solicitar o exame”, expõe a Dra. Patrícia Melli.

Depois, o paciente entra numa fase conhecida como latência, na qual o diagnóstico é feito somente com exame laboratorial, pois não apresenta nenhuma manifestação clínica, mas a bactéria continua circulando. “É nesta fase em que está a maioria das grávidas. Por isso, a recomendação para todos os profissionais que acompanham a gestante é testar e testar e, na dúvida, deve-se tratá-la novamente”, afirma a Dra. Helaine.

## DESAFIOS

Outra pergunta que reverbera é: será que para reverter esse cenário basta apenas investir em campanhas de conscientização da população?

A professora associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Dra. Patrícia El Beitune, afirma que não. “Os dados atuais demonstram que para vencermos a sífilis temos que superar barreiras multifatoriais.”

A Dra. Patrícia, integrante da CNE de Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia da Febrasgo, explica que, se por um lado a utilização e o acesso da implementação dos testes rápidos para a sífilis minimizaram a demora dos resultados e a necessidade de muitas visitas à Unidade de Saúde, por outro ainda existem elementos clínicos e epidemiológicos muitas vezes desconsiderados tanto pela gestante, pelo parceiro dessa gestante e, em algumas ocasiões, pelo profissional de saúde que está na linha de frente.

“Ainda se identificam casos de início tardio ou de não realização do pré-natal, falha de solicitação de exames e prescrição inadequada para o estágio da infecção. Ainda se verifica a tendência a subestimar lesões e prescrever tratamentos tópicos, além de algumas dificuldades de interpretação de exames, o que pode fazer com que o profissional considere erroneamente cicatriz sorológica quando se está diante de uma reinfeção, além da dificuldade de acesso aos parceiros masculinos, que aca-

bam se comportando como transmissores crônicos dessa infecção”, argumenta a médica da UFCSPA.

## TESTAR, TESTAR E TESTAR

O ideal, explica a Dra. Helaine Martinez, é que todas as mulheres em idade reprodutiva que procuram o serviço de saúde sejam testadas para sífilis para detectar e tratar a doença antes da gravidez. “O melhor cenário é rastrear e tratar previamente. Por isso, é importante que o ginecologista ofereça, nas consultas de

rotina, o exame de rastreamento para IST, assim como ele faz a atualização do calendário vacinal e a solicitação do Papanicolau e do exame de mama”, orienta a integrante do Comitê de Transmissão Vertical do Ministério da Saúde.

“Além disso, é fundamental que as gestantes sejam incessantemente rastreadas. O Ministério da Saúde orienta que o rastreio de sífilis seja feito logo na primeira consulta do pré-natal, repetido no terceiro trimestre da gestação e novamente no momento da internação. Dessa forma, será possível fazer o diagnóstico da sífilis não tratada na paciente e da sífilis congênita, para tentar de alguma forma proteger o recém-nascido das sequelas dessa infecção caso ele a adquira verticalmente da sua mãe”, acrescenta a Dra. Patrícia Melli.

Para a médica de Porto Alegre, “testar as gestantes é a estratégia mais efetiva para diminuir a incidência de sífilis congênita no país”. “Também acredito que a comunidade médica precisa se atualizar constantemente em relação ao diagnóstico e tratamento da sífilis. Parece uma IST muito simples, mas nas mesas de discussão em congressos o assunto tem sido constantemente abordado, especialmente pelos obstetras que têm a oportunidade de diagnosticar no pré-natal e tratar adequadamente, impedindo a sífilis congênita”, argumenta.

A Dra. Patrícia El Beitune lembra a importância de testar e, se for o caso, tratar os parceiros sexuais, reforçando o acompanhamento sorológico pós-tratamento, visto que esse casal deve ser considerado sob risco de recontaminação durante todo o período gestacional. Ela finaliza: “Os ginecologistas devem reforçar as medidas de proteção, o uso de preservativos, inclusive em todo o período gestacional, solicitar e interpretar adequadamente os exames e, na dúvida, lembrar que toda a lesão, até prova em contrário, é sífilis. Assim, deve-se promover o tratamento com a medicação adequada e com a dose apropriada para a fase de contaminação da gestante”.



# Um biênio atípico

Em meio aos desafios impostos pela pandemia, a nova diretoria da SGOB realizou dez eventos *online*, entre eles um congresso com 4 mil inscritos, e lançou um *site* novo

Por Letícia Martins



Dr. Vinicius Medina Lopes

**A**o assumir a presidência da Associação de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília (SGOB) em janeiro de 2020, o Dr. Vinicius Medina Lopes não imaginava os desafios que enfrentaria. No planejamento da nova diretoria, havia muitos eventos a serem realizados, entre eles cursos práticos para residentes e encontros presenciais com especialistas.

A pandemia de COVID-19, no entanto, não permitiu que tais ações fossem concretizadas, mas nem por isso a SGOB ficou parada. “Vamos terminar 2021 com um total de 10 eventos científicos realizados na modalidade *online*, entre eles o 53º Congresso de Ginecologia e Obstetrícia do Distrito Federal, que aconteceu nos dias 6 e 7 de agosto e nos deixou muito satisfeitos”, disse o Dr. Vinicius.

Não é para menos. Com 4 mil inscritos e vários professores nacionais e internacionais, como o presidente da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), Dr. Agnaldo Lopes, o congresso debateu temas atuais e pertinentes, como as ações para eliminar o câncer de colo do útero no Brasil, os avanços da medicina fetal, os protocolos práticos para reduzir a mortalidade materna, entre outros.

Além das mudanças relacionadas ao planejamento das atividades presenciais, o Dr. Vinicius recorda o pe-

ríodo difícil que foi no início da pandemia, quando pouca informação se tinha sobre o vírus e a suspensão de alguns tratamentos médicos, entre eles o de reprodução assistida. “Nesse período, a SGOB emitiu diversos comunicados aos associados, orientando-os e atualizando-os sobre as recomendações do Ministério da Saúde e da Febrasgo”, cita o presidente da SGOB.

## REDES SOCIAIS E SITE NOVO

Nas redes sociais, a SGOB manteve o canal de comunicação com os associados e promoveu vários debates de casos clínicos, tanto da ginecologia quanto da obstetrícia, na série Top Temas.

Para coroar as ações de comunicação, a SGOB lançou em setembro o novo *site* institucional, onde os associados podem assistir às aulas dos últimos eventos, ler a revista SGOB, ter acesso aos termos de consentimento da Febrasgo, manter-se informados sobre os próximos eventos regionais e nacionais, dentre outras coisas. “Fortalecemos nossas ações *online* e estamos prontos para retomar as atividades presenciais, na medida do possível e seguindo os protocolos de segurança sanitária. O que não podemos é ficar parados”, finaliza o Dr. Vinicius.

# A história da educação médica na Europa, no Brasil e nos Estados Unidos

Sheyla Ribeiro Rocha<sup>1</sup>, Gustavo Salata Romão<sup>2</sup>



1. Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil.

2. Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

#### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

#### Autor correspondente:

Gustavo Salata Romão

Av. Costábile Romano, 2.201, Ribeirão, 14096-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil  
gsalataromao@gmail.com

#### Como citar:

Rocha SR, Romão GS. A história da educação médica na Europa, no Brasil e nos Estados Unidos. *Femina*. 2021;49(10):602-7.

## INTRODUÇÃO

A cultura grega tem um papel inquestionável na civilização ocidental, exercendo forte influência no pensamento filosófico, nas artes, nas ciências e em tantas outras áreas de conhecimento. No contexto da educação médica, não poderia ser diferente. A influência é tão importante que o símbolo tradicional da medicina (um bastão com uma serpente em volta) representa Asclépio, o deus grego da medicina, filho de Apolo. Desde a Antiguidade, muito se avançou nos conceitos sobre educação médica. A proposta deste texto é relatar alguns aspectos históricos para entender ideias atuais sobre a formação orientada por competência, sem jamais ter a pretensão de esgotar o assunto.

## OS PRIMÓRDIOS

Datam da Grécia Antiga os primeiros referenciais da educação médica ocidental, que tem em Hipócrates (460-370 a.C.) seu grande expoente. Naquela época, não existiam

escolas formais e a medicina era ensinada dentro das famílias. Com o passar do tempo, começaram a ser aceitos discípulos sem laços de família, e por volta do século V a.C. surgiram as primeiras escolas médicas, localizadas na Ilha de Cós e em Cnido.

Nessa época, uma escola médica consistia em um lugar onde um mestre ensinava aos seus filhos e/ou discípulos a arte da medicina.<sup>(1)</sup> A educação era baseada mais na prática do que em estudos acadêmicos. Os livros eram utilizados como fontes de consulta e não substituíam a experiência prática.<sup>(2)</sup> A Escola de Cós, onde Hipócrates se formou e lecionou, destacava-se por utilizar a observação e o raciocínio sobre as doenças como métodos de aprendizagem. O grande legado de Hipócrates foi a produção de livros para o ensino teórico e prático da medicina. Os tratados hipocráticos impulsionaram avanços na educação médica, marcando o momento em que a literatura científica começou a substituir o ensino oral.<sup>(1)</sup>



Durante o Império Romano (27 a.C. a 476 d.C.), a educação geral era voltada para as necessidades cotidianas da sociedade, sendo os temas clássicos relegados a segundo plano. Nesse período, a tradição da escola médica de Cós foi superada por novos centros formadores que se estabelecem nas cidades de Alexandria e Pérgamo. Essa nova tradição revelou importantes nomes na história da medicina como Galeno de Pérgamo (129-199 d.C.).<sup>(1)</sup> A partir das contribuições de Galeno, a educação médica passou a incorporar disciplinas teóricas, utilizando textos produzidos por médicos renomados. Galeno estimulou o ensino teórico de anatomia, de fisiologia e das causas das doenças. Além disso, foi um grande estudioso das obras de Hipócrates e um dos principais responsáveis pela incorporação dos referenciais hipocráticos na racionalidade médica. Consolidava-se, assim, o ensino médico teórico baseado em livros técnicos.<sup>(1,3)</sup>

De acordo com Galeno, nas escolas gregas, as disseções anatômicas começavam a ser realizadas na infância sob a supervisão do pai médico (ensino familiar). Galeno observou que, à medida que o ensino da disseção na infância foi abandonado, tornou-se necessário escrever manuais de instrução sobre essas técnicas. Essa prática levou a uma padronização gradual da instrução médica em todo o mundo romano. As escolas passaram a oferecer palestras e dissecações obrigatórias (geralmente em animais), realizadas pelos professores e, mais raramente, pelos aprendizes. Nessa época, teve início uma separação gradual da teoria e da prática médicas e, aos poucos, o ensino da cirurgia foi se dissociando do ensino da medicina.<sup>(2)</sup>

## A IDADE MÉDIA

Na Idade Média (século V ao XV), quando a Igreja Católica Romana se tornou hegemônica na vida europeia, o aprendizado passou a ocorrer nos mosteiros. O método de ensino predominante era a transmissão direta do conhecimento do professor ao aluno e restrito às classes abastadas. Grande parte dos livros médicos estava em poder de algumas ordens religiosas, que praticavam a medicina como um preceito cristão. Os doentes recebiam atendimento em pequenos hospitais e albergues instalados nas igrejas. Além dos padres, a medicina também era praticada por médicos leigos. Essa situação perdurou até o século IX, quando teve início a institucionalização da educação médica europeia. Um dos maiores legados da Idade Média à civilização ocidental consistiu no florescimento das universidades.<sup>(4)</sup>

A primeira escola médica europeia da qual se tem registro surgiu na cidade de Salerno, na região que hoje corresponde ao sul da Itália. Acredita-se que essa escola foi fundada por representantes das quatro forças culturais presentes durante a Idade Média – grega, latina, judaica e árabe.<sup>(2)</sup> O ensino era essencialmente



**Os três grandes antigos professores de medicina: Galeno (romano), Avicena (persa) e Hipócrates (grego). Xilogravura do século XV.**

prático e incluía aulas de anatomia utilizando porcos. O curso exigia estudos preparatórios e mais cinco anos de formação, sendo o último semelhante ao nosso internato. No final do curso, os concluintes recebiam uma licença para exercer a medicina. A Escola de Salerno alcançou fama mundial, atraindo estudantes de toda a Europa, inclusive mulheres. A produção técnica de seus professores consistia de textos didáticos no formato de apostilas e traduções de textos árabes.<sup>(4)</sup>

No século XII, médicos formados em Salemo começaram a fundar escolas médicas em diversos países como França, Espanha, Portugal e Inglaterra.<sup>(2)</sup> Escolas médicas proeminentes se instalaram nas Universidades de Bolonha, Pádua, Montpellier, Paris, Oxford e Cambridge. Um fato interessante sobre a Universidade de Paris era a exigência de que o médico que desejasse pertencer à instituição deveria abandonar a cirurgia. Essa exigência aprofundou a separação existente entre médicos e cirurgiões.<sup>(4)</sup> A Universidade de Paris influenciou as escolas de Oxford e Cambridge. Nessas universidades inglesas, o ensino médico era essencialmente teórico, e a prática consistia na leitura de textos clássicos pelo professor, seguida de discussão com os alunos.<sup>(4)</sup>

Durante a Idade Média, o sistema de educação médica formal da Europa estruturou-se a partir da ascensão das universidades. Consolidou-se a transição do ensino oral para o ensino eminentemente baseado em livros e teorias. As aulas consistiam na leitura e interpretação dos textos clássicos pelos professores. A vasta obra de Galeno de Pérgamo e de Avicena (980-1037), grande expoente da medicina no mundo árabe, constituía a base teórica e conceitual da medicina medieval europeia.<sup>(3)</sup>



## A IDADE MODERNA

A Idade Moderna (séculos XV a XVIII) foi marcada por inúmeras mudanças na Europa, como a intensificação do comércio, o desenvolvimento das cidades, as grandes navegações, o fortalecimento da classe burguesa e a perda de prestígio do clero e da nobreza. O Renascimento foi marcado pela retomada do conceito grego de educação liberal, que enfatizava a educação a partir das artes e das humanidades. O movimento cultural tornou-se mais racionalista, científico e técnico, reforçando a investigação e a descoberta individual como bases para o aprendizado.

No contexto da educação médica, essa fase marca o renascimento das grandes escolas italianas, especialmente as de Pádua, Bolonha, Ferrara e Pisa. No entanto, com a disseminação das universidades pela Europa, o ensino médico formal havia se tornado eminentemente teórico e sem uma padronização entre as diversas escolas.<sup>(2)</sup>

Nessa época coexistiam na Europa dois tipos de médicos: os acadêmicos e os cirurgiões práticos. Os primeiros eram cavalheiros eruditos e seu treinamento era predominantemente teórico, com algum treinamento na preparação de medicamentos. A cerimônia de formatura consistia em uma avaliação teórica seguida por uma cerimônia pública de defesa de uma dissertação, frequentemente baseada nas obras de Hipócrates ou Galeno.<sup>(5)</sup>

Os cirurgiões práticos representavam um grupo heterogêneo de profissionais, incluindo cirurgiões-barbeiros, extratores de dentes, ambulantes etc. O treinamento era predominantemente prático, com níveis

variáveis de formação acadêmica. Alguns cursos eram mais rigorosos e contavam com professores cirurgiões para supervisionar os estágios e ministrar aulas teóricas. O processo de admissão também era bastante diversificado, exigindo exames teóricos e/ou práticos.<sup>(5)</sup>

A formação dos cirurgiões práticos era regulamentada pelas guildas (associações profissionais que atendiam aos interesses de seus membros), e não pelas universidades. O processo de formação não era padronizado e algumas vezes o exame para tornar-se membro da guilda contava com um grau de exigência maior do que o dos médicos acadêmicos. Na maioria, os procedimentos realizados eram tratamentos externos, como fixação de fraturas, enfaixamento e administração de pomadas. Cirurgias maiores, como amputações e remoção de tumores, eram realizadas quase exclusivamente por mestres cirurgiões, que estavam dispostos a correr riscos que outros médicos evitavam.<sup>(5)</sup>

## IDADE CONTEMPORÂNEA

A partir do século XIX, o sistema formal de educação médica iniciou uma profunda e gradual mudança. A Revolução Francesa (1789) culminou com a dissolução das guildas, e a educação médica passou a ser ofertada quase que exclusivamente pelas universidades. O controle de qualidade da formação médica foi assumido por órgãos governamentais visando garantir e melhorar a saúde pública. Não havia a exigência de treinamento prático e o título acadêmico era necessário e suficiente para exercer a medicina. Habilidades científicas começaram a ser valorizadas com o intuito de preparar os alunos para uma medicina mais técnica. Gradualmente, disciplinas como psicologia, psiquiatria e medicina social foram introduzidas nos currículos.<sup>(5)</sup>

O tempo e a estrutura do treinamento prático variavam de um país para outro. Os estágios tinham duração fixa e os alunos rodiziavam em diferentes clínicas. Países como França e Inglaterra tinham uma formação prática mais proeminente. Em outros países, os estudantes eram meros expectadores dos procedimentos realizados pelos professores. Esse modelo de formação não considerava a preparação para a prática médica como uma responsabilidade acadêmica. Essa visão perdurou até meados do século XX.<sup>(5)</sup>

No Brasil, as primeiras escolas médicas foram criadas pela Coroa Portuguesa com a vinda da família real para o Brasil. A Escola de Medicina da Bahia (1808) e o Curso de Anatomia e Cirurgia do Rio de Janeiro (1809) nasceram inspirados no modelo europeu de educação médica. Os cursos, inicialmente teóricos, incorporaram o treinamento prático em 1880. Em 1948, o Brasil contava com 13 escolas médicas públicas, distribuídas em todas as regiões, exceto o Centro-Oeste. As novas escolas brasileiras sofreram influência do Relatório Flexner e incorporaram em seus currículos algumas das inovações propostas.<sup>(6)</sup>



**Faculdade de Medicina da Bahia, a faculdade de medicina mais antiga do Brasil, fundada em 18 de fevereiro de 1808**

Nos Estados Unidos, assim como no Brasil, a educação médica não se originou nas universidades e nem nas guildas. As escolas eram privadas e o treinamento prático não era obrigatório. Na segunda metade do século XIX, a abertura de escolas médicas se tornou uma atividade rentável e o número de escolas naquele país se multiplicou, saltando de 3 (em 1810) para mais de 140, em 1900. As melhores escolas ofereciam um currículo de três anos, mas a maioria previa apenas dois anos de formação.<sup>(5)</sup> Em 1910, o Relatório Flexner apontou a falta de padronização dos currículos, a limitada interação com pacientes e professores mal preparados como alguns dos critérios para o fechamento de muitas escolas médicas norte-americanas.<sup>(7)</sup> Como resultado, a escola de medicina e o hospital universitário com orientação científica se tornaram a norma nos Estados Unidos. Essa é considerada a primeira grande transformação na educação médica americana, ficando conhecida como a “revolução flexneriana”.<sup>(7)</sup>

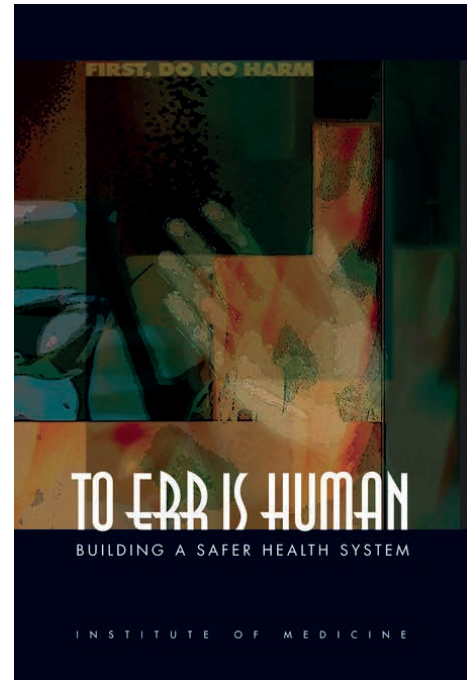
Uma das maiores contribuições norte-americanas para a educação médica foi idealizada por William Osler (1849-1919) no final do século XIX. Osler implantou o primeiro programa de residência médica do mundo no Hospital Johns Hopkins. A grande inovação desse modelo era sua estrutura piramidal: muitos internos, alguns residentes e, no topo, um único residente-chefe, que podia permanecer por até sete ou oito anos na liderança. Esse modelo se popularizou e, após a Segunda Guerra Mundial, tornou-se o padrão de formação médica de pós-graduação em todo o mundo.<sup>(8)</sup>

## A EDUCAÇÃO MÉDICA APÓS OS ANOS DE 1950

O Relatório Flexner transformou a educação e a prática da medicina em todo o mundo ocidental. A valorização do conhecimento científico alavancou a investigação sobre as doenças humanas. O aumento exponencial das publicações técnicas expandiu o conhecimento médico, formando a base científica da medicina moderna.<sup>(9)</sup> Nos hospitais universitários, houve mudança no ambiente acadêmico, com a formação dos departamentos e grande valorização da pesquisa, que se tornou a atividade preponderante em detrimento da assistência aos pacientes.<sup>(10)</sup>

Entretanto, a partir de 1960, com o avanço da pesquisa biomédica para o nível molecular, observou-se um distanciamento progressivo entre os ambientes da prática clínica e os laboratórios, dificultando a integração entre as atividades de ensino, pesquisa e assistência. Verificou-se também uma insatisfação crescente dos aprendizes com o currículo, que era pouco flexível e com grande sobrecarga de conteúdo em detrimento da experiência clínica. O ensino médico se tornou fragmentado em estágios e disciplinas não correlatas.

Durante as décadas de 1950 e 1960, a insatisfação com o currículo médico cresceu na Europa e nos Estados Unidos. A sobrecarga de conteúdo, a falta de flexi-



***"To Err Is Human", publicado pelo Instituto Americano de Medicina (IOM) em 1999***

bilização curricular, a formação baseada em um tempo/estrutura/processo e a falta de clareza dos objetivos educacionais foram apontadas como os principais problemas. O movimento de reforma curricular avançou no sentido da formação orientada por competências e centrada no estudante, visando à incorporação de métodos mais ativos de ensino.<sup>(5)</sup>

Em 1999, a formação por competência ganhou força com a publicação seminal do Relatório *"To Err Is Human"* pelo Instituto Americano de Medicina (IOM).<sup>(11)</sup> Segundo esse relatório, o número de mortes anuais decorrentes de erros médicos nos Estados Unidos chegava a 98.000, superando as mortes por acidentes automobilísticos, câncer de mama e AIDS. Esses relatos expuseram lacunas do sistema de saúde e falhas de desempenho dos profissionais que nele atuavam, incluindo os médicos.<sup>(12)</sup>

Por sua vez, as agências reguladoras de diversos países passaram a exigir que os currículos de formação passassem a ser orientados por competências.<sup>(13-15)</sup> Essa mudança visava formar profissionais mais preparados para os desafios da medicina moderna. Nos anos 1990, países como Reino Unido,<sup>(16)</sup> Canadá<sup>(17)</sup> e Estados Unidos<sup>(18)</sup> publicaram suas matrizes de competência para a graduação em medicina. Esses países foram pioneiros em exigir a orientação por competências também para os programas de residência médica.<sup>(13)</sup> As provas de certificação para a obtenção de título de especialista e licença profissional, por sua vez, também se tornaram orientadas pela avaliação de competências.<sup>(14,19,20)</sup>



**Matriz de Competências em Ginecologia e Obstetrícia publicada no Diário Oficial da União abril de 2019.**

Essas mudanças marcaram a transição de um sistema de formação baseado na aquisição de conhecimento, a partir da exposição a conteúdos curriculares e disciplinas específicas, para um sistema orientado por competências, mais focado nas necessidades de saúde da população e na segurança dos pacientes. A formação por competência se tornou o novo paradigma da educação médica.

Esse movimento levou à criação de departamentos educacionais dentro das faculdades de medicina europeias e norte-americanas. As faculdades de medicina reestruturaram seus currículos, dando maior liberdade acadêmica aos estudantes. Os currículos se tornaram integrados, orientados por competências, mais baseados em problemas e com experiências clínicas nos estágios mais iniciais da formação. No entanto, o tempo de duração da graduação continuou fixo, obedecendo às determinações legais.<sup>(5)</sup>

No Brasil, um dos movimentos mais significativos de revisão da educação médica ocorreu nos anos 1990 com o projeto da Comissão Interinstitucional Nacional de Avaliação do Ensino Médico (Cinaem). Esse projeto propunha uma avaliação das escolas médicas considerando a estrutura física, o corpo docente, o projeto pedagógico e os estudantes, durante todo o processo

de formação, e não apenas no final do curso. Os resultados da Cinaem apontaram a necessidade de mudanças curriculares.<sup>(21)</sup> A Diretriz Curricular Nacional para os Cursos de Graduação em Medicina, publicada em 2014, determinou que a estrutura curricular do curso de medicina deve ser orientada por competência e compreender pelo menos 35% de estágios práticos.<sup>(22)</sup> No entanto, apesar da legislação vigente, os referenciais da formação orientada por competência ainda não estão consolidados no país.

Nos últimos anos, o Brasil vem experimentando um aumento expressivo no número de escolas médicas. No entanto, esse aumento não foi acompanhado por um crescimento proporcional da população no mesmo período. Segundo Antunes dos Santos e Nunes (2019),<sup>(23)</sup> esse crescimento rápido das faculdades, associado à inexistência de um sistema de acreditação independente e obrigatório, abre possibilidades de desigualdade na qualidade da formação médica brasileira.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Da Grécia Antiga aos dias de hoje, a educação médica passou por diversas transformações que acompanharam a evolução do pensamento científico. Na Antiguidade, o ensino médico era familiar e essencialmente prático. Na Idade Média, foram fundadas as escolas médicas nas universidades e o ensino tornou-se mais teórico e estruturado em livros e textos científicos.

Na Europa, até meados do século XIX, se observava uma nítida distinção entre os médicos acadêmicos formados nas universidades e os cirurgiões práticos formados nas guildas. Com o tempo, as guildas foram extintas e as universidades não se responsabilizaram por oferecer treinamento prático. As escolas médicas no Brasil e nos Estados Unidos, fundadas no século XIX, foram influenciadas pela racionalidade médica europeia e inicialmente também não ofereciam treinamento prático.

A precarização do treinamento prático repercutiu na formação médica, resultando em profissionais despreparados para atender às necessidades de saúde da população. Nos idos de 1950, a insatisfação com a qualidade da formação médica desencadeou um movimento de reforma curricular nos Estados Unidos e na Europa. Nos anos 1990, esse movimento culminou na transição para a formação orientada por competência. Esse novo paradigma da educação médica foi a resposta para a necessidade de qualificar a formação e oferecer maior segurança aos pacientes.

No Brasil, a formação por competência ainda está em fase de consolidação. O campo da educação médica precisa ser reconhecido e desenvolvido para apoiar esse processo. Faz-se urgente estimular o corpo docente e oferecer programas de desenvolvimento que contemplem esses novos referenciais de formação. O engajamento da comunidade acadêmica constitui a



chave para dissipar o ceticismo sobre as mudanças e para garantir que os novos paradigmas da educação médica resultem em uma nova geração de profissionais competentes.

Aprender com o passado para transformar o presente!

## REFERÊNCIAS

1. Rebollo RA. O legado hipocrático e sua fortuna no período greco-romano: de Cós a Galeno. *Sci Stud.* 2006;4(1):45-81. doi: 10.1590/S1678-31662006000100003
2. Fulton JF. History of medical education. *Br Med J.* 1953;2(4834):457-61. doi: 10.1136/bmj.2.4834.457
3. Temkin O. Medical education in the middle ages. *J Med Educ.* 1956;31(6):383-92.
4. Rezende JM. *À sombra do plátano: crônicas de história da medicina.* São Paulo: Editora Unifesp; 2009.
5. Custers EJ, Cate OT. The history of medical education in Europe and the United States, with respect to time and proficiency. *Acad Med.* 2018 Mar;93(3S Competency-Based, Time-Variable Education in the Health Professions):S49-S54. doi: 10.1097/ACM.0000000000002079
6. Amaral JL. *Duzentos anos de ensino médico no Brasil [tese].* Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2007.
7. Irby DM, Cooke M, O'Brien BC. Calls for reform of medical education by the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching: 1910 and 2010. *Acad Med.* 2010;85(2):220-7. doi: 10.1097/ACM.0b013e3181c88449
8. Dezee KJ, Artino AR, Elnicki DM, Hemmer PA, Durning SJ. Medical education in the United States of America. *Med Teach.* 2012;34(7):521-5. doi: 10.3109/0142159X.2012.668248
9. Cooke M, Irby DM, Sullivan W, Ludmerer KM. American medical education 100 years after the Flexner report. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1339-44. doi: 10.1056/NEJMra055445
10. Duffy TP. The Flexner report – 100 years later. *Yale J Biol Med.* 2011;84(3):269-76.
11. Institute of Medicine. Committee on Quality of Health Care in America. *To err is human: building a safer health system.* Washington (DC): National Academies Press; 2000.
12. Carraccio CL, Englander R. From Flexner to competencies: reflections on a decade and the journey ahead. *Acad Med.* 2013;88(8):1067-73. doi: 10.1097/ACM.0b013e318299396f
13. Powell DE, Carraccio C. Toward competency-based medical education. *N Engl J Med.* 2018;378(1):3-5. doi: 10.1056/nejmp1712900
14. Frank JR, Snell LS, Cate OT, Holmboe ES, Carraccio C, Swing SR, et al. Competency-based medical education: theory to practice. *Med Teach.* 2010;32(8):638-45. doi: 10.3109/0142159X.2010.501190
15. Carraccio C, Wolfsthal SD, Englander R, Ferentz K, Martin C. Shifting paradigms: from Flexner to competencies. *Acad Med.* 2002;77(5):361-7. doi: 10.1097/00001888-200205000-00003
16. General Medical Council. *Tomorrow's doctors: outcomes and standards for undergraduate medical education.* London: GMC; 2018.
17. Frank JR, Danoff D. The CanMEDS initiative: implementing an outcomes-based framework of physician competencies. *Med Teach.* 2007;29(7):642-7. doi: 10.1080/01421590701746983
18. Swing SR. The ACGME outcome project: retrospective and prospective. *Med Teach.* 2007;29(7):648-54. doi: 10.1080/01421590701392903
19. Swing SR. Assessing the ACGME General competencies: general considerations and assessment methods. *Acad Emerg Med.* 2002;9(11):1278-88. doi: 10.1111/j.1553-2712.2002.tb01588.x
20. Holmboe ES, Edgar L, Hamstra S. *The milestones guidebook.* Chicago: Accreditation Council for Graduate Medical Education; 2016.
21. Gonçalves MB, Benevides-Pereira AM. Considerações sobre o ensino médico no Brasil: consequências afetivo-emocionais nos estudantes. *Rev Bras Educ Méd.* 2009;33(3):482-93. doi: 10.1590/S0100-55022009000300020
22. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução nº 3, de 20 de junho de 2014. Institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 2014 Jun 23;Sec. 1:8-11.
23. Antunes dos Santos R, Nunes M. Medical education in Brazil. *Med Teach.* 2019;41(10):1106-11. doi: 10.1080/0142159X.2019.1636955





# Violência contra a mulher: como o ginecologista e obstetra pode identificar e ajudar

Maria Celeste Osório Wender<sup>1</sup>,  
Lia Cruz Vaz da Costa Damásio<sup>2</sup>

1. Diretora de Defesa e Valorização Profissional da Febrasgo.

2. Membro da Comissão Nacional de Defesa e Valorização Profissional.

O termo "violência contra a mulher" resume diversos tipos de violência que acontecem sistematicamente no Brasil e no mundo por questões de gênero, ou seja, mulheres agredidas *porque* são mulheres, e inclui desde assédio moral até homicídio.<sup>(1)</sup> É uma forma de violência de gênero, que caracteriza agressões contra mulheres, transexuais, travestis e homossexuais. Independentemente do tipo de violência cometido, os direitos humanos da mulher e sua integridade física, psicológica e moral são desrespeitados.<sup>(1)</sup> Há diversas e profundas questões de ordem cultural, social, religiosa, econômica e estrutural envolvidas, e essa violência ocorre tanto no espaço público quanto na vida privada, sendo muitas vezes o agressor alguém que a mulher conhece, em quem confia e com quem convive.

Conhecer mais profundamente os mecanismos e formas de violência contra a mulher é o primeiro e indispensável passo para uma adequada atuação do ginecologista e obstetra – o médico da mulher por excelência. Devemos agir e amparar essas mulheres na identificação dessa violência e na capacitação para as tomadas de decisões.<sup>(2)</sup> A capacitação e o conhecimento podem permitir que o médico atue com escuta adequada, acolhimento, notificação, registro, acompanhamento e encaminhamento articulado e intersetorial.<sup>(2)</sup>

Existem evidências de que as mulheres em situação de violência apresentam seu problema para um profissional de saúde 35 vezes mais do que para a Secretaria de Segurança Pública.<sup>(2)</sup> Se o médico ou outro profissional de saúde não tiver esse conhecimento e sensibilidade



de, a sua atuação pode ser fator agravante do ciclo da violência e suas ações ou omissões podem violar (ainda mais) os direitos dessas mulheres, fomentar a banalização e a ridicularização que já enfrentam dos seus sofrimentos, contribuir para a naturalização desses problemas, fomentada pela cultura e a sociedade, e incrementar a violência contra mulheres.

Nos dias atuais, frases como "em briga de marido e mulher não se mete a colher", "homem é assim mesmo", "mulher tem que ter paciência para continuar casada", "agente agora pelo bem da sua família" e outras crueldades repetidas geracionalmente são inadmissíveis em qualquer situação e, caso proferidas por um médico durante a assistência, são faltas éticas e morais graves e devem ser exemplos para a reflexão dos danos sociais, psicológicos, físicos e de exposição a riscos que podem causar. Já não é mais lugar de atuação do médico apenas a violência sexual, mas o entendimento para acolhimento adequado de todas as formas de violência contra a mulher, para uma escuta qualificada e adequada assistência pautada nos clássicos princípios bioéticos da beneficência, não maleficência, autonomia e justiça.

O Brasil ocupa entre o quarto e o quinto lugar entre os cinco países com maior número de feminicídios do mundo, o que demonstra uma histórica perpetuação de violência de gênero e de violências fatais contra as mulheres.<sup>(2)</sup> A violência contra a mulher é um tema que deve ser debatido sempre, desconstruindo os discursos que sustentam esse tipo de prática. Todos os profissionais de saúde devem entender seu papel nos casos de violência intrafamiliar e atuar no seu enfrentamento. Silenciar é ser conivente com o agressor.<sup>(2)</sup>

Em relação aos tipos de violência contra as mulheres, a Lei Maria da Penha – Lei nº 11.340 – enumera os cinco principais: física, psicológica, moral, sexual e patrimonial, no seu capítulo II, art. 7º, incisos I, II, III, IV e V.<sup>(3,4)</sup>

A **violência física** inclui qualquer conduta que ofenda a integridade ou a saúde corporal da mulher e qualquer ato que reprima a mulher utilizando a força ou a superioridade física.<sup>(2,3)</sup> São exemplos: espancar, atirar objetos, sacudir, apertar os braços, estrangular, sufocar, provocar lesões com objetos cortantes ou perfurantes, queimaduras, ferimentos com objetos ou armas, tortura, puxões de cabelo, encarceramento, entre outros. A frequência dos danos visíveis, como marcas e hematomas, pode ocasionar maior a tendência de a mulher se isolar, pela vergonha e o receio de não acreditarem na sua história. O extremo da violência física inclui o feminicídio – podendo estar envolvida a violência familiar e doméstica, o menosprezo e a discriminação à condição de mulher –, regulado pela Lei nº 13.104, que o tipifica como crime hediondo.<sup>(2,3)</sup> Entre os homicídios de mulheres no mundo, 35% são cometidos por seus parceiros, segundo a Organização Mundial da Saúde.<sup>(1)</sup>

## A violência contra a mulher é um tema que deve ser debatido sempre, desconstruindo os discursos que sustentam esse tipo de prática

A **violência psicológica** é qualquer conduta que cause dano emocional e diminuição da autoestima, prejudique e perturbe o pleno desenvolvimento, ou vise degradar ou controlar as ações, comportamentos, crenças e decisões da mulher.<sup>(4)</sup> A imposição sobre as decisões da mulher pode acontecer por meio de discursos carinhosos, mas também por meio de humilhação, isolamento, ameaças, vigilância constante, chantagens, ofensas, ou seja, atitudes que prejudicam a saúde mental da mulher.<sup>(2)</sup> Tam-

bém são exemplos de violência psicológica: constrangimento, manipulação, proibição de estudar, de viajar e de falar com amigos e parentes, perseguição contumaz, insultos, limitação do direito de ir e vir, ridicularização e tirar ou dificultar a liberdade de crença.

A **violência moral** é considerada qualquer conduta que configure calúnia, difamação ou injúria. São exemplos: acusar a mulher de traição sem motivos, emitir juízos morais sobre a sua conduta, fazer críticas mentirosas, expor a sua vida íntima, rebaixar a mulher por meio de xingamentos que afetem sua índole, desvalorizar a mulher pelo seu modo de vestir ou de agir.<sup>(3,4)</sup>

A **violência sexual** engloba qualquer conduta que constranja a mulher a presenciar, manter ou participar de ato ou relação sexual não desejada, mediante intimidação, ameaça, coação, humilhação ou uso da força. Inclui não somente o estupro e todas as suas variações (que pode ocorrer inclusive na vigência do casamento), mas também outros exemplos como abusar, assediar, obrigar a mulher a realizar práticas sexuais que causam desconforto ou repulsa a ela, impedir ou boicotar o uso de métodos contraceptivos, forçar a mulher a realizar ou a não realizar abortamento, forçar matrimônio, gravidez ou prostituição por meio de coação, chantagem, suborno ou manipulação, limitar, cercear ou anular o exercício dos direitos sexuais e reprodutivos da mulher.<sup>(4,5)</sup>

A **violência patrimonial** é entendida como qualquer conduta que configure retenção, subtração, destruição parcial ou total de seus objetos, instrumentos de trabalho, documentos pessoais, bens, valores e direitos ou recursos econômicos, incluindo os destinados a satisfazer suas necessidades.<sup>(3,4)</sup> Constituem exemplos de violência patrimonial: controlar o dinheiro, deixar de pagar pensão alimentícia ou dificultar o acesso a ela, destruir documentos pessoais, realizar furto, extorsão ou dano, realizar estelionato, privar de bens, valores ou recursos econômicos e causar danos propositais a objetos da mulher, da casa ou dos quais ela goste.<sup>(1,3)</sup>

Conhecer e entender esses exemplos qualifica a escuta e a atenção do médico. A violência nem sempre deixa marcas visíveis e explícitas no corpo, e uma consulta ginecológica pode ser a oportunidade de falar sobre esses eventos. Muito frequentemente, a queixa pode ser de sintomas variados, como ansiedade, dor crônica



sem solução, dispareunia, infecções sexualmente transmissíveis e outros sinais como problemas relacionados à saúde reprodutiva, abortos, queixas vagas e uso continuado do serviço com pouca resolução.<sup>(5)</sup> Sempre que a mulher comentar espontaneamente sobre alguma violência, ela deve ser estimulada a se manifestar e sentir segurança e respeito na escuta.<sup>(1,5)</sup> Uma vez identificada a suspeita de violência, o ginecologista, sempre respeitando o momento de segurança para a mulher, pode fazer perguntas, sem expô-la a riscos. Há situações em que se pode perguntar de maneira mais direta se há algum problema, se ela se sente insegura no seu relacionamento, se já sofreu alguma ameaça ou alguma agressão, se tem alguém da rede de familiares e amigos ciente da sua situação e se tem algum lugar seguro em caso de emergência, introduzindo os conceitos e a importância da rede de apoio.<sup>(1)</sup>

Recomenda-se compromisso das instituições de saúde com o treinamento de seus profissionais, elaboração de protocolos e informações sobre a rede intersetorial, para que seja possível identificar os casos e notificá-los, e também encaminhar as vítimas para o serviço mais adequado. Com a adequada e crescente notificação de casos de violência contra a mulher, esse assunto ganhará cada vez mais relevância e o poder público será obrigado a tomar atitudes e a criar políticas públicas destinadas a resolver esse problema.

De acordo com o Portal de Boas Práticas da Fiocruz:<sup>(2)</sup>

*"Não se pode vincular a assistência à denúncia. Cabe aos profissionais acolher a mulher e conhecer as suas redes locais de assistência para poderem orientá-la no percurso dentro dessa rede de assistência. A denúncia não é obrigatória e é preciso que os profissionais respeitem a autonomia da mulher. Para que ela faça a denúncia, ela precisa se sentir segura. Vale lembrar que os profissionais têm o dever de sigilo e confidencialidade sobre as informações e a relação com o usuário que está atendendo e acompanhando. Os profissionais devem avaliar questões como a necessidade da mulher sair da sua casa, do local onde sofre violência, e ir para uma casa abrigo, por exemplo. Além de outras medidas para dar apoio, como suporte psicológico, e quais caminhos dentro da Rede para que se consiga garantir isso. O serviço social é importantíssimo dentro das instituições para ajudar nesse percurso de assistência.*

*Caso a mulher queira fazer a denúncia, os profissionais devem orientá-la, mas, antes de tudo, deve-se respeitar sua autonomia e seu tempo. Não é fácil fazer a denúncia por uma série de questões, tanto emocionais e subjetivas quanto por questões de segurança. Muitas mulheres têm receio de fazer*

## Recomenda-se compromisso das instituições de saúde com o treinamento de seus profissionais, elaboração de protocolos e informações sobre a rede intersetorial

*a denúncia antes de se sentirem totalmente protegidas. Mais da metade das mulheres assassinadas no Brasil são assassinadas por cônjuge, ex-cônjuge, namorado ou ex-namorado. Esse medo não é irracional e deve ser visto como parte de um processo.*

*É importante lembrar que a notificação compulsória dos casos de violência não se caracteriza como uma denúncia. Ela tem um papel fundamental para a proteção, planejamento das ações das políticas e análise epidemiológica.*

*A mulher precisa de apoio, de suporte e orientação dos seus direitos. Mas ela tem autonomia. Essa é uma*

*discussão delicada e que merece toda atenção dos profissionais, até porque provavelmente essa mulher está no ciclo crônico de violência com seu parceiro. Talvez ela precise de elementos subjetivos e materiais concretos para fazer uma ruptura dessa relação. É exatamente no processo de superação dessa situação que os profissionais de saúde são convocados a atuar. Isso não é um momento único, é um processo que ali se estabelece."*

Em todo esse contexto, o médico ginecologista e obstetra é peça fundamental. Com entendimento e sensibilidade de sermos porta de entrada e oportunidade frequente de manifestação e descoberta de todos os tipos de violência contra a mulher, devemos nos unir em prol dessa causa, difundindo informações de qualidade, encorajando mulheres e meninas a não aceitarem esses comportamentos, educando nossos alunos, residentes e internos a respeito e, principalmente, acolhendo de maneira segura e responsável as nossas pacientes. A Febrasgo, via a Diretoria de Defesa, fortalecerá essa pauta, com divulgação de informações de qualidade e participação social nos eventos e normativas relacionados.

## REFERÊNCIAS

1. Violência contra a mulher: como identificar e combater [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.fundobrasil.org.br/blog/violencia-contra-a-mulher-como-identificar-e-combater/>
2. Principais questões sobre violência contra a mulher na pandemia e após [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-violencia-contra-a-mulher-na-pandemia-e-pos-pandemia/>
3. CE: Entenda o gaslighting, um dos tipos de violência psicológica contra a mulher [Internet]. 2020 [cited 2021 Abr 20]. Available from: <https://www.anadep.org.br/wtk/pagina/materia?id=42989>
4. Lei nº 11.340: tipos de violência [Internet]. 2018 [cited 2021 Abr 20]. Available from: <https://www.institutomariadapenha.org.br/lei-11340/tipos-de-violencia.html>
5. Mansueto M. Como profissionais de saúde podem identificar e ajudar mulheres vítimas de violência [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 12]. Available from: <https://www.saopaulo.sp.leg.br/mulheres/como-profissionais-de-saude-podem-identificar-e-ajudar-mulheres-vitimas-de-violencia/>

# Preservação da **fertilidade** em pacientes com câncer de mama

Daniel Suslik Zylbersztejn<sup>1</sup>, Ana Carolina Silva Chuery<sup>2</sup>

1. Assessor médico do Laboratório de Análise Seminal do Grupo Fleury; coordenador médico do Fleury Fertilidade – Centro de Medicina Reprodutiva do Grupo Fleury. 2. Médica assistente da Colposcopia do Grupo Fleury; consultora médica do Núcleo Médico de Marketing e Comunicação do Grupo Fleury.



O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência nas mulheres, bem como a malignidade mais comumente diagnosticada em pacientes em idade reprodutiva (15 a 44 anos).<sup>(1)</sup> No momento do diagnóstico do câncer de mama, de 15% a 25% das mulheres encontram-se na pré-menopausa e de 7% a 10% têm menos de 40 anos.<sup>(1,2)</sup> Devido ao diagnóstico cada vez mais precoce do câncer de mama e também aos avanços no tratamento de neoplasias em geral, a melhoria na expectativa de vida e nos índices de sobrevivência em cinco anos resultou em crescimento da população de sobreviventes em todas as idades. Além disso, cerca de 40% a 50% dessas mulheres ainda mantêm o desejo de engravidar após o tratamento do câncer de mama, visto que as mudanças socioculturais advindas do estilo de

vida moderno impactam diretamente no planejamento familiar com a postergação da primeira gravidez.<sup>(1)</sup>

## Efeitos do tratamento oncológico sobre a fertilidade

Tratamentos oncológicos, como a quimioterapia, particularmente com agentes alquilantes citotóxicos, induzem a insuficiência ovariana prematura, pois os folículos ovarianos são muito sensíveis às drogas citotóxicas. A toxicidade ovariana pela quimioterapia ocorre principalmente por dano aos oócitos primordiais, células da granulosa e estroma ovariano.<sup>(2,3)</sup>

A amenorreia induzida pela quimioterapia devido à insuficiência ovariana aguda é evento comum, mas a recuperação posterior da função ovariana é observada em

15% a 50% das mulheres abaixo de 40 anos. No entanto, mesmo as mulheres que recuperam a menstruação após a quimioterapia citotóxica associada ou não ao tratamento anti-hormonal têm maior suscetibilidade de depleção folicular e envelhecimento reprodutivo de 10 anos ou mais.<sup>(3)</sup>

Por isso, a preservação da fertilidade deve sempre ser considerada previamente ao início de qualquer terapia oncológica que possa afetar a gametogênese. É importante que esse assunto seja discutido com todas as pacientes no momento do diagnóstico e antes de começar o tratamento. A avaliação do risco de infertilidade e a escolha do método para preservar a fertilidade requerem a participação de uma equipe multidisciplinar, composta por oncologistas, ginecologistas, urologistas e endocrinologistas reprodutivos,

além de cirurgias reprodutivas com treinamento nessas técnicas.<sup>(4)</sup>

Amenorreia e/ou perda da fertilidade induzida pela quimioterapia são influenciadas por diferentes fatores, como a idade da mulher no momento da quimioterapia, a dose e o tipo de quimioterápico, o número de ciclos do agente alquilante recebido e, em menor extensão, a exposição a antraciclinas, taxanos e análogos da platina. A ciclofosfamida é um agente alquilante e um dos fármacos que mais reduzem a reserva folicular ovariana, com diminuição maior que 90% na densidade de folículos após 48 horas da administração. Isso se traduz em aceleração da idade reprodutiva, por exemplo, por cada ciclo recebido de ciclofosfamida em dose de 2,4 a 3 g/m<sup>2</sup>, adiciona-se de 1,5 a 3 anos na idade reprodutiva. Um regime com ciclofosfamida administrado por 12 a 16 semanas pode diminuir o potencial reprodutivo em até 10 anos. Assim, uma mulher que inicia a quimioterapia aos 30 anos terá o equivalente a uma idade ovariana de 40 anos ao término do tratamento.<sup>(2,3)</sup>

Os índices de amenorreia induzida pela quimioterapia com protocolos com antraciclina são relatados de 29% a 93% e para os regimes com taxano mais antraciclina, de 17% a 93%.<sup>(2)</sup>

## Opções para preservação da fertilidade

Em mulheres com câncer de mama, há diferentes opções para a preservação da fertilidade:<sup>(3,5-7)</sup>

- Estímulo ovariano controlado com criopreservação de embriões ou oócitos maduros;
- Criopreservação de oócitos imaturos ou maturação *in vitro* seguida de criopreservação de oócitos maduros;
- Congelamento de tecido ovariano;
- Uso de análogos do GnRH.

O aconselhamento sobre a preservação da fertilidade deve incluir uma discussão sobre todos os métodos disponíveis, bem como opções alternativas, como utilização de gametas e embriões doados, adoção e até mesmo a possibilidade de útero de substituição.<sup>(4)</sup>

Os procedimentos de preservação da fertilidade são realizados no intervalo de duas a quatro semanas entre a remoção cirúrgica do tumor e o início da quimioterapia adjuvante. No caso de quimioterapia neoadjuvante, a preservação da fertilidade pode ser comprometida, já que o intervalo entre o diagnóstico e o tratamento é reduzido, além da preocupação adicional com tumores receptores de estrogênio positivos.<sup>(3,5-7)</sup> É importante ressaltar que, mesmo em casos de necessidade de tratamento neoadjuvante, a preservação pode ser realizada, sendo o método preferencial a criopreservação de tecido ovariano, embora em alguns casos específicos e avaliados em conjunto com o mastologista ou oncologista, a estimulação ovariana possa acontecer com o uso concomitante dos medicamentos inibidores de aromatase.

A criopreservação de embriões é considerada o método de escolha para mulheres com parceiro definido ou que desejam usar banco de sêmen. Essa modalidade envolve estímulo ovariano por cerca de dez dias, captação

de óvulos e cultivo embrionário por até sete dias. Não é considerada a mais adequada para as pacientes que necessitam de tratamento imediato do câncer.<sup>(3)</sup>

Já a criopreservação de óvulos é uma técnica considerada ideal para mulheres ainda sem parceiros. Da mesma forma, a paciente é submetida ao estímulo ovariano, seguido da captação de óvulos e do congelamento deles.<sup>(3)</sup>

A forma de estímulo ovariano, seja para formação de embriões, seja para crio de óvulos, pode ser modificada de acordo com o tipo de tumor e o quanto ele é dependente ou não do estrogênio. Se não for possível aguardar mais do que duas semanas para o início do tratamento, inicia-se a estimulação em qualquer dia do ciclo menstrual (*random start*). Caso contrário, pode-se aguardar o início da menstruação para a realização do protocolo convencional, no início da fase folicular. De forma mais atual, vem se utilizando o *random start* para dinamizar o tratamento e evitar a postergação da quimioterapia. Os objetivos do estímulo ovariano controlado nas pacientes com câncer de mama são de minimizar a elevação dos níveis de estradiol durante o estímulo, encurtar a duração do ciclo estimulado e maximizar o número de oócitos.<sup>(3,5-7)</sup>

Os protocolos convencionais de estímulo ovariano para fertilização *in vitro* podem ser problemáticos para as pacientes com câncer de mama, visto que induzem aumento significativo dos níveis de estradiol, o que pode afetar o crescimento tumoral. Nessas pacientes, para manter níveis de estradiol baixos durante o estímulo ovariano controlado, os inibidores da aromatase, mais notadamente o letrozol, vêm sendo utilizados de forma concomitante com as gonadotrofinas.<sup>(2,3)</sup> O uso isolado dos inibidores de aromatase para estimulação ovariana tem sua indicação nas pacientes que irão realizar a quimioterapia neoadjuvante e não podem receber gonadotrofinas, porém o número de óvulos recrutados costuma ser pequeno nesses casos e a efetividade da preservação da fertilidade é bastante reduzida.

A criopreservação de oócitos imaturos ou a maturação *in vitro* seguida de criopreservação de oócitos maduros são técnicas que podem ser usadas em ovários não estimulados, minimamente estimulados ou, ainda, em adição ao estímulo ovariano controlado. Apresenta a vantagem de ser um tratamento mais rápido, menos dispendioso financeiramente, pois não envolve custos altos de medicamentos, e praticamente elimina o risco da síndrome de hiperestímulo ovariano (SHO), que, além de trazer riscos inerentes à saúde da paciente, pode retardar o início do tratamento oncológico. A técnica de maturação *in vitro* não é considerada mais experimental pela Associação Americana de Medicina Reprodutiva, porém os resultados advindos do congelamento e aquecimento dos óvulos maturados *in vitro* no que se refere a taxa de sobrevivência, fertilização e taxa de clivagem são muito inferiores às taxas de óvulos maturados e usados a fresco.<sup>(8)</sup> É importante lembrar que essa técnica de criopreservação de óvulos imaturos com maturação posterior ou maturados *in vitro* com posterior congelamento é um desafio para a maioria dos centros de medicina reprodutiva, pois ainda é pouco utilizada na prática laboratorial diária,



e a eficácia para pacientes oncológicos precisa ser mais bem definida.<sup>(9)</sup>

O congelamento de tecido ovariano entra como opção para as mulheres que não podem ser submetidas ao estímulo ovariano ou que não podem esperar para o início do tratamento, como nos casos de tumor de crescimento rápido. A idade da paciente é um fator importante para estimar a chance de restabelecimento da função ovariana, e a fertilidade está intimamente correlacionada com o número de folículos no enxerto do ovário.<sup>(3)</sup>

A criopreservação de embriões e oócitos são consideradas as estratégias padronizadas para a preservação da fertilidade em mulheres jovens com câncer de mama, porém elas não previnem o risco de desenvolver insuficiência ovariana prematura induzida pela quimioterapia. Por esse motivo, alguns autores sugerem o uso dos análogos do GnRH durante a quimioterapia, intervenção médica com potencial de preservar a função ovariana em pacientes pré-menopausadas.<sup>(10)</sup>

Em metanálise envolvendo 873 pacientes de cinco estudos clínicos, o uso de análogos de GnRH reduziu a chance de insuficiência ovariana prematura em comparação ao grupo controle (14% vs. 30,9%, *odds ratio* ajustado: 0,38;  $p < 0,001$ ). Dez por cento das pacientes tiveram pelo menos uma gravidez após o tratamento no grupo de GnRH, em comparação a 5% no grupo controle. Destaca-se, contudo, que essa técnica ainda é considerada experimental pela maioria das diretrizes internacionais e, portanto, nunca deve ser considerada como terapia isolada para a prevenção da fertilidade futura nas mulheres com neoplasia maligna em idade reprodutiva.<sup>(10)</sup>

## Taxas de sucesso

As pacientes com neoplasia de mama têm a menor taxa de gravidez entre as sobreviventes da doença, com redução de cerca de 40% a 67% na chance de ter filhos após o tratamento, em comparação à população geral.<sup>(1,4)</sup> Os estudos que avaliaram os índices de gestação após terapias anticâncer são limitados, em geral representando séries pequenas de casos.

As taxas de nascidos vivos por transferência de embrião em mulheres com até 35 anos chegam a quase 50%, decaindo de acordo com o avanço da idade da mulher, devido à qualidade oocitária. Para a criopreservação de óvulos, o refinamento da técnica de vitrificação de óvulos permitiu, nos últimos anos, uma melhora tanto nas taxas de sobrevivência após o aquecimento quanto nas taxas de gravidez, em especial em mulheres abaixo dos 35 anos (acima dos 35% de nascidos vivos). Experiências preliminares com os protocolos *random start* mostraram resultados promissores em termos de recuperação e maturação de oócitos, com índices de maturação variando de 48% a 80% e taxas de fertilização de 63% a 93%.<sup>(4)</sup>

**Nos dias de hoje, ao se deparar com uma mulher com diagnóstico de câncer de mama em idade reprodutiva, com ou sem desejo de prole no momento, deve-se sempre abordar o tema da preservação da fertilidade futura e todos os caminhos existentes**

Em uma coorte de 131 pacientes com câncer de mama que realizaram congelamento de embriões, após estímulo ovariano controlado com letrozol, 33 mulheres foram submetidas a 40 tentativas de transferência de embriões, com obtenção de 18 gestações e 25 nascidos vivos. A taxa de gravidez foi comparável à esperada na população não oncológica submetida à fertilização *in vitro*.<sup>(11)</sup>

## Conclusão

Nos dias de hoje, ao se deparar com uma mulher com diagnóstico de câncer de mama em idade reprodutiva, com ou sem desejo de prole no mo-

mento, deve-se sempre abordar o tema da preservação da fertilidade futura e todos os caminhos existentes. Foi-se o tempo em que o tratamento oncológico com sucesso era apenas a cura definitiva do tumor. Hoje o conceito amplo de cura engloba também uma boa qualidade de vida posterior ao tratamento realizado e, sem dúvida alguma, a capacidade de a mulher conquistar uma gravidez e formar uma família remete diretamente a esse conceito.

## Referências

- Gerstl B, Sullivan E, Ives A, Saunders C, Wand H, Anazodo A. Pregnancy outcomes after a breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):e79-e88. doi: 10.1016/j.clbc.2017.06.016
- Pedro M, Otero B, Martín B. Fertility preservation and breast cancer: a review. *Eccancermedicallscience*. 2015;9:503. doi: 10.3332/ecancer.2015.503
- Kim SS, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1535-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.003
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016;14:1. doi: 10.1186/s12916-015-0545-7
- Dittrich R, Kliesch S, Schüring A, Balcerk M, Baston-Büst DM, Beck R, et al. Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082, November 2017) – Recommendations and statements for girls and women. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(6):567-84. doi: 10.1055/a-0611-5549
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1022-33. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013
- Lamar CA, DeCherney AH. Fertility preservation: state of the science and future research directions. *Fertil Steril*. 2009;91(2):316-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.133
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;115(2):298-304. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.018
- Son WY, Henderson S, Cohen Y, Dahan M, Buckett W. Immature oocyte for fertility preservation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:464. doi: 10.3389/fendo.2019.00464
- Lambertini M, Moore HC, Leonard RC, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1981-90. doi: 10.1200/JCO.2018.78.0858
- Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2424-9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.3723

# CADERNO CIENTÍFICO

# Femina®

## CORPO EDITORIAL

**EDITORES:** Marcos Felipe Silva de Sá e Sebastião Freitas de Medeiros

**COEDITOR:** Gerson Pereira Lopes

**EDITOR CIENTÍFICO DE HONRA:** Jean Claude Nahoum

**CONSELHO EDITORIAL:** Agnaldo Lopes da Silva Filho, Alberto Carlos Moreno Zaconeta, Alex Sandro Rolland de Souza, Almir Antonio Urbanetz, Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva, Antonio Rodrigues Braga Neto, Belmiro Gonçalves Pereira, Bruno Ramalho de Carvalho, Camil Castelo Branco, Carlos Augusto Faria, César Eduardo Fernandes, Claudia Navarro Carvalho Duarte Lemos, Cristiane Alves de Oliveira, Cristina Laguna Benetti Pinto, Corintio Mariani Neto, David Barreira Gomes Sobrinho, Denise Leite Maia Monteiro, Edmund Chada Baracat, Eduardo Cordioli, Eduardo de Souza, Fernanda Campos da Silva, Fernando Maia Peixoto Filho, Gabriel Ozanan, Garibalde Mortoza Junior, Geraldo Duarte, Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa, Hélio Sebastião Amâncio de Camargo Júnior, Jesus Paula Carvalho, Jorge Fonte de Rezende Filho, José Eleutério Junior, José Geraldo Lopes Ramos, José Mauro Madi, Jose Mendes Aldrighi, Julio Cesar Rosa e Silva, Julio Cesar Teixeira, Lucia Alves da Silva Lara, Luciano Marcondes Machado Nardoza, Luiz Gustavo Oliveira Brito, Luiz Henrique Gebrim, Marcelo Zugaib, Marco Aurélio Albernaz, Marco Aurelio Pinho de Oliveira, Marcos Felipe Silva de Sá, Maria Celeste Osório Wender, Marilza Vieira Cunha Rudge, Mário Dias Corrêa Júnior, Mario Vicente Giordano, Marta Francis Benevides Rehme, Mauri José Piazza, Newton Eduardo Busso, Olímpio Barbosa de Moraes Filho, Paulo Roberto Dutra Leão, Paulo Roberto Nassar de Carvalho, Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, Renato de Souza Bravo, Renato Zocchio Torresan, Ricardo de Carvalho Cavalli, Rodolfo de Carvalho Pacagnella, Rodrigo de Aquino Castro, Rogério Bonassi Machado, Rosa Maria Neme, Roseli Mieko Yamamoto Nomura, Rosires Pereira de Andrade, Sabas Carlos Vieira, Samira El Maerrawi Tebecherane Haddad, Sergio Podgaec, Silvana Maria Quintana, Soubhi Kahhale, Vera Lúcia Mota da Fonseca, Walquíria Quida Salles Pereira Primo, Zuleide Aparecida Felix Cabral

## SUMÁRIO

### FEBRASGO POSITION STATEMENT

#### 615 Preservação de fertilidade em mulheres com endometriose

Márcia Mendonça Carneiro, João Sabino Lahorgue da Cunha Filho, Carlos Alberto Petta, Carlos Augusto Pires Costa Lino, Corival Lisboa Alves de Castro, Eduardo Schor, João Nogueira Neto, Marco Aurélio Pinho de Oliveira, Marcos Tcherniakovsky, Maurício Simões Abrão, Omero Benedicto Poli Neto, Ricardo de Almeida Quinteiros, Sidney Pearce, Helizabet Salomão Abdalla, Julio Cesar Rosa e Silva

### ARTIGO ORIGINAL

#### 622 Legalidade e ética entre obstetras do serviço de aborto legal em Alagoas no atendimento às vítimas de estupro

Robério Garbini, Lavici dos Anjos de Melo Costa Garbini, Mara Cristina Ribeiro, Sonia Maria Soares Ferreira, Diego Figueiredo Nóbrega, Kevan Guilherme Nóbrega Barbosa

### ARTIGOS DE REVISÃO

#### 631 Síndrome dos ovários policísticos e sua relação com a microbiota intestinal

Giovanna Mayumi Righi, Thais Ferreira de Oliveira, Maria Cândida Pinheiro Baracat

#### 636 Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura

Luiza Cáceres Salles, Maria Luisa Mendes Matarazzo Ribeiro, Laudislina Colodetti

# Preservação de fertilidade em mulheres com endometriose

*Número 10 – Outubro 2021*

A Comissão Nacional Especializada em Endometriose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

## **PONTOS-CHAVE:**

- A endometriose é uma doença benigna comum que pode comprometer a fertilidade feminina.
- A preservação da fertilidade é um ponto-chave a ser considerado no cuidado de meninas e mulheres com endometriose, principalmente aquelas com endometriomas ovarianos.
- Embora ainda não exista nenhum estudo definitivo sobre o assunto, informações adequadas sobre a progressão da doença, as opções de tratamento e os riscos envolvidos devem estar disponíveis para essas mulheres.
- Ainda é cedo para definir a preservação da fertilidade como padrão de tratamento para todas as mulheres com endometriose.
- A preservação da fertilidade, no entanto, deve ser levada em consideração para aquelas com endometriomas bilaterais não operados e para aquelas que removeram endometriomas unilaterais anteriormente e precisam de cirurgia para uma recorrência contralateral.
- A idade é o fator prognóstico mais importante, portanto todas as pacientes devem estar cientes do efeito adverso da idade sobre a fertilidade e a gravidez.
- As estratégias disponíveis incluem criopreservação de embriões e oócitos.
- As mulheres devem ser aconselhadas individualmente sobre os riscos, benefícios e custos envolvidos. Nesse cenário, a abordagem por uma equipe multidisciplinar de endometriose é fundamental para a obtenção de bons resultados.

## **RECOMENDAÇÕES:**

- A endometriose é uma doença benigna que afeta mulheres durante a menacme e pode afetar adversamente sua fertilidade. A relação entre endometriose e infertilidade é bastante complexa e permanece indefinida, portanto informações adequadas sobre a progressão da doença, as opções de tratamento e os riscos envolvidos devem estar disponíveis para essas mulheres.
- São vários os mecanismos responsáveis pela infertilidade em mulheres com endometriose, incluindo o aumento da produção de citocinas e quimiocinas, um ambiente hormonal alterado, aumento do estresse oxidativo e comprometimento da função tubária e espermática. Além disso, os endometriomas podem interferir na foliculogênese.
- Ainda é cedo para definir a preservação da fertilidade como padrão de tratamento para todas as mulheres com endometriose. A preservação da fertilidade, no entanto, deve ser um ponto importante a ser considerado no cuidado de meninas e mulheres com endometriose, principalmente aquelas com endometriomas ovarianos.
- As mulheres com endometriomas bilaterais não operados e aquelas que anteriormente tiveram endometriomas unilaterais removidos e precisam de cirurgia para uma recorrência contralateral devem ser aconselhadas sobre preservação da fertilidade e sobre as estratégias disponíveis, que incluem criopreservação de embriões e oócitos.
- Como a idade é o fator de prognóstico mais importante, todas as pacientes devem estar cientes do efeito da idade em seus planos de fertilidade.



- As mulheres devem ser aconselhadas individualmente sobre os riscos, benefícios e custos envolvidos. Nesse cenário, a abordagem por uma equipe multidisciplinar de endometriose é uma etapa fundamental para o sucesso dos resultados.

## CONTEXTO CLÍNICO

A preservação da fertilidade é um tema que tem atraído cada vez mais a atenção de médicos e pacientes nos últimos anos.<sup>(1)</sup> Os avanços nos tratamentos oncológicos em todo o mundo tornaram o cuidado reprodutivo e a maternidade uma questão importante para as mulheres jovens em tratamento contra o câncer, à medida que a expectativa de vida e a possibilidade de cura aumentam. Da mesma forma, mulheres com outras condições médicas benignas, ou por razões sociais (adiamento da maternidade), agora voltaram sua atenção para a fertilidade.<sup>(2-4)</sup> O desenvolvimento de técnicas que permitem a criopreservação de oócitos abriu novas perspectivas para a manutenção do potencial reprodutivo dessas mulheres.<sup>(1)</sup>

O tema é relevante para mulheres com endometriose, uma condição que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva e até 50% das mulheres com dor pélvica crônica e infertilidade e que podem ter sua reserva ovariana e a fertilidade futura comprometidas pela doença.<sup>(3,4)</sup> Há vários mecanismos fisiopatológicos descritos para explicar a ocorrência de infertilidade em mulheres com endometriose, tais como: aderências anexiais, obstrução tubária, desequilíbrios hormonais, disfunção oocitária, alterações endometriais, inflamação que interfere na interação espermatozoide-oócito, pior qualidade embrionária, menor taxa de implantação e diminuição da reserva ovariana.<sup>(3)</sup> Estudos mostraram que a endometriose pode estar associada à diminuição da reserva ovariana e a um número menor de oócitos em tratamentos de técnicas de reprodução assistida (TRAs).<sup>(5)</sup> Aparentemente, em alguns casos, uma interação entre as inúmeras alterações fisiopatológicas pode atuar por meio de mecanismos até agora não totalmente elucidados.<sup>(3)</sup>

O efeito exato da endometriose na reserva ovariana ainda precisa ser estabelecido. A presença de endometriomas ovarianos parece afetar adversamente os marcadores de reserva ovariana, como o hormônio antimulleriano (AMH), afetando sua produção ou produzindo um efeito direto ainda não conhecido.<sup>(6)</sup> Além disso, grandes endometriomas podem interferir na vascularização ovariana. Ademais, o tratamento da endometriose frequentemente requer cirurgia, principalmente em pacientes que apresentam cistos ovarianos e endometriose profunda (EP). As cirurgias ovarianas repetidas podem levar à redução da reserva ovariana e até à falência ovariana prematura, pois o tecido ovariano saudável, em parte, acaba sendo excisado junto com a cápsula da doença.<sup>(7)</sup>

A preservação da fertilidade tornou-se, portanto, uma questão relevante para as mulheres com endo-

metriose, especialmente aquelas submetidas a cirurgia para cistos ovarianos. Nesse cenário, essas mulheres devem ser adequadamente aconselhadas sobre questões de fertilidade antes do procedimento e receber informações baseadas em evidências sobre progressão da doença, reserva ovariana, assim como sobre as opções terapêuticas disponíveis e os riscos envolvidos.<sup>(7,8)</sup>

A criopreservação de oócitos e embriões é uma técnica estabelecida de preservação da fertilidade que requer hiperestimulação ovariana controlada (COH) e punção folicular para a obtenção de oócitos. Outras técnicas como coleta de oócitos imaturos seguida de maturação *in vitro* para criopreservação e criopreservação de tecido ovariano também foram estudadas.<sup>(2,8)</sup>

A criopreservação de tecido ovariano durante a cirurgia para endometriose, antes considerada prática experimental, já vem sendo utilizada rotineiramente em diversos países, deixando, portanto, de ser experimental, tornando-se uma opção interessante para as pacientes com endometriose com indicação cirúrgica.<sup>(1)</sup>

## DISCUSSÃO DO TEMA

A preservação da fertilidade é uma questão relevante para as mulheres com endometriose, e os ginecologistas devem considerar o tópico sempre que avaliarem essas mulheres. Os principais pontos a serem levados em consideração incluem a avaliação da reserva ovariana, os possíveis efeitos da cirurgia sobre a fertilidade e as opções para a preservação da fertilidade disponíveis.<sup>(4,8)</sup> A criopreservação de ovócitos deve ser rotineiramente oferecida a mulheres com endometriose e infertilidade, que têm maior risco de necessitar de fertilização *in vitro* (FIV) no futuro. Nesse contexto, questões importantes que devem ser discutidas incluem como deve ser a abordagem de mulheres jovens com endometriose, quais são os possíveis efeitos da cirurgia sobre a fertilidade e quais são as opções de preservação da fertilidade disponíveis.<sup>(9)</sup>

## COMO AVALIAR A RESERVA OVARIANA?

A perda progressiva de folículos ovarianos é frequentemente responsável pela subfertilidade e também pode ter impacto negativo nos resultados obtidos com o uso de TRAs. Tal perda é importante para as mulheres que atualmente não estão tentando engravidar, mas estão interessadas em preservar as chances de gravidez futura.<sup>(7)</sup> A avaliação da reserva ovariana é um passo de primordial importância no tratamento de mulheres com endometriose, especialmente aquelas que serão submetidas a tratamento de infertilidade, portanto deve

embasar e orientar os médicos no que diz respeito à preservação da fertilidade. A presença de lesões e cistos endometrióticos, assim como os procedimentos cirúrgicos realizados para o tratamento dessas mulheres, pode colocar em risco a reserva ovariana e reduzir o número de oócitos disponíveis para a realização de TRAs.<sup>(3,5,6)</sup>

A idade da mulher é o fator preditor mais importante para o sucesso com as TRAs, pois se observa redução das taxas de gravidez com o avanço da idade.<sup>(9,10)</sup> Portanto, os marcadores de reserva ovariana devem ser avaliados para melhor informar as pacientes sobre as taxas de sucesso esperadas antes de se iniciar qualquer procedimento de preservação da fertilidade ou cirurgia para o tratamento da endometriose. Os testes disponíveis incluem a dosagens hormonais de hormônio folículo-estimulante (FSH) na fase folicular e do AMH, além da contagem de folículos antrais (CFA) e do volume ovariano estimado pela ultrassonografia transvaginal. Tais testes conseguem prever o número de oócitos obtidos após a COH e tem relação com as taxas de gravidez.<sup>(9,10)</sup>

O marcador ideal seria capaz de refletir uma mudança significativa ao longo da vida reprodutiva da mulher, com mudança significativa dos níveis da adolescência para o período reprodutivo tardio, e deveria permitir uma previsão independentemente da idade do tempo de vida reprodutiva de uma mulher, além de gravidez espontânea na população em geral.<sup>(9,10)</sup>

A CFA e o AMH são os marcadores de reserva ovariana mais confiáveis e mais usados. A CFA consiste em contar o número de folículos com diâmetro variando de 2 a 10 mm e é amplamente utilizada nas clínicas de TRA, por sua pronta disponibilidade e facilidade de avaliação. A CFA correlaciona-se bem com a resposta à hiperestimulação ovariana com gonadotrofinas.<sup>(9,10)</sup>

A presença de endometriose ovariana está associada a diminuição do AMH sérico, menor CFA, menor resposta à COH e doses mais altas de gonadotrofinas usadas nos ciclos de TRA. A reserva ovariana reduzida foi relatada não apenas em mulheres com endometriomas ovarianos, mas também naquelas com doença mínima a leve.<sup>(9)</sup>

Os endometriomas excisados apresentam oócitos firmemente presos à parede do cisto, o que torna o dano à reserva ovariana uma preocupação importante na cirurgia do cisto endometriótico. Há um risco de 2,4% de falência ovariana após a excisão bilateral do endometrioma ovariano. A cistectomia também pode ter efeitos negativos no suprimento sanguíneo ovariano e nas taxas de ovulação espontânea. O impacto da cistectomia na reserva ovariana pode ser avaliado de forma confiável por dosagens séricas de AMH.<sup>(11)</sup>

Embora se possa supor que a drenagem do cisto e a ablação da parede possam ser menos prejudiciais à reserva ovariana, elas estão associadas a menor chance de diminuição de sintomas, menores taxas

de gravidez e maiores taxas de recorrência do endometrioma, portanto não são recomendadas como procedimento de primeira escolha.<sup>(11,12)</sup>

Assim, as pacientes que consideram a gravidez não devem ser submetidas a cirurgias repetitivas, para preservar os ovários e minimizar os danos à reserva folicular.<sup>(12)</sup> E para aqueles que não planejam engravidar imediatamente, uma abordagem de preservação da fertilidade deve ser considerada antes da cirurgia do endometrioma, ou até mesmo durante cirurgias de endometriose avançada. Martyn *et al.*<sup>(9)</sup> acreditam que a dosagem do AMH deve ser oferecida a todas as mulheres na faixa dos 30 anos que não estão pensando em engravidar, pois a avaliação clínica identificará apenas cerca de 50% das mulheres em risco de redução da reserva ovariana.<sup>(2,13)</sup>

### COMO DEVE SER O ACONSELHAMENTO SOBRE OS EFEITOS DA CIRURGIA NA FERTILIDADE FUTURA?

O alívio da dor e a melhoria da fertilidade são os principais objetivos do tratamento cirúrgico em mulheres com endometriose. A remoção da doença, mantendo o potencial reprodutivo com danos mínimos aos órgãos reprodutivos, continua sendo um desafio na endometriose superficial ou ovariana ou profunda.<sup>(12)</sup>

### QUAL O PAPEL DA CIRURGIA DO ENDOMETRIOMA OVARIANO?

No planejamento terapêutico de mulheres que desejam manter seu potencial reprodutivo, é de extrema importância levar em consideração que a presença de endometriose em qualquer uma de suas formas – superficial, ovariana ou profunda – é capaz de interferir na função ovariana e que a cirurgia do endometrioma pode agravar essa situação.<sup>(3,5,7)</sup>

A endometriose superficial está associada a menores taxas de fecundidade e redução da reserva ovariana com baixos níveis de AMH.<sup>(5)</sup> A presença de endometrioma também afeta a função ovariana, embora a relação entre endometriomas e danos à reserva ovariana permaneça controversa. A taxa de ovulação espontânea é mais baixa no ovário com endometrioma. A densidade folicular é menor e a fibrose é mais frequente no córtex ovariano contendo endometriomas.<sup>(14)</sup> Além disso, a presença de EP pode estar associada à reserva ovariana reduzida e ao menor número de oócitos recuperados nos ciclos de FIV, provavelmente devido ao processo inflamatório pélvico encontrado na EP.<sup>(14)</sup>

A cirurgia do endometrioma reduz a reserva folicular com comprometimento da função ovariana. Isso foi demonstrado pela diminuição significativa dos níveis séricos de AMH após a cistectomia e pela diminuição das taxas de ovulação após a cistectomia

laparoscópica em comparação com os índices antes da cirurgia.<sup>(13)</sup> A diminuição do AMH é maior quando a cistectomia é bilateral em comparação à unilateral. Nos ciclos de FIV, um número menor de ovócitos foi obtido com a diminuição das taxas de gestações e nascidos vivos após cistectomia bilateral, em comparação aos ciclos sem endometriomas.<sup>(11,12)</sup> Muzii *et al.*<sup>(6)</sup> publicaram uma metanálise na qual a CFA foi usada para avaliar o efeito da cirurgia de endometrioma sobre a reserva ovariana e relatam que a reserva ovariana não diminuiu após remoção do endometrioma. Cirurgias repetidas para a remoção de endometriomas, no entanto, parecem ser mais prejudiciais para a reserva ovariana. Assim, as indicações para tratamento cirúrgico da recorrência de endometriomas devem ser cautelosamente avaliadas.<sup>(11)</sup>

Obviamente, quanto maiores os endometriomas ovarianos e mais extensas e complexas as aderências pélvicas, pior será o prognóstico reprodutivo, e é responsabilidade do cirurgião não agravar tal situação. Os princípios que regem esses objetivos são, fundamentalmente, a preservação da reserva folicular ovariana e a prevenção de aderências pélvicas no pós-operatório com mínima possibilidade de doença residual.<sup>(11,12)</sup>

## QUAL O PAPEL DA CIRURGIA PARA EP NA INFERTILIDADE?

A EP é considerada uma entidade específica que foi arbitrariamente definida em termos histológicos como lesões endometrióticas que se estendem mais de 5 mm abaixo do peritônio e geralmente são responsáveis por sintomas dolorosos. Embora a EP esteja frequentemente associada à infertilidade, a evidência de uma conexão clara entre a doença e a infertilidade é fraca. Estudos sugerem que a infertilidade nessas mulheres provavelmente se deve ao forte vínculo entre EP e aderências, implantes endometrióticos superficiais, endometriomas ovarianos e adenomiose.<sup>(15)</sup>

Embora exista evidência de que a EP esteja associada à infertilidade, ainda não está claro se a cirurgia para tratar essa forma da doença é capaz de atuar sobre a fertilidade, uma vez que a principal indicação dessa abordagem operatória foi no tratamento da dor pélvica.<sup>(12,15)</sup>

Enquanto alguns defendem a remoção cirúrgica completa das lesões endometrióticas para melhorar a fertilidade, outros dizem que a cirurgia extensiva para EP e intraperitoneal em mulheres inférteis não melhora o prognóstico global da fertilidade e pode estar associada com uma maior taxa de complicações.<sup>(15,16)</sup>

Em resumo, o efeito da cirurgia na fertilidade das mulheres com EP permanece sem resposta em razão da natureza heterogênea da doença, bem como da falta de ensaios adequados com potência e acompanhamento suficientes para estudar o assunto.<sup>(16)</sup>

## QUAIS SÃO AS OPÇÕES DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DISPONÍVEIS?

A criopreservação de embriões e a de ovócitos maduros são técnicas estabelecidas para preservar a fertilidade em mulheres durante o período reprodutivo.<sup>(17)</sup> Em ambos os casos, é necessária uma hiperestimulação controlada dos ovários, seguida pela recuperação dos ovócitos com ultrassonografia transvaginal. Os ovócitos maduros obtidos podem ser criopreservados ou fertilizados, e os embriões resultantes, criopreservados. A criopreservação de embriões é uma opção eficaz, desde que haja tempo para realizar a estimulação ovariana e um parceiro disponível. A criopreservação de ovócitos é a melhor opção para a preservação da fertilidade em mulheres com endometriose que desejam adiar a gravidez ou que serão submetidas a tratamento cirúrgico da endometriose e que ainda não têm parceiro.<sup>(17)</sup> A vitrificação parece ser um método eficiente para a criopreservação de ovócitos, mantendo taxas de fertilização e gravidez semelhantes às das técnicas de FIV com ovócitos frescos.<sup>(18)</sup>

Há uma preocupação com a qualidade da resposta nos casos de endometriose, pois alguns estudos sugerem que mulheres com endometriose que realizam ciclos de FIV apresentam menores taxas de gravidez e implantação, quando comparadas àquelas com infertilidade tubária.<sup>(3)</sup> Isso ocorreria como resultado da redução da qualidade dos ovócitos e do desenvolvimento embrionário, bem como da receptividade endometrial. Harb *et al.*<sup>(19)</sup> publicaram uma metanálise mostrando taxas reduzidas de fertilização em mulheres com endometriose grau I/II, bem como gravidez e implantação em mulheres com endometriose grau III/IV. Portanto, mais ciclos de COH e FIV podem ser necessários para obter ovócitos de boa qualidade suficientes para gerar embriões com desenvolvimento e qualidade adequados para o congelamento. A hiperestimulação ovariana parece não aumentar o risco de progressão da endometriose ou recorrência de lesões em pacientes já tratados.<sup>(20)</sup> Além disso, a presença de endometrioma no momento da coleta ovular pode aumentar o risco de infecção pélvica e formação de abscesso.<sup>(11,12,21)</sup>

Em pacientes inférteis com endometrioma ovariano, a abordagem cirúrgica deve ser cuidadosamente discutida. A excisão da cápsula de endometrioma aumenta a taxa de gravidez espontânea no pós-operatório, em comparação com a drenagem e eletrocoagulação da parede do endometrioma.<sup>(22)</sup> No entanto, essas técnicas cirúrgicas podem apresentar risco de diminuição da reserva ovariana, seja pela remoção do tecido ovariano normal durante a excisão ou por danos térmicos no córtex ovariano durante a ablação. Dados publicados mostram que a presença de endometriomas reduz significativamente os valores do AMH em comparação com a ausência de endome-



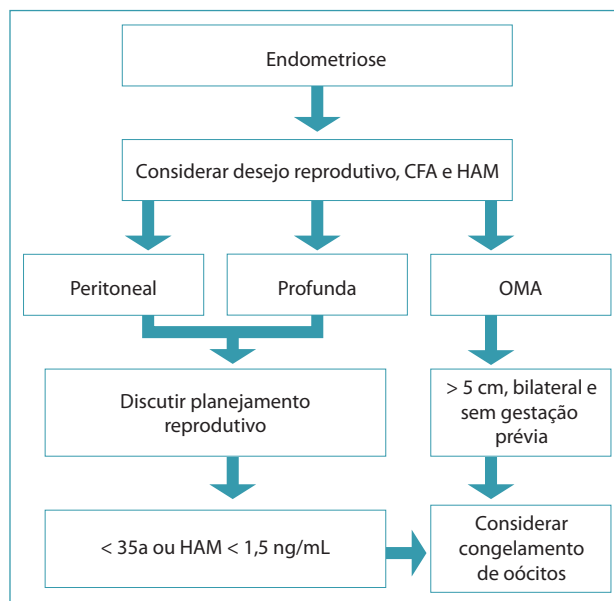
triose.<sup>(7)</sup> A excisão cirúrgica dos endometriomas parece influenciar negativamente a reserva ovariana, mas apenas temporariamente.<sup>(22,23)</sup> Outros sugerem que a mera presença de um endometrioma afeta adversamente a reserva ovariana e pode ser difícil medir esses efeitos antes da cirurgia.<sup>(22,23)</sup> Portanto, apesar dos esforços dos cirurgiões laparoscópicos para minimizar os danos cirúrgicos, a reserva ovariana ainda pode sofrer com a presença de endometrioma por si só. O tamanho do endometrioma, o risco de bilateralidade de falência ovariana subsequente, a técnica cirúrgica, a experiência do cirurgião e a idade da paciente também devem ser levados em consideração antes da excisão cirúrgica, se uma futura fertilidade for uma preocupação.<sup>(22,23)</sup>

Atualmente, a criopreservação do tecido ovariano é usada para preservar a fertilidade em mulheres em anos reprodutivos com alto risco de perder a função ovariana (quimioterapia, radioterapia ou condições benignas associadas ao alto risco de insuficiência ovariana prematura).<sup>(1,17)</sup> Em meninas pré-púberes com risco de perder o potencial reprodutivo, pode ser a única alternativa disponível. É importante ressaltar, no entanto, que a criopreservação do tecido ovariano ainda é considerada experimental (Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2014; Decanter *et al.*, 2018).<sup>(1,24)</sup> Em pacientes com endometriose, fragmentos saudáveis do córtex ovariano podem ser isolados e criopreservados durante a remoção cirúrgica do endometrioma. A técnica deve ser avaliada com cautela, pois existe o risco de transferência de pequenos focos de endometriose no tecido criopreservado.<sup>(17,24)</sup> A vantagem da criopreservação tecidual é que não há necessidade de hiperestimulação ovariana. Muitas questões técnicas não respondidas permanecem relacionadas a escolha da técnica de criopreservação, chances de recuperação da função ovariana após o transplante e taxas de gravidez após o procedimento.<sup>(17,24)</sup> Os dados ainda são escassos em relação ao uso dessa técnica de preservação da fertilidade em mulheres com endometriose e mais estudos precisam ser realizados antes de se indicar a criopreservação do tecido ovariano como a primeira escolha na preservação da fertilidade em pacientes com endometriose.<sup>(24)</sup>

A figura 1 resume a avaliação sugerida para preservação da fertilidade em mulheres com endometriose.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometriose é uma doença benigna comum que carrega riscos significativos para os órgãos reprodutivos. A preservação da fertilidade é um ponto-chave a ser considerado no cuidado de meninas e mulheres com endometriose, principalmente aquelas com endometriomas ovarianos e idade avançada. Embora não



**Figura 1.** Fluxograma de avaliação para preservação da fertilidade em mulheres com endometriose

exista um estudo prospectivo de coorte publicado sobre o assunto até o momento, informações adequadas sobre a progressão da doença, as opções de tratamento e os riscos envolvidos devem estar disponíveis para essas mulheres. Ainda é cedo para definir a preservação da fertilidade como padrão de tratamento para todas as mulheres com endometriose, pois poucos casos foram relatados e os dados disponíveis não permitem análises robustas de custo-utilidade adequadas. A preservação da fertilidade, no entanto, deve ser levada em consideração para aquelas com endometriomas bilaterais não operados e para aquelas que removeram endometriomas unilaterais anteriormente e precisam de cirurgia para uma recorrência contralateral. Além disso, a idade é atualmente o fator prognóstico mais importante associado à fertilidade. As estratégias disponíveis incluem a criopreservação de embriões e ovócitos, e as mulheres devem ser aconselhadas individualmente sobre os riscos, os benefícios e os custos envolvidos. Nesse cenário, o gerenciamento por uma equipe multidisciplinar de endometriose é uma etapa fundamental para obter resultados bem-sucedidos.

## REFERÊNCIAS

1. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;110(3):380-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.034
2. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirou D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(3):317-23. doi: 10.1007/s10815-016-0646-z
3. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):659-67. doi: 10.1111/aogs.13082

4. Carneiro MM, Rocha AL, Ávila I, Ferreira MC. Fertility preservation in women with endometriosis: it is about time we talk about it! *EMJ Reprod Health*. 2019;5(1):66-73.
5. Lemos NA, Arbo E, Scalco R, Weiler E, Rosa V, Cunha-Filho JS. Decreased anti-Müllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1064-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.048
6. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Galati G, Di Donato V, Musella A, et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(5):932-40.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.025
7. Shah DK. Diminished ovarian reserve and endometriosis: insult upon injury. *Semin Reprod Med*. 2013;31(2):144-9. doi: 10.1055/s-0032-1333479
8. Streuli I, Benard J, Hugon-Rodin J, Chapron C, Santulli P, Pluchino N. Shedding light on the fertility preservation debate in women with endometriosis: a swot analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:172-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.577
9. Martyn F, O'Brien YM, Wingfield M. Review of clinical indicators, including serum anti-Müllerian hormone levels, for identification of women who should consider egg freezing. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138(1):37-41. doi: 10.1002/ijgo.12167
10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134
11. Brink Laursen J, Schroll JB, Macklon KT, Rudnicki M. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):727-35. doi: 10.1111/aogs.13154
12. Roman H, Ballester M, Loriau J, Canis M, Bolze PA, Niro J, et al. Synthèse des stratégies et prise en charge chirurgicale de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):326-30. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.020
13. Garavaglia E, Sala C, Taccagni G, Traglia M, Barbieri C, Ferrari S, et al. Fertility preservation in endometriosis patients: anti-müllerian hormone is a reliable marker of the ovarian follicle density. *Front Surg*. 2017;4:40. doi: 10.3389/fsurg.2017.00040
14. Papaleo E, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F, et al. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(8):878-84. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01161.x
15. Somigliana E, Garcia-Velasco JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertil Steril*. 2015;104(4):764-70. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.003
16. Carneiro MM, Costa LM, Ávila I. To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF). *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(2):120-5. doi: 10.5935/1518-0557.20170027
17. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.028
18. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril*. 2013;99(7):1994-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.004
19. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2013;120(11):1308-20. doi: 10.1111/1471-0528.12366
20. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scardueli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod*. 2011;26(9):2368-72. doi: 10.1093/humrep/der208
21. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril*. 2015;103(3):738-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.101
22. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):589.e1-e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.029
23. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(3):375-91. doi: 10.1093/humupd/dmy049
24. Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J, Poncelet C, Chauffour C, Collinet P, et al. Endométriose et préservation de la fertilité, RPC Endométriose, CNGOF-HAS. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):368-72. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.010

---

#### Como citar:

Carneiro MM, Cunha Filho JS, Petta CA, Lino CA, Castro CL, Schor E, et al. Preservação de fertilidade em mulheres com endometriose. *Femina*. 2021;49(10):615-21.

\*Este artigo é a versão em língua portuguesa do trabalho "Fertility preservation in women with endometriosis", publicado na *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(10):796-801.

---

#### Márcia Mendonça Carneiro

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

#### João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

#### Carlos Alberto Petta

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil. Clínica Fertilidade & Vida, Campinas, SP, Brasil. Serviço de Reprodução Assistida, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil.

#### Carlos Augusto Pires Costa Lino

Hospital Aliança, Salvador, BA, Brasil. Instituto de Perinatologia da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

#### Corival Lisboa Alves de Castro

Hospital Geral de Goiânia, Goiânia, GO, Brasil.

#### Eduardo Schor

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Sociedade Brasileira de Endometriose e Cirurgia Minimamente Invasiva.

#### João Nogueira Neto

Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

#### Marco Aurélio Pinho de Oliveira

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Marcos Tcherniakovsky**

Setor de Videoendoscopia Ginecológica e Endometriose, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

**Maurício Simões Abrão**

Divisão de Ginecologia, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Omero Benedicto Poli Neto**

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

**Ricardo de Almeida Quinteiros**

Núcleo de Endometriose, Hospital Porto Dias, Belém, PA, Brasil.

**Sidney Pearce**

Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil.

**Helizabet Salomão Abdalla**

Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

**Julio Cesar Rosa e Silva**

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

**Conflito de interesses:**

Nada a declarar.

**Comissão Nacional Especializada em Endometriose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)****Presidente:**

Julio Cesar Rosa e Silva

**Vice-presidente:**

Helizabet Salomão Abdalla

**Secretária:**

Márcia Mendonça Carneiro

**Membros:**

Carlos Alberto Petta

Carlos Augusto Pires Costa Lino

Corival Lisboa Alves de Castro

Eduardo Schor

João Nogueira Neto

João Sabino Lahorgue da Cunha Filho

Marco Aurélio Pinho de Oliveira

Marcos Tcherniakovsky

Maurício Simões Abrão

Omero Benedicto Poli Neto

Ricardo de Almeida Quinteiros

Sidney Pearce



# Legalidade e ética entre obstetras do serviço de aborto legal em Alagoas no atendimento às vítimas de estupro

## *Legality and ethics among obstetricians of the legal abortion service in Alagoas during the care for rape victims*

Robério Garbini<sup>1</sup>, Lavici dos Anjos de Melo Costa Garbini<sup>1</sup>, Mara Cristina Ribeiro<sup>1</sup>, Sonia Maria Soares Ferreira<sup>1</sup>, Diego Figueiredo Nóbrega<sup>1</sup>, Kevan Guilherme Nóbrega Barbosa<sup>1</sup>

### Descritores

Aborto induzido; Delitos sexuais; Ética; Estupro; Obstetrícia

### Keywords

Abortion induced; Sex offenses; Ethics; Rape; Obstetrics

### Submetido

10/08/2020

### Aceito

13/09/2021

1. Centro Universitário Cesmac, Maceió, AL, Brasil.

### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Kevan Guilherme Nóbrega Barbosa  
Rua Prof. Ângelo Neto, 51, Farol,  
57051-530, Maceió, AL, Brasil  
kevan.barbosa@cesmac.edu.br

### Como citar:

Garbini R, Garbini LA, Ribeiro MC, Ferreira SM, Nóbrega DF, Barbosa KG. Legalidade e ética entre obstetras do serviço de aborto legal em Alagoas no atendimento às vítimas de estupro. *Femina*. 2021;49(10):622-30.

### RESUMO

**Objetivo:** Determinar o perfil ético profissional dos obstetras do serviço de aborto legal no estado de Alagoas (Brasil) e delinear um protocolo e fluxograma para auxiliar no atendimento de mulheres estupradas. **Métodos:** Realizamos um estudo observacional-transversal, prospectivo e descritivo, incluindo todos os 26 obstetras do serviço de aborto legal. Na fase 1, investigaram-se o conhecimento legal e a posição ética, enquanto na fase 2 foram construídos um protocolo e um fluxograma para guiar o serviço nos casos de aborto legal. **Resultados:** Na fase 1, identificamos que a maioria dos obstetras não conhecia os aspectos legais sobre o aborto, não se sentiam confortáveis em estar no serviço e apontaram várias limitações no funcionamento dele. Na fase 2, foram desenvolvidos um protocolo e um fluxograma aplicados aos casos em que uma mulher estuprada deseja abortar por métodos legais. **Conclusão:** O perfil dos obstetras do serviço de aborto legal é insuficiente para lidar com a complexidade do aborto no estado. O protocolo e o fluxograma delineados tiveram o propósito de ajudar o serviço de aborto legal do estado a lidar com esse problema público/social.

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the professional ethical profile of obstetricians from the legal abortion service in Alagoas state (Brazil) and to design a protocol and flowchart to help the attendance of raped woman. **Methods:** We performed an observational-sectional, prospective and descriptive study including all 26 obstetricians from the legal abortion service. Phase 1 investigated the legal knowledge and ethical position, while phase 2 was the construction of a protocol and flowchart to guide the service in cases of legal abortion. **Results:** In the phase 1 we identified that most obstetrician did not know the legal aspects about abortion; did not few comfortable to be in the service and they pointed out several limitations of how service works. Phase 2 of the study was the development of a protocol and flowchart applied to the cases which a raped woman wants to abort by legal methods. **Conclusion:** The profile of obstetrician from the legal abortion service is insufficient to deal with the complexity of abort in the state. The protocol designed have the purpose to help the state legal abortion service to deal with this public/social problem.

## INTRODUÇÃO

Estupro é definido pelo Código Penal Brasileiro como “constranger alguém, mediante violência ou grave ameaça, a ter conjunção carnal ou a praticar ou permitir que com ele se pratique outro ato libidinoso”.<sup>(1)</sup> Caso o estupro resulte em gravidez, a legislação brasileira permite que a mulher opte pela interrupção da gestação ou possa assumir o recém-nascido e, em terceiro caso, possa encaminhar o bebê para adoção.<sup>(2)</sup> Em 2018, ocorreram 66.041 casos de estupro no Brasil, uma média de 180 por dia no país; 55,8% das vítimas possuíam até 13 anos de idade.<sup>(3)</sup>

A legislação da prática da interrupção da gravidez é divergente entre os países; no Brasil, é considerada crime, tipificado desde 1940 no Código Penal Brasileiro, constante nos artigos 124 a 128, gerando pena com detenção de um a três anos se provocada pela gestante ou com seu consentimento.<sup>(4)</sup> Quando provocado por terceiros, a pena passa a ser reclusão de três a dez anos, caso não haja consentimento da gestante, e de um a quatro anos, caso haja consentimento dela.<sup>(4)</sup> A Suprema Corte de outros países como Estados Unidos e Canadá permite a prática do aborto sem que se infrinjam as leis desses países, obviamente com algum grau de regulamentação. O aborto no Brasil é somente não punido judicialmente em três casos: 1) risco materno; 2) em caso de estupro, em acordo com o Código Penal; 3) em nascimento de bebês anencéfalos, a partir da decisão de Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental nº 54 (ADPF-54), de 2012.<sup>(5)</sup>

De acordo com a medicina, o abortamento é definido como o nascimento de um feto com peso inferior a 500 g ou antes de 20 a 22 semanas completas, incompatível com a possibilidade de vida.<sup>(2,6)</sup> Fetos abortados acima desses valores citados ou com estatura superior a 25 cm devem ser incluídos como vida perdida, devendo ser preenchida a Declaração de Óbito.<sup>(7)</sup> A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO) tratam o abortamento como um processo em que o produto final da gestação gera um ser com menos de 16,5 cm.<sup>(8)</sup>

Conceitualmente, há de se fazer uma distinção entre abortamento e aborto, sendo abortamento o processo de interrupção da gravidez e aborto o produto que sai do ventre da mulher, entretanto a própria justiça brasileira aplica o termo “aborto” em todas as oportunidades, além de não conferir no Código Penal qualquer regulamentação para o limite gestacional.<sup>(9)</sup> Utilizaremos de agora em diante a denominação de aborto como sinônimo de abortamento, que está mais consagrada na literatura médica, jurídica e científica.

Apesar de ser reconhecido em lei que a mulher vítima de estupro pode realizar o aborto, há um embate ético quando o médico de um serviço de referência ao aborto legal se recusa a realizar tal procedimento, baseando-se no artigo 7º do capítulo I do Código de Ética Médica (CEM), que prevê: “o médico deve exercer a profissão

com autonomia, não sendo obrigado a prestar serviços profissionais a quem ele não deseje, salvo na ausência de outro médico, em casos de urgência, ou quando sua negativa possa trazer danos irreversíveis aos pacientes”, e também no artigo 9º, que prevê ao médico a objeção de consciência: “recusar a realizar atos médicos que, embora permitidos por lei, sejam contrários aos ditames de sua consciência”. Entretanto, o artigo 15, no seu capítulo III, afirma que é vedado ao médico: “descumprir legislação específica nos casos de transplante de órgãos ou tecidos, esterilização, fecundação artificial e abortamento”.

A questão se acentua pelo fato de que o Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 1.508, exige apenas o consentimento da mulher para a realização do aborto, haja vista que o próprio Código Penal não impõe a necessidade de notificação à polícia para a prática do aborto legal, o que, por vezes, gera insegurança nos médicos obstetras que realizam procedimento de aborto legal nos serviços referenciados de cada estado.<sup>(2,10,11)</sup>

Os serviços de aborto legais deveriam possuir em seu quadro profissionais médicos que não possuam objeção de consciência para a prática do aborto, uma vez que questões éticas podem dificultar o processo de trabalho em um serviço que realiza abortos cotidianamente.<sup>(2)</sup> Entretanto, nem todos os estados estão prontamente preparados e capacitados para ofertar esse tipo de serviço, apresentando, por vezes, a ausência de pessoal capacitado, protocolos e fluxogramas de atendimento.

A presente investigação parte de uma problemática profissional: o serviço de aborto legal em Alagoas precisa de uma reestruturação de acordo com a Coordenação do Serviço. Dessa forma, dividimos nossa pesquisa em duas fases, primeiramente objetivando conhecer o perfil do médico obstetra do serviço quanto a legalidade, ética e qualidade do serviço para o atendimento às mulheres com relato de estupro e desejo de aborto. Num segundo momento, pautados nos resultados da primeira fase, sugerimos um protocolo e um fluxograma de atendimento para auxiliar na reestruturação do serviço de aborto legal no estado de Alagoas.

## MÉTODOS

A presente pesquisa é caracterizada como observacional-seccional, prospectiva e descritiva. Os dados referem-se ao intervalo entre janeiro de 2019 e março de 2019. O estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa com o Parecer de nº 3.007.016 (CAAE: 02388918.6.0000.0039).

A pesquisa foi realizada em uma maternidade pública do estado de Alagoas, correspondente a uma unidade complementar assistencial, que realiza atendimentos de alta e média complexidade e é referência estadual para gestantes de alto risco. A referida maternidade, durante a realização da pesquisa, prestava assistência à pessoa vítima de violência sexual, sendo a referência no estado para a execução de procedimentos de abortos em mulheres

que desejem realizar tal procedimento, motivo pelo qual se optou por realizar a pesquisa nessa instituição.

O serviço de atendimento às vítimas de violência sexual foi implementado há cerca de cinco anos no estado e os obstetras que já compunham o quadro oficial da maternidade foram requisitados a participarem do serviço, sendo realizados alguns seminários sobre uso de medicamentos, exames e o fluxograma de atendimento no serviço.

Os participantes da pesquisa foram todos os médicos obstetras plantonistas do serviço de referência ao atendimento às vítimas de violência sexual do estado de Alagoas. Ao todo, 26 médicos foram incluídos na pesquisa.

A coleta de dados foi realizada por um único pesquisador em uma sala reservada. Utilizou-se como instrumento de coleta das informações um questionário estruturado com questões sociodemográficas, conhecimento legal e ético dos profissionais participantes da pesquisa, bem como relacionadas ao serviço de atendimento. Inicialmente o pesquisador explicou o propósito da pesquisa e, em seguida, entregou o questionário, sendo informado ao participante que ele não poderia acessar quaisquer meios de informações para responder às questões. O pesquisador explicou os procedimentos éticos e formais do estudo e, logo após a entrega do questionário, se ausentou da sala para que o pesquisado se sentisse mais confortável em responder às questões. A participação no estudo foi concedida mediante a livre escolha do médico, mediante a leitura, assinatura e concordância do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O pesquisador responsável pelo estudo entregou uma cópia ao entrevistado e arquivou outra cópia.

O desenvolvimento do questionário foi baseado em estudos prévios da literatura, sendo composto por quatro itens: informações gerais, conhecimento legal, posição ética e questões relacionadas ao serviço.<sup>(12-15)</sup> No título do questionário havia informações de identificação do sujeito para fins de organização interna dos dados, incluindo o número da ficha, o ano/mês da coleta, bem como as instruções para resposta. O primeiro item incluía “*informações gerais*”, abrangendo a caracterização social, demográfica, profissional e religiosa dos participantes. O segundo item serviu para aferir o conhecimento legal sobre algumas questões sobre aborto no Brasil. O terceiro item englobou a posição ética do médico em relação às questões de cunho ético-prático e, por fim, o quarto item envolveu questões relacionadas ao serviço da maternidade.

O questionário inicial foi aferido quanto à adequação das perguntas por dois obstetras especialistas na temática e dois professores com experiência em pesquisa científica.

As variáveis sociodemográficas foram: bairro de moradia, sexo, idade, estado civil, especialidades médicas, religião, religiosidade (muito, moderado, um pouco) e etnia declarada. As variáveis sobre o conhecimento legal dos médicos obstetras incluíram as perguntas:

“*No Brasil, em quais casos o aborto é considerado legal?*”; “*O médico pode se negar a realizar aborto legal?*”; “*Qual instrumento dispõe sobre a possibilidade de o médico realizar ou não o aborto legal?*”.

As variáveis relativas ao posicionamento ético do médico foram: “*Você considera ético que o médico explique à vítima de violência sexual as razões pelas quais ele se nega a realizar o aborto legal?*”; “*Você considera que o médico tem obrigação de explicar à vítima de violência sexual as possibilidades de procedimentos de aborto legal?*”; “*Caso você se negue a realizar aborto legal em uma vítima de violência sexual, você considera que deve encaminhar a paciente a alguém que o faça?*”; “*Você concorda que mulheres possam realizar o aborto nos casos em que elas aleguem ser vítimas de violência sexual?*”; “*Você enfrentou algum dilema ético relacionado ao aborto na sua profissão?*”; “*Você se considera apto(a) para lidar com casos de violência sexual?*”.

As variáveis relacionadas ao serviço de atendimento às vítimas de violência sexual foram: “*O serviço está preparado para receber mulheres vítimas de violência sexual e que queiram realizar o aborto?*”; “*Como você avaliaria a qualidade do atendimento às vítimas de violência sexual?*”; “*Caso haja deficiência no serviço, o que poderia ser melhorado?*”.

O protocolo de atendimento às vítimas de violência sexual no estado de Alagoas foi construído após a equipe de pesquisa realizar o estudo quantitativo e analisar e discutir os dados. Nessa fase do estudo, houve discussões com o coordenador de obstetrícia da maternidade (incluindo o serviço de atendimento à vítima de violência sexual e aborto legal), com a direção geral e médica da maternidade e com a Secretaria de Saúde do Estado de Alagoas (Sesau) via Rede de Atenção às Vítimas de Violência Sexual (RAVVS).

Utilizamos como base para a estruturação do protocolo a Norma Técnica do Ministério da Saúde, bem como alguns modelos já implementados em outras localidades, além do conhecimento interno de funcionamento do serviço na maternidade.<sup>(2,16-18)</sup> Paralelamente ao protocolo, estruturamos um fluxograma de atendimento para auxiliar na dinâmica da prestação do serviço nos casos em que as mulheres com relato de estupro desejarem realizar aborto.

Todos os dados da pesquisa foram inicialmente tabulados no programa Microsoft Office Excel e exportados para o *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 20.0)*. Foram calculados os percentuais e as frequências absolutas de cada variável. Foram utilizados os programas Microsoft PowerPoint, Paint e Microsoft Word combinados para desenhar melhor o fluxograma.

## RESULTADOS

### Fase 1: Etapa quantitativa

Na tabela 1, temos a descrição das características gerais da amostra. Ressalta-se o amplo percentual de obste-



tras do sexo feminino, religião católica, além do equilíbrio percentual da etnia branca e parda. Todos possuem religiosidade e têm residência médica.

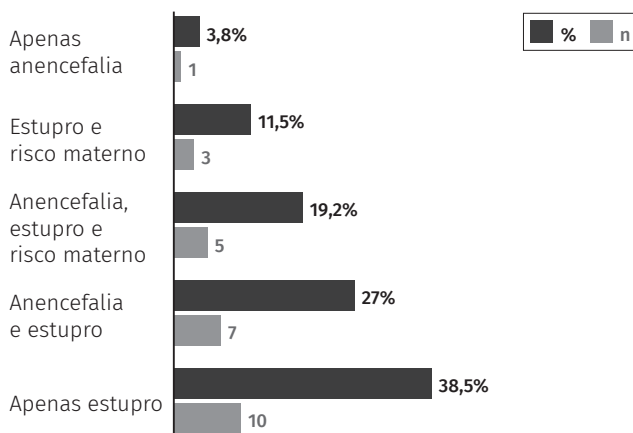
A figura 1 evidencia que 10 (38,5%) dos médicos obstetras consideram que apenas nos casos de estupro a prática do aborto legal pode ser realizada. Apenas 5 (19,2%) identificaram corretamente os três casos em que a legislação brasileira permite a realização da prática do aborto. A figura 2 expõe o conhecimento dos médicos relacionado à regulamentação da recusa de realização do aborto legal pelo médico. Grande parte dos participantes (n = 16; 61,5%) acredita

**Tabela 1.** Características dos médicos obstetras do serviço de referência à prática de aborto legal (n = 26)

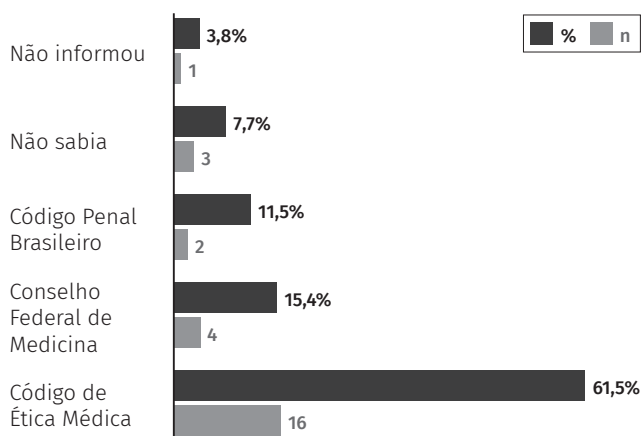
Variáveis	n (%)
Total	26 (100,0)
<b>Sexo</b>	
Feminino	22 (84,6)
Masculino	4 (15,4)
<b>Estado civil</b>	
Casado	11 (42,3)
Separado	8 (30,8)
Solteiro	4 (19,2)
União estável	2 (15,4)
Víuvo	1 (3,8)
<b>Raça declarada</b>	
Parda	13 (50,0)
Branca	12 (46,2)
Preta	1 (3,8)
<b>Possui religião?</b>	
Sim	26 (100,0)
Não	– (–)
<b>Religião</b>	
Católica	22 (84,6)
Espírita	2 (7,7)
Não registrada	2 (7,7)
<b>Especialização/residência?</b>	
Sim	26 (100,0)
Não	– (–)
<b>Especialidade/residência?</b>	
Ginecologia/obstetrícia	23 (88,5)
Ginecologia/obstetrícia/anestesiologia	1 (3,8)
Ginecologia/obstetrícia/clínica médica	1 (3,8)
Ginecologia/obstetrícia/colposcopia	1 (3,8)

ser o CEM o regulamentador dessa prática. Ainda relacionado à parte legal da prática do aborto, todos os obstetras consideraram que o médico pode se negar a realizar a prática dentro do serviço de referência, e a religião foi a principal justificativa para a recusa (n = 15; 57,7%).

A posição ética dos médicos está descrita na tabela 2. Ressaltamos o fato de 11 (42,4%) médicos obstetras não serem a favor da prática do aborto em casos de estupro; além disso, 17 (65,4%) participantes não se consideram aptos a trabalhar no serviço. Os resultados referentes à qualidade do serviço mostraram que 15 (57,7%) consideravam o serviço ruim, 10 (38,5%), intermediário e apenas 1 (3,8%), bom. Ao serem questionados sobre em quais aspectos o serviço poderia ser melhorado, os médicos afirmaram diversos fatores, sendo computadas as principais citações, que foram necessidade de equipe mais capacitada/treinada (21 citações) e local mais apropriado para atendimento (16 citações).



**Figura 1.** Conhecimento dos obstetras quanto à legalidade do aborto (n = 26)



**Figura 2.** Conhecimento dos obstetras quanto ao órgão que regulamenta a possibilidade de realização do aborto legal (n = 26)

**Tabela 2.** Descrição da posição ética dos médicos obstetras quanto à prática do aborto legal (n = 26)

Variáveis	n (%)
<b>Você considera ético que o médico explique à vítima de violência sexual as razões pelas quais ele se nega a realizar o aborto legal?</b>	
Sim	25 (96,2)
Não	1 (3,8)
<b>Você considera que o médico tem obrigação de explicar à vítima de violência sexual as possibilidades de procedimentos de aborto legal?</b>	
Sim	22 (84,6)
Não	4 (15,4)
<b>Caso você se negue a realizar aborto legal em uma vítima de violência sexual, você considera que deve encaminhar a paciente a alguém que o faça?</b>	
Sim	23 (88,5)
Não	3 (11,5)
<b>Você concorda que mulheres possam realizar o aborto nos casos em que elas aleguem ser vítimas de violência sexual?</b>	
Sim	14 (53,8)
Não	11 (42,3)
Não sei	1 (3,8)
<b>Você enfrentou algum dilema ético relacionado ao aborto na sua profissão?</b>	
Sim	15 (57,7)
Não	11 (42,3)
<b>Você se considera apto para lidar com casos de violência sexual?</b>	
Sim	9 (34,6)
Não	17 (65,4)

### Fase 2: Etapa do protocolo

Após análise dos dados quantitativos anteriores, seguimos com a estruturação do protocolo inicial experimental. Houve discussão com a equipe da direção do serviço de violência sexual na maternidade para verificar a aplicabilidade do protocolo. Após os ajustes finais, chegamos ao protocolo final descrito como apêndice no quadro 1. Após a estruturação do protocolo, a equipe de pesquisa confeccionou um fluxograma para auxiliar a aplicação do protocolo, constante na figura 3.

## DISCUSSÃO

O presente estudo investigou todos os médicos obstetras do serviço de referência à prática do aborto legal no estado brasileiro de Alagoas. Além disso, descreveu um protocolo de atendimento às vítimas com relato de gravidez por estupro e desejo de realizar o abortamento por vias legais. Inicialmente determinamos as caracte-

rísticas ético-legais e relativas ao serviço de atendimento às vítimas de violência sexual. A partir do cenário e do perfil profissional levantado, foi desenvolvido um protocolo de atendimento, bem como um fluxograma para orientar o serviço.

As características gerais da amostra revelaram que o perfil dos médicos obstetras é predominantemente do sexo feminino e católico. A religião é reconhecidamente um fator que compartilha princípios de manutenção da vida, considerando-a a partir do momento da fecundação. Nos últimos anos, acirrou-se o entrave com o movimento feminista, que alega que a mulher tem o direito e liberdade total sobre o seu corpo, constituindo o aborto uma prática necessária; por outro lado, o movimento religioso, defensor da vida, julga ser inaceitável a prática do aborto desde os primeiros momentos de fecundação do óvulo.<sup>(19)</sup>

Curiosamente, os médicos obstetras que compunham o quadro oficial do estado no serviço de abortamento legal não conheciam plenamente a legislação. Esse dado é preocupante, pois evidencia um despreparo da equipe para lidar com uma questão bastante delicada. Nosso achado é discrepante, comparando-se ao de um estudo nacional que já em 2004 verificou, entre ginecologistas e obstetras brasileiros, que cerca de 90% da amostra respondeu corretamente ao quesito sobre a legalidade do aborto.<sup>(20)</sup> É preciso recordar que em apenas três casos está prevista a prática do aborto: estupro, risco de morte materna e anencefalia fetal.

Na figura 2, os obstetras acertaram ao afirmar que o CEM prevê que o médico não realize determinados procedimentos por objeção de consciência.<sup>(10)</sup> Percebemos, pelo CEM, que, apesar de existir certa liberdade do médico em realizar determinados procedimentos, nos casos de inexistência de outro médico para atender à paciente e também nos casos de urgência, o médico não pode se negar ao atendimento. No caso do serviço de aborto legal do presente estudo, a situação é ainda mais crítica, pois, em geral, há apenas um médico no plantão. A religião foi o principal motivo de recusa pautado na objeção de consciência, e ironicamente quase metade (42,4%) dos médicos do serviço de referência ao aborto legal se diz contra a prática do aborto por estupro. Esse dado é contraditório, haja vista tratar-se de um serviço de referência do sistema público de saúde brasileiro, onde o Estado é laico e as questões religiosas não são justificáveis para a alegação de objeção de consciência por parte da equipe. Somado a isso, mais da metade dos médicos não se dizem aptos para prescrever o serviço ofertado.

A explicação para esse cenário dada pelo coordenador do serviço é que, a partir do momento em que o hospital passou a ofertar o serviço de aborto legal, foram utilizados para compor a equipe os mesmos recursos humanos médicos que compunham o serviço regular de obstetrícia. Esses profissionais não foram convocados voluntariamente para o serviço. Savulescu

**Quadro 1. Protocolo de atendimento às vítimas com relato de estupro e desejo de abortamento**

<b>Título</b>	<b>Protocolo Médico de Atendimento às Mulheres com Relato de Estupro que Desejem Realizar Abortamento</b>
Objetivo	Orientar e capacitar os médicos obstetras responsáveis pelo atendimento de aborto legal em Alagoas para um melhor atendimento à mulher vítima de violência sexual.
Justificativa	Após pesquisa realizada com os médicos obstetras do serviço de referência para realização do aborto legal em Alagoas, viu-se a necessidade de estruturação de um protocolo para melhor atendimento às vítimas de violência sexual e melhor preparo e apoio aos médicos que integram o serviço, além de melhorias do próprio serviço. Constatou-se ausência de normas, rotina e indicadores precisos para o atendimento. O presente protocolo é, portanto, um guia para o atendimento à vítima mulher que deseje realizar abortamento devido a estupro.
A legalidade brasileira sobre o aborto	Na legislação brasileira, existem apenas três possibilidades legais de não punição para a prática do abortamento induzido: a) Anencefalia (Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental nº 54, ADPF-54 de 2012); b) Estupro (Código Penal Brasileiro, Art. 128, de 1940); c) Risco de Morte Materna (Código Penal Brasileiro, Art. 128, de 1940). A regulamentação do serviço de aborto legal aconteceu apenas em 1999, sendo atualizada em 2005 e 2011.
A ética médica e a prática do aborto legal	No Código de Ética Médica, no seu capítulo “Direito dos Médicos”, em seu artigo IX, onde fala: “É direito do Médico: IX - Recusar-se a realizar atos médicos que, embora permitidos por lei, sejam contrários aos ditames de sua consciência”. A objeção de consciência que o Código refere é individual a cada médico, podendo a instituição/serviço de saúde divergir dessa objeção. O serviço tem o dever legal de garantir o atendimento e assistência às vítimas de violência sexual. Cabe ressaltar que o médico do serviço de referência que se opor a atender a vítima baseado nesse argumento deverá encaminhá-la a um profissional do serviço que o faça.
Acolhimento institucional a vítimas de violência sexual	O primeiro contato com a vítima de violência sexual é crucial para um melhor entendimento do caso e para que o direcionamento correto seja feito. A mulher que adentrar a recepção, seja encaminhada ou por demanda espontânea ao Hospital da Mulher, com relato de violência sexual deverá ser encaminhada ao setor de acolhimento do hospital, onde será ouvida e avaliada por uma equipe multiprofissional.
Da solicitação de exames	O médico obstetra deverá solicitar todos os exames para comprovação da idade gestacional e compatibilidade com o relato da vítima. Os exames deverão ser realizados e, no retorno, entregues ao médico para que a paciente seja orientada sobre a conduta a ser realizada. Confirmada a gestação e a compatibilidade entre a data do estupro e o tempo de gestação, a vítima será orientada sobre as opções a partir daí. Três opções serão possíveis: 1. abortamento legal; 2. seguir a gestação com pré-natal; 3. seguir a gestação com doação legal ao fim.
Equipe multiprofissional	Toda mulher que relatar abuso/violência sexual deverá ser ouvida cuidadosamente em sala reservada por uma equipe multiprofissional. Uma anamnese detalhada permitirá conhecer a história do relato, bem como o convívio familiar no qual a mulher está inserida. Isso poderá auxiliar na orientação que a equipe pode fazer à vítima que deseje auxílio para o enfrentamento da violência. A equipe deverá constar minimamente de: médico, enfermeiro, técnico de enfermagem, psicólogo e assistente social.
Medicação/ Procedimentos	As medicações e procedimentos utilizados deverão seguir as recomendações do Ministério da Saúde: 1ª opção – aspiração manual intrauterina – AMIU (<12 semanas gestacional). 2ª opção – medicações para abortamento (misoprostol) 3ª opção – curetagem uterina convencional
Menores de 18 anos	Deverá ser seguida a determinação do Ministério da Saúde. A vítima menor de 18 anos deverá estar acompanhada pelos pais ou responsável legal. A autorização para realização do aborto deverá ser consentida pelo responsável, que irá assinar em nome do menor de idade. Caso a adolescente deseje permanecer com a gestação, deverá seguir com o pré-natal, mesmo que a família deseje o aborto. Em casos em que a adolescente deseje abortar e a família se negue a isso, deve-se seguir a via judicial pelo Conselho Tutelar ou Promotoria de Justiça da Infância e da Juventude.
Orientação para o boletim de ocorrência (BO)	Na situação atual relativa ao aborto legal no Brasil, a mulher que deseje abortar com relato de estupro não necessita apresentar o BO, entretanto ela deve ser aconselhada pela equipe multiprofissional a realizar tal procedimento, objetivando a um aparato legal tanto para a vítima quanto para a equipe. O BO não é compulsório e nem impeditivo de atendimento, de maneira que a equipe não deve aliciar as mulheres para a realização dele. Deve ser reconhecido que o Ministério da Saúde não obriga a apresentação de BO por parte da vítima. Caso a vítima deseje realizar a denúncia e obter o registro do BO, o encaminhamento preferencial é para um agente policial, que deverá integrar o serviço de referência. Caso ela já tenha prestado queixa em outra delegacia, será desnecessário outro encaminhamento policial.
Da notificação	Deve ser lembrado que a notificação de violência sexual é compulsória, devendo ser preenchida a ficha de notificação do Sistema Nacional de Notificação de Agravos – Sinan (Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011).
A longitudinalidade do atendimento à vítima	O serviço de referência deverá contar com uma equipe especializada em acompanhamento da mulher vítima de violência sexual, de forma que ela possa trabalhar a diminuição do trauma sofrido, havendo também a possibilidade de encaminhamento a outros setores que realizem programas de combate e enfrentamento à violência sexual contra a mulher.



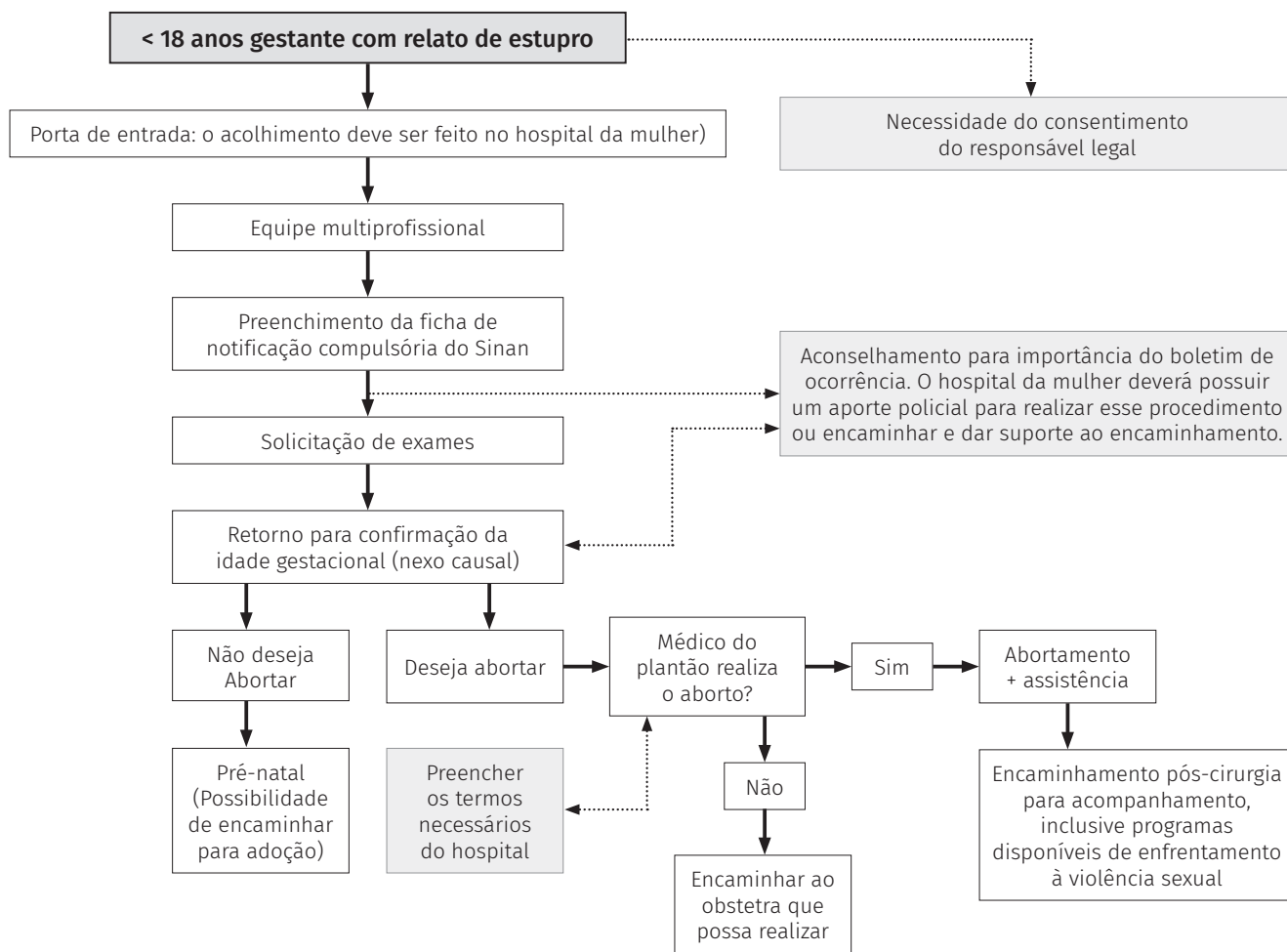


Figura 3. Fluxograma de atendimento às mulheres com relato de estupro que desejem realizar abortamento

(2006)<sup>(21)</sup> afirma que, na prática médica moderna, os médicos com objeção de consciência terão pouco espaço de atuação e afirma que indivíduos com valores pessoais muito conflitantes com a medicina não deveriam se tornar médicos.

Ao questionarmos os médicos sobre a autoavaliação da qualidade do serviço, apenas um médico reconheceu o serviço como de boa qualidade. Os obstetras apontaram dois principais entraves no serviço em que atuam: requerimento de uma equipe mais capacitada e necessidade de um local mais apropriado. Madeiro e Diniz (2016),<sup>(22)</sup> em estudo nacional englobando os serviços de aborto legal no país, também levantaram a mesma limitação do nosso estudo, identificando que uma capacitação continuada melhoraria o acesso das mulheres ao serviço; além disso, a falta de informação dos profissionais sobre a legislação e políticas públicas cria muitas barreiras.

A partir da problemática até aqui traçada, levantamos os pontos mais importantes para a elaboração de um protocolo que auxiliasse nos casos de gestantes com relato de estupro e que desejem realizar o aborto

no serviço do estado. O objetivo e a justificativa traçados foram determinados pelo conhecimento de um dos membros da equipe de pesquisa sobre o serviço, sendo apontada a necessidade de um protocolo-guia para os profissionais no serviço, bem como um fluxograma para melhor visualização dos caminhos a serem seguidos.

O acolhimento e a necessidade de atuação de equipe multiprofissional são fundamentais e foram considerados no nosso protocolo. A pessoa vítima de violência necessita de um lugar reservado e propício para ser escutada, no intuito de entender o motivo que a levou a procurar atendimento, e o acolhimento é apenas a primeira etapa de atendimento, sendo fundamental respeito aos princípios de ética, privacidade, confidencialidade e sigilo.<sup>(17)</sup> A equipe multiprofissional é fundamental para o recebimento da vítima de violência sexual, sendo preconizada pelo Ministério da Saúde.<sup>(2)</sup> Consideramos uma equipe mínima no nosso protocolo, composta de: médico, enfermeiro, técnico de enfermagem, psicólogo e assistente social.

A solicitação de exames é importante para aferir a idade gestacional, bem como para estimar se a data do

estupro é compatível com a idade gestacional, por isso foi considerada em nosso protocolo. Aqui temos um dos pontos mais críticos a ser enfrentado pelo médico responsável pelo caso, pois, havendo inconsistência entre os exames e o relato, o médico pode se negar a realizar o procedimento; nesse momento teremos o confronto entre o relato da vítima e a incompatibilidade de idade gestacional baseada no relato. A decisão muitas vezes termina ficando a cargo do coordenador do serviço, que muitas vezes é acionado mesmo não estando de plantão.

Com relação à medicação, no protocolo, recomendou-se seguir as determinações da Norma Técnica do Ministério da Saúde, que determina, como procedimento de escolha até as 12 semanas, a aspiração manual intrauterina (AMIU); a curetagem uterina está indicada apenas quando a aspiração a vácuo não estiver disponível.<sup>(2)</sup> O uso de medicações seria uma opção alternativa e segura, sobretudo no primeiro trimestre, sendo utilizado o misoprostol.

Utilizamos também as recomendações da Norma Técnica do Ministério da Saúde para o caso de pacientes em menor idade penal (<18 anos).<sup>(2)</sup> Quando a adolescente escolhe manter a gravidez devida a estupro, deve ser acolhida a decisão da menor. A questão ética recai quando a adolescente decide interromper a gestação e a família se nega a aceitar, então deverá ser recorrida a decisão do impasse por via judicial, por meio do Conselho Tutelar ou Promotoria de Justiça da Infância e Juventude.

Com relação à notificação do estupro por parte da vítima, apesar de o Ministério da Saúde não obrigar a necessidade de boletim de ocorrência, incluímos no nosso protocolo o aconselhamento para que a vítima o faça, pois, considerando que o estupro é um crime (Art. 213 na redação dada pela Lei nº 12.015, de 2009) constante no Código Penal, ele deve ser reportado à autoridade policial para as devidas providências jurídicas.<sup>(1)</sup> Além disso, nos casos de estupro, é obrigatório o preenchimento da notificação para o Ministério da Saúde via Sistema Nacional de Agravos de Notificação (Sinan).

Por fim, é considerada no protocolo a necessidade de que a equipe que atende mulheres violentadas sexualmente faça um seguimento ambulatorial por meio de médico, psicólogo, enfermeiro, técnico de enfermagem e assistente social. Com isso, será dada uma longitudinalidade do cuidado a essa mulher. Estudo realizado por Nunes e Moraes (2016)<sup>(23)</sup> ressaltou a importância do apoio multiprofissional a mulheres que engravidaram por conta de estupro, uma vez que muitas delas mostram vivos e intensos sentimentos, misturando-se representações de culpa e de pavor com sentimentos de vergonha, raiva, medo, desespero e nojo.

Devido à magnitude ampla, complexa e diversa da violência, temos que considerar que o presente estudo, apesar de representar um estado, é relativo a uma localidade com características culturais e sociais próprias. Há de se considerar que o cenário em outras regiões,

inclusive do Brasil, pode apresentar-se diferente, devido a contextos religiosos, educacionais e culturais variados.

## CONCLUSÃO

Verificou-se que o perfil do médico obstetra do serviço de referência em Alagoas era inadequado para responder às demandas da referência do atendimento, uma vez que nem todos os médicos conheciam plenamente os aspectos ético-legais do aborto, bem como não se consideravam preparados para o atendimento de vítimas de violência sexual. A falta de capacitação e a necessidade de um local mais apropriado para atendimento a vítimas de violência sexual foram questões enumeradas entre os obstetras. Baseado no perfil delineado, foram construídos um protocolo de atendimento e um fluxograma para os casos de mulheres com relato de estupro e desejo de realizar abortamento. O referido protocolo foi elaborado em parceria com a Rede de Atenção às Vítimas de Violência Sexual no Estado de Alagoas, de modo que um novo serviço de atendimento foi estruturado, incluindo um novo espaço físico para o atendimento da mulher, passando-se a utilizar os novos protocolo e fluxograma de atendimento. Além disso, a Secretaria de Estado da Saúde incorporou a ideia levantada no atual estudo sobre a necessidade de uma equipe profissional com um perfil mais adequado para o serviço de aborto legal, tanto técnico quanto ético-legal.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer a Camile Lima Cavalcante Wanderley (coordenadora da Rede de Atenção às Vítimas de Violência Sexual – RAVVS – em Alagoas). Camile trabalha na Secretaria de Estado da Saúde de Alagoas (Sesau) e nos auxiliou no desenho e no plano do protocolo/fluxograma, bem como na sua implementação.

## REFERÊNCIAS

1. Lei nº 12.015, de 7 de agosto de 2009 [Internet]. Altera o Título VI da Parte Especial do Decreto-lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940 – Código Penal, e o art. 1º da Lei nº 8.072, de 25 de julho de 1990, que dispõe sobre os crimes hediondos, nos termos do inciso XLIII do art. 5º da Constituição Federal e revoga a Lei nº 2.252, de 19 de julho de 1954, que trata de corrupção de menores. 2009 [cited 2020 Jul 10]. Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2009/lei/l12015.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2009/lei/l12015.htm)
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Prevenção e tratamento dos agravos resultantes de violência sexual contra mulheres e adolescentes. 3ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012.
3. Anuário Brasileiro de Segurança Pública [Internet]. São Paulo: Fórum Brasileiro de Segurança Pública; 2019 [cited 2020 Jul 12];13. Available from: <http://www.forumseguranca.org.br/wp-content/uploads/2019/09/Anuario-2019-FINAL-v3.pdf>
4. Decreto-lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Código Penal [Internet]. 1940 [cited 2020 Jul 10]. Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/decreto-lei/del2848compilado.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del2848compilado.htm)
5. Supremo Tribunal Federal. Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental 54 [Internet]. 2012 [cited 2020 May 15]. Available from: <https://redir.stf.jus.br/paginadorpub/paginador.jsp?docTP=TP&docID=3707334>

6. Vieira EM. [The question of abortion in Brasil]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(3):103-4. doi: 10.1590/S0100-72032010000300001. Portuguese.
7. Ministério da Saúde. A declaração de óbito: documento necessário e importante. 3ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009.
8. Wiese IR, Saldanha AA. [Induced abortion at the interface of the health and law]. *Saúde Soc.* 2014;23(2):536-47. doi: 10.1590/S0104-12902014000200014. Portuguese.
9. Benfica FS, Vaz M. *Medicina legal.* 3ª ed. Porto Alegre: Livraria do Advogado; 2015.
10. Código de Ética Médica: Código de Processo Ético-profissional: Direitos dos Pacientes [Internet]. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2017 [cited 2020 May 15]. Available from: [http://www.cremesp.org.br/library/modulos/publicacoes/pdf/codigo\\_etica\\_2017.pdf](http://www.cremesp.org.br/library/modulos/publicacoes/pdf/codigo_etica_2017.pdf)
11. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.508, de 1º de setembro de 2005. Dispõe sobre o procedimento de justificação e autorização da interrupção da gravidez nos casos previstos em lei, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. 2005 [cited 2020 May 15]. Available from: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1508\\_01\\_09\\_2005.html](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2005/prt1508_01_09_2005.html)
12. Combs MP, Antiel RM, Tilburt JC, Mueller PS, Curlin FA. Conscientious refusals to refer: findings from a national physician survey. *J Med Ethics.* 2011;37(7):397-401. doi: 10.1136/jme.2010.041194
13. Curlin FA, Lawrence RE, Chin MH, Lantos JD. Religion, conscience, and controversial clinical practices. *N Engl J Med.* 2007;356(6):593-600. doi: 10.1056/NEJMsa065316
14. Harris LH, Cooper A, Rasinski KA, Curlin FA, Lyerly AD. Obstetrician-gynecologists' objections to and willingness to help patients obtain an abortion. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):905-12. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822f12b7
15. Lawrence RE, Curlin FA. Physicians' beliefs about conscience in medicine: a national survey. *Acad Med.* 2009;84(9):1276-82. doi: 10.1097/ACM.0b013e3181b18dc5
16. Arruda J, Gomes RS. Fundação da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Protocolos de Obstetrícia HUMAP – Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian. Protocolo para atendimento às mulheres vítimas de violência sexual. 2018. Disponível em: [www2.ebserh.gov.br/documents/17082/3273413/Protocolo+do+Servi%C3%A7o+de+Aten%C3%A7%C3%A3o+ao+Aborto+Legal+e+Viol%C3%Aancia+Sexual.pdf/9a52d33c-ee7b-4864-8d0f-7f65e41e9a84](http://www2.ebserh.gov.br/documents/17082/3273413/Protocolo+do+Servi%C3%A7o+de+Aten%C3%A7%C3%A3o+ao+Aborto+Legal+e+Viol%C3%Aancia+Sexual.pdf/9a52d33c-ee7b-4864-8d0f-7f65e41e9a84)
17. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Atenção à Saúde. Protocolo para o atendimento às pessoas em situação de violência sexual. 2ª ed. Curitiba: Sesa; 2017.
18. Prefeitura do Município de Maringá. Protocolo de proteção à mulher, criança e adolescente vítimas de violência sexual, doméstica e intrafamiliar [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 12]. Available from: <http://www2.maringa.pr.gov.br/sistema/arquivos/6f08bbe5351d.pdf>
19. Kalsing VS. O debate do aborto: a votação do aborto legal no Rio Grande do Sul. *Cad Pagu.* 2002;(19):279-314. doi: 10.1590/S0104-83332002000200011
20. Faúndes A, Duarte GA, Andalafte Neto J, Olivatto AE, Simoneti RM. Conhecimento, opinião e conduta de ginecologistas e obstetras brasileiros sobre o aborto induzido. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(2):89-96. doi: 10.1590/S0100-72032004000200002
21. Savulescu J. Conscientious objection in medicine. *BMJ.* 2006;332(7536):294-7. doi: 10.1136/bmj.332.7536.294
22. Madeiro AP, Diniz D. Serviços de aborto legal no Brasil – um estudo nacional. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2016;21(2):563-72. doi: 10.1590/1413-81232015212.10352015
23. Nunes MC, Morais NA. Violência sexual e gravidez: percepções e sentimentos das vítimas. *Rev.* 2016;17(2):21-36.



# Síndrome dos ovários policísticos e sua relação com a microbiota intestinal

## *Polycystic ovary syndrome and its relationship with the intestinal microbiota*

Giovanna Mayumi Righi<sup>1</sup>, Thais Ferreira de Oliveira<sup>1</sup>, Maria Cândida Pinheiro Baracat<sup>2</sup>

### Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; Microbiota intestinal; Resistência à insulina; Hormônios sexuais

### Keywords

Polycystic ovary syndrome; Intestinal microbiota; Insulin resistance; Sexual hormones

### Submetido:

10/02/2021

### Aceito:

13/09/2021

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Giovanna Mayumi Righi  
Rua Isabel Schmidt, 349, Santo Amaro, 04743-030, São Paulo, SP, Brasil  
mayumi\_righi@hotmail.com

### Como citar:

Righi GM, Oliveira TF, Baracat MC. Síndrome dos ovários policísticos e sua relação com a microbiota intestinal. *Femina*. 2021;49(10):631-5.

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar a implicação e a relação existente entre a microbiota intestinal e a síndrome do ovário policístico (SOP). **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática de artigos das bases de dados PubMed, Cochrane e Science Direct dos últimos cinco anos, nos idiomas inglês, português e espanhol. **Resultados:** A disbiose da microbiota intestinal ativa o sistema imunológico do hospedeiro. Tal ativação interfere na função do receptor de insulina, causando hiperinsulinemia, o que aumenta a produção de androgênio ovariano e dificulta o desenvolvimento de um folículo saudável. Além disso, pacientes com SOP apresentam o perfil taxonômico alterado, o qual se associou inversamente com excesso de andrógenos e inflamação da SOP. Foi evidenciado que o uso de probióticos pode regular a resposta inflamatória, diminuir os níveis totais de testosterona e contribuir para que a SOP não prejudique uma possível gravidez. **Conclusão:** Essa revisão sugere que há íntima associação entre a disbiose microbiana e as alterações patológicas que ocorrem na SOP. Assim, a suplementação de probióticos em tais pacientes pode ter grandes benefícios, como melhora dos sintomas e redução das repercussões da doença.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the implication and the relationship between the intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome. **Methods:** This is a systematic review of articles from the PubMed, Cochrane and Science Direct databases, from the last five years, in English, Portuguese and Spanish. **Results:** Dysbiosis of the intestinal microbiota activates the host's immune system. Such activation interferes with the function of the insulin receptor, causing hyperinsulinemia, which increases the production of ovarian androgens and hinders the development of a healthy follicle. In addition, patients with PCOS have an altered taxonomic profile, which is inversely associated with excess androgens and PCOS inflammation. It was evidenced that the use of probiotics can regulate the inflammatory response, decrease the total testosterone levels and contribute so that PCOS does not harm a possible pregnancy. **Conclusion:** This review suggests that there is a close association between microbial dysbiosis and pathological changes that occur in PCOS. Thus, supplementation of probiotics in such patients can have great benefits, such as improving symptoms and reducing the repercussions of the disease.

### INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos, mais conhecida como SOP, acomete uma em cada sete mulheres em idade reprodutiva, sendo considerada um distúrbio endócrino-metabólico. É caracterizada pelo excesso de androgênios, dis-

função ovulatória, ovários de aparência policística, desregulações neuronais hipotalâmicas, secreção irregular de gonadotrofina, aumento da proporção de hormônio luteinizante (LH) para hormônio folículo-estimulante (FSH), aumento dos níveis de testosterona, diminuição da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e inflamação crônica de baixo grau. Suas principais manifestações clínicas incluem ciclos menstruais irregulares, ovulação ou anovulação persistente, hiperandrogenemia e alterações ovarianas policísticas. Por conta disso, pode haver consequência de infertilidade anovulatória, assim as mulheres acometidas têm maior probabilidade de aborto espontâneo e complicações na gravidez.<sup>(1-4)</sup>

Sabe-se que tal patologia é uma condição vitalícia e apresenta às suas portadoras risco elevado de resistência à insulina, obesidade, hiperlipidemia, hipertensão, doenças cardiovasculares, câncer endometrial e outras síndromes metabólicas de longo prazo. Devido a isso, a SOP é uma doença que afeta tanto a saúde física quanto a saúde mental das mulheres.<sup>(5,6)</sup>

Apesar de seu mecanismo patogênico ainda ser obscuro, sugere-se que a SOP tenha relações multifatoriais com fatores genéticos e ambientais, como estilo de vida e ambiente intrauterino, assim como a interferência com a microbiota intestinal (MI).<sup>(7)</sup>

Isso porque o corpo humano pode ser considerado um supraorganismo constituído por mais de 100 trilhões de micróbios, os quais residem no intestino grosso e apresentam o potencial de afetar nossa saúde. Embora o microbioma intestinal esteja presente apenas no trato digestivo, seu papel não se relaciona a apenas esse sistema. Uma MI saudável fornece nutrição e imunidade adquirida, além de estar amplamente envolvida no armazenamento de gordura, geração de vasos sanguíneos, regulação do sistema nervoso, densidade óssea, participação do metabolismo de drogas, produção de ácidos graxos de cadeia curta, por meio da fermentação de fibras dietéticas, produção de vitaminas essenciais, como ácido fólico e B12, e modificação de ácidos biliares, neurotransmissores e hormônios.<sup>(2,4,8)</sup>

Dessa maneira, a MI de mulheres saudáveis possui aproximadamente 160 tipos de espécies dominantes. Existem diferenças individuais, mas todas têm *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Clostridium* e *Eubacterium*, sendo *Lactobacilli* e *Bifidobacterium* as principais bactérias benéficas. Em condições normais, a microbiota mantém um equilíbrio dinâmico para prevenir diversas doenças, mas esse mecanismo pode ser prejudicado pela modificação da composição da comunidade microbiana intestinal à medida que a mulher fica mais velha, uma vez que tal composição depende do sexo, etnia, disfunção imunológica, hábitos alimentares e medicamentos.<sup>(2)</sup>

Tendo isso em vista, uma comunidade microbiana intestinal alterada é um grande contribuinte para a aparição de algumas síndromes metabólicas, como diabetes e obesidade, doenças cardiovasculares, doença hepática

ca gordurosa não alcoólica e distúrbios gastroenterológicos. Ademais, foi observado que a disbiose microbiana também está ligada à homeostase energética alterada e ao aumento da permeabilidade intestinal, induzindo uma inflamação sistêmica de baixo grau que interfere com os receptores de insulina, por meio dos quais os níveis aumentados dela aumentam a produção de testosterona nos ovários e induzem a SOP.<sup>(5,8,9)</sup>

Nesse ínterim, foi comprovado que pacientes com SOP apresentam disbiose alfa reduzida e disbiose beta aumentada, com aumento de pró-inflamatórios *Bacteroides* e diminuição de *Prevotellaceae*. Dessa forma, a disbiose alfa da MI contribui para a inflamação crônica de baixo grau, o que pode ser um propulsor para o desenvolvimento de doenças inflamatórias. Além disso, estudos comprovam a correlação entre os níveis abundantes de microrganismos beta e anormalidades metabólicas, tendo como consequência o aumento de LH e FSH.<sup>(8-10)</sup>

Tal disbiose pode ser favorecida pela composição da MI feminina, quando comparada à masculina, tendo em vista que bebês do sexo masculino já contam com uma maior colonização bacteriana pelas bifidobactérias (filo *Actinobacteria*), as quais são conhecidas por fornecer benefícios à saúde do intestino do hospedeiro. Em consonância, estudos realizados na população adulta mostraram que homens e mulheres mantêm diferentes quantidades de filios da MI (*Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Bacteroidetes*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Actinobacteria*) durante a vida.<sup>(11)</sup>

Vários estudos recentes evidenciam que as alterações no microbioma intestinal estão associadas à SOP, na qual foram observadas menor diversidade e mudanças na composição microbiana, em comparação com mulheres saudáveis, fora um aumento significativo no nível de dimetilamina sérica, o que sugere que a atividade da MI é maior no grupo de mulheres acometidas pela SOP e confirma que o microbioma delas também está envolvido no desenvolvimento de resistência insulínica e distúrbios menstruais, por afetar a permeabilidade da parede intestinal.<sup>(2,8,9)</sup>

Com isso, pesquisas científicas descobriram que o uso de probióticos e o transplante de microbiota fecal (FMT) podem melhorar os níveis de hormônio FSH e LH em pacientes com SOP, sugerindo, assim, que a modificação da MI e a alteração do metabolismo dos ácidos biliares podem ser de grande importância para o tratamento da SOP.<sup>(5,12)</sup>

## MÉTODOS

Objetivamos com este presente trabalho realizar uma revisão sistemática da literatura para melhor elucidar a relação da MI com o tratamento da SOP. Assim, foram utilizados os seguintes descritores “*polycystic ovary syndrome*”, “*intestinal microbiota*”, “*insulin resistance*” e “*sexual hormones*” nas bases de dados

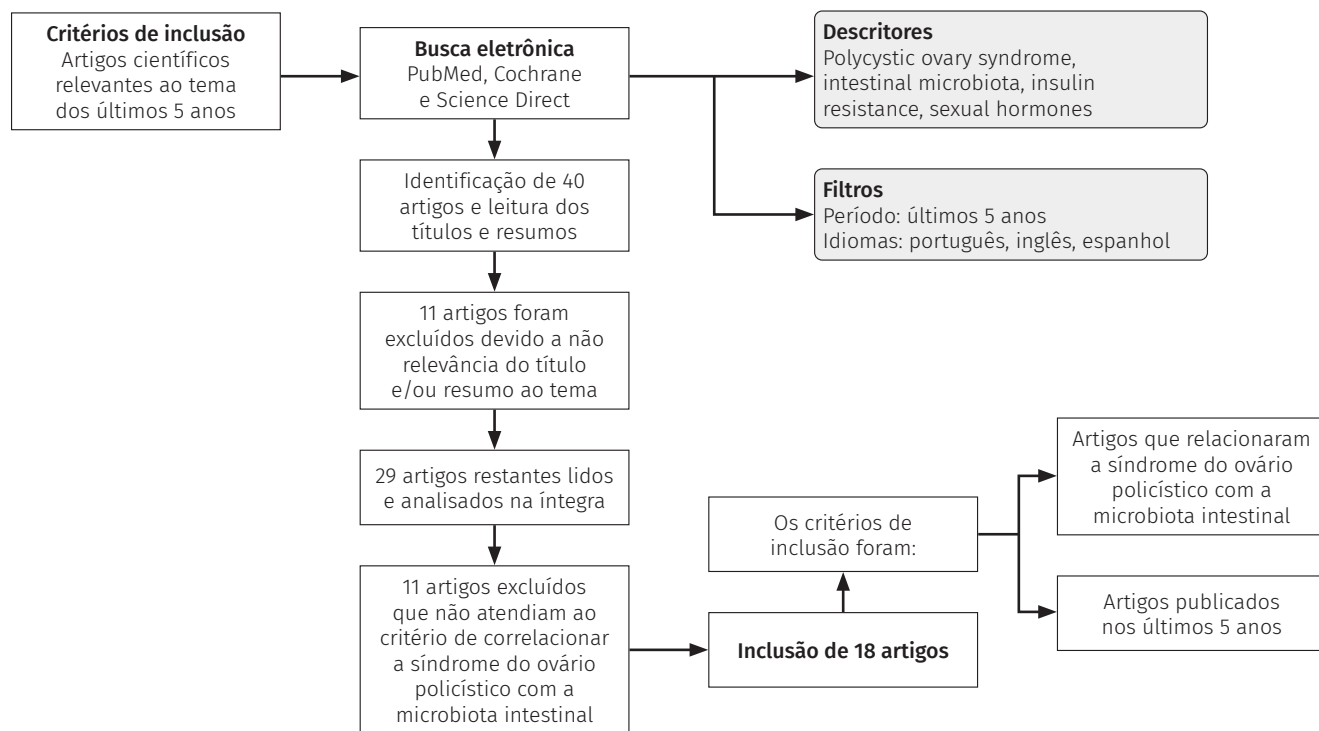


Figura 1. Histórico de busca e análise das evidências científicas

PubMed, Cochrane e Science Direct, entre os dias 20 de novembro de 2020 e 1º de abril de 2021. Dos 35 resultados do PubMed, foram incluídos 14 artigos; foram usados como critério de exclusão artigos que não relacionaram a SOP com a MI e como critério de inclusão, todos os artigos publicados nos últimos cinco anos que relacionaram ambos os temas. Esses mesmos critérios foram utilizados para a inclusão de três dos cinco artigos encontrados no Cochrane e de três artigos encontrados no Science Direct. Na figura 1 está o fluxograma com o histórico de busca e análise das evidências científicas com seus respectivos critérios de inclusão e exclusão para a montagem da presente revisão sistemática.

## RESULTADOS

A SOP é uma doença endócrina e metabólica complexa, e a MI está envolvida em várias atividades metabólicas; assim, pode-se supor que a MI está intimamente associada à patogênese e às manifestações clínicas da SOP. Assim, foram feitos diversos estudos a fim de evidenciar a correlação existente entre a MI e a SOP, uma vez que pacientes acometidas pela doença têm maior uniformidade e menor diversidade na MI.<sup>(2)</sup>

Um dos possíveis mecanismos averiguados por meio desses estudos para elucidar o papel da MI na patogênese da SOP é a disbiose da MI, a qual ativa o sistema imunológico do hospedeiro. Tal ativação interfere na função do receptor de insulina, causando hiperinsulinemia, o que aumenta a produção de androgênio ovariano e dificulta o desenvolvimento de um folículo saudável.

Outro mecanismo é a MI e seus metabólitos, que causam resistência à insulina e hiperinsulinemia, estimulando a secreção de peptídeos intestinais do cérebro e regulando a ativação da via inflamatória. Ademais, os altos níveis de insulina impedem o crescimento normal do folículo a partir de pequenos folículos e causam formações policísticas e irregularidades menstruais nos ovários.<sup>(1,3)</sup>

Em um estudo experimental, foi feito um transplante fecal de mulheres saudáveis e com SOP para, respectivamente, dois grupos de camundongos. Com isso, os camundongos transplantados com amostras fecais de pacientes com SOP tiveram os principais sinais e sintomas de SOP, sendo eles hiperandrogenismo, comprometimento dos ciclos reprodutivos, disfunção ovariana, diminuição dos níveis de ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) e resistência à insulina, além de um número aumentado de folículos semelhantes a cistos ovarianos, corpo lúteo diminuído e níveis mais altos de testosterona e LH. Nos testes de fertilidade, os que receberam transplantes fecais de mulheres com SOP produziram menos filhotes que os ratos saudáveis de controle. Ademais, foi encontrada uma abundância significativa de *Bacteroides vulgatus* na MI de indivíduos com SOP. Essas bactérias são capazes de desconjugar os ácidos biliares conjugados sintetizados no fígado, como o ácido glicodeoxicólico (GDCA) e o TUDCA, que induzem células linfóides inatas do grupo 3 secretoras de IL-22 (ILC3s). O ILC3s mostrou-se reduzido nos camundongos transplantados, e as concentrações séricas de IL-22 diminuíram em camundongos e em humanos com SOP, mostrando,



assim, que grandes quantidades dessas bactérias são suficientes para conduzir as características da doença em camundongos.<sup>(2,13,14)</sup>

Também foi evidenciado, a partir de estudos experimentais, que o tratamento com metformina ou probióticos melhorou os ciclos menstruais das pacientes, diminuiu os níveis de androgênio e aliviou a resistência à insulina. Enquanto isso, houve correlações significativas entre as mudanças nos parâmetros metabólicos e as populações bacterianas deslocadas, reforçando a relação da microbiota com a SOP.<sup>(15)</sup>

Em alguns estudos, notou-se que havia presença de disbiose intestinal nas pacientes, com perfil taxonômico alterado, com maior abundância da bactéria da Família XI e menor abundância da família *Prevotellaceae* e do gênero *Prevotella*. Além disso, foi provado que nessas pacientes havia menor abundância do gênero *Senegalimassilia* e que a presença de tais microrganismos se associou inversamente com marcadores de excesso de andrógenos e inflamação e com a gordura hepatovisceral, provando também o porquê pacientes com SOP têm alterações relacionadas ao excesso de gordura. Dessa forma, várias cepas microbianas foram estatisticamente mais abundantes no grupo SOP, incluindo *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides fragilis* e cepas de *Escherichia* e *Shigella*. Ao comparar táxons raros, as bactérias do filo *Tenericutes* mostraram uma abundância relativa menor, enquanto o soro diamina oxidase (DAO), um marcador de dano epitelial intestinal, foi significativamente maior. Já em relação ao estado inflamatório sistêmico, as pacientes apresentaram mais leucócitos e linfócitos sanguíneos que os controles.<sup>(5,7,10)</sup>

Por conta disso, vários estudos identificaram muitos biomarcadores microbianos relacionados com a SOP, sendo descoberto um mecanismo potencial pelo qual o probiótico *Bifidobacterium lactis* V9 modula os níveis de hormônio sexual em indivíduos com SOP por meio do eixo intestino-cérebro. Outros estudos revelaram que a MI estava correlacionada com fatores inflamatórios e que a insulina e a metformina aliviaram a SOP por meio de anti-inflamação e modulação da MI, o que pode contribuir para o potencial tratamento clínico da doença. Contudo, não foi encontrado um medicamento específico para tratamento, necessitando de mais estudos sobre o tema.<sup>(6,16)</sup>

## DISCUSSÃO

A partir dos estudos selecionados, vê-se que já há um vasto conhecimento sobre a SOP, com todas suas implicações físicas e elementos decorrentes da doença, como sinais e sintomas, fatores de risco e epidemiologia. E também há uma clara e íntima correlação entre a síndrome e a MI, evidenciando um possível tratamento para a SOP utilizando probióticos e medicamentos com ação direta na microbiota.<sup>(1,2)</sup>

Quanto à correlação existente, foi comprovado que pacientes com SOP têm menor diversidade da micro-

biota e prevalência de microrganismos diferente da de pacientes saudáveis. Tal disbiose pode ser representada por diversidade alfa reduzida, diversidade beta aumentada, alterações na composição bacteriana, aumento de *Bacteroides* pró-inflamatórios e a diminuição de *Prevotellaceae*, estando associada a hormônios sexuais, parâmetros antropométricos e parâmetros metabólicos.<sup>(8-10)</sup>

Também foram observadas mudanças no perfil do microbioma filogenético entre as pacientes com SOP e pacientes saudáveis. As pacientes com SOP tiveram uma abundância relativa inferior de três táxons bacterianos: o filo *Tenericutes*, a ordem ML615J-28 (pertencente ao filo *Tenericutes*) e a família S24-7 (pertencente ao filo *Bacteroidetes*). O *Tenericutes* foi identificado como um táxon hereditário entre o grupo saudável, e a ordem ML615J-28 foi identificada como parte de um agrupamento bacteriano. Esses fatores genéticos podem promover o estabelecimento de um microbioma intestinal metabolicamente adverso, que impulsionará ainda mais o fenótipo da SOP.<sup>(6)</sup>

Ademais, foi evidenciado que níveis circulantes de metabólitos relacionados à MI, incluindo o N-óxido de trimetilamina (TMAO) e seus precursores, estão aumentados na SOP. Essas alterações podem contribuir para o aumento do risco cardiometabólico da SOP, além de hiperandrogenismo, anovulação, obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, inflamação subclínica e síndrome metabólica.<sup>(1)</sup>

Outro ponto de destaque é a resistência à insulina. A inflamação crônica da mulher com SOP é um dos principais contribuintes para a doença, podendo piorar seu quadro, já que o mecanismo da MI, cuja função é mediar a resistência à insulina, mostra-se presente nas respostas inflamatórias. Estas, por sua vez, são derivadas de microrganismos intestinais, os quais se apresentam de forma reduzida.<sup>(17)</sup>

Os *Lactobacillus acidophilus* são organismos conhecidos por manter a sensibilidade do paciente à insulina; dessa forma, a partir do FMT, pacientes podem reduzir sua resistência à insulina.<sup>(17)</sup>

Como visto, o uso de probióticos contendo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e selênio pode regular a resposta inflamatória e diminuir os níveis totais de testosterona, contribuindo positivamente para que a SOP não prejudique uma possível gravidez. Ademais, evidenciou-se que os mecanismos dos probióticos podem melhorar a reconstrução do microbioma intestinal, o aumento da digestão e a absorção de nutrientes da dieta e a interação com o eixo intestino-cérebro.<sup>(6,13,17,18)</sup>

## CONCLUSÃO

Em síntese, essa revisão sugere que há uma íntima associação entre a disbiose microbiana e as alterações patológicas que ocorrem na SOP. Como visto, uma das principais divergências entre pacientes com SOP e mulheres saudáveis é a diminuição da abundância de algumas es-

pécies bacterianas relacionadas ao metabolismo, o que interfere diretamente em manifestações macroscópicas, piorando os sinais e sintomas da doença e promovendo a aparição da resistência insulínica. Com isso, pode-se concluir que tais pacientes podem adquirir grandes benefícios se tratadas com suplementação de probióticos, tendo melhora dos sintomas e redução das repercussões da doença. Contudo, a literatura ainda carece de ensaios clínicos sobre a associação da SOP e alterações hormonais – como o hiperandrogenismo – com a MI. Assim, são necessários estudos mais profundos sobre a temática abordada para maior consolidação de algumas questões inconclusas, como a melhor opção de probióticos a serem utilizados no tratamento e averiguação de possível interferência com outros medicamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Eyupoglu ND, Guzelce EC, Acikgoz A, Uyanik E, Bjorndal B, Berge RK, et al. Circulating gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide and oral contraceptive use in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):810-5. doi: 10.1111/cen.14101
2. Zhao X, Jiang Y, Xi H, Chen L, Feng X. Exploration of the relationship between gut microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80(2):161-71. doi: 10.1055/a-1081-2036
3. Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A new approach to Polycystic Ovary Syndrome: gut microbiota. *J Am Coll Nutr*. 2020;39(4):371-82. doi: 10.1080/07315724.2019.1657515
4. Torres PJ, Ho BS, Arroyo P, Sau L, Chen A, Kelley ST, et al. Exposure to a healthy gut microbiome protects against reproductive and metabolic dysregulation in a PCOS mouse model. *Endocrinology*. 2019;160(5):1193-204. doi: 10.1210/en.2019-00050
5. Chu W, Han Q, Xu J, Wang J, Sun F, Li W, et al. Metagenomic analysis identified microbiome alterations and pathological association between intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2020;113(6):1286-98. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.027
6. Zhang J, Sun Z, Jiang S, Bai X, Ma C, Peng Q, et al. Probiotic bifidobacterium lactis V9 regulates the secretion of sex hormones in Polycystic Ovary Syndrome patients through the gut-brain axis. *mSystems*. 2019;4(2):e00017-19. doi: 10.1128/mSystems.00017-19
7. Lindheim L, Bashir M, Munzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B, et al. Alterations in gut microbiome composition and Barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a pilot study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168390. doi: 10.1371/journal.pone.0168390
8. Zeng B, Lai Z, Sun L, Zhang Z, Yang J, Li Z, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study. *Res Microbiol*. 2019;170(1):43-52. doi: 10.1016/j.resmic.2018.09.002
9. Liang Y, Ming Q, Liang J, Zhang Y, Zhang H, Shen T. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome (PCOS): association with obesity – a preliminary report. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(11):803-9. doi: 10.1139/cjpp-2019-0413
10. Ding X, Liu R, Shen J, Wang X, Yan Q, Greenberg A, et al. The ameliorating effect of gut microbiota-targeted clinical intervention on metabolic disorders of impaired glucose tolerance women with PCOS. *Diabetes*. 2018;65 Suppl 1:A627.
11. Valerie F, Endres K. How biological sex of the host shapes its gut microbiota. *Front Neuroendocrinol*. 2021;61:100912. doi: 10.1016/j.yfrne.2021.100912
12. Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal microbiota transplantation: a potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2653. doi: 10.3389/fimmu.2019.02653
13. Silva MS, Giacobini P. Don't trust your gut: when gut microbiota disrupt fertility. *Cell Metab*. 2019;30(4):616-8. doi: 10.1016/j.cmet.2019.09.005
14. Kriebs A. IL-22 links gut microbiota to PCOS. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):565. doi: 10.1038/s41574-019-0255-x
15. Zhang B, Shen S, Bi Y, Zhu D. Gut microbiota as a potential target for treatment of polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2018;67 Suppl 1:A638. doi: 10.2337/db18-2454-PUB
16. Xue J, Li X, Liu P, Li K, Sha L, Yang X, et al. Inulin and metformin ameliorate polycystic ovary syndrome via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. *Endocr J*. 2019;66(10):859-70. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0567
17. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and gut microbiota. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153196. doi: 10.1371/journal.pone.0153196
18. Garcia-Beltran C, Malpique R, Carbonetto B, González-Torres P, Henares D, Brotons P, et al. Gut microbiota in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: effects of randomized treatments. *Pediatr Obes*. 2021;16(4):e12734. doi: 10.1111/ijpo.12734

# Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura

## *Updates on pharmacological treatments for infertility in women diagnosed with polycystic ovary syndrome: a literature review*

Luiza Cáceres Salles<sup>1</sup>, Maria Luisa Mendes Matarazzo Ribeiro<sup>1</sup>, Laudislina Colodetti<sup>2</sup>

### Descritores

Tratamento farmacológico; Síndrome dos ovários policísticos; Infertilidade; Indução de ovulação; Metformina; Letrozol; citrato de clomifeno

### Keywords

Pharmacological treatment; Polycystic ovary syndrome; Infertility; Ovulation induction; Metformin; Letrozole; Clomiphene citrate

### Submetido:

27/04/2021

### Aceito:

13/09/2021

1. Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, MG, Brasil.

2. Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, MG, Brasil.

### Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Luiza Cáceres Salles  
Rua Líbano, 66, Itapoã, 31710-030,  
Belo Horizonte, MG, Brasil  
luizacsalles@hotmail.com

### Como citar:

Salles LC, Ribeiro ML, Colodetti L. Atualizações na terapêutica farmacológica para infertilidade na mulher diagnosticada com síndrome de ovários policísticos: revisão de literatura. *Femina*. 2021;49(10):636-40.

### RESUMO

**Objetivo:** Abordar atualizações referentes à terapia medicamentosa para indução da ovulação nas mulheres diagnosticadas com síndrome dos ovários policísticos (SOP). **Métodos:** Revisão de literatura por meio de levantamento bibliográfico do período de 1975 a 2021, nas bases eletrônicas PubMed, SciELO e MedLine, complementado pela Diretriz Internacional Baseada em Evidências para a Avaliação e Manejo da SOP de 2018 e pelo manual da Febrasgo para SOP. Sete descritores que atendessem à finalidade da pesquisa foram utilizados. **Resultados:** A literatura aponta atualmente algumas drogas como opção na terapêutica para a indução de ovulação, como metformina, letrozol e citrato de clomifeno, evidenciando que o uso de letrozol isolado e em associação com a metformina apresentaram melhores taxas de ovulação, 71,5% e 75,4%, respectivamente. **Conclusão:** O uso do letrozol isolado ou combinado com a metformina apresentou os melhores resultados nas taxas de gravidez e ovulação, todavia o tratamento para indução ovulatória deve ser individualizado.

### ABSTRACT

**Objective:** To address updates of medicinal therapy for ovulation induction in women diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods:** Reviewing Literature through a bibliographic survey from 1975 to 2021, on the electronic databases PubMed, SciELO and MedLine, complemented by the International Evidence-Based Guideline for the Evaluation and Management of PCOS 2018 and the Febrasgo guide for PCOS. Seven descriptors that matched to the purpose of the research were applied. **Results:** Some drugs are currently indicated in the literature as an option for ovulation induction therapy, such as: metformin, letrozole and clomiphene citrate, showing that the use of letrozole alone and in association with metformin had better ovulation rates, 71.5% and 75.4%, respectively. **Conclusion:** The use of letrozole alone or



*combined with metformin showed the best results in pregnancy and ovulation rates, however, treatment for ovulatory induction must be individualized.*

## INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é considerada um distúrbio hormonal que está associado a uma alteração anatômica dos ovários, cursando com hipertrofia deles, além da produção e secreção aumentadas de androgênios.<sup>(1)</sup> Devido às alterações hormonais, essa síndrome cursa com alguns sinais e sintomas como irregularidade menstrual, infertilidade, hirsutismo, acne e/ou alopecia.<sup>(2)</sup> A prevalência da SOP tem grande variabilidade, podendo englobar de 2,2% a 26% das mulheres em idade reprodutiva.<sup>(3)</sup> O diagnóstico da SOP é baseado nos critérios de Rotterdam, estabelecidos em 2004. Entre os critérios definidos para diagnóstico da síndrome estão os sinais de hiperandrogenismo, irregularidade menstrual/anovulação e morfologia policística dos ovários comprovada por ultrassonografia. Para que a paciente tenha o diagnóstico de SOP, é necessário que ela manifeste pelo menos dois dos três critérios citados.<sup>(4,5)</sup>

A SOP é a causa mais frequente de infertilidade por anovulação, provocada por um defeito no desenvolvimento dos folículos ovarianos.<sup>(6,7)</sup> A infertilidade na mulher com SOP é explicada por meio do seu processo de ovogênese, que se difere daquele de uma mulher fértil com ciclos normais.<sup>(7-9)</sup>

A fisiopatologia da SOP ainda não é muito clara, mas envolve alguns pontos principais. No nível do eixo hipotálamo-hipófise, pacientes com a síndrome apresentam anormalidades na secreção de gonadotrofina, acarretando aumento da liberação hipofisária de hormônio luteinizante (LH), o que resulta em um aumento da relação entre LH/FSH (hormônio folículo-estimulante).<sup>(10)</sup> O LH induz a secreção de androgênios pelas células da teca ovariana. O hormônio FSH, além de atuar no desenvolvimento folicular, estimula a aromatização de androgênios em estrogênio pelas células da granulosa.<sup>(11)</sup> Nas mulheres com a síndrome, os níveis séricos de FSH são discretamente mais baixos durante a fase folicular; com isso, a aromatização é insuficiente e a maturação final, que depende desse hormônio, é afetada.<sup>(12)</sup>

Além disso, a hiperinsulinemia consequente à resistência periférica causa impacto sobre a foliculogênese ovariana. O excesso de insulina nos ovários age sinergicamente com o LH, estimulando ainda mais as células da teca a produzirem androgênios, podendo levar à supressão da produção hepática da globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG), favorecendo o quadro de hiperandrogenismo.<sup>(7,13,14)</sup> Esse quadro altera a relação de regulação dos hormônios na mulher, ocasionando aumento de estrogênio, irregularidade menstrual e infertilidade.<sup>(15)</sup>

De acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), não há na literatura evidências suficientes acerca de um tratamen-

to ideal da infertilidade na SOP. Por isso, a abordagem pelo ginecologista deve ser feita de forma individualizada e baseada nas melhores evidências possíveis.<sup>(16)</sup> Sabe-se que a infertilidade influencia negativamente no bem-estar emocional e na qualidade de vida das mulheres com a síndrome e, em razão disso, a terapêutica envolvendo esse quadro têm sido alvo de diversos estudos. Assim sendo, o objetivo deste estudo é abordar atualizações referentes à terapia medicamentosa para indução da ovulação nas mulheres diagnosticadas com SOP a partir de uma revisão narrativa de estudos realizados no período de 1975 a 2021.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura a partir do levantamento bibliográfico das seguintes bases de dados: PubMed, SciELO e MedLine, complementados ainda pela Diretriz Internacional Baseada em Evidências para a Avaliação e Manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos de 2018 (*2018's International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*) e pelo manual da Febrasgo para SOP (Série Orientações e Recomendações Febrasgo: Síndrome dos Ovários Policísticos). As palavras-chave utilizadas foram: "síndrome dos ovários policísticos", "SOP", "infertilidade", "metformina", "letrozol", "citrato de clomifeno", "ovulação" e suas correspondentes em inglês: "polycystic ovary syndrome", "PCOS", "infertility", "metformin", "letrozole", "clomiphene citrate", "ovulation". Foram utilizados também alguns conectivos como "e", correspondente ao "and" no inglês, para criar combinações entre os descritores.

Na busca, foram encontrados 86 artigos. Após a leitura do título, resumo e palavras-chave, e baseando-se nos critérios de inclusão e de exclusão, 49 estudos foram descartados. Assim sendo, 37 artigos foram utilizados. Além disso, foram incluídas diretrizes relevantes, como a Diretriz Internacional Baseada em Evidências para a Avaliação e Manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos de 2018 e o manual da Febrasgo para SOP (Série Orientações e Recomendações Febrasgo: Síndrome dos Ovários Policísticos).

Foram usados como critérios de inclusão: referências bibliográficas em inglês, espanhol e português; estudos que abordassem a temática investigada e revisões de literatura no título, no resumo ou nas palavras-chave. Os critérios de exclusão foram: artigos que abordassem exclusivamente a terapêutica não farmacológica e relatos de caso.

## RESULTADOS

A seguir apresentaremos as principais drogas indutoras de ovulação encontradas nesta pesquisa, sem a finalidade de esgotar a discussão, considerando a amplitude e a complexidade requeridas pela temática abordada.

## Metformina

A metformina (MTF) – biguanida N, N'dimetil-biguanida – é um medicamento administrado por via oral, amplamente utilizado no tratamento do *diabetes mellitus* do tipo 2. Essa droga atua aumentando a sensibilidade insulínica nos tecidos, principalmente nos músculos, diminuindo a sua concentração plasmática e a neoglicogênese hepática.<sup>(17)</sup> Devido à sua ação nos receptores insulínicos e, assim, na diminuição nos níveis de androgênios circulantes, a MTF tem se mostrado eficiente no que diz respeito à melhora da ovulação e, por consequência, ao aumento da chance de gravidez nas mulheres com resistência à insulina e SOP.<sup>(18)</sup> Por se tratar de uma droga de baixo custo e com poucos efeitos colaterais, como vômitos, náuseas e diarreias, a MTF tem sido uma das principais drogas de escolha no tratamento de fertilidade da SOP.<sup>(19-21)</sup> Por outro lado, a terapia para indução de ovulação realizada com a MTF é de longa duração, feita com doses diárias de 1,5 g da droga durante três meses.<sup>(22)</sup>

## Citrato de clomifeno

O citrato de clomifeno (CC) foi a primeira medicação a ser estudada para o tratamento de infertilidade e por muito tempo foi utilizada como droga de escolha na indução de ovulação das mulheres com SOP. Essa droga possui uma estrutura semelhante à do estrogênio e, por isso, se liga aos receptores estrogênicos. Dessa forma, o CC torna o eixo hipotálamo-hipófise insensível à retroalimentação negativa do estrogênio, o que vai gerar um aumento na produção de hormônio liberador de gonadotrofina e, conseqüentemente, nos níveis circulantes de LH e FSH, induzindo, assim, a ovulação.<sup>(23)</sup> A terapia com o CC é administrada em uma dosagem que varia de 50 a 150 mg/dia, durante cinco dias, e tem seu início entre o segundo e o quinto dia do ciclo. Existem alguns casos em que a paciente apresenta resistência ao CC, caracterizada quando ainda há ausência de resposta folicular,<sup>(24)</sup> mesmo depois de três ciclos de indução medicamentosa, com administração da dosagem máxima da droga (150 mg/dia). Apesar de essa droga apresentar até os dias de hoje boa eficácia no tratamento da fertilidade e configurar uma droga de administração via oral, de baixo custo e com poucos efeitos colaterais, ela possui algumas desvantagens.<sup>(20,25)</sup> Alguns dos possíveis riscos da terapêutica com CC são a ocorrência de gestação múltipla, sendo mais frequente a incidência de gêmeos do que de trigemelares, ou ainda os efeitos antiestrogênicos do CC ao endométrio e no muco cervical, que diminuem as taxas de gravidez.<sup>(26)</sup> Nesse sentido, a fim de diminuir os riscos da terapêutica com o CC, faz-se necessário o monitoramento com ultrassom, durante todo o tratamento, para verificar, por exemplo, casos que revelem uma resposta ovariana exagerada.<sup>(27)</sup>

## Letrozol

O letrozol (LE) é uma droga que atua como inibidor da aromatase, isto é, inibe a conversão de androstenediona

em estrona e de testosterona em estradiol. Devido a esse mecanismo, o LE impede a biossíntese de estrogênio e, assim, reduz o *feedback* negativo desse hormônio sobre a adeno-hipófise, aumentando a liberação de FSH.<sup>(23)</sup> O LE, diferentemente do CC, não causa tantos efeitos no endométrio ou muco cervical e, além disso, possui menor risco de desenvolvimento multifolicular, pois o seu uso não inibe os receptores de estrogênio hipotalâmicos.<sup>(23,27)</sup> Em geral, a terapêutica com LE é feita nos dias 3 a 7 do ciclo menstrual, em doses diárias de 2,5 a 7,5 mg via oral.<sup>(28)</sup>

## O tratamento farmacológico

Até o consenso de 2008, proposto pelas sociedades europeia (*European Society of Human Reproduction and Embryology* – ESHRE) e americana (*American Society for Reproductive Medicine* – ASRM) de reprodução, o uso de CC era a primeira opção de tratamento para a indução da ovulação. Utilizando ainda como base esse consenso, a recomendação era de que o uso da MTF fosse restrito para as mulheres com intolerância à glicose.<sup>(20,29)</sup> Apesar disso, de acordo com a Diretriz Internacional Baseada em Evidências para a Avaliação e Manejo da Síndrome dos Ovários Policísticos de 2018, não foi determinada uma droga de primeira escolha, mas foram identificadas algumas circunstâncias nas quais uma droga teria mostrado maiores benefícios em relação a outra e vice-versa.<sup>(21,30)</sup> Um parâmetro que é levado em conta ao escolher o CC ou a MTF é o índice de massa corporal (IMC). Para gestantes com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, o CC se mostrou mais eficaz em relação a taxa de nascidos vivos, taxa de gravidez e taxa de ovulação. Por outro lado, para gestantes com IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>, a MTF teve resultados mais significativos nas taxas de gravidez.<sup>(21,30)</sup>

## Metformina em associação com citrato de clomifeno

Comparando um ensaio clínico randomizado e uma revisão sistemática, foi observado que houve melhora significativa nas taxas de ovulação e nas taxas de gravidez quando o uso da MTF estava associado ao uso do CC, independentemente do IMC.<sup>(21,30,31)</sup> Além disso, de acordo com o estudo de Kar e Sanchita,<sup>(32)</sup> a taxa de ovulação com a MTF combinada com o CC foi de 83,3%, que é significativamente maior do que somente com a taxa da MTF (56,2%) e o CC isolado (62,5%). Porém, a taxa de gravidez com o uso concomitante dos medicamentos foi menor (50%) do que aquela com o uso de MTF isolada (54,2%).<sup>(32)</sup> A associação de MTF com CC é benéfica e pode ser usada como tratamento de primeira linha em mulheres obesas anovulatórias com SOP, pois é mais eficaz do que a terapia isolada de ambos os medicamentos.<sup>(33)</sup>

## Letrozol vs. citrato de clomifeno

Em um estudo randomizado, 268 pacientes com a síndrome anovulatória foram divididas na mesma propor-

ção em quatro grupos e com o esquema terapêutico de CC isolado, CC associado a MTF, LE isolado e LE associado a MTF por três ciclos contínuos ou até a concepção. A taxa de ovulação com LE foi de 71,5%, significativamente maior do que a de CC (49,7%).<sup>(34)</sup>

### Letrozol em associação com a metformina vs. letrozol

A taxa de ovulação com LE associado a MTF foi de 75,4%, em comparação com a taxa de LE isolado, que foi de 71,5%. No entanto, a terapia combinada resultou em uma taxa de aborto mais alta (21,1% vs. 12,9%). Diante dos resultados, é correto afirmar que os grupos que utilizaram LE, de forma isolada ou combinada, alcançaram a maior taxa de ovulação.<sup>(34)</sup>

### Letrozol vs. letrozol em associação com citrato de clomifeno

Em um ensaio clínico randomizado, 70 pacientes foram alocadas – metade destinada à terapia isolada de letrozol e a outra com esquema terapêutico de letrozol e CC. As mulheres com terapia combinada tiveram uma taxa de ovulação estaticamente maior (77%) em comparação com aquelas com LE isolado (43%).<sup>(35)</sup>

### Metformina em associação com letrozol vs. citrato de clomifeno em associação com metformina

Segundo um estudo randomizado cego único, foram alocadas 100 pacientes com SOP resistentes ao CC. As mulheres foram divididas igual e aleatoriamente para um grupo de MTF e LE (n = 50) e um grupo de CC e MTF (n = 50). Os resultados revelaram que a combinação de MTF e LE resultou em taxas de gravidez química (8%) e clínica (8,3%) mais altas, quando comparadas com as taxas na associação de MTF e CC, com taxa de gravidez química de 4% e clínica de 2%.<sup>(36)</sup> Ademais, uma metanálise de 2017 comparou a terapia entre CC e MTF com LE e MTF em relação à taxa de nascidos vivos (p = 0,04). De acordo com o estudo, a terapia combinada de LE e MTF se mostrou mais eficaz.<sup>(37)</sup>

## CONCLUSÃO

O tratamento para indução da ovulação em mulheres com SOP possui algumas opções farmacológicas. Os trabalhos evidenciados neste artigo mostraram melhores resultados nas taxas de gravidez e de ovulação com o uso de LE, tanto em sua forma isolada quanto associado a MTF. Assim sendo, a opção terapêutica combinada se mostrou ainda mais eficaz. Contudo, outros esquemas terapêuticos que se mostraram menos eficientes também podem ser considerados, como CC, MTF e a associação de MTF com CC. Esses, apesar de menos eficazes, ainda obtiveram resultados superiores quando comparados ao uso de placebo ou nenhum tratamento. Desse modo, conclui-se que o tratamento deve ser individualizado, respeitan-

do as características e demandas de cada paciente. De acordo com a Febrasgo, além dos indutores de ovulação, existem fármacos adjuvantes no manejo da infertilidade, como a vitamina D, corticosteroides, estereoisômeros do inositol, N-acetilcisteína e coenzima Q10. Apesar da existência dessas drogas, a prescrição delas como tratamento de primeira linha não é defendida devido às evidências científicas limitadas. No entanto, é correto afirmar que os fármacos adjuvantes citados contribuem positivamente para a melhora da ovulação.

## REFERÊNCIAS

- Rosa-e-Silva AC. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. p. 1-15. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).
- Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Ginecologia de Williams [Internet]. 2ª ed. Porto Alegre: AMGH/Artmed; 2014 [cited 2021 Mar 9]. Available from: [https://www.academia.edu/42655057/Ginecologia\\_de\\_Williams\\_Hoffman\\_2\\_ed](https://www.academia.edu/42655057/Ginecologia_de_Williams_Hoffman_2_ed)
- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010;25(2):544-51. doi: 10.1093/humrep/dep399
- Vitek W, Alur S, Hoeger KM. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2015;103(3):605-11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.019
- Soares DO, Hashimoto DS, Borburema NS, Ker MG, Machado AZ, Souza JH. Indicação de metformina em pacientes anovulatórias. Braz J Surg Clin Res [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 12];14(1):38-42. Available from: <http://www.repositorio.ufof.br/handle/123456789/6601>
- Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. BMJ. 2007;335(7621):663-6. doi:10.1136/bmj.39335.462303.80
- Barthelmeck EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. Front Biosci (Elite Ed). 2014;6:104-91. doi: 10.2741/e695
- Peters H, Byskov AG, Himelstein-Braw R, Faber M. Follicular growth: the basic event in the mouse and human ovary. J Reprod Fertil. 1975;45(3):559-66. doi: 10.1530/jrf.0.0450559
- Fortune JE, Cushman RA, Wahl CM, Kito S. The primordial to primary follicle transition. Mol Cell Endocrinol. 2000;163(1-2):53-60. doi: 10.1016/s0303-7207(99)00240-3
- Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(7):2248-56. doi: 10.1210/jcem.82.7.4105
- Pan JX, Zhang JY, Ke ZH, Wang FF, Barry JA, Hardiman PJ, et al. Androgens as double-edged swords: induction and suppression of follicular development. Hormones (Athens). 2015;14(2):190-200. doi: 10.14310/horm.2002.1580
- Catteau-Jonard S, Dewailly D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. Front Horm Res. 2013;40:22-71. doi: 10.1159/000341679
- Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(12):3788-90. doi: 10.1210/jcem.80.12.8530637
- Nestler JE. Obesity, insulin, sex steroids and ovulation. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24 Suppl 2:S71-3. doi: 10.1038/sj.ijo.0801282
- Moura HH, Costa DL, Begatin E, Sodrê CT, Manela-Azulay M. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. An Bras Dermatol. 2011;86(1):111-9. doi: 10.1590/S0365-05962011000100015



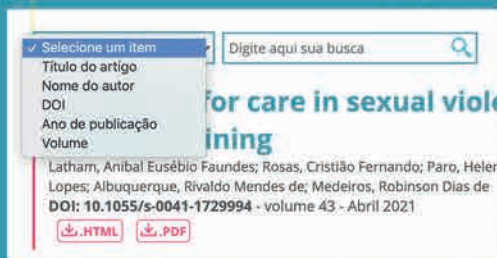
16. Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo; nº 4, Comissão Nacional de Ginecologia Endócrina).
17. Arie WM, Fonseca AM, Bagmolli VR, Fassolas G, Baracat EC. Síndrome de ovário policístico e metformina: revisão baseada em evidências. *Femina* [Internet]. 2009 [cited 2021 Mar 9];37(11):585-602. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2009/v37n11/a002.pdf>
18. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:1-13. doi: 10.2147/CLEP.S37559
19. Bhering NB, Aquino ML, Kozuch A, Silva CA, Silva IT, Arantes IM, et al. Comparação da eficácia dos medicamentos para indução de ovulação em mulheres com síndrome do ovário policístico resistentes ao citrato de clomifeno. *Braz J Health Rev*. 2020;3(4):10826-42. doi: 10.34119/bjhrv3n4-340
20. Santana LF, Ferriani RA, Sá MF, Reis RM. Tratamento da infertilidade em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(4):201-9. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032008000400008>.
21. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [Internet]. Melbourne: Monash University; 2018 [cited 2021 Mar 10]. Available from: [https://www.monash.edu/\\_\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/1412644/PCOS\\_Evidence-Based-Guidelines\\_20181009.pdf](https://www.monash.edu/___data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf)
22. Motta EL, Domingues TS, Soares Júnior JM. O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP). *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(3):99-101. doi: 10.1590/S0100-72032012000300001
23. Otoya Chaves F, León Quirós S, Rodríguez Morera M. Manejo de infertilidad por anovulación en síndrome de ovario poliúístico. *Rev Méd Sinerg*. 2021;6(2):e642. doi: 10.31434/rms.v6i2.642
24. Carvalho BR. Particularidades no manejo da infertilidade. In: Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. p. 88-103.
25. Borges E Jr, Farah LM, Cortezzi SS. Reprodução humana assistida – promoção da saúde. São Paulo: Atheneu; 2011.
26. Kafy S, Tulandi T. New advances in ovulation induction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(3):248-52. doi: 10.1097/GCO.0b013e3280c60c9a
27. Mascarenhas M, Balen AH. Treatment update for anovulation and subfertility in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020;12:53-8. doi: 10.1016/j.coemr.2020.03.003
28. Pritts AE. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(4):289-94. doi: 10.1097/GCO.0b013e32833bee6f
29. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-77. doi: 10.1093/humrep/dem426
30. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(11):137-52. doi: 10.1002/14651858.CD003053
31. Maged AM, Elsayah H, Abdelhafez A, Bakry A, Mostafa WA. The adjuvant effect of metformin and N-acetylcysteine to clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(8):635-8. doi: 10.3109/09513590.2015.1037269
32. Kar S, Sanchita S. Clomiphene citrate, metformin or a combination of both as the first line ovulation induction drug for Asian Indian women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(4):197-201. doi: 10.4103/0974-1208.170373
33. Costello M, Garad R, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, et al. A Review of First Line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(9):95. doi: 10.3390/medsci7090095
34. Liu C, Feng G, Huang W, Wang Q, Yang S, Tan J, et al. Comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(11):872-6. doi: 10.1080/09513590.2017.1332174
35. Mejia RB, Summers KM, Kresowik JD, Van Voorhis BJ. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2019;111(3):571-8.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.030
36. Davar R, Javedani M, Fallahzadeh MH. Metformin-letrozole in comparison with Metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistance PCOS patients undergoing IUI. *Iran J Reprod Med*. 2011;9(1):31-6.
37. Yu Y, Fang L, Zhang R, He J, Xiong Y, Guo X, et al. Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):3812. doi: 10.1038/s41598-017-03803-9

# NOVIDADE!

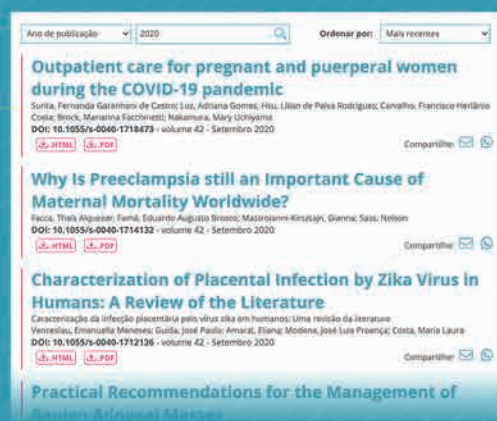
## Conheça a nova forma de visualizar os conteúdos da

# RBGGO

Faça sua busca **através de filtros** que facilitam sua pesquisa.



Encontre os artigos em **forma de lista**.



Defina **a ordem** que deseja visualizar os conteúdos.



Acesse, **compartilhe** e baixe os conteúdos que deseja!

Compartilhe:  

## Mais praticidade e agilidade para você.

Acesse em nosso site!  
[www.febrasgo.org.br/pt/revista-rbgo](http://www.febrasgo.org.br/pt/revista-rbgo)

**febrasgo**  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetria



COMPORTAMENTO,  
SAÚDE E INFORMAÇÃO



FEITO PARA ELA

ACESSE, CURTA  
E COMPARTILHE.

AFINAL, ELA É  
FEITA PARA VOCÊ!



**febrasgo**  
Federação Brasileira das  
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

## ELA É PLATAFORMA DE RELACIONAMENTO DA FEBRASGO COM A MULHER DE TODAS AS IDADES

Aqui sua paciente encontra as informações que precisa para cuidar bem da saúde, carreira profissional, bem-estar e qualidade de vida.

**ELA** é a amiga de todas as horas e que está sempre por perto: no Site, Instagram, Facebook. Acesse, curta e compartilhe. Afinal, **ELA é VOCÊ!**

 [feitoparaela.com.br](http://feitoparaela.com.br)  [@feitoparaelaoficial](https://www.instagram.com/feitoparaelaoficial)  [feitoparaelaoficial](https://www.facebook.com/feitoparaelaoficial)