

Setembro
2014



*Revista Brasileira de
Ginecologia e Obstetrícia*

RBGO

volume 36
n° 9

NOVO



stezza® acetato de nomegestrol/estradiol

Chegou o primeiro contraceptivo oral combinado com hormônios semelhantes aos produzidos naturalmente pela mulher^{1,2}

em regime monofásico

Acetato de nomegestrol¹

Estrogênio estruturalmente idêntico ao natural
17β estradiol¹



Regime monofásico de 24+4 com alta eficácia contraceptiva^{3,4}

Períodos curtos de sangramento^{1,3,4}

Disponível em duas apresentações, com 1 ou 3 blísteres

Cartela com 28 comprimidos:

- 24 comprimidos ativos
- 4 comprimidos de placebo



Uma nova opção para as iniciantes da contracepção oral combinada.^{1,2}



Referências Bibliográficas: 1. Circular aos Médicos (bula) de STEZZA. São Paulo: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., 2014. 2. Diário Oficial da União. Ofício de aprovação de registro de medicamento novo: STEZZA. Disponível em: <http://www.in.gov.br/autenticidade.html> [código de verificação: 10102014033100180]. Acesso em abril de 2014. 3. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-estradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(6):430-443. 4. Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, et al. Efficacy safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-estradiol. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119:989-999.

STEZZA (acetato de nomegestrol/estradiol). INDICAÇÃO: anticoncepção oral. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade aos princípios ativos ou excipientes, presença ou histórico de trombose venosa (TV), trombose arterial (TA) ou condições prodrômicas, acidente vascular cerebral (AVC), histórico de enxaqueca com sintomas neurológicos focais, um fator de risco grave ou fatores de risco múltiplos para TV ou TA como: diabetes mellitus (DM) com sintomas vasculares; hipertensão grave; dislipoproteinemia grave. Predisposição hereditária ou adquirida para TV ou TA, como resistência à proteína C ativada, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiper-homocitemia e anticorpos antifosfolípidos. Pancreatite ou histórico de pancreatite associada à hipertrigliceridemia grave. Presença ou histórico de doença hepática grave enquanto os valores de função hepática não retornarem ao normal. Presença ou histórico de tumores hepáticos. Presença ou suspeita de malignidades influenciadas por esteroides sexuais. Gravidez ou suspeita de gravidez. **ADVERTÊNCIAS:** Distúrbios circulatórios ou uso de AHCOC é associado a aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV) em comparação ao não uso. O risco TEV é maior durante o primeiro ano de uso. Estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência de TEV em mulheres sem fator de risco conhecido para TEV que utilizam AHCOCs com EE em baixa dose (< 50 mcg) varia de 20 a 40 casos por 100.000 mulheres-anos, comparada com 5 a 10 casos por 100.000 mulheres-anos para não usuárias e 60 casos por 100.000 casos de gravidez. Estudos epidemiológicos associaram ao uso de AHCOCs um maior risco de tromboembolia arterial (TEA). Há relatos da ocorrência de trombose em outros vasos em usuárias de AHCOCs (por exemplo: veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas). O risco de eventos tromboembólicos venosos cresce com o aumento da idade; histórico familiar (HF) positivo; imobilização prolongada; cirurgia de grande porte; qualquer cirurgia nas pernas; ou grande trauma; obesidade. O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de AVC cresce com o aumento da idade; tabagismo; dislipoproteinemia; obesidade; hipertensão; enxaqueca; doença cardíaca valvular; fibrilação atrial; HF positivo. Outras condições associadas a eventos adversos circulatórios: DM, lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome hemolítica urêmica, doença intestinal inflamatória crônica e anemia falciforme. Aumento na frequência ou gravidade da enxaqueca durante uso de AHCOC pode ser razão para descontinuação imediata de STEZZA. Em caso de ocorrência ou suspeita de trombose, o AHCOC deve ser descontinuado. Tumores: o fator de risco mais importante para câncer de colo de útero é infecção pelo papilomavírus humano (HPV); estudos epidemiológicos indicaram que o uso prolongado de AHCOCs com EE contribui para esse aumento de risco. Com o uso de AHCOCs de doses mais altas (50 mcg EE) o risco de câncer endometrial e de ovário é reduzido. É preciso confirmar se isto se aplica aos AHCOCs com 17β-estradiol. Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos relatou aumento discreto do risco relativo (RR = 1,24) de câncer de mama em mulheres em uso de AHCOCs com EE. Em usuárias de AHCOCs, houve relatos de tumores hepáticos benignos e malignos. Em casos isolados, esses tumores causaram hemorragia intra-abdominal potencialmente fatal. Em caso de dor abdominal superior intensa, hepatomegalia, ou sinais de hemorragia intra-abdominal em usuárias de AHCOCs, considerar a presença de tumor hepático no diagnóstico diferencial. Outras condições: pacientes com HF ou hipertrigliceridemia têm maior risco de pancreatite ao utilizarem AHCOCs. Se hipertensão sustentada se desenvolver durante o uso de AHCOC, suspender AHCOC e tratar a hipertensão. Em sete estudos clínicos multicêntricos de até dois anos de duração, não foram observadas alterações relevantes de pressão arterial com STEZZA. A ocorrência ou piora das seguintes condições foi relacionada na gestação e durante o uso de AHCOC: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; LES; síndrome hemolítica urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada à otosclerose. Em mulheres com angioedema hereditário, pode ocorrer indução ou exacerbção de estrogênios exógenos. Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem requerer a descontinuação do uso do AHCOC. Recomendação de icterícia colestática que ocorreu pela primeira vez durante a gestação ou uso anterior de esteroides sexuais requer a descontinuação do uso dos AHCOCs. Os AHCOCs podem apresentar efeitos sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose. Mulheres com diabetes devem ser criteriosamente monitoradas. STEZZA não apresentou efeito sobre a resistência periférica à insulina e sobre a tolerância à glicose em mulheres saudáveis. Agravamento da depressão, doença de Crohn e colite ulcerativa foram associadas ao uso de AHCOCs. Ocasionalmente pode ocorrer cianose. Pacientes com raras condições hereditárias de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má-absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** interações entre anticoncepcionais orais e medicamentos indutores enzimáticos podem causar sangramento inesperado e falha anticonceptiva. Exemplos: fenitoina, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, ritonavir e medicamentos ou preparações à base de plantas contendo en-ve-de-são-jão, oxcarbazepina, topiramato, febamato e griseofulvina, inibidores da protease HIV com um potencial indutor e inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa. Estudos de interação medicamentosos não foram realizados com STEZZA, mas dois estudos com ritonavir e cefalosporina, respectivamente, foram realizados com doses mais elevadas de combinação de acetato nomegestrol-estradiol (acetato de nomegestrol 3,75 mg + 1,5 mg de estradiol) em mulheres na pós-menopausa. O uso concomitante de ritonavir diminui a AUC₀₋₂₄ de acetato de nomegestrol em 95% e aumenta a AUC₀₋₂₄ último de estradiol em 25%. O uso concomitante de cefalosporina (dose única de 200 mg) não modifica o metabolismo do estradiol, enquanto foram observados aumentos de concentração de pico (85%) e de AUC₀₋₂₄ (115%) de acetato de nomegestrol, os quais não tiveram relevância clínica. Os anticoncepcionais orais podem afetar o metabolismo de outros medicamentos. Dar atenção especial para a interação com lamotrigina. **REAÇÕES ADVERSAS:** muito comuns (≥ 1/10): acne (cística, oleosa), sangramento de privação anormal (menstruação irregular, menstruação atrasada, polimenorreia), comuns (≥ 1/100 a < 1/10): diminuição da libido, perda da libido, depressão/humor deprimido (depressão maior, depressão pós-parto, sintoma depressivo, diminuição do interesse, choro), humor alterado (isolação de humor, distúrbio emocional, raiva, apatia, indiferença, sofrimento emocional, instabilidade emocional, transtorno afetivo), enxaqueca, enxaqueca com aura, náusea, metrorragia (menometrorragia, hemorragia vaginal), menorrágia, dor/desconforto/sensibilidade nas mamas, dor pélvica, desconforto pélvico, aumento de peso, aumento do índice de massa corporal, incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100): aumento de apetite, desejo por alimentos, retenção hídrica, fôlego, distensão abdominal, flatulência, hipertrófia, sudorese noturna, alopecia, alopecia androgênica, prurido, prurido alérgico, pele seca, seborréia, sensação de peso, hipomemória, oligomenorreia, inchaço/apelão da mama, edema da mama, ingurgitamento da mama, galactorreia (secreção mamária), espasmo uterino, síndrome pré-menstrual, massa na mama, desaparecimento ressecamento vulvovaginal, lubrificação inadequada, infertilidade, edema (periférico, generalizado e localizado), aumento de enzimas hepáticas; raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000): diminuição do apetite, aumento da libido, distúrbio de atenção, intolerância à lente de contato/olho ressecado, boca seca, cianose, hipertrófia, odor vaginal, desconforto/dor vulvovaginal, fome. A acne foi evento cujo relato foi solicitado, isto é, não foi relatado espontaneamente, sendo determinado em todas as visitas de estudo. Adicionalmente têm sido relatadas reações de hipersensibilidade em usuárias de STEZZA (reação de desconforto). **POSIOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO:** um comprimido diariamente, por 28 dias consecutivos. Uma cartela subsequente é iniciada imediatamente após o término da embalagem anterior, sem interrupção na ingestão diária de comprimidos e independentemente da presença ou ausência de sangramento de privação. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. REGISTRO MS: 1.0029.0186.**

Nota: antes de prescrever STEZZA, recomendamos a leitura da Circular aos Médicos (bula) completa para informações detalhadas sobre o produto.

STEZZA é marca registrada de Laboratoire Theramex.

Dentre as informações citadas em bula, ressaltamos que este medicamento é contraindicado para usuárias com presença ou histórico de trombose venosa (trombose venosa profunda, embolia pulmonar), de trombose arterial (p.ex., infarto do miocárdio) ou condições prodrômicas (p.ex., crise isquêmica transitória, angina pectoris). Interações entre anticoncepcionais orais e medicamentos indutores enzimáticos podem causar sangramento inesperado e falha anticonceptiva.

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.



Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., subsidiária da Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA. Todos os direitos reservados. WOMN-1076728-0001 08/13

RBGO

Publicação mensal
ISSN 0100-7203

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

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

Rev Bras Ginecol Obstet v. 36, n. 9, p. 383-432, setembro 2014



Publicação indexada na Base de
Dados LILACS e SciELO. Disponível
eletronicamente no SciELO www.scielo.br/rbgo nas versões
português e inglês



Indexada na Base de
Dados Medline

SCOPUS

Acesso eletrônico através da Scopus:
www.scopus.com/scopus/home.url

Editor Científico

Jurandyr Moreira de Andrade (Ribeirão Preto/SP)

Editores Associados

Eliana Martorano Amaral (Campinas/SP)
Geraldo Duarte (Ribeirão Preto/SP)
João Luiz Pinto e Silva (Campinas/SP)
José Maria Soares Junior (São Paulo/SP)

Marilza Vieira Cunha Rudge (Botucatu/SP)
Rosiane Mattar (São Paulo/SP)
Rossana Pulcinelli Vieira Francisco (São Paulo/SP)
Sophie Françoise Mauricette Derchain (Campinas/SP)

Editor Executivo

Daniel Guimarães Tiezzi (Ribeirão Preto/SP)

Conselho Editorial

Antonio Alberto Nogueira (Ribeirão Preto/SP)
Antonio Jorge Salomão (São Paulo/SP)
Carlos Augusto Alencar Jr. (Fortaleza/CE)
Eddie Fernando Candido Murta (Uberaba/MG)
Edmund Chada Baracat (São Paulo/SP)
Francisco Mauad Filho (Ribeirão Preto/SP)
Geraldo Duarte (Ribeirão Preto/SP)
Gutemberg Leão de Almeida Filho (Rio de Janeiro/RJ)
Haroldo Capurro Alzola (Montevideo, Uruguay)
Iracema de Mattos Paranhos Calderon (Botucatu/SP)
Ivo Behle (Porto Alegre/RS)
Jesus de Paula Carvalho (São Paulo/SP)
Jon Oyvind Odland (Tromsø, Norway)
José Carlos Peraçoli (Botucatu/SP)
José Geraldo Lopes Ramos (Porto Alegre/RS)
José Guilherme Cecatti (Campinas/SP)
José Meirelles Filho (Cuiabá/MT)
Joseph A. Spinnato, II (Cincinnati, Ohio)
Krikor Boyacıyan (São Paulo/SP)
Luiz Carlos Zeferino (Campinas/SP)
Luiz Gerk de Azevedo Quadros (São Paulo/SP)
Luiz Henrique Gebrim (São Paulo/SP)

Manoel J. B. Castello Girão (São Paulo/SP)
Manuel de Jesus Simões (São Paulo/SP)
Marair Gracio Ferreira Sartori (São Paulo/SP)
Marcelo Zugaib (São Paulo/SP)
Marcos Felipe Silva de Sá (Ribeirão Preto/SP)
Maria de Lourdes Brizot (São Paulo/SP)
Marilza Vieira Cunha Rudge (Botucatu/SP)
Melania Maria Ramos de Amorim (Campina Grande/PB)
Nilma Antas Neves (Salvador/BA)
Paulo Traiman (Botucatu/SP)
Ricardo Mello Marinho (Belo Horizonte/MG)
Roseli Mieko Yamamoto Nomura (Santo André/SP)
Ruffo de Freitas Júnior (Goiânia/GO)
Rui Alberto Ferriani (Ribeirão Preto/SP)
Sebastião Freitas de Medeiros (Cuiabá/MT)
Selmo Geber (Belo Horizonte/MG)
Sérgio Hofmeister de Almeida Martins Costa (Porto Alegre/RS)
Sérgio Mancini Nicolau (São Paulo/SP)
Técia Maria de Oliveira Maranhão (Natal/RN)
Victor Hugo de Melo (Belo Horizonte/MG)
Wagner José Gonçalves (São Paulo/SP)
Wellington de Paula Martins (Ribeirão Preto/SP)

SECRETÁRIA EXECUTIVA

Rosane Aparecida Cunha Casula

REVISORA DE REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Maria Cristina Manduca Ferreira

RBGO

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

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

RBGO – EDITORIA

Av. Bandeirantes, 3900 – 8º andar – Campus Universitário
14049-900 – Ribeirão Preto/SP
Fone (16) 3602-2803 – FAX (16) 3633-0946

Expediente

REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, ISSN 0100-7203, é uma publicação mensal da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é de inteira responsabilidade de seus autores. É permitida a reprodução total ou parcial dos artigos, desde que mencionada a fonte.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia



Presidente

Etelvino de Souza Trindade (DF)

Diretora Administrativa

Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

Diretor Financeiro

Francisco Eduardo Prota (SP)

Diretor Científico

Nilson Roberto de Melo (SP)

Diretor de Defesa Profissional

Hélcio Bertolozzi Soares (PR)

Vice-presidente da região Norte

Júlio Eduardo Gomes Pereira (AC)

Vice-presidente da região Nordeste

Olimpio Barbosa Moraes Filho (PE)

Vice-presidente da região Centro-Oeste

Paulo Roberto Dutra Leão (MT)

Vice-presidente da região Sudeste

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

Vice-presidente da região Sul

Jorge Abi Saab Neto (SC)

Assessora Especial de Diretoria

Hitomi Miura Nakagava (DF)

Presidência e Secretaria Executiva

Avenida das Américas, 8445 – sala 711
Barra da Tijuca – Rio de Janeiro – RJ – CEP: 22793-081
Tel.: (21) 2487-6336 – Fax: (21) 2429-5133
www.febrasgo.org.br
presidencia@febrasgo.org.br
publicacoes@febrasgo.org.br

RBGO é uma revista mensal com entrega automática para os sócios da **FEBRASGO**. Remessa com devolução garantida em caso de erro postal.

Assinaturas para pessoas jurídicas pelo fax (21) 2429-5133

TIRAGEM: 700 exemplares

Os pedidos de separatas devem ser feitos pelo telefone: 0800 77 23023. As separatas reproduzirão fielmente o texto publicado, não podendo ser feitos acréscimos ou exclusões no mesmo.

Produção Editorial



ZEPPELINI EDITORIAL/INSTITUTO FILANTROPIA

Rua Bela Cintra, 178

Cerqueira César – São Paulo – SP – 01415-000

PABX: (11) 2978-6686

www.zepelini.com.br

zepelini@zepelini.com.br

Editorial

383 Noninvasive prenatal testing of aneuploidies: where are we now?

Testes não invasivos para aneuploidias no pré-natal: onde estamos agora?

ALEKSANDRA JEZELA-STANEK
MAŁGORZATA KRAJEWSKA-WALASEK

Artigos Originais

387 Rotura e deiscência de cicatriz uterina: estudo de casos em uma maternidade de baixo risco do sudeste brasileiro

Rupture and dehiscence of uterine scar: cases study at a low-risk maternity in the Brazilian Southeast

MARCOS MASARU OKIDO
SILVANA MARIA QUINTANA
ADERSON TADEU BEREZOWSKI
GERALDO DUARTE
RICARDO DE CARVALHO CAVALLI
ALESSANDRA CRISTINA MARCOLIN

393 Triplet pregnancies: perinatal outcome evolution

Evolução dos resultados perinatais em gestações triplas

PATRICIA ALMEIDA
ANA PATRICIA DOMINGUES
ADRIANA BELO
ETELVINA FONSECA
PAULO MOURA

398 Internal quality control indicators of cervical cytopathology exams performed in laboratories monitored by the External Quality Control Laboratory

Avaliação de indicadores de controle de qualidade interno de exames de citopatologia cervical realizados em laboratórios monitorados pelo Laboratório Externo de Controle de Qualidade

CINARA ZAGO SILVEIRA ÁZARA
EDNA JOANA CLÁUDIO MANRIQUE
SUELENE BRITO DO NASCIMENTO TAVARES
NADJA LINDANY ALVES DE SOUZA
RITA GORETI AMARAL

404 Efeito de um programa de treinamento funcional de curta duração sobre a composição corporal de mulheres na pós-menopausa

Effect of a short-term functional training program on body composition in postmenopausal women

LUCAS MELO NEVES
ANA CLAUDIA DE SOUZA FORTALEZA
FABRÍCIO EDUARDO ROSSI
TIEGO APARECIDO DINIZ
MARCELA RODRIGUES DE CASTRO
BRUNA LOPES DE ARO
ISMAEL FORTE FREITAS JÚNIOR

410 Acantose nigricante: inter-relações metabólicas inerentes à síndrome dos ovários policísticos

Acanthosis nigricans: metabolic interrelations inherent to the polycystic ovary syndrome

MÁRCIO AUGUSTO PINTO DE ÁVILA

LUNNA PERDIGÃO BORGES

MARINA SILVA PAEZ

RICARDO VASCONCELLOS BRUNO

ANTONIO EGÍDIO NARDI

ANA CAROLINA MACHADO DE PESSÓA

EVELYN DE SOUZA PALMEIRA

416 Distribuição dos genótipos de papilomavírus humano em mulheres do estado da Bahia, Brasil

Genotype distribution of human papillomavirus in women from the state of Bahia, Brazil

ADRIANA BRUNO

KARINA SERRAVALLE

ANA GABRIELA TRAVASSOS

BRUNO GIL DE CARVALHO LIMA

Artigo de Revisão

423 Recomendações para a prática de exercício físico na gravidez: uma revisão crítica da literatura

Recommendations for physical exercise practice during pregnancy: a critical review

SIMONY LIRA DO NASCIMENTO,

ANA CAROLINA GODOY

FERNANDA GARANHANI SURITA

JOÃO LUZ PINTO E SILVA

Agenda

432 Agenda

Instruções aos Autores

A Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Rev Bras Ginecol Obstet., ISSN 0100 7203), publicação mensal de divulgação científica da Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), é dirigida a obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais sobre temas relevantes no campo da Ginecologia, Obstetrícia e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais. A revista aceita e publica trabalhos em português, inglês e espanhol.

O material enviado para análise não pode ter sido submetido simultaneamente à publicação em outras revistas nem publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, são avaliadas originalidade, relevância do tema e qualidade da metodologia utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. O material publicado passa a ser propriedade da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e da Febrasgo, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência dessas entidades.

Os manuscritos submetidos à revista são analisados por pareceristas e o sigilo sobre a autoria e a identidade dos revisores é garantido durante todo o processo de edição. Os pareceres dos revisores e as instruções do editor serão enviados para os autores para que eles tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas. Os autores devem reenviar o texto com as modificações solicitadas assim que possível, devendo justificar, na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento de alguma sugestão para modificação. Não havendo retorno do trabalho após três meses, presume-se que os autores não têm mais interesse na publicação. Os autores podem solicitar em qualquer ponto do processo de análise e edição do texto a sustação do processo e a retirada do trabalho. Os conceitos e as declarações contidos nos artigos são de responsabilidade dos autores.

A revista publica contribuições nas seguintes categorias:

1. Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original têm prioridade para publicação.
2. Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. Os autores deverão indicar na carta de encaminhamento os aspectos novos ou inesperados em relação aos casos já publicados. O texto das seções Introdução e Discussão deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada. O número de referências pode ser igual ao dos trabalhos completos.
3. Técnicas e Equipamentos, para apresentação de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos. Valem para essa categoria todas as normas aplicadas para trabalhos completos.
4. Artigos de Revisão, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura, meta-análises ou revisões sistemáticas. A seleção dos temas e o convite aos autores têm como base planejamento estabelecido pela editoria. Contribuições espontâneas podem ser aceitas. Nesse caso, devem ser enviados inicialmente um resumo ou roteiro do texto, a lista de autores e as respectivas publicações sobre o tema. Se houver interesse da revista,

será enviado convite para apresentação do texto definitivo. Todos os autores devem ter publicações em periódicos regulares, indexados sobre o tema da revisão. O número de autores é limitado a quatro, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a obtenção do texto, que deve ter como base referências recentes, inclusive do ano em curso. Tratando-se de tema ainda sujeito a controvérsias, a revisão deve discutir as tendências e as linhas de investigação em curso. Apresentar, além do texto da revisão, resumo, abstract e conclusões. Ver a seção "Preparo do manuscrito" para informações quanto ao texto principal, página de rosto, resumo e abstract;

5. Comentários Editoriais, solicitados pelo editor;
6. Resumos de Teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data de envio do resumo. Devem conter, aproximadamente, 300 palavras e, para serem aceitos, devem seguir as normas da revista quanto à estruturação, à forma e ao conteúdo. Incluir título em português e inglês e, no mínimo, três palavras ou expressões-chave. Não há revisão do texto dos Resumos de Teses. No arquivo enviado, informar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do serviço ou departamento onde a tese foi desenvolvida e apresentada. Lembramos que a publicação do resumo não impede a posterior publicação do trabalho completo em qualquer periódico.
7. Cartas dos Leitores para o Editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes ao leitor. As cartas podem ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.

Informações gerais

1. A revista não aceita material editorial com objetivos comerciais.
2. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre essas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou dos equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, as consultorias etc.
3. No texto, deve ser mencionada a submissão e a aprovação do estudo por um Comitê de Ética em Pesquisa reconhecido pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).
4. Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração, na seção Métodos, de que os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado. Os autores

devem informar, também, que a pesquisa foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque revisada em 2008.

5. No caso de trabalhos envolvendo experimentação animal, os autores devem indicar na seção Métodos que foram seguidas as normas contidas no CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) Ethical Code for Animal Experimentation (WHO Chronicle 1985; 39(2):51-6) e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA (www.cobea.org.br).
6. Todos os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e clínicos (clinical trials) submetidos à publicação devem ter o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa é uma orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm) e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine, disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.
7. O número de autores de trabalhos completos e relatos de casos é limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) devem ter os responsáveis especificados. Trabalhos e estudos multicêntricos podem ter número de autores compatível com o número de centros (cada situação será avaliada pela editoria e pelos revisores). Os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados devem ser especificados. Todos os autores devem ter conhecimento do texto enviado para a revista.
8. O conceito de coautoria é baseado na contribuição de cada um, para a concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados ou que tenham fornecido apenas suporte material não é justificável.
9. Os autores serão informados, por correspondência eletrônica, do recebimento dos trabalhos. Os trabalhos que estiverem de acordo com as Instruções aos Autores e se enquadram na política editorial da revista serão enviados para análise por revisores indicados pelo editor. Os originais em desacordo com os objetivos da revista ou com essas instruções são devolvidos aos autores para as adaptações necessárias antes da avaliação pelo Conselho Editorial ou recusados sem análise por revisores.
10. Junto dos arquivos originais, deve ser enviada uma carta de encaminhamento, na qual deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de copyright para a revista.
11. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado ou aproximadamente 30.000 caracteres. Limitar o número de tabelas e figuras ao necessário para apresentação dos resultados que são discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso, não ultrapassar 15 páginas de texto ou 18.000 caracteres (ver "Preparo do manuscrito", "Resultados").
12. O trabalho deve ser enviado pelo sistema de submissão online no portal SciELO. O endereço eletrônico de todos os autores deve ser fornecido. Desta forma, os coautores receberão informação sobre a submissão do

trabalho e, assim, não será necessária a assinatura de todos na carta de encaminhamento. O endereço eletrônico para correspondência com a revista é rbgo@fmrp.usp.br. O arquivo correspondente ao trabalho deve ser único e deve conter texto, referências, tabelas e figuras.

Preparo dos manuscritos

As normas que seguem foram baseadas no formato proposto pelo ICMJE e publicado no artigo "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", atualizado em Outubro de 2008 e disponível no endereço eletrônico: <http://www.icmje.org/>.

Apresentação do texto

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às referências bibliográficas, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar ou usar negrito. Numerar todas as páginas, iniciando pela de rosto.
2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (DPP em vez de D.P.P.). Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez que mencionadas no texto. Iniciar cada seção em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou expressões-chave; abstract e keywords; texto; agradecimentos; referências; tabelas individuais e legendas das figuras.

Página de rosto

Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; endereços eletrônicos válidos de todos os autores (opcional, em substituição à carta de encaminhamento); nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido; afiliação institucional dos autores; informações sobre auxílios recebidos sob forma de bolsas de estudos, financiamento, fornecimento de drogas, reagentes ou equipamentos. Obrigatoriamente deve ser fornecido o endereço da instituição onde o trabalho foi desenvolvido, o qual é publicado na página inicial do trabalho. Devem ser indicados nome, endereço, telefone/fax e e-mail do autor para o qual a correspondência deve ser enviada. Essas informações pessoais são empregadas apenas para correspondência com a revista e somente são publicadas se houver pedido do(s) autor(es).

Resumo

O resumo do trabalho deve aparecer na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado, que deve ser dividido em seções identificadas: objetivo, métodos, resultados e conclusões. Deve ter aproximadamente 300 palavras. O resumo deve conter as informações relevantes, permitindo que o leitor tenha uma ideia geral do trabalho. Deve incluir descrição resumida de todos os métodos empregados e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, e não apenas indicação de significância estatística. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no resumo.

Abaixo do texto do resumo indicar o número de registro e/ou identificação para os ensaios controlados aleatórios e ensaios clínicos (ver item 5 das "Informações Gerais").

Na mesma página do resumo, citar pelo menos três palavras ou expressões-chave que serão empregadas para compor o índice anual da revista. Devem ser baseadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) publicado pela Bireme, que é uma tradução do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine e está disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

O abstract deve ser versão fiel do texto do resumo estruturado (purpose, methods, results e conclusions). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras ou expressões-chave (keywords). O resumo e o abstract dos Relatos de Casos e dos Artigos de Revisão e de Atualização não devem ser estruturados e são limitados a 150 palavras.

Introdução

Repetir, na primeira página da introdução, o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Expor claramente os objetivos do trabalho.

Métodos

Iniciar essa seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou Grupo Experimental, inclusive dos Controles. Identificar os equipamentos e reagentes empregados (fabricante, cidade e país). Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada, indicar as referências, além da descrição resumida do método. Descrever também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado.

Os trabalhos que apresentam como objetivo a avaliação da eficácia ou a tolerabilidade de tratamentos ou drogas devem, necessariamente, incluir Grupo Controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos desse tipo, consultar ICH Harmonized Tripartite Guideline - Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html). Ver também itens 4 e 5 das "Informações Gerais".

Resultados

Apresentar os resultados em sequência lógica, no texto, nas tabelas e nas figuras. Expor os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que são discutidos. Não repetir no texto dessa seção todos os dados das tabelas e figuras, mas descrever e enfatizar os mais importantes, sem interpretação dos mesmos (ver também "Tabelas"). Nos Relatos de Casos, as seções "Métodos" e "Resultados" são substituídas pela "Descrição do caso", mantendo-se as demais.

Discussão

Devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação. Não repetir dados e informações já mencionados nas seções "Introdução" e "Resultados". Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Comparar e relacionar suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças. Explicar as implicações dos achados, suas limitações e fazer as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a

discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. As informações sobre os casos já publicados podem ser tabuladas e exibidas nessa seção para comparações.

Agradecimentos

Dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica coautoria, ou para aquelas que tenham provido apoio material.

Referências

Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numerar as referências bibliográficas por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evitar número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Não empregar referências do tipo "observações não publicadas" e "comunicação pessoal". Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: "aceito e aguardando publicação" ou "in press", indicando-se periódico, volume e ano. Trabalhos aceitos por periódicos que estejam disponíveis online, mas sem indicação de fascículos e páginas, devem ser citados como "ahead of print".

Outras publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões).

O número de referências bibliográficas deve ser aproximadamente 35. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas.

Para todas as referências, citar os autores até o sexto. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

- Formato impresso*
- Artigos em revistas
 - Ceccarelli F, Barberi S, Pontesilli A, Zancla S, Ranieri E. Ovarian carcinoma presenting with axillary lymph node metastasis: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(2):237-9.
 - Jiang Y, Brassard P, Severini A, Goleski V, Santos M, Leamon A, et al. Type-specific prevalence of Human Papillomavirus infection among women in the Northwest Territories, Canada. *J Infect Public Health.* 2011;4(5-6):219-27.
 - Artigos com título em inglês e texto em português ou outra língua Utilizar o título em inglês, entre colchetes e no final da referência, indicar a língua na qual o artigo foi publicado.
 - Prado DS, Santos DL. [Contraception in users of the public and private sectors of health]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(7):143-9. Portuguese.
 - Taketani Y, Mizuno M. [Application of anti-progesterone agents for contraception]. *Rinsho Fujinka Sanka.* 1988;42(11):997-1000. Japanese.
 - Livro
 - Baggish MS, Karram MM. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006.

- Capítulos de livro
 - Picciano MF. Pregnancy and lactation. In: Ziegler EE, Filer IJ, editors. Present knowledge in nutrition. Washington (DC): ILSI Press; 1996. p. 384-95.

Formato eletrônico

Apenas para informações estatísticas oficiais e citação de referências de periódicos não impressos. Para estatísticas oficiais, indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico, o nome do arquivo ou entrada. Incluir o número de tela, data e hora do acesso. Termos como "serial", "periódico", "homepage" e "monography", por exemplo, não são mais utilizados. Todos os documentos devem ser indicados apenas como [Internet]. Para documentos eletrônicos com o identificador DOI (Digital Object Identifier), este deve ser mencionado no final da referência, além das informações que seguem:

- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Mortalidade e nascidos vivos: nascidos vivos desde 1994. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008. [citado 2007 Fev 7]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>
- Monografia na Internet ou livro eletrônico
 - Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Tabelas

Apresentar as tabelas em páginas separadas, com espaço duplo e preferencialmente fonte Arial 8. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas devem ter título e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deve conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas e, para nova linha, a tecla enter. No rodapé da tabela, deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações)

As figuras devem ser apresentadas em páginas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras devem ter qualidade gráfica adequada e apresentar título e legenda. Para evitar problemas que comprometam o padrão da revista, o processo de digitalização de imagens (scan) deve obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas, usar 300 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos (preto e branco), usar 300 dpi/RGB ou grayscale. Em todos os casos, os arquivos devem ter extensão .tif e/ou .jpg. Também são aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .eps, .psd para ilustrações em curva (gráficos, desenhos e esquemas). São aceitas, no máximo, cinco figuras. Se as figuras já tiverem sido publicadas, devem vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

Legendas

Digitar as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações). Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura, e na ordem em que foram citadas no trabalho.

Abreviaturas e siglas

Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e as siglas não devem ser usadas no título dos artigos e nem no resumo.

Empregar o seguinte endereço para correspondências não previstas nas instruções:

Jurandyr Moreira de Andrade
Editor
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – Editoria – Avenida Bandeirantes, 3.900, 8º andar – Campus Universitário – CEP 14049-900 – Ribeirão Preto (SP) – Fone: (16) 3602-2803 – Fax: (16) 3633-0946 – E-mail: rbgo@fmrp.usp.br

Itens para a conferência para a submissão do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, conferir se as Instruções aos Autores foram seguidas e verificar o atendimento dos itens listados a seguir:

1. carta de encaminhamento assinada por todos os autores (escaneada e anexada como documento suplementar ou enviada pelo correio) ou informação dos endereços eletrônicos válidos de todos os autores na página de rosto;
2. citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa, assinatura do termo de consentimento livre e informado (na seção "Métodos") e informação sobre o atendimento das exigências para pesquisa em animais;
3. número ou código do registro do estudo, se necessário, na página de rosto (item 5 das "Informações Gerais");
4. conflito de interesses: informar se há ou não. Se houver, explicar sem omissão de informações relevantes;
5. página de rosto com todas as informações solicitadas;
6. resumo e abstract estruturados e compatíveis com o texto do trabalho;
7. três ou mais palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas keywords baseadas no Decs;
8. verificar se todas as tabelas e figuras estão corretamente citadas no texto e numeradas, e se as legendas permitem o entendimento das mesmas;
9. referências bibliográficas: numeradas na ordem de aparecimento e corretamente digitadas. Verificar se todos os trabalhos citados estão na lista de referências e se todos os listados estão citados no texto.

Noninvasive prenatal testing of aneuploidies: where are we now?

Testes não invasivos para aneuploidias no pré-natal: onde estamos agora?

Editorial

Introduction

Prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies is the most frequent prenatal test offered to pregnant women. In most cases, they are recommended in the following circumstances: maternal age of 35 years or above; positive first- or second-trimester screening test results, and increased risk of fetal aneuploidies due to family history. During the first trimester, screening tests include: nuchal translucency (NT) combined with maternal age; levels of maternal serum pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) combined with maternal age; combination of NT measurement, the first trimester maternal serum analytes (PAPP-A, and free β -hCG or total hCG) and maternal age, referred to as combined first trimester screening. The NT measurement is valid when crown-rump length (CRL) is 45–84 mm, corresponding to 11–13+6 week of gestation, while PAPP-A and free β -hCG may be measured between 9–13+6 week of gestation¹.

More recently, another option, which is the detection of an increased amount of chromosomal material in maternal blood, became available to screen for chromosome aneuploidy. This is called Non-invasive Prenatal Testing (NIPT). Recently, different tests are available, depending on the employed methodologies and algorithms for data analysis. These may involve massively parallel sequencing (MPS), targeted sequencing of specific chromosomal segments, or directed sequence analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs)².

While all these testing methods have limitations, healthcare providers need to be aware of them in order to give their patients reliable information and genetic counseling. In this paper, we focused on NIPT because it is the most promising screening option.

Among the above-mentioned tests, combined first trimester screening has been demonstrated to have higher detection rates for Down Syndrome (78–91%) and trisomy 18 (91–96%) compared to NT only or serum analytes methods^{3–5}. Since pregnancies affected with trisomy 13 have PAPP-A, free β -hCG, and NT patterns similar to trisomy 18, this screening is also used to screen for trisomy 13⁶.

Correspondence

Aleksandra Jezela-Stanek
Department of Medical Genetics,
The Children's Memorial Health Institute
Aleja Dzieci Polskich 20, 04-736
Warsaw, Poland

Received

07/27/2014

Accepted with modifications

08/22/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005099

¹Department of Medical Genetics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland.
Conflict of interests: none.

Obviously, the great advantage of screening options for chromosome aneuploidy is that they are non-invasive. Hence, they are recommended for all pregnancies and usually precede a decision about whether or not to undergo invasive diagnostic testing. On the other hand, screenings have some limitations. The main one is that they do not provide a definitive diagnosis. Furthermore, they have lower detection rates in multiple pregnancies; variability in the detections rates of trisomy 21, 18, 13, while no information on fetal monosomy X, as well as false-positive results that, in most laboratories, are higher than 5%⁷.

Results

The newest and recently introduced prenatal screening method is NIPT, which uses circulating cell-free fetal DNA (cffDNA) in maternal plasma to estimate risk for Down (trisomy 21), Edwards (trisomy 18), and Patau Syndrome (trisomy 13). cffDNA in the plasma of pregnant women was discovered by Lo et al.⁸. Later, in 2008, MPS of the maternal plasma was used to detect material from fetus with trisomy 21^{9,10}. During the following years, the same technique also detected fetal trisomy 18 and 13¹¹⁻¹³, as well as monosomy X¹⁴ in high-risk pregnancies. The results obtained in the mentioned studies can be seen in Table 1.

In 2012, preliminary results were presented and concluded that cffDNA-based tests may have similar sensitivity and specificity in an average risk population¹⁵. The study of Nicolaides et al.¹ was conducted in 2,049 pregnant women undergoing routine screening for aneuploidies at 11w0d – 13w6d weeks' gestation. Trisomy risk scores were given for 95.1% (1,949 of 2,049) of the cases,

including all eight with trisomy 21 and two among the three with trisomy 18. The trisomy risk score was >99% in the eight cases of trisomy 21 and two of trisomy 18 and <1% in 99.9% (1,937 of 1,939) of the euploid cases. Results of the study presented by Norton et al.¹⁵ showed: for trisomy 21, a sensitivity of 100% (95.5–100%) and a false-positive rate of 0.03% (95%CI 0.002–0.20); for trisomy 18, a sensitivity of 97.4% (86.5–99.9%) and a false-positive rate of 0.07% (95%CI 0.02–0.25).

Later, Sparks et al.¹⁶ evaluated a novel biochemical assay and algorithm for the prenatal evaluation of risk for fetal trisomy 21 and 18 in a blinded analysis with 167 pregnant women. They performed a digital analysis of the selected regions (DANSR), in combination with a novel algorithm, fetal-fraction optimized risk of trisomy evaluation (FORTE). It allows correctly identifying all aneuploid cases (36 trisomies 21 and 8 trisomies 18)¹⁶.

Moreover, the investigators assayed cell-free DNA from a training set and a blinded validation set of pregnant women: 250 euploidies, 72 trisomies 21, and 16 trisomies 18. All 167 cases in the blinded validation and 163/171 in the training set passed through the quality control criteria. FORTE produced an individualized trisomy risk score for each subject, which correctly discriminated all T21 and T18 cases from the disomic ones. The authors concluded that DANSR and FORTE enable accurate non-invasive fetal aneuploidy detection in a high-risk population, and stated that larger studies including low- and average-risk pregnancies are needed.

Recently, in 2013, studies evaluating the performance of the Harmony Prenatal Test and Panorama Prenatal Test were reported¹⁷. Ashoor et al.¹⁷ assessed the performance of the Harmony Prenatal Test for the detection of trisomy

Table 1. Results from the last published clinical trials that measured the sensitivity and specificity of Noninvasive Prenatal Testing in the diagnostics of common aneuploidies

	Palomaki et al. ¹¹	Palomaki et al. ¹²	Bianchi et al. ¹⁴	Ashoor et al. ¹⁷
Trisomy 21				
Sensitivity	98.6% (95.9–99.7)		100% (95.9–100)	
Specificity	99.8% (99.4–99.9)	na	100% (99.1–100)	na
Trisomy 18				
Sensitivity	na	100% (93.9–100)	97.2% (85.5–99.9)	na
Specificity		99.7% (99.3–99.9)	100% (99.2–100)	
Trisomy 13				
Sensitivity	na	91.7% (61.0–99.0)	78.6% (49.2–99.9)	80% (49.0–94.3)
Specificity		99.1% (98.5–99.5)	100% (99.2–100)	99.9% (99.7–99.9)
Monosomy X				
Sensitivity	na	na	93.8% (69.8–99.8)	na
Specificity			99.8% (98.7–99.9)	

na: not analyzed.

13 in a two-phase, blinded, case-control study. In the second phase, after modification of trisomy 13 algorithm based on data from the first phase, the test was used to detect trisomy 13 risk scores for 10 cases of trisomy 13 and 1,939 euploid cases. The trisomy 13 risk scores were >99% in eight (80.0%) cases of trisomy 13. In the 1,939 euploid cases, the risk score for trisomy 13 was <0.01% in 1,937 (99.9%), 0.79% in one and >99.0% in one.

The Panorama Prenatal Test was validated by Nicolaides et al.¹⁸ in a population of 242 women with singleton pregnancies, who had been submitted to chorionic villus sampling (CVS) from 11 to 13 weeks. They were referred because first-trimester screening indicated an increased risk for trisomy 21, 18 or 13¹⁸. Results were provided for 94.6% (229 cases): 32 cases were correctly identified as aneuploid, including trisomy 21 (n=25; sensitivity=100%, specificity=100%), trisomy 18 (n=3), trisomy 13 (n=1), Turner Syndrome (n=2) and triploidy (n=1), with no false-positive or -negative results. In all these studies (apart of Fairbrother et al.¹⁹), NIPT was integrated as a primary screening test for pregnant women at high-risk of aneuploidy.

Discussion and conclusions

Testing can be done after the tenth week and typically it is performed between 10 to 22 weeks. Interestingly, as concluded by Norton et al.²⁰ from a population perspective, a better option for NIPT may be a second-tier test for those patients who screen positive by conventional aneuploidy screening²⁰. However, before routine MPS-based population screening for fetal trisomy 21 are widely introduced, additional trials are needed. According to the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), they should include i. a.: efficacy in low-risk populations or suitable for the diverse sub-populations, such as twins and IVF donor pregnancies^{21,22}.

Unfortunately, data regarding the clinical validity of NIPT are still limited. These are available only for studies examining the early clinical experience of the Harmony and Verifi Prenatal Tests. The limitations are associated with the lack of follow-up information for the majority of studies on pregnancies. For example, in the investigation by Fairbrother et al.¹⁹ with 284 obstetrical patients who were evaluated by both the Harmony Prenatal Test and traditional first-trimester screening, only one woman, who had a first-trimester screening result of one in five for trisomy 21, elected to have invasive prenatal diagnosis, which revealed a normal fetal karyotype¹⁹. Another study, presented by Futch et al.²³, involved 6,123 patients tested with the Verifi Prenatal Test. Of 280 fetuses with aneuploidy detected by the NIPT, 94 (33.6%) were confirmed or the pregnancies resulted in miscarriage, and 14

(0.2%) yielded discordant (likely false-positive) results. Unclassifiable results were obtained in up to 1% of cases for each of the analyzed chromosomes. As a result, it was assumed that the pregnancies that had not yet delivered did not have an undiagnosed aneuploidy (missed by both NIPT and first-trimester screening).

At this time, NIPT is only recommended for patients from high-risk populations, including advanced maternal age, positive screening test, abnormal ultrasound suggestive of aneuploidy, or prior pregnancy with chromosome aneuploidy^{21,22,24}. It is also recommended that a positive NIPT conclusion, due to occasional false-positive results, be followed by confirmatory diagnostic testing (chorionic villus sampling, CVS or amniocentesis) prior to making pregnancy decisions^{21,22,24}. The invasive tests, apart from giving an accurate diagnosis, also provide important information about the cause and type of trisomy. When Down Syndrome is due to a 21 chromosome translocation, this has important recurrence risk implications for the parents and other family members.

Other risks concerning the NIPT are “unreportable”. From 0.5 to 7% of women who undergo NIPT will not get a result²⁵ (fact sheet published in 2012 by the National Coalition for Health Professional Education in Genetics and NSGC). This often happens due to the low amount of fetal DNA in the sample (high maternal weight or early gestational age). Moreover, some laboratories may decline to report results that are near the cutoff.

As one can see, there are still some questions regarding the introduction of NIPT into routine practice. In 2014, in the United Kingdom, this resulted in initiating a national project called “Evaluation of NIPT for aneuploidy in an NHS setting: a reliable accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol”²⁶. The collaborators expect that this study may be a significant contribution for policing decisions around the implementation of NIPT for aneuploidies and allow developing the laboratory standards for testing and reporting, education materials, and counselling strategies.

Non-invasive tests based on the presence of cfDNA in maternal plasma carry a promise for the future and will probably replace other screening methods as the standard of care. However, there is still much to learn about such technology and its clinical utility. Pretest genetic counseling should be given and must clearly state that cfDNA test, despite having the highest sensitivity and specificity among screening methods, is not a diagnostic test and does not detect all cases of fetal Down Syndrome. It only screens for the most common fetal trisomies (21, 18 and 13) and may give information on the sex chromosomes (X, Y – i.a. monosomy X). As for today, NIPT should not be proposed to low-risk pregnancies or multiple gestations because there is not enough evaluation in these groups.

References

- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7-15.
- Hayes, Inc. GTE report. Noninvasive prenatal testing (NIPT) for fetal aneuploidy. Lansdale: Hayes, Inc; 2013.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-11.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10(2):56-104.
- Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1405-13.
- Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2000;20(5):411-6.
- Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns.* 2013;22(1):4-15.
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997;350(9076):485-7.
- Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(51):20458-63.
- Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(42):16266-71.
- Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med.* 2011;13(11):913-20.
- Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med.* 2012;14(3):296-305.
- Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):322.e1-5.
- Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):890-901.
- Norton ME, Brar H, Weiss J, Karimi A, Laurent LC, Caughey AB, et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) study: results of a multicenter, prospective, Cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):137.e1-8.
- Sparks AB, Struble CA, Wang ET, Song K, Oliphant A. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):319.e1-9.
- Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, Struble C, Oliphant A, Song K, et al. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):21-5.
- Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn.* 2013;33(6):575-9.
- Fairbrother G, Johnson S, Musci TJ, Song K. Clinical experience of noninvasive prenatal testing with cell-free DNA for fetal trisomies 21, 18, and 13, in a general screening population. *Prenat Diagn.* 2013;33(6):580-3.
- Norton ME, Rose NC, Benn P. Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy: clinical assessment and a plea for restraint. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):847-50.
- Benn P, Borrell A, Crossley J, Cuckle H, Dugoff L, Gross S, et al. Aneuploidy screening: a position statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, January 2011. *Prenat Diagn.* 2011;31(6):519-22.
- Benn P, Borrell A, Cuckle H, Dugoff L, Gross S, Johnson JA, et al. Prenatal detection of Down syndrome using Massively Parallel Sequencing (MPS): a rapid response statement from a committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, 24 October 2011. *Prenat Diagn.* 2012;32(1):1-2.
- Futch T, Spinosa J, Bhatt S, de Feo E, Rava RP, Sehnert AJ. Initial clinical laboratory experience in noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy from maternal plasma DNA samples. *Prenat Diagn.* 2013;33(6):569-74.
- Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2013;22(3):291-5.
- National Coalition for Health Professional Education in Genetics [Internet]. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) FactSheet. 2012 [cited 2014 Apr 10]. Available from: <http://www.nchpeg.org/index.php?option=com_content&view=article&id=384&Itemid=255>
- Hill M, Wright D, Daley R, Lewis C, McKay F, Mason S, et al. Evaluation of non-invasive prenatal testing (NIPT) for aneuploidy in an NHS setting: a reliable accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:229.

MARCOS MASARU OKIDO¹
SILVANA MARIA QUINTANA¹
ADERSON TADEU BEREZOWSKI¹
GERALDO DUARTE¹
RICARDO DE CARVALHO CAVALLI¹
ALESSANDRA CRISTINA MARCOLIN¹

Rotura e deiscência de cicatriz uterina: estudo de casos em uma maternidade de baixo risco do sudeste brasileiro

Rupture and dehiscence of uterine scar: cases study at a low-risk maternity in the Brazilian Southeast

Artigo Original

Palavras-chave

Gravidez
Cesárea
Nascimento vaginal após cesárea
Ruptura uterina
Morte fetal

Keywords

Pregnancy
Cesarean section
Vaginal birth after cesarean
Uterine rupture
Fetal death

Resumo

OBJETIVO: Analisar os casos de rotura uterina e deiscência de cicatriz uterina ocorridos em uma maternidade de baixo risco e apontar possibilidades de aprimoramento na abordagem dessas complicações. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo descritivo em uma maternidade de baixo risco com 30 leitos, que presta assistência às usuárias do sistema público de saúde. A investigação foi realizada por meio de busca dos casos em livros de registros de sala de parto e posterior leitura dos prontuários para coleta dos dados. As informações foram inseridas em formulário previamente elaborado para este estudo. Foram incluídos os casos de rotura uterina e deiscência de cicatriz uterina diagnosticados no período de 1998 a 2012, avaliados incidência, aspectos relacionados aos fatores de risco e diagnóstico, associação com o uso de misoprostol e ocitocina e desfechos observados. **RESULTADOS:** No período mencionado foram registrados 39.206 partos nessa instituição. A cesárea foi a conduta adotada em 10 mil partos, o que equivale a uma taxa de 25,5%. Foram identificados 12 casos de rotura uterina e 16 de deiscência de cicatriz uterina. Os resultados mais relevantes foram a alta mortalidade perinatal associada à rotura uterina e o insucesso no diagnóstico da complicação. Não foi possível demonstrar associações com o uso de misoprostol ou ocitocina. **CONCLUSÃO:** Os desfechos adversos da rotura uterina podem ser minimizados se esforços forem direcionados para melhorar o desempenho diagnóstico das equipes assistentes.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the cases of uterine rupture and dehiscence of the uterine scar at a low-risk maternity and to point out possibilities for an improved approach to these complications. **METHODS:** A descriptive study was conducted at a 30-bed low-risk maternity hospital that provides care to users of the public health system. The investigation was carried out by searching for cases in the delivery room registry book and later reading the medical records in order to obtain the data. The information was inserted on a form previously elaborated for this study. Cases of uterine rupture and dehiscence of the uterine scar diagnosed from 1998 to 2012 were included, with the determination of incidence, aspects related to risk factors and diagnosis, association with the use of misoprostol and oxytocin, and the outcomes observed. **RESULTS:** A total of 39,206 deliveries were performed in this maternity during the study period, with 12 cases of uterine rupture and 16 cases of dehiscence of uterine scar being observed. The most relevant results were a high perinatal mortality associated with uterine rupture and the unsuccessful diagnosis of this complications. It was not possible to demonstrate an association with the use of misoprostol or oxytocin. **CONCLUSION:** The adverse outcomes of uterine rupture could be minimized if efforts were directed at improving the diagnostic performance of the assisting teams.

Correspondência

Marcos Masaru Okido
Avenida dos Bandeirantes, 3.900 – Monte Alegre
CEP: 14049-900
Ribeirão Preto (SP), Brasil

Recebido

16/06/2014

Aceito com modificações

01/08/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005053

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A rotura uterina é uma causa importante de hemorragia obstétrica, aumento das taxas de histerectomia e mortalidade materna. As consequências ao feto são, em geral, muito graves, uma vez que esse e a placenta são expelidos para a cavidade abdominal seguido de hipóxia e risco elevado de óbito perinatal¹⁻³. É definida como uma solução de continuidade da espessura total da parede do útero e peritônio sobrejacente. Os casos de rompimento de uma cicatriz pré-existente que não interrompe o peritônio visceral são denominados deiscência de cicatriz uterina. Em contraste com a rotura que se manifesta com um quadro clínico evidente e requer intervenção imediata, a deiscência de cicatriz pode evoluir de forma assintomática e não ser reconhecida se o parto for ultimado por via vaginal⁴. Vale salientar que essas diferenças não são consideradas em alguns estudos, sendo empregado o termo rotura para as duas condições^{2,5}.

O risco de rotura uterina é maior em alguns grupos de gestantes, sendo esses amplamente liderados pelo das mulheres com cicatriz de cesárea prévia^{1,2,6,7}. Entre essas últimas, são mais suscetíveis aquelas em trabalho de parto e que apresentam fetos em apresentação anômala, desproporção cefalopélvica, trabalho de parto distócico e as submetidas à indução do trabalho de parto^{1,6,8-11}.

O fato da rotura uterina ocorrer com muito mais frequência em mulheres com cicatriz de cesárea faz dela uma complicação cada vez mais temível. No Brasil, as taxas de cesarianas são as mais elevadas do mundo, ultrapassando os 50%¹².

Verifica-se a necessidade de tratar desse tópico em publicações científicas, pois urge a aplicação de estratégias de prevenção e manejo.

O objetivo deste estudo foi descrever os casos de rotura uterina e deiscência de cicatriz uterina em uma maternidade de baixo risco e apontar possibilidades de aprimoramento na abordagem dessas complicações. Foram investigados nos dois grupos: a incidência, o perfil das gestantes acometidas, o desempenho do diagnóstico clínico, a relação com o uso de misoprostol e ocitocina e os desfechos observados.

Métodos

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, com dados obtidos por meio de revisão de prontuários. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pelo processo número nº 5933/2009 em reunião de número 291 do dia 20 de julho de 2009.

O local de pesquisa foi a maternidade do Centro de Referência da Saúde da Mulher – Mater do município de Ribeirão Preto, São Paulo. Essa instituição presta assistência às usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) de Ribeirão Preto e de algumas cidades da região servindo, também, como cenário de estágio de alunos de graduação e residentes em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Essa maternidade possui 5 salas de parto e 30 leitos, sendo 24 de enfermaria e 6 de pré-parto. A equipe consta de quatro médicos na equipe obstétrica, sendo dois assistentes e dois residentes, uma enfermeira obstétrica, um pediatra e o anestesista, além de alunos e equipe de enfermagem. A população atendida nesse serviço consiste em mulheres com idade gestacional igual ou superior a 36 semanas e consideradas de baixo risco.

A coleta dos dados foi realizada entre os meses de fevereiro e abril de 2012 em duas fases. Na primeira, foi realizada busca dos casos em livros de registros de sala de parto dessa instituição desde a sua fundação, em 1998, até abril de 2012. Esses livros contêm anotações feitas pela equipe médica acerca do parto, tais como a identificação da gestante, a via de resolução, os dados do recém-nascido e as eventuais intercorrências ocorridas durante a resolução. Esses registros são realizados imediatamente após o parto. Foram incluídos os casos descritos como “rotura uterina” e “deiscência de cicatriz uterina” (ou “rotura parcial”). Também foram investigados, nessa primeira fase, os casos notificados como “iminência de rotura uterina” e “histerectomia puerperal”, pois se presumiu que esses grupos poderiam abranger casos de rotura ou deiscência de cicatriz. Em uma segunda fase, os casos selecionados tiveram seus prontuários analisados individualmente pelo mesmo pesquisador, sendo então ordenados em seus grupos a depender dos achados intraoperatórios descritos. Foram excluídos os casos que não contemplaram os diagnósticos de rotura ou deiscência, aqueles cujos prontuários não foram obtidos e aqueles que se confirmaram apenas como histerectomia puerperal sem rotura (por atonia uterina, por exemplo). Aqueles casos inicialmente citados como rotura uterina e que, na análise do prontuário, revelaram apenas deiscência de cicatriz uterina foram transferidos para esse último grupo. Os dados foram inseridos em formulário previamente elaborado para este estudo.

Dois grupos de gestantes foram avaliados: grupo rotura uterina e grupo deiscência de cicatriz uterina. Foi considerada como rotura o rompimento total da espessura da parede do útero e de deiscência de cicatriz, quando se observou o peritônio visceral íntegro a despeito da lesão miometrial. Para este estudo, essa diferenciação foi possibilitada não só pelos registros em livros de sala de parto mas também por meio da leitura das anotações

e descrições feitas em prontuário pela equipe assistente acerca do que foi observado no momento da cesárea.

Foram avaliados: a frequência dessas complicações, o perfil das gestantes acometidas, as manifestações clínicas observadas, a associação com o uso de misoprostol e ocitocina e os resultados maternos e neonatais.

Na análise da relação dessas complicações com trabalho de parto, indução de trabalho de parto e o uso de misoprostol, as gestantes com duas ou mais cesáreas prévias foram excluídas. Razão disso é que a conduta para esse grupo é previamente estabelecida e distinta das demais, sendo preconizada a cesárea eletiva e contraindicado o trabalho de parto espontâneo ou induzido com misoprostol. Ainda, na análise do uso de misoprostol como método de indução de trabalho de parto, as mulheres com uma cesárea prévia a partir de novembro de 2009 não foram agrupadas, pois se instituiu que esse método não seria mais utilizado para esse grupo a partir dessa data.

Resultados

No período mencionado foram registrados 39.206 partos resultando em uma média de 2.724 nascimentos anuais. A cesárea foi a conduta adotada em 10 mil partos, o que equivale a uma taxa de 25,5%.

A busca inicial resultou em 135 casos para análise de prontuário. A leitura dos prontuários possibilitou a confirmação do diagnóstico ou a substituição por outro em alguns casos. Por exemplo, dos 26 casos de histerectomia puerperal, 3 sucederam complicações de rotura uterina, logo, foram agrupados a esse último, e 7 casos (41,2%), identificados inicialmente como rotura uterina, foram classificados, após a leitura dos prontuários, apenas como deiscência de cicatriz uterina.

Foram identificados 12 casos de rotura uterina e 16 de deiscência de cicatriz uterina (incidência de 0,03 e 0,04% do número total de partos, respectivamente). A incidência de rotura uterina em mulheres sem cesáreas anteriores foi extremamente incomum, identificando-se apenas 2 casos (0,005%).

Na Tabela 1 estão relacionadas as principais características das gestantes. Observa-se que o maior contingente de mulheres que apresentou rotura ou deiscência de cicatriz uterina tinha antecedente de apenas uma cesárea anterior. Resultado previsto, uma vez que nesse serviço são essas as candidatas para a tentativa do parto vaginal. Para as mulheres com duas ou mais cesáreas prévias, a conduta é de realização de cesárea eletiva antes do início do trabalho de parto. Não obstante, mesmo entre os casos de iteratividade, a ocorrência dessas lesões não pode ser evitada. Verificou-se que uma (8,3%) apresentou diagnóstico de rotura uterina e quatro (25%) de deiscência de cicatriz.

Tabela 1. Distribuição das características das gestantes segundo o tipo de complicação (rotura ou deiscência de cicatriz uterina)

Características das gestantes	Rotura uterina (n=12)	Deiscência de cicatriz uterina (n=16)
Idade (anos)	29,8	24,9
Idade gestacional (semanas)	39,0*	39,2†
Paridade	2,5	2,6
Número de cesáreas prévias (média, %)	1,2	1,4
0	16,7	0
1	75,0	75,0
2 ou mais	8,3	25,0
Última cesárea (anos)	4,6‡	5‡
Há menos de dois anos (%)	10,0	20,0‡
Há mais de dois anos(%)	90,0	80,0‡

* n=9; †n=10; ‡n=15.

Tabela 2. Distribuição das condições obstétricas segundo o tipo de complicação (rotura ou deiscência de cicatriz uterina)

Características obstétricas	n	Rotura uterina	n	Deiscência de cicatriz uterina
Dilatação cervical na internação (cm)	11	2,6	15	2,6
Altura uterina (cm)	10	35,2	16	34
Conduta inicial na internação*		%		%
Condução do TP	11	27,3	11	18,2
Indução ou estimulação do TP	11	36,7	11	72,7
Cesárea de urgência	11	27,3	11	9,1
Cesárea eletiva	11	9,1	11	0
Trabalho de parto no momento do diagnóstico*	9	66,7	8	75
Suspeita de iminência de rotura‡	11	0	16	43,8

*Nessa análise foram excluídas as gestantes com duas ou mais cesáreas anteriores; TP: trabalho de parto; †refere-se aos casos em que a indicação de cesárea foi a suspeita de iminência de rotura uterina.

A análise do histórico obstétrico das gestantes mostra que a média do período decorrido da última cesárea foi maior do que quatro anos em ambos os grupos, sendo que 90% do grupo de rotura e 80% do grupo de deiscências ocorreram com cesárea prévia há mais de dois anos.

Na Tabela 2 verifica-se que em ambos os grupos a maior parcela de gestantes apresentou indicação de indução ou estimulação do trabalho de parto no momento da internação sendo de 36,7 e 72,7% entre as que apresentaram rotura e deiscência de cicatriz uterina, respectivamente. Observa-se também que no momento do diagnóstico da complicação a maioria delas encontrava-se em trabalho de parto.

Segundo as informações obtidas em prontuário, em nenhum caso de rotura uterina houve o reconhecimento das manifestações clínicas prévias a essa complicação.

No grupo de deiscências, foi verificado que em 43,8% dos casos ocorreu a suspeita de iminência de rotura uterina, que resultou em indicação de cesariana. No restante dos casos o parto cesárea foi indicado por outras razões.

Tabela 3. Distribuição dos tipos de complicações (rotura uterina e deiscência de cicatriz uterina) segundo as drogas utilizadas para indução ou estimulação do trabalho de parto*

Complicações	Misoprostol %	Ocitocina %	Misoprostol + ocitocina %	Nenhuma %
Rotura (n=9)	22,2	33,3	22,2	77,8
Deiscência (n=9)	33,3	55,6	11,1	33,3
	Somente misoprostol	Somente ocitocina	–	–
Rotura (n=9)	0	11,1	–	–
Deiscência (n=9)	22,2	44,4	–	–

*Nessa análise foram excluídas as gestantes com duas ou mais cesáreas prévias (não são candidatas à indução) e aquelas com uma cesárea prévia a partir de novembro de 2009 (não se utilizou mais o misoprostol para essas pacientes).

Em relação às drogas utilizadas para a indução do trabalho de parto, observou-se nos casos de rotura uterina que a maioria das gestantes (77,8%) não recebeu nenhuma das medicações citadas. Foi utilizado o misoprostol em duas gestantes (22,2%), ocitocina em três (33,3%) e o emprego de ambas na mesma paciente foi verificado em 22,2%. A análise isolada de cada droga mostra que, nos casos de rotura uterina, em 11,1% delas foi administrada apenas a ocitocina e nenhuma paciente foi exposta ao misoprostol. Nos casos de deiscência de cicatriz uterina, a análise individualizada mostra que 22,2% delas receberam somente misoprostol e 44,4% ocitocina (Tabela 3).

As informações obtidas a respeito dos desfechos dos casos estudados revelam diferenças importantes entre as duas complicações. A média do índice de Apgar de primeiro e quinto minutos foi de 4,8 e 6,4, respectivamente, para os casos de rotura uterina e de 7,9 e 9,5 para os de deiscência de cicatriz uterina. Foram registrados 25% de óbitos fetais nos casos que evoluíram para rotura uterina e nenhum naqueles diagnosticados como deiscência. As mulheres que evoluíram para rotura uterina também tiveram maior morbidade com aumento das necessidades de transfusão sanguínea (36,4%), histerectomia (25%) e período de internação (4,2 dias) do que aquelas que apresentaram deiscência: transfusão sanguínea (6,7%), histerectomia (6,3%) e período de internação (2,4 dias).

Discussão

Com os resultados obtidos neste estudo pode-se considerar que a rotura uterina foi uma complicação rara nessa instituição, mas com desfechos neonatais graves, incluindo a alta mortalidade. A presença de cicatriz de cesárea prévia foi muito frequente entre as mulheres que sofreram rotura uterina. Não foi possível demonstrar riscos associados ao uso de misoprostol ou ocitocina em

mulheres com cesárea anterior. Merece atenção o fato das manifestações clínicas prévias à rotura, o chamado quadro de iminência de rotura uterina, não ter sido reconhecido em nenhum dos casos.

Obviamente, dada a natureza descritiva deste estudo, não se pode afirmar que existem relações causais dos fatores avaliados, porém, alguns pontos desta análise, mencionados a seguir, merecem destaque.

A suposição de que o termo rotura uterina é habitualmente empregado como sinônimo de deiscência de cicatriz uterina é evidenciado neste estudo. Dos registros apontados inicialmente como roturas, após a análise dos prontuários, 41,2% foram reconhecidos apenas como deiscência de cicatriz. Essa observação pressupõe que essa diferença conceitual não esteja clara entre as equipes assistentes, o que é preocupante, visto que existem diferenças clínicas e epidemiológicas significativas entre as duas condições.

A incidência de rotura uterina demonstrada neste estudo foi semelhante ao de uma revisão sistemática com 83 estudos, que encontrou taxa de 0,05% em amostra de base populacional que incluiu países desenvolvidos e em desenvolvimento¹³. Observa-se que as taxas obtidas no presente estudo aproximam-se às de países desenvolvidos do referido artigo.

Em relação à deiscência de cicatriz uterina, vale salientar que, provavelmente, a maioria das lesões não foram diagnosticadas por não suscitarem suspeita clínica.

Os estudos sobre a deiscência de cicatriz uterina caracterizam essa lesão como sendo assintomática^{4,14}. Em um artigo de revisão, os autores relatam ainda que a maioria dessas lesões se instalam antes do início do trabalho de parto e possivelmente antecedem a própria gravidez¹⁵. Os resultados deste estudo reforçam essas opiniões, pois 56,2% das gestantes que apresentaram deiscência eram assintomáticas. As lesões foram identificadas somente no intraoperatório de cesariana, o que sugere que de outra forma não teriam sido reconhecidas. Além disso, mesmo nos casos em que ocorreu a suspeita de iminência de rotura e durante a cesárea foi constatada a deiscência de cicatriz uterina, não é possível determinar se de fato estava ocorrendo uma lesão aguda ou se apenas foi visualizado uma lesão pré-existente.

O intervalo interpartal encurtado em mulheres com cesáreas consecutivas é um fator de risco citado como relevante na literatura. Os estudos mostram um aumento do risco em três vezes para rotura sintomática quando o intervalo interpartal for menor do que 18 meses, comparados com intervalos maiores^{16,17}. No presente estudo obtivemos resultados discordantes do exposto na literatura. A grande maioria das gestantes que apresentou rotura ou deiscência tinham intervalo interpartal maior do que dois anos. Evidentemente, esse resultado deve ser interpretado

com ressalvas, visto que um intervalo maior do que dois anos foi comum entre as mulheres assistidas nesse serviço.

Outro fator de risco mencionado na literatura é a indução do trabalho de parto em mulheres com cesárea prévia. Um estudo multicêntrico com 33.699 mulheres submetidas à indução do trabalho de parto após cesárea mostra que essa intervenção foi associada a um risco aumentado de rotura uterina em comparação com o trabalho de parto espontâneo (incidência de 0,4% para o trabalho de parto espontâneo, 1,1% para ocitocina isolada e 1,4% para a indução com prostaglandinas, com ou sem a ocitocina)¹⁸. Quanto à escolha do melhor método de indução do trabalho de parto em mulheres com uma cesárea prévia, uma revisão sistemática recente concluiu que as informações obtidas dos ensaios clínicos randomizados incluídos foram insuficientes para fundamentar de maneira irrefutável essa decisão clínica¹⁹.

Os resultados obtidos no presente estudo não permitiram obter conclusões acerca dos riscos das medicações avaliadas. Merece comentar que, entre as pacientes que sofreram rotura uterina, a grande maioria não foi exposta a nenhuma droga e as que foram, receberam a ocitocina. Entretanto, deve-se considerar que, provavelmente, a proporção de mulheres que foram expostas a ocitocina foi maior do que aquelas que usaram misoprostol, aumentando a probabilidade daquele grupo conter mais casos de rotura.

A mortalidade perinatal associada a essa complicação foi muito elevada neste estudo (25%), porém, com número absoluto baixo (3 casos no total ou 7,7 em 100.000

nascimentos). Um estudo de revisão encontrou 4,5% de óbitos associados às roturas²⁰. Em um estudo realizado em Israel⁸, obteve-se 45,2% de óbitos e 16,1 em 100.000 nascimentos; em um estudo sueco⁹ foi demonstrado 5,1% de óbitos e 4,7 em 100.000 nascimentos.

Vale comentar que o sucesso no diagnóstico de iminência de rotura uterina foi nulo, uma vez que a complicação não foi reconhecida em nenhum dos casos até o aparecimento dos sinais de rompimento total do útero.

Alguns estudos indicam que nenhum fator de risco isolado ou associado incluindo os fatores sociais, demográficos, clínicos e obstétricos apresentam sensibilidade e especificidade adequados para prever a rotura uterina^{21,22}. No intra-parto, os achados mais frequentes de rotura uterina são diferentes daqueles outrora descritos, como os sinais de distensão segmentar, sangramento vaginal ou perda da atividade uterina. Segundo as evidências atuais, devem ser valorizadas a associação entre desacelerações graves da frequência cardíaca fetal e dor abdominal persistente^{23,24}.

Compreende-se, com o presente estudo, que existem razões para o aprimoramento na abordagem da rotura uterina. Os dados que inferem uma baixa suspeição clínica demonstrada pelas equipes associada à alta mortalidade perinatal são prova disso.

Conclui-se que as graves consequências da rotura uterina podem ser minimizadas se esforços forem direcionados para melhorar o desempenho diagnóstico das equipes assistentes.

Referências

- Ronel D, Wiznitzer A, Sergienko R, Zlotnik A, Sheiner E. Trends, risk factors and pregnancy outcome in women with uterine rupture. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(2):317-21.
- Lang CT, Landon MB. Uterine rupture as a source of obstetrical hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(1):237-51.
- Kramer MS, Berg C, Abenheim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):449.e1-7.
- Lieberman E. Risk factors for uterine rupture during a trial of labor after cesarean. *Clin Obstet Gynecol*. 2001;44(3):609-21.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 115: vaginal birth after previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):450-63.
- Lin C, Raynor BD. Risk of uterine rupture in labor induction of patients with prior cesarean section: an inner city hospital experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1476-8.
- Kok N, Rüter L, Hof M, Ravelli A, Mol BW, Pajkrt E, et al. Risk of maternal and neonatal complications in subsequent pregnancy after planned cesarean section in a first birth, compared with emergency cesarean section: a nationwide comparative cohort study. *BJOG*. 2014;121(2):216-23.
- Ofir K, Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Uterine rupture: risk factors and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):1042-6.
- Dekker GA, Chan A, Luke CG, Priest K, Riley M, Halliday J, et al. Risk of uterine rupture in Australian women attempting vaginal birth after one prior caesarean section: a retrospective population-based cohort study. *BJOG*. 2010;117(11):1358-65.
- Kaczmarczyk M, Sparén P, Terry P, Cnattingius S. Risk factors for uterine rupture and neonatal consequences of uterine rupture: a population-based study of successive pregnancies in Sweden. *BJOG*. 2007;114(10):1208-14.
- Fitzpatrick KE, Kurinczuk JJ, Alfirevic Z, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Uterine rupture by intended mode of delivery in the UK: a national case-control study. *PLoS Med*. 2012;9(3):e1001184.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012. p. 371-97.
- Hofmeyr GJ, Say L, Gülmezoglu AM. WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture. *BJOG*. 2005;112(9):1221-8.

14. Cohen A, Cohen Y, Laskov I, Maslovitz S, Lessing JB, Many A. Persistent abdominal pain over uterine scar during labor as a predictor of delivery complications. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;123(3):200-2.
15. Varner M. Cesarean scar imaging and prediction of subsequent obstetric complications. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(4):988-96.
16. Shipp TD, Zelop CM, Repke JT, Cohen A, Lieberman E. Interdelivery interval and risk of symptomatic uterine rupture. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):175-7.
17. Bujold E, Gauthier RJ. Risk of uterine rupture associated with an interdelivery interval between 18 and 24 months. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):1003-6.
18. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2581-9.
19. Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD009792.
20. Chauhan SP, Martin JN Jr, Henrichs CE, Morrison JC, Magann EF. Maternal and perinatal complications with uterine rupture in 142,075 patients who attempted vaginal birth after cesarean delivery: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):408-17.
21. Macones GA, Cahill AG, Stamilio DM, Odibo A, Peipert J, Stevens EJ. Can uterine rupture in patients attempting vaginal birth after cesarean delivery be predicted? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):1148-52.
22. Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC, de Graaf IM, Mol BW, Pajkrt E. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(2):132-9.
23. Craver Pryor E, Mertz HL, Beaver BW, Koontz G, Martinez-Borges A, Smith JG, et al. Intrapartum predictors of uterine rupture. *Am J Perinatol.* 2007;24(5):317-21.
24. Guiliano M, Closset E, Therby D, LeGoueff F, Deruelle P, Subtil D. Signs, symptoms and complications of complete and partial uterine ruptures during pregnancy and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179(1):130-4.

PATRICIA ALMEIDA¹
ANA PATRICIA DOMINGUES¹
ADRIANA BELO²
ETELVINA FONSECA¹
PAULO MOURA^{1,3}

Triplet pregnancies: perinatal outcome evolution

Evolução dos resultados perinatais em gestações triplas

Original Article

Keywords

Pregnancy, triplet
Triplets
Embryo transfer
Fetal reduction, multifetal

Palavras-chave

Gravidez de trigêmeos
Trigêmeos
Transferência embrionária
Redução de gravidez multifetal

Abstract

PURPOSE: To evaluate the obstetric and perinatal outcomes evolution of triplet pregnancies. **METHODS:** A prospective observational study was conducted in triplet pregnancies delivered over 16 years in a tertiary obstetric center with differentiated perinatal support. Evaluation of demographic factors, obstetric complications, gestational age at delivery, mode of delivery, birth weight and immediate newborn outcome were done over a 16 years period. A global characterization of the sample was performed considering the listed parameters. Variables were categorized in three groups according to year of occurrence: 1996–2000, 2001–2006, 2007–2011, and all parameters were compared. **RESULTS:** Of the 33 triplets included, 72.7% resulted from induced pregnancies. All except one patient received prenatal corticosteroids and five received tocolytics. All women delivered prenatally and no significant differences were seen in the mean gestational age at delivery or birth weight towards time. There were three intrauterine fetal deaths. Neonatal immediate outcomes were not significantly different over the years. **CONCLUSION:** Despite remarkable progresses in perinatal and neonatal cares, no noticeable impact in triplet gestations' outcomes was seen, sustaining that triplets should be avoided due to their great risk of prematurity and neonatal morbidities, either by limiting the numbers of embryos transferred or by fetal reduction.

Resumo

OBJETIVO: Avaliar a evolução obstétrica e os resultados perinatais das gestações triplas. **MÉTODOS:** Um estudo observacional prospectivo foi realizado em gestações triplas durante 16 anos num centro obstétrico terciário com apoio perinatal diferenciado. Foram realizadas avaliações dos fatores demográficos, de complicações obstétricas, da idade gestacional ao parto, do tipo de parto, peso do recém-nascido e resultado neonatal imediato por um período de 16 anos. A caracterização global da amostra foi realizada considerando os parâmetros listados. As variáveis foram divididas em três grupos de acordo com o ano de ocorrência: 1996–2000, 2001–2006, 2007–2011, e todos os parâmetros foram comparados. **RESULTADOS:** Das 33 gestações triplas incluídas, 72,7% resultaram de gravidezes induzidas. Exceto uma paciente, todas receberam corticosteróides pré-natal e cinco efetuaram tocolíticos. Todas as mulheres tiveram um parto pré-termo e não se observaram diferenças significativas na idade gestacional média ao parto nem no peso ao nascer ao longo do tempo. Houve três óbitos fetais. Os resultados neonatais imediatos não foram significativamente diferentes ao longo dos anos. **CONCLUSÃO:** Apesar dos avanços notáveis em cuidados perinatais e neonatais, nenhum impacto perceptível nos resultados de gestações triplas foi verificado. Essas gestações devem ser evitadas devido ao grande risco de prematuridade e morbidade dos recém-nascidos, tanto por limitação do número de embriões transferidos como por redução fetal.

Correspondence

Ana Patrícia Rodrigues Domingues
Maternidade Dr Daniel de Matos – Serviço de Obstetria A,
Hospitais da Universidade de Coimbra
Rua Miguel Torga, 3030 – 165
Coimbra, Portugal

Received

06/19/2014

Accepted with modifications

07/23/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005066

Serviço de Obstetria A da Maternidade Dr. Daniel de Matos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Coimbra, Portugal.

¹Obstetrics-A Department, Maternidade Dr. Daniel de Matos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – Coimbra, Portugal.

²Master of Science in Biostatistics – Coimbra, Portugal.

³Obstetrical Clinic, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra – Coimbra, Portugal.

Conflicts of interests: none.

Introduction

The incidence of multiple gestations, particularly triplet and higher order pregnancies, has considerably increased over the past three decades, mainly due to the current widespread practice of assisted reproductive technology (ART), but also to the trend of delayed childbearing¹⁻³. This increase in multiple gestations is known to cause concern in contemporary obstetrical practices because these pregnancies are known to be associated to poorer maternal and perinatal outcomes. The risk of adverse neonatal outcome undoubtedly increases with the expansion of fetuses' number, mainly as a result of preterm birth and/or low birth weight².

In triplet pregnancies, the incidence of overall preterm deliveries is approximately 90%, with a risk of extreme preterm birth <28 weeks and very preterm birth 28–32 weeks 13-fold and almost 20-fold, respectively, when compared to singletons⁴. The rate of preterm births before 32 weeks of gestation in triplets is 3.3-fold higher than in twins and 24.1-fold higher than in singletons³.

Along with clinical risks, both for mothers and for fetus/neonates, we should not ignore relevant increasing medical costs on the health care system associated with high order multiple pregnancies. It has been reported that expenses are almost four times higher for triplet pregnancies compared with singleton pregnancy³. Fortunately, despite a continuing expansion in the number of treatment cycles reported on ART for Europe, the number of multiple embryo transfers 3+ embryos and the multiple delivery rate have shown a clear decline, resulting in remarkable reduction of triplet deliveries 3.6% in 1997 and 0.8% in 2009⁴.

The authors' purpose was to evaluate obstetric, maternal and perinatal outcomes of triplet pregnancies over a 16 year period to detect any progress in these results over the years.

Methods

Data from files of all triplet pregnancies which were delivered in our tertiary obstetric center with differentiated perinatal support over a period of 16 years between January 1996 and December 2011 were prospectively collected and analyzed in this cohort observational study. No intervention was done beside the normal triplet surveillance protocol of our center. This study was included in an investigation project approved by the Ethics Committee of the University Hospitals of Coimbra.

All triplet pregnancies independently of chorionicity spontaneously conceived and obtained by assisted reproduction techniques were included.

Obstetric complications included in this study were first trimester bleeding; urinary, genital or other infections; anemia; fetal malformations; hypertensive diseases of the pregnancy; Gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia and HELLP syndrome; gestational diabetes (GD); preterm delivery (PTD), considered delivery occurred after 24 and before 37 weeks of gestation; preterm premature rupture of membranes (PPROM), considered the occurrence of premature rupture of membranes after 24 and before 37 weeks of gestation; twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), intrauterine growth restriction (IUGR), defined as fetal measure of abdominal perimeter <10th centile and discordant growth restriction, defined as 20% difference between fetal birthweight and fetal death.

About birth, gestational age at delivery were categorized in the following classes: <28, 28–32, 33–34, 35–36 and >36 weeks. The mode of delivery was categorized as vaginal or cesarean, birthweight, Apgar's score at first and fifth minute and admission of the neonates in the Neonatal Intensive Care Unit were analyzed.

Neonatal immediate mortality and morbidity were also considered, the last being categorized in global, respiratory, infectious and neurological. Puerperal complication occurrences were also analyzed, namely anemia, hemorrhage, hypertension complications, endometritis.

Gestational age was calculated from the data of embryo transfer for the induced pregnancies obtained from ART, and from the last menstrual period in the spontaneously conceived group, both confirmed and corrected by the time of the first trimester ultrasound. Chorionicity was also determined in the first trimester scan by lambda and T signs.

A global characterization of the sample was performed considering the above listed parameters. Due to the small number of cases we categorized variables in three groups according to year of occurrence: 1996–2000, 2001–2006, 2007–2011.

For categorial variables, the correlation between groups defined by year, gestational age variables at delivery and birth weights of the three newborns was evaluated by the Kruskal-Wallis test. In each group, these variables were described by mean, standard deviation, quartiles, minimum and maximum. In the case of variables related to each obstetric complication and newborn morbidities, their occurrence in the three groups was evaluated by χ^2 test for Trend. For numeric variables, the correlation between groups defined by

year and gestational age variables at delivery and birth weights of the three newborns was evaluated by estimating the Spearman correlation coefficient and it has been represented by a scatter plot. The significance level used in this analysis was 5%. The statistical software SPSS® v19.0.0.2 was used.

Results

During the period of this study (from January 1996 to December 2011) there were 33 triplet pregnancies identified: 28 trichorionic triamniotic (TT), 4 dichorionic triamniotic (DT), and 1 monochorionic triamniotic (MT). Twenty-four of these were induced pregnancies. The distribution of the results along the three groups formed is seen in Tables 1 and 2.

Globally, 27 women were nulliparous and the mean maternal age had an increasing tendency (Table 1). One

woman reported first trimester bleeding. Anemia was diagnosed in two, both during the third trimester. There were five cases of urinary tract infection. Four women had GD and four pregnancies induced hypertension disorders. Maternal hospitalization in the antenatal period occurred in 30.3%. There were no congenital malformations. IUGR complicated four pregnancies and discordant growth restriction, one. One pregnant experienced TTTS MT placentation. PPROM rate was 9.1%. Prenatal corticosteroids for fetal lung maturation were administered in 96.9% and 5 women received tocolytics. The total number of intrauterine fetal death was three, two fetuses were in a MT pregnancy with TTTS, and the other in one dichorionic triamniotic pregnancy.

All women had a PTD and a cesarean section was performed in 32 pregnancies (Table 1). Neonatal data results are resumed in Table 2. Gestational age at delivery and fetuses birthweight distribution and evolution over the period analyzed stayed stable over the years.

Postpartum hemorrhage occurred in three patients, all of those requiring blood transfusion. Puerperal anemia was documented in six women. There was one hypertensive complication registered in the puerperium.

Table 1. Obstetrical results of triplets over the three groups period between 1996 and 2011

	1996–2000 n=12	2001–2006 n=12	2007–2011 n=9
Mean maternal age (years)	27.3±5.9	33.3±4.6	31.1±3.3*
Induced pregnancies (n)	7	10	7
Complications (n)	11	10	8
1 st trimester bleeding	0	0	1
Anemia	1	1	0
Infections	2	1	2
Hypertension induced by pregnancy	1	2	1
Gestational diabetes	1	2	1
PPROM	2	1	0
Fetal malformations	0	0	0
IUFD	2 [†]	0	0
Mono/dichorionicity	3	0	2
TTTS	1	0	0
IUGR	2	1	1
Growth discordance 20%	0	0	1
Therapeutic (n)			
Corticosteroids	11	12	9
Tocolysis	0	2	3
Hospitalization	4	1	5
Birth			
Mean gestational age weeks	31±3	32±1	31±2
Cesarean (n)	11	12	9
Puerperium complications (n)	2	5	0

PPROM: preterm premature rupture of membranes; IUFD: intra uterine fetal death; TTTS: twin to twin transfusion syndrome; IUGR: intra uterine growth restriction; [†]2 triplet pregnancies with IUFD of 3 fetuses; *p<0.05; **p<0.001; χ^2 used for categorial variables; Kruskal-Wallis test for continuous variables

Table 2. Comparison on neonatal results of triplets over the three periods between 1996 and 2011

	1996–2000 n=12	2001–2006 n=12	2007–2011 n=9
NICU admission (n)	12	12	9
Fetus birthweight (gr)			
Fetus 1	1542±521	1563±303	1478±239
Fetus 2	1501±461	1540±302	1494±316
Fetus 3	1339±491	1524±292	1351±443
Neonatal mortality <28 days	1	0	0
Neonatal morbidity F1			
Respiratory	4	8	4
Infectious	3	3	3
Neurological	1	0	0
Neonatal morbidity F2			
Respiratory	3	8	6
Infectious	2	2	4
Neurological	1	0	0
Neonatal morbidity F3			
Respiratory	3	7	7
Infectious	3	2	4
Neurological	1	0	1

χ^2 used for categorial variables; Hest for continuous variables; no significant differences were found; all p>0.05

Discussion

The incidence of multiple gestations, particularly triplet and higher order pregnancies, has considerably increased over the past three decades, mainly due to the current widespread practice of ART, but also to the trend of delayed childbearing⁵. This increase is known to cause concern in contemporary obstetrical practice because these pregnancies are associated to poorer maternal and perinatal outcomes. The risk of adverse neonatal outcome undoubtedly increases with increasing number of fetuses, mainly as a result of preterm birth and/or low birth weight^{6,7}.

The introduction of ART had a significant impact in the incidence of multiple births worldwide. Nevertheless, the recent European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) report revealed that, for the first time in Europe since 1997, the proportion of three or more embryos transfers was reduced by 20% and the proportion of singleton embryo transfers was higher than that of triple embryo transfers. Overall, a remarkable reduction in triplet deliveries over the years is seen 3.6% in 1997 and 0.8% in 2009. The same was reported in studies from England and United States^{4,7}. These results give good expectations on better obstetric and neonatal outcomes related to collateral results of these widespread techniques.

In our results, the incidence of triplets remained relatively stable towards years. There was a significant trend toward a higher mean maternal age in the recent years, which may be related to the worldwide tendency of delayed childbearing and ART¹. There were no significant variations in the occurrence of obstetrical complications. Corticosteroids prescription and previous hospitalization rates did not suffer significant alterations through time. There was an increase in the antenatal use of tocolytic agents, but with no improvements could be seen in the mean gestational age at delivery, birthweight or the outcome of the newborns.

The remarkable progress in perinatal and neonatal care tocolysis, cerclage, ultrasound, hospitalization and bed rest, prenatal steroids, unfortunately, did not seem to have any noticeable effect on neonatal outcome in triplet gestations, which seems to stem primarily from prematurity and its inherent complications. Although intensive prenatal and neonatal care have a theoretical potential to improve perinatal outcomes on triplet pregnancies, there were practically no improvements reported in the outcome of triplets in the past three decades' data¹⁻³. In our

experience, as in other studies, neither prolongation of pregnancy nor improvements in morbidity or mortality in triplets could be documented.

Perinatal outcome in multiple gestations is also affected to a large degree by chorionicity². This is also valid for triplet pregnancies, as chorionicity has shown to influence mortality rates in triplets: MT triplet pregnancies have a significant higher risk of death 2.6-fold compared to TT triplet pregnancies^{2,8}. Besides a higher mortality risk, it is expected in triplets, as in twin pregnancies, a neurological disability risk related to chorionicity⁸. Therefore, monochorionic triplet gestations might have an equally or poorer prognosis than monochorionic twin gestations². On the other hand, chorionicity doesn't seem to have any influence on gestational age or birthweight at delivery¹. In our results, chorionicity contribute greatly to fetal death, since the cases registered occurred in monochorionic and dichorionic triamniotic triplets.

We recognize the small number of our sample as a limitation to the study, but even so, this confirms other authors in proving that triplets should be avoided due to their great risk of prematurity and neonatal morbidities. Consequently there is a significant increasing in medical costs on the health care system. Since most triplets are the result of ART, the focus should be maintained on limiting the number of embryos transferred during treatment protocols and, in an endless line action, on selective fetal reduction. Limiting the numbers of embryos transferred decrease the high order multiple pregnancy rates, without altering overall pregnancy rates and fetal reduction. Although far from an optimal solution to the problems associated with multifetal pregnancies, it seems to have fewer risks than those of continuing pregnancy with triplets and should be an option offered to these couples^{1,3,9-12}.

Triplets need high-quality antenatal care to optimize perinatal outcomes, which requires more monitoring. Early care focuses on determining chorionicity and screening for fetal complications, whereas later care concentrates on identifying and managing preterm birth, growth restriction, maternal complications, and planning for delivery^{13,14}.

Despite remarkable progresses in perinatal and neonatal cares, no noticeable impact in triplet gestation' outcomes was seen, sustaining that triplets should be avoided due to their great risk of prematurity and neonatal morbidities, either by limiting the numbers of embryos transferred or by fetal reduction.

References

1. Chibber R, Fouda M, Shishtawy W, Al-Dossary M, Al-Hijji J, Amen A, et al. Maternal and neonatal outcome in triplet, quadruplet and quintuplet gestations following ART: a 11-year study. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(4):759-67.
2. Kawaguchi H, Ishii K, Yamamoto R, Hayashi S, Mitsuda N; Perinatal Research Network Group in Japan. Perinatal death of triplet pregnancies by chorionicity. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):36.e1-7.
3. Weissman A, Ulanovsky I, Burke Y, Makhoul IR, Blazer S, Drugan A. Triplet pregnancies - a three-decade perspective: do we fare better? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):82-4.
4. Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, et al.; European IVF-Monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2318-31.
5. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014 May;123(5):1118-32.
6. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW Jr, Kissin DM, Gallo MF, Macaluso M, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2218-25.
7. Smith LK, Manktelow BN, Draper ES, Boyle EM, Johnson SJ, Field DJ. Trends in the incidence and mortality of multiple births by socioeconomic deprivation and maternal age in England: population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014;4(4):e004514.
8. Chaveeva P, Kosinski P, Puglia D, Poon LC, Nicolaides KH. Trichorionic and dichorionic triplet pregnancies at 10-14 weeks: outcome after embryo reduction compared to expectant management. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(4):199-205.
9. Wimalasundera RC. Selective reduction and termination of multiple pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(6):327-35.
10. Antsaklis A, Anastasakis E. Selective reduction in twins and multiple pregnancies. *J Perinat Med.* 2011;39(1):15-21.
11. Dodd JM, Crowther CA. Reduction of the number of fetuses for women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD003932.
12. Drugan A, Ulanovsky I, Burke Y, Blazer S, Weissman A. Fetal reduction in triplet gestations: twins still fare better. *Isr Med Assoc J.* 2013;15(12):745-7.
13. Dafallah SE, Yousif EM. A comparative study of twin and triplet pregnancy. *Saudi Med J.* 2004;25(4):502-6.
14. Bricker L. Optimal antenatal care for twin and triplet pregnancy: the evidence base. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(2):305-17.

CINARA ZAGO SILVEIRA ÁZARA¹

EDNA JOANA CLÁUDIO MANRIQUE²

SUELENE BRITO DO NASCIMENTO TAVARES¹

NADJA LINDANY ALVES DE SOUZA¹

RITA GORETI AMARAL³

Internal quality control indicators of cervical cytopathology exams performed in laboratories monitored by the External Quality Control Laboratory

Avaliação de indicadores de controle de qualidade interno de exames de citopatologia cervical realizados em laboratórios monitorados pelo Laboratório Externo de Controle de Qualidade

Original Article

Keywords

Uterine cervical neoplasms/pathology
Mass screening/standards
Pathology, clinical/standards
Quality control
Education, continuing

Palavras-chave

Neoplasias do colo do útero/patologia
Programas de rastreamento/normas
Patologia clínica/normas
Controle de qualidade
Educação continuada

Abstract

PURPOSE: To evaluate the impact of continued education provided by an external quality control laboratory on the indicators of internal quality control of cytopathology exams. **METHODS:** The internal quality assurance indicators for cytopathology exams from 12 laboratories monitored by the External Quality Control Laboratory were evaluated. Overall, 185,194 exams were included, 98,133 of which referred to the period preceding implementation of a continued education program, while 87,061 referred to the period following this intervention. Data were obtained from the Cervical Cancer Database of the Brazilian National Health Service. **RESULTS:** Following implementation of the continued education program, the positivity index (PI) remained within recommended limits in four laboratories. In another four laboratories, the PI progressed from below the limits to within the recommended standards. In one laboratory, the PI remained low, in two laboratories, it remained very low, and in one, it increased from very low to low. The percentage of exams compatible with a high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) remained within the recommended limits in five laboratories, while in three laboratories it progressed from below the recommended levels to >0.4% of the total number of satisfactory exams, and in four laboratories it remained below the standard limit. Both the percentage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) in relation to abnormal exams, and the ratio between ASC-US and intraepithelial lesions remained within recommended levels in all the laboratories investigated. **CONCLUSION:** An improvement was found in the indicators represented by the positivity index and the percentage of exams compatible with a high-grade squamous intraepithelial lesion, showing that the role played by the external quality control laboratory in providing continued education contributed towards improving laboratory staff skills in detecting cervical cancer precursor lesions.

Resumo

OBJETIVOS: Verificar o impacto da educação continuada realizada pelo Laboratório de Monitoramento Externo da Qualidade nos indicadores de monitoramento interno da qualidade dos exames citopatológicos. **MÉTODOS:** O estudo avaliou os indicadores de monitoramento interno da qualidade dos exames citopatológicos de 12 laboratórios monitorados pelo Laboratório de Monitoramento Externo da Qualidade, totalizando 185.194 exames, sendo 98.133 referentes ao período antes da educação continuada e 87.061 após a educação continuada. Os dados para avaliar os indicadores foram obtidos por meio do Sistema de Informações do Câncer do Colo do Útero disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. **RESULTADOS:** Verificouse que, após a educação continuada, quatro laboratórios mantiveram o índice de positividade (IP) dentro do recomendado, quatro que estavam abaixo passaram a ter o IP dentro do recomendado, um permaneceu baixo, dois permaneceram muito baixo e um passou de muito baixo para baixo. Em relação ao indicador percentual de exames compatíveis com lesão intraepitelial escamosa de alto grau, cinco laboratórios mantiveram o índice dentro do recomendado, três que estavam abaixo do recomendado passaram a ter esse índice acima de 0,4 e quatro permaneceram abaixo do recomendado. Os indicadores atípicos de significado indeterminado/alterados e razão atípicos de significado indeterminado/lesões intraepiteliais mantiveram-se dentro do recomendado em todos os laboratórios. **CONCLUSÃO:** Observou-se melhora nos indicadores de positividade e percentual de exames compatíveis com lesão intraepitelial de alto grau, mostrando que o papel desempenhado pelo laboratório de Monitoramento Externo da Qualidade contribuiu para o aprimoramento dos profissionais na detecção de lesões precursoras do câncer do colo do útero.

Correspondence

Rita Goreti Amaral
Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás
Rua 240, esquina com 5ª Avenida, s/n – Setor Leste Universitário
Zip code: 74605-170
Goiânia (GO), Brazil

Received

03/31/2014

Accepted with modifications

07/31/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140004996

External Quality Control Laboratory, School of Pharmacy, Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brazil.

¹External Quality Control Laboratory, School of Pharmacy, Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brazil.

²Department of Medicine, Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC/GO – Goiânia (GO), Brazil.

³School of Pharmacy, Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brazil.

Conflict of interests: none.

Introduction

Efforts have been made by the Brazilian Ministry of Health to improve strategies to reduce the incidence of cervical cancer and its resulting mortality, both of which can be decreased through organized, active and well-managed screening programs¹⁻⁵. The process of screening for cervical cancer is based on the natural history of the disease and on the detection and treatment of its precursor lesions, preventing their progression to cancer^{1,6}.

The objective of a quality control program in cytopathology is to improve the ability of exams to detect epithelial abnormalities and, consequently, reduce false-negative results⁷. Therefore, internal and external quality control measures that would guarantee excellence at all the different stages of the exams need to be implemented as routine practice in laboratories⁸⁻¹¹.

Internal quality control allows laboratories to identify any nonconformity, from the moment the material arrives at the laboratory until the results are issued. Methods of reviewing cytopathology exams need to be well defined by laboratories according to the relevant recommendations of the Ministry of Health. In addition, laboratories need to ensure that the cervical cytopathology team is qualified and sufficiently dimensioned to deal with the volume of exams performed¹. Internal quality control indicators are very important, since they permit processes to be monitored by analyzing, quantifying and registering data at all the different stages, enabling results to be compared at different moments. It is essential for the laboratory to monitor its results continuously, evaluating both the overall performance and the individual performance of staff members¹.

Laboratories are expected to have a positivity index (PI) $\geq 3.0\%$. In addition, the percentage of atypical squamous cells should be less than 60% of abnormal exams; the percentage of exams compatible with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL/satisfactory) should be $\geq 0.4\%$ of the total number of satisfactory exams; and the ratio between atypical squamous cells and squamous intraepithelial lesions (the ASC/SIL ratio) should be ≤ 3 ¹. It was recently shown that in the majority of Brazilian laboratories the PI and HSIL/satisfactory percentage were below recommended levels, possibly indicating false-negative results and highlighting the need to implement internal quality control measures. Additionally, all laboratories should participate in the external control programs conducted by the External Quality Control Laboratories (LabMEQ)^{12,13}.

This facility promotes continued education for professionals performing cytopathology exams with the aim of standardizing cytomorphological criteria, improving accuracy in the detection of early precursor

lesions, reducing the percentage of false-negative results, and consequently, improving internal quality control indicators¹⁴. To guarantee the quality of cytopathology exams ensures the effectiveness of cervical cancer screening programs. Since the internal quality control indicators were below recommended levels in the majority of laboratories, it is crucial that the professionals working in this area participate in continued education programs to update their knowledge, improve their performance and standardize cytomorphological criteria. Therefore, the objective of this study was to evaluate the impact of a continued education program on the internal quality control indicators of cytopathology exams in cervical cancer screening.

Methods

This intervention study was conducted by LabMEQ at the School of Pharmacy of the Universidade Federal de Goiás, Brazil. It was approved by the university's internal review board under approval #343/10. Cytopathology exams carried out between 2007 and 2012 at 12 laboratories accredited with the Brazilian National Health System (SUS). They were evaluated by calculating the internal quality control indicators. Data were obtained using the tabnet function of the Cervical Cancer Database, available at the SUS website¹⁵.

The sample consisted of 185,194 cytopathology exams, 98,133 pertaining to the period preceding implementation of the continued education program (2007 and 2008) and 87,061 referring to the period following implementation of the continued education program (2011 and 2012). All the laboratories evaluated in this study participate in an external quality control program conducted by LabMEQ in compliance with the Ministry of Health recommendations. Therefore, all the reports and slides of all cases considered positive or unsatisfactory and 10% of those considered negative and selected through the Cervical Cancer Data System are referred to LabMEQ on a monthly basis.

Upon receipt, the slides and reports were checked and sent for an initial review. If the results were in agreement with those of the initial evaluation, this cytopathology result was considered final. Discordant results were sent to a second reviewer to define the final cytopathology result. If an agreement was reached, this was considered the final cytopathology result. If results continued discordant, then the result was defined at a consensus meeting that included the participation of at least three professionals. The final result of the cytopathology exams was classified in accordance with the Bethesda system¹⁶. Cases were considered discordant when the results led to a change in the woman's clinical

management in accordance with the criteria established by the Ministry of Health⁵.

The laboratories were provided with monthly reports informing them of any nonconformity, providing them with an evaluation of the pre-analytical phase, and communicating any results considered by LabMEQ to be discordant. If the laboratories agreed with the result, they forwarded the amended report to the healthcare center responsible for locating the woman and defining the clinical management to be implemented in her particular case. If they disagreed, a consensus meeting was held at LabMEQ to define the final cytopathology result.

The continued education program consisted of theoretical and practical classes held every two months with 18 professionals from the laboratories involved in this study, including the technicians responsible for the pre-analytical technical stage and the trained professionals responsible for analyzing the exams. These classes included practical training, with a review of slides and a discussion of clinical cases, and theoretical classes on topics of interest. The continued education program enabled any discordant cases detected during external quality control to be reviewed and discussed, including false negative and false positive results and delayed management. This measure was aimed at improving accuracy with regard to cytomorphological criteria and the quality of the exam, principally in detecting precursor lesions. In accordance with the needs of each laboratory, individual meetings were held with the staff to discuss the nonconformities detected and the discordant cases.

Four internal quality control indicators were used to evaluate the cytopathology tests as recommended by the Ministry of Health¹. The PI is an indicator of positivity that expresses the prevalence of cell alterations and characterizes the sensitivity of the screening process in detecting lesions, defined in accordance with the Bethesda system, in the population examined¹⁶. It is calculated according to the total number of cytopathology exams with abnormal results in any given place and period divided by the total number of satisfactory cytopathology exams conducted in the same place and over the same period of time, multiplied by 100. A $PI < 2.0\%$ is considered very low, $2.0\text{--}2.9\%$ low, $3.0\text{--}10.0\%$ within the expected range and $> 10\%$ better than expected¹.

The second indicator is the percentage of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in relation to the number of tests with satisfactory results: this indicator measures the capacity of a laboratory to detect precursor lesions. HSIL are the true lesions precursor of cervical cancer, i.e. those with an actual potential for progression, rendering their detection the prime objective in the secondary prevention of cervical cancer¹⁷. It is calculated

from the total number of exams defined as HSIL divided by the total number of satisfactory exams, multiplied by 100. Recommendations state that this indicator should be $\geq 0.4\%$.

The percentage of exams defined as atypical squamous cells (ASC) in relation to the total number of abnormal exams should be analyzed together with the PI, since an apparently adequate PI may nonetheless include a high percentage of exams compatible with ASC, and recommendations are that ASC should be $< 60\%$ of abnormal exams. This index is calculated from the total number of exams defined as atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) or atypical squamous cells — cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) divided by the total number of abnormal exams, multiplied by 100.

The fourth criteria is the ASC-SIL ratio which indicates technical difficulties in identify in low- and high-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL and HSIL). This ratio is calculated based on the total number of exams defined as ASC-US or ASC-H divided by the total number of exams defined as LSIL or HSIL. Recommendations are that this ratio should be no greater than 3.

Results

Of the 12 laboratories evaluated, the PI remained within recommended parameters in four. In another 4 cases, the PI progressed to within specifications ($PI \geq 3\%$) following implementation of the program, with 66.7% of the laboratories now complying with these specifications compared to 33.3% prior to intervention. In one laboratory, however, the PI remained low ($2.0\text{--}2.9\%$) and in another two cases, it remained very low ($< 2.0\%$). In one laboratory, the PI progressed from very low to low. In the general evaluation of the laboratories, the PI that was considered very low came within the recommended standards following implementation of the continued education program (Table 1).

The HSIL/satisfactory index remained within the recommended parameters in five laboratories, while in three it progressed from below the recommended limit to above 0.4% following the continued education program. The number of laboratories within the recommended limits rose from 50 to 66.7% . Nevertheless, this indicator remained below recommended levels in four laboratories. In the general evaluation of the laboratories, this indicator, which was below the recommended levels, came within specifications following implementation of the continued medical education program (Table 1).

In relation to the ASC/abnormal index ($< 60\%$) and the ASC/SIL ratio (< 3), all the laboratories remained within the recommended parameters (Table 1).

Table 1. Internal quality control indicators of cytopathology exams in participating laboratories prior to and following a continued education program conducted by the External Quality Control Laboratory

LAB	Performed (n)		Abnormal (n)		Positivity Index (%)		HSIL/Satisfactory (%)		ASC/Abnormal (%)		ASC/SIL ratio	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	4,541	4,212	175	128	3.8	3.0	0.5	0.7	46.8	40.5	1.1	1.1
2	6,978	6,413	232	172	3.3	3.0	0.4	0.5	54.2	33.3	1.1	0.7
3	29,216	29,358	823	1,254	2.7	4.4	0.6	0.8	30.5	48.7	0.4	1.0
4	3,953	1,159	12	41	0.3	3.5	0.0	0.3	18.1	39.2	0.6	1.1
5	14,955	6,831	20	128	0.1	0.9	0.1	0.5	52.7	40	1.3	1.3
6	5,740	3,940	141	80	2.4	2.1	0.2	0.3	54.6	39.7	1.8	0.9
7	2,018	2,620	114	190	5.8	7.2	0.9	0.7	50.5	50.2	1.2	1.8
8	1,519	3,932	14	210	0.8	5.2	0.1	1.4	40.0	33.5	1.3	0.7
9	2,356	2,064	94	112	3.7	5.6	0.6	1.0	31.3	50.9	0.6	1.0
10	14,786	13,012	300	626	2.0	5.0	0.4	1.1	40.6	46.7	0.7	0.9
11	3,997	4,332	29	32	0.7	0.8	0.1	0.1	24.0	27.2	0.4	0.4
12	8,074	9,188	31	210	0.3	2.3	0.1	0.2	5.0	19.1	0.1	0.3
T	98,133	87,061	1,985	3,183	2.1	3.6	0.3	0.6	37.3	30.1	0.9	0.9

LAB: laboratory; HSIL/satisfactory: percentage of detection compatible with high-grade squamous intraepithelial lesion; ASC/abnormal: percentage of exams compatible with atypical squamous cells among abnormal exams; ASC/SIL ratio: ratio between atypical squamous cells and squamous intraepithelial lesions; T: total.

Source: SISCOLO/DATASUS. Accessed on June 20, 2013.

Discussion

The results of the present study show that, after the implementation of LabMEQ's continued education program, the PI was within the recommended range in the majority of the participating laboratories. In countries such as the United States and the United Kingdom, in which screening has successfully reduced the incidence of cervical cancer and its resulting mortality, the percentage of positivity has been reported as 6.8¹⁸ and 6.4%¹⁹, respectively.

The results of this study show an increase in the number of laboratories in which the percentage of HSIL/satisfactory results was $\geq 0.4\%$. In the United States²⁰ and in Canada²¹, the percentage of HSIL/satisfactory results has been reported as 0.5 and 0.6%, respectively. When this indicator is below the recommended level, this may be a sign of false-negative results that would consequently delay clinical management and treatment of the lesion. Correctly identifying these abnormalities, confirming diagnosis, initiating treatment in a timely fashion and monitoring the patient appropriately may avoid progression of the precursor lesion to invasive cancer¹⁹.

It appears reasonable to assume that the improvement in PI and in the detection of HSIL found in this study is a direct consequence of the participation of the professionals in the continued education program conducted by LabMEQ. The program improved the definition and standardization of the cytomorphological criteria and consequently improved staff skills, principally with respect to their ability to detect cervical cancer precursor lesions.

In addition to identifying non conformities at all the stages of the exam, continued education highlighted the need for the laboratories to implement internal quality control measures. This initiative would enable them to monitor errors in the daily routine of the laboratory, reducing false-negative and false-positive results and guaranteeing the best possible service. Such measures would also provide the means by which to evaluate the staff's skills²²⁻²⁵. Nevertheless, following implementation of the continued education program in this study, the PI and HSIL/satisfactory indicators still failed to meet the recommended standards in some laboratories. This may have occurred due to the high turnover of professionals in some of the laboratories, resulting in some of them missing some of the continued education classes held at LabMEQ. This may have had a detrimental effect on the standardization of the cytomorphological criteria proposed in the continued education program.

In cytopathology, quality control is based on techniques for detecting, correcting and reducing deficiencies in the laboratory's production process²⁶. The participation of laboratories in external quality control programs contributes towards improving the quality of the exams; however, the implementation of internal quality control measures as routine practice in all the laboratories represents an essential step towards guaranteeing quality, since this improves procedures and minimizes the occurrence of diagnostic errors, in addition to providing guidance on how to improve sample collection and supplying educational material¹². Cytopathology involves professionals with different types of training and different levels of experience; therefore, it is a subjective method that depends

on the skill and experience of the examiner²⁷. The Pan American Health Organization (PAHO) recommends a production volume of at least 15,000 exams annually to enable the professional to develop the required skills²⁸. This will result in an improvement in the PI and in the identification of cases of HSIL, since the examiner will be more familiar with suspect alterations¹².

In Brazil, the majority of laboratories perform fewer than 15,000 cytopathology exams annually. A study conducted to evaluate the profile of the cytopathology laboratories working within the Brazilian National Health network showed that only 18.9% of the laboratories were in compliance with recommendations in that they processed more than 15,000 exams annually²⁹. In the majority of the laboratories evaluated, the volume of production was low, which may have affected the skill of the professionals performing the exams, thus partially explaining the lack of improvement in the PI and HSIL/satisfactory index. Furthermore, the small number of exams performed, resulting in less financial gain for the laboratory, may in part explain the reluctance of the laboratories to implement routine internal quality control measures.

In relation to the ASC/abnormal percentage and ASC/SIL ratio indicators, the results of the present study show that they remained within the recommended parameters in all the laboratories evaluated. These indicators are important, since they are able to identify those professionals who need to review the ASC and SIL criteria. The ASC/abnormal indicator should be analyzed together with

the PI, as an apparently adequate positivity index may conceal a high percentage of exams compatible with ASC¹. High percentages of ASC suggest problems with the quality of the sample, problems with the laboratory analysis or problems in both steps; however, it is impossible to evaluate the quality of the process separately¹. Another concern is that, in the case of ASC-US, more exams need to be repeated to improve diagnostic investigation.

The role of laboratories in cervical cancer screening programs is decisive; therefore, concerns respect to the quality of the results of cytopathological exams has led to the implementation of actions aiming to assure its quality. All efforts to reduce the proportion of incorrect results should be encouraged, since these actions will contribute towards improving health conditions and for consolidate screening strategies.

Therefore, it is reasonable to assure that the continued education program conducted by LabMEQ contributed towards improving the performance of the professionals carrying out cytopathological exams, since following implementation of the continued education program, the indicators represented by the PI and HSIL/satisfactory percentage came within the recommended limits.

Acknowledgment

To the professionals at the External Quality Control Laboratory for their cooperation in conducting the screening tests.

References

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
2. Fadel CB, Schneider L, Moimaz SA, Saliba NA. [Public administration: the health pact as a new strategy to rationalize healthcare actions and services in Brazil]. *Rev Adm Pública*. 2009;43(2):445-56. Portuguese.
3. Machado RR, Costa E, Erdmann AL, Albuquerque GL, Ortiga AM. [Understanding the health care pact in the management of SUS, and reflecting upon its importance]. *Rev Eletron Enferm*. 2009;11(1):181-7. Portuguese.
4. Portugal. Administração Regional de Saúde do Norte, IP. Departamento de Estudos e Planeamento. Coordenação Regional dos Rastros Oncológicos. Manual de procedimentos do rastreio do cancro do colo do útero - unidades de patologia cervical. Porto: ARSN; 2009.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
6. Mendonça VG, Lorenzato FR, Mendonça JG, Menezes TC, Guimarães MJ. [Uterus cervix cancer mortality: socio-demographic characteristics of women living in the city of Recife, Pernambuco, Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(5):248-55. Portuguese.
7. Gullo CE, Dami AL, Barbosa AP, Marques AM, Palmejani MA, de Lima LG, et al. Results of a control quality strategy in cervical cytology. *Einstein (São Paulo)*. 2012;10(1):86-91.
8. Renshaw AA. Strategies for improving gynecologic cytology screening. *Cancer Cytopathol*. 2009;117(3):151-3.
9. Lee BC, Lam SY, Walker T. Comparison of false negative rates between 100% rapid review and 10% random full rescreening as internal quality control methods in cervical cytology screening. *Acta Cytol*. 2009;53(3):271-6.
10. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenk U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition-summary document. *Ann Oncol*. 2010;21(3):448-58.
11. Ázara CZ, Manrique EJ, Alves de Souza NL, Rodrigues AR, Tavares SB, Amaral RG. External quality control of cervical cytopathology: interlaboratory variability. *Acta Cytol*. 2013;57(6):585-90.
12. Bortolon PC, Silva MA, Corrêa FM, Dias MB, Knupp VM, Assis M, et al. [Quality evaluation of cervical cytopathology laboratories in Brazil]. *Rev Bras Cancerol*. 2012;58(3):435-44. Portuguese.
13. Freitas HG, Thuler LC. [External quality control for cervical cytology exams performed in the Brazilian Public Health System of Mato Grosso do Sul State]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(8):351-6. Portuguese.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.504, de 23 de julho de 2013. Institui a qualificação nacional em citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito), no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das pessoas com doenças crônicas. Diário Oficial da União; 2013 Jul 24; Seção. 1:31.
15. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. 2013 [cited 2013 Mar 23]. Available from: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>>
16. Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
17. Correa MS, Silveira DS, Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, Thumé E, et al. [Pap test coverage and adequacy in the South and Northeast of Brazil]. Cad Saúde Pública. 2012;28(12):2257-66. Portuguese.
18. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. Arch Pathol Lab Med. 2004;128(11):1224-9.
19. NHS Cervical Screening Programme. Statistics for the NHS Cervical Screening Programme: England 2010-11. [Internet]. 2011 [cited 2013 Sep 2]. Available from: <<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/statistics.html>>
20. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. Arch Pathol Lab Med. 2010;134(3):331-5.
21. BC Cancer Agency. 2009 annual report. Vancouver: Cervical Cancer Screening Program. [Internet]. 2010 [cited 2011 Dec 5]. Available from: <http://www.screeningbc.ca/NR/rdonlyres/4545C16F3F34496C-ABF4-CB4B9BA04076/61501/2009CCSP_Annual_ReportFINALFeb1910.pdf>
22. Sood N, Singh V. Evaluation of 100% rapid rescreening of cervical smears. Indian J Pathol Microbiol. 2009;52(4):495-7. doi:10.4103/0377-4929.56134
23. Tavares SB, Alves de Souza NL, Manrique EJ, Albuquerque ZB, Zeferino LC, Amaral RG. Comparison of the performance of rapid prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. Cancer. 2008;114(3):165-70.
24. Tavares SB, Alves de Souza NL, Manrique EJ, Albuquerque ZB, Zeferino LC, Amaral RG. Improvement in the routine screening of cervical smears: a study using rapid prescreening and 100% rapid review as internal quality control methods. Cancer Cytopathol. 2011;119(6):367-76.
25. Manrique EJ, Souza NL, Tavares SB, Albuquerque ZB, Zeferino LC, Amaral RG. Analysis of the performance of 100% rapid review using an average time of 1 and 2 minutes according to the quality of cervical cytology specimens. Cytopathology. 2011;22(3):195-201.
26. American Society of Cytopathology. Cervical cytology practice guideline. Diagn Cytopathol. 2001;25(1):3-24.
27. Collaço LM, de Noronha L, Bleggi-Torres LF, Pinheiro DL. Quality control in cervical cancer screening: Brazilian experience. Acta Cytol. 2005;49(6):694-6.
28. Organización Panamericana de la Salud. Módulo de citología: procedimientos. Washington, DC: OPS; 2000.
29. Thuler LC, Zardo LM, Zeferino LC. [Assessment of cytology laboratory performance within the Brazilian Unified Health System]. J Bras Patol Med Lab. 2007;43(2):103-14. Portuguese.

LUCAS MELO NEVES¹

ANA CLAUDIA DE SOUZA FORTALEZA²

FABRÍCIO EDUARDO ROSSI²

TIEGO APARECIDO DINIZ²

MARCELA RODRIGUES DE CASTRO²

BRUNA LOPES DE ARO³

ISMAEL FORTE FREITAS JÚNIOR^{2,4}

Efeito de um programa de treinamento funcional de curta duração sobre a composição corporal de mulheres na pós-menopausa

Effect of a short-term functional training program on body composition in postmenopausal women

Artigo Original

Palavras-chave

Composição corporal
Ensaio clínico
Exercício
Menopausa
Mulheres

Keywords

Body composition
Clinical trial
Exercise
Menopause
Women

Resumo

OBJETIVO: Avaliar o efeito de 8 semanas de treinamento funcional sobre a composição corporal de mulheres na pós-menopausa. **MÉTODOS:** Participaram do estudo 38 mulheres menopausadas, distribuídas em dois grupos: Grupo Treino (GT) e Grupo Controle (GC). As participantes do GT (n=21) realizaram, por um período de 8 semanas, um programa de exercícios físicos, com frequência de 3 vezes por semana, em dias não consecutivos, e duração de 90 minutos por sessão. Pelo mesmo período, as mulheres do GC (n=17) não realizaram nenhum tipo de atividade física sistematizada. Todas as participantes foram avaliadas no momento inicial da pesquisa e após 8 semanas. As avaliações foram conduzidas pelos mesmos avaliadores treinados. A análise da composição corporal foi realizada no equipamento de absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) que permite estimar a composição corporal no todo e por segmento. As participantes do GT realizaram um programa de exercícios físicos funcionais, 3 dias da semana (não consecutivos), com sessões compostas por 11 estações de exercícios desenvolvidas em formato de circuito. Os exercícios realizados tinham como proposta o desenvolvimento das capacidades força, agilidade, coordenação e propriocepção, e eram seguidos de exercício aeróbio (caminhada). Depois de constatada normalidade dos dados verificada pelo teste Shapiro-Wilk ($p < 0,05$), procedeu-se ao teste *t* de Student para amostras independentes para verificação de possíveis diferenças em variáveis de composição corporal e antropométricas entre grupos nos dois momentos da intervenção (pré e pós-teste). Todas as análises foram realizadas com o *software* SPSS, v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) com valor de significância estabelecido em 5%. **RESULTADOS:** No momento inicial nenhuma diferença significativa foi observada entre as variáveis de composição corporal, antropométricas e idade, indicando homogeneidade dos grupos. Após 8 semanas de treinamento, foram observadas diferenças significativas entre o GT e o GC quanto à gordura de tronco – GC=0,2±0,7 e GT=0,4±0,5, gordura corporal total (kg) – GC=0,2±1,3 e GT=0,7±0,8 e no peso total – GC=0,4±1,4 e GT=0,6±1,1. A variável percentual de gordura total apresentou redução nos valores absolutos, porém sem significância, GC=0,1±1,5 e GT=0,8±1,5. **CONCLUSÃO:** O treinamento funcional no formato de circuito pode ser usado como estratégia para alteração da composição corporal de mulheres na pós-menopausa, em especial na redução do tecido adiposo. Trata-se de um modelo que promove elevada aderência dos seus participantes, sugerindo ser uma proposta atrativa para a faixa etária investigada.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the effect of 8 weeks of functional training on body composition in postmenopausal women. **METHODS:** The study was conducted on 38 postmenopausal women, divided into two groups: Training Group (TG) and Control Group (CG). TG women (n=21) performed a program of physical exercise for a period of 8 weeks, 3 times a week on nonconsecutive days, with 90 minutes per session. For the same period, CG women (n=17) did not perform any systematic physical activity. All participants were assessed at baseline and after 8 weeks. The evaluations were performed by the same trained raters. Analysis of body

Correspondência

Lucas Melo Neves
Rua Roberto Simonsen, 305 – Centro Educacional
CEP: 19060-900
Presidente Prudente (SP), Brasil

Recebido

26/06/2014

Aceito com modificações

31/07/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005073

Centro de Estudos e Laboratório de Avaliação e Prescrição de Atividades Motoras – CELAPAM, Departamento de Educação Física, Universidade Estadual Paulista – UNESP – Presidente Prudente (SP), Brasil.

¹Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Presidente Prudente (SP), Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Ciências da Motricidade, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Rio Claro (SP), Brasil.

³Graduação em Educação Física, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Presidente Prudente (SP), Brasil.

⁴Programa de Pós-graduação em Fisioterapia e Departamento de Educação Física, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Presidente Prudente (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

composition was performed using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), which allows estimation of body composition in the whole body and by segment. TG participants performed a functional exercise program 3 days a week (non-consecutive), with 11 stations consisting of exercises developed in circuit format sessions. The objectives of the exercises were the development of strength, agility, coordination and proprioception, followed by aerobic exercise (walking). After normality of the data was determined by the Shapiro-Wilk test ($p < 0.05$), we applied the Student *t*-test for independent samples to check for possible differences in anthropometric variables and body composition between groups at both times of intervention (pre and post-test). All analyses were performed using the SPSS software v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) with the level of significance set at 5%. **RESULTS:** At baseline, no significant difference was observed between groups regarding anthropometric body variables or age composition, indicating homogeneity of the groups. After 8 weeks of training, significant differences were observed between TG and CG regarding fat – CG=0.2±0.7 and TG=-0.4±0.5, total body fat (kg) – CG=0.2±1.3 and TG=-0.7±0.8, and total weight – CG=0.4±1.4 and TG=-0.6±1.1. Percent body fat was reduced in terms of absolute values, although without significance: CG=0.1±1.5 and TG=-0.8±1.5. **CONCLUSION:** Functional training in circuit format can be used as a strategy to alter body composition in postmenopausal women, particularly in terms of reduction of adipose tissue. This is a model that promotes high adherence on the part of the participants, suggesting that it is an attractive proposal for the investigated age group.

Introdução

Alterações hormonais durante a menopausa¹ causam acentuada redução de massa corporal magra e aumento do tecido adiposo total e visceral^{2,3}, além de redistribuição da gordura corporal, que passa de um modelo ginoide para androide⁴. Essas mudanças podem afetar diretamente o bem-estar e a saúde da mulher em decorrência da redução da mobilidade, da funcionalidade e do equilíbrio⁵, de ocorrências de fraturas⁶, de distúrbios de sono⁷ e de exposição a doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, osteoporose e sarcopenia⁸. Destaca-se que essas condições estão comumente associadas ao quadro de multimorbidade, sendo as doenças cardíacas a principal causa de morte no período da menopausa⁹.

A atividade física pode influenciar a perda óssea e muscular¹⁰, atenuando o aumento de massa gorda² e acentuando o ganho de massa muscular³. Protocolos de treinamento resistido e aeróbico são conhecidos pela sua capacidade de provocar alterações positivas, sobretudo na composição corporal^{11,12}. A combinação de ambos os protocolos, conhecida como treinamento concorrente ou combinado, vem apresentando bons resultados^{8,13,14}.

Outras variações de protocolos são treinamentos recentemente chamados de multicomponente^{13,15}, combinado⁸, multiproposta (*multi-purpose*)¹⁶ ou treinamento funcional¹⁷, que buscam adicionar ao estímulo neuromuscular e aeróbico outras características, como estímulo proprioceptivo, agilidade e coordenação. O treinamento funcional tem por base a realização de exercícios visando à melhoria do controle, da estabilidade e da coordenação motora¹⁷.

Na investigação de alterações na composição corporal, observaram-se melhoras significativas no estado de saúde geral e na composição corporal^{13,14}. Forte et al.¹⁸, ao compararem os efeitos do treinamento resistido aos do

multicomponente na população idosa, identificaram que o segundo promove aumento de pico de potência, aspecto relevante na independência funcional.

Em mulheres jovens e ativas, esse modelo de treino já foi testado¹⁷, apresentando redução significativa no percentual de gordura. Foi testado também no público idoso e demonstrou a melhoria da mobilidade funcional. Assim, torna-se necessário e de suma importância compreender a natureza, bem como os efeitos do treinamento funcional na composição corporal de mulheres na menopausa, o que poderá auxiliar profissionais da área da saúde a elaborar protocolos de intervenção que sejam úteis e assertivos. Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar o efeito do treinamento funcional na composição corporal de mulheres na pós-menopausa.

Métodos

Trata-se de um ensaio clínico com intervenção desenvolvido no Centro de Estudos e Laboratório de Avaliação e Prescrição de Atividades Motoras (CELAPAM) no Departamento de Educação Física da Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), *campus* de Presidente Prudente, Brasil. A população escolhida para o estudo consistiu de mulheres na menopausa (mais de 1 ano de amenorreia, dosagem de FSH > 30 IU/L), residentes em uma cidade de médio porte (Presidente Prudente – SP), no Brasil. As participantes foram recrutadas por meio de jornais, rádios e televisão mediante convite para participarem do estudo. Para fazer parte da amostra do estudo, as participantes não deveriam ter feito parte de nenhum tipo de intervenção motora durante, pelo menos, seis meses do período que antecedeu a primeira coleta de dados da investigação. Também não poderiam apresentar comprometimentos motores ou cognitivos que inviabilizassem a realização

dos protocolos de intervenção, nem apresentar doença crônica ou degenerativa, lesão musculoesquelética ou comorbidade que pudesse impedir ou limitar a realização das avaliações e do protocolo de treinamento, e deveriam ter a anuência médica do profissional de sua confiança (atestado médico).

O presente estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa FCT-UNESP Presidente Prudente, Brasil (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – CAAE nº 11547013.2.0000.5402) e está inscrito no registro brasileiro de ensaio clínico (número de registro: RBR-85vmkx). Todas as participantes que concordaram em fazer parte da investigação assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e a pesquisa foi conduzida de acordo com a Declaração de Helsinque revisada em 2008.

■ Seleção da amostra e delineamento do estudo

Participaram do estudo 38 mulheres na pós-menopausa, distribuídas em dois grupos: Grupo Treino (GT) e Grupo Controle (GC). A seleção da amostra foi realizada após triagem, considerando os critérios de inclusão. As participantes do GT (n=21 mulheres na menopausa) realizaram, por um período de 8 semanas, um programa de exercícios físicos, com frequência de 3 vezes por semana, em dias não consecutivos e com duração de 90 minutos por sessão. Pelo mesmo período, as mulheres do GC (n=17 mulheres na menopausa) não realizaram nenhum tipo de atividade física sistematizada.

Todas as participantes responderam a uma entrevista na qual foi apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido, além de uma entrevista semiestruturada para coleta das informações adicionais (sociodemográficas e informações clínicas). Nessa data, elas agendavam as avaliações do momento inicial. Todas foram avaliadas no momento inicial da pesquisa e após oito semanas. As avaliações foram conduzidas pelos mesmos avaliadores treinados. A análise da composição corporal foi realizada no equipamento de absorptiometria de raios X de dupla energia (DEXA) da marca Lunar, modelo DPX-MD, *software* 4.7, que utiliza o modelo de três compartimentos (massa corporal magra, massa de gordura e mineral corporal) e perímetria.

A técnica do equipamento DEXA permite estimar a composição corporal no todo e por segmento. O exame tem duração de aproximadamente 15 minutos. A avaliação é simples e não necessita de auxílio da pessoa avaliada, exceto que ela deverá permanecer posicionada sem se movimentar no aparelho, em decúbito dorsal, durante a realização da medida. Os resultados são transmitidos a um computador que está interligado ao aparelho, e os dados de massa corporal magra, gordura corporal em quilograma e em percentual, conteúdo e densidade mineral óssea são registrados no sistema.

■ Protocolo de exercícios físicos

As participantes do GT realizaram um programa de exercícios físicos funcionais 3 dias da semana (não consecutivos), com sessões compostas por 11 estações de exercícios desenvolvidas em formato de circuito, que deveria ser realizado completo por 3 vezes, tendo como referência uma pausa de 30 segundos entre cada estação, seguido de caminhada entre 15 e 30 minutos. Esse protocolo trata-se de uma proposta com particularidades ainda não popularizadas na literatura, a qual utiliza bases do exercício resistido (exercícios), atividades físicas gerais (deslocamentos diversos) e carga com implementos elásticos. Após 2 semanas de familiarização com as atividades, foi proposto como tempo fixo a referência de 40 segundos em cada exercício durante as 4 primeiras semanas. Depois desse período, buscando manter progresso na carga, o tempo de exercício em cada estação passou para 50 segundos.

Os exercícios realizados tinham como proposta o desenvolvimento das capacidades força (abdominal, rosca direta, elevação lateral, remada sentada, flexão de joelhos, crucifixo, puxador tríceps, agachamento)¹⁹, agilidade (deslocamento entre cones), coordenação (deslocamento em escada de chão) e propriocepção (apoio unipodal no solo e na prancha)²⁰, seguido de exercício aeróbio (caminhada). As atividades foram desenvolvidas com implementos como pesos livres, faixas elástica (Teraband®), tubos elásticos (Rubberband®), Bosu, biobol, plataformas de propriocepção, cones, escadas de coordenação e barreiras. Todas as sessões foram realizadas com a supervisão de pelo menos quatro profissionais de Educação Física e estagiários familiarizados e treinados para trabalhar com programas de atividade física para mulheres na menopausa. A intensidade do treino foi aferida pela escala subjetiva de esforço (Escala de Borg)²¹ em razão das variações de tensão/sobrecarga que os equipamentos utilizados apresentavam. Essa escala é aplicada ao final da sessão de treino, quando o aluno deve apontar o quanto ele está cansado em uma escala que vai de 6 (demasiado leve) a 20 (muito, muito intenso). O controle da intensidade da caminhada durante as sessões de treinamento teve como parâmetro principal o limiar anaeróbio, determinado por meio de regressão linear, tendo como base o teste de caminhada em 3 distâncias fixas (400, 800 e 1.200 metros) para identificação da velocidade crítica.

■ Análise dos dados

Após confirmar a normalidade do conjunto de dados, por meio do teste de Shapiro-Wilk, as possíveis diferenças entre os GC e GT no momento inicial e final do estudo foram testadas pelo teste *t* de Student para amostras

independentes. Admitiu-se, em todas as análises, o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Os dados foram processados no pacote estatístico SPSS, versão 17.0.

Resultados

O protocolo de exercícios realizados teve aderência de 91% das iniciantes na proposta. A média de idade e desvio padrão foi de $60,7 \pm 6,0$ anos, e o percentual de gordura corporal médio foi de $41,2 \pm 4,8$. No momento inicial, nenhuma diferença foi observada entre as variáveis de composição corporal, variáveis antropométricas e idade (Tabela 1), indicando homogeneidade dos grupos.

Na Tabela 2 são apresentadas as mudanças absolutas na composição corporal ocorridas após oito semanas de intervenção. Apesar de o percentual de gordura corporal ter diminuído no GT, não foi verificada diferença significativa em relação ao GC. Entretanto, quando se observa o valor da gordura do tronco em kg ($GT = -0,4 \pm 0,5$ versus $GC = 0,2 \pm 0,7$; $p = 0,007$) e em percentual ($GT = -0,7 \pm 0,8$ versus $GC = 0,2 \pm 1,3$; $p = 0,01$), ambos os parâmetros mostraram redução significativa entre os casos do GT em relação ao GC.

Tabela 1. Valores apresentados no momento inicial dos grupos nas variáveis composição corporal e antropometria

Variáveis	Controle (n=17) Média±DP	Funcional (n=21) Média±DP	Valor p
Idade (anos)	61,9±6,4	59,8±5,7	0,2
IMC (kg/m ²)	25,8±2,8	25,5±2,7	0,7
Gordura de tronco (kg)	14,0±3,2	13,6±3,1	0,7
Gordura corporal (kg)	26,0±5,8	25,7±5,0	0,8
Gordura corporal (%)	42,3±5,5	40,3±4,1	0,2
Massa corporal magra (kg)	32,9±4,3	35,3±3,9	0,07
Peso (kg)	61,0±8,4	63,4±8,0	0,3

IMC: Índice de massa corporal; DP: desvio padrão.

Tabela 2. Mudanças absolutas na gordura de tronco, gordura corporal total (kg e percentual), massa corporal magra e peso após oito semanas de treinamento

Variáveis	Controle (n=17) Média±DP	Funcional (n=21) Média±DP	Valor p
Gordura de tronco (kg)	0,2±0,7	-0,4±0,5	0,007
Gordura corporal (kg)	0,2±1,3	-0,7±0,8	0,01
Gordura corporal (%)	0,1±1,5	-0,8±1,5	0,1
Massa corporal magra (kg)	0,1±0,9	0,1±1,5	0,9
Peso (kg)	0,4±1,4	-0,6±1,1	0,01

DP: desvio padrão.

Discussão

O presente estudo avaliou o efeito de oito semanas de um programa de treinamento funcional sobre a composição corporal de mulheres na pós-menopausa. Esse protocolo de treinamento proporcionou diminuição significativa da gordura de tronco, da gordura corporal total (kg) e do peso, bem como a manutenção da massa magra.

Corroborando com nossos achados, Forte et al.¹⁸ compararam os efeitos de um protocolo de treinamento que envolvesse coordenação neuromuscular, equilíbrio, agilidade e controle cognitivo com um programa de treinamento de força tradicional em idosos de 65 a 75 anos e observou que ambos os modelos de treinamento foram efetivos em melhorar a mobilidade funcional dos participantes.

Por outro lado, o protocolo aqui aplicado promoveu redução da gordura corporal em comparação a protocolos mais extensos²². Neste estudo de intervenção de 12 meses com mulheres na pós-menopausa, aplicou-se 3 sessões semanais, duas das quais eram compostas por exercícios de *step* e musculação (20 a 25 minutos cada), e a terceira por treino de flexibilidade, valorizando a aplicação de alongamentos estáticos²². Apesar de os autores terem encontrado diferença, após 12 meses, entre o Grupo Experimental e o Controle na massa gorda relativa, essa relação parece ter sido mediada pelo aumento, de até 4,8 kg, na gordura corporal total do Grupo Controle.

Acreditamos que o formato em circuito do programa aqui executado, o caráter moderado da intensidade e a duração das sessões tenham propiciado o uso, predominantemente, do metabolismo aeróbico para a obtenção de energia. Durante esse tipo de exercício ocorre a liberação de catecolaminas pela glândula adrenal, a qual pode ativar o mecanismo de lipase do triacilglicerol no tecido adiposo, dando início à lipólise, que tem como função mobilizar ácidos graxos para a β -oxidação na mitocôndria e assim, promover a perda de gordura²³. Além das melhorias na composição corporal, a organização do treinamento em circuito é apontada como fator de promoção à aderência a ele²⁴, também observada na presente pesquisa, o que é de suma importância para a eficiência nos resultados e um estímulo ao hábito da atividade física. Diversos estudos têm observado alterações na composição corporal, porém com períodos mais longos de intervenção^{11,12,25,26}. Cabe ressaltar que os benefícios aqui observados foram provenientes de apenas oito semanas de treinamento.

Sabe-se que o excesso de gordura corporal, especialmente a central, é fator de risco independente para o desenvolvimento de diabetes¹ e doenças cardíacas²⁴, e pode estar relacionado também com a dificuldade na marcha⁵. Dessa forma, a diminuição do tecido adiposo pode apresentar caráter protetor contra esses desfechos,

mostrando, assim, a grande relevância dos resultados aqui encontrados.

Diversos tipos de intervenções com protocolos de exercício físico vêm investigando a redução do tecido adiposo²⁵⁻²⁷, entretanto ainda não há consenso sobre qual tipo de treinamento poderia exercer melhores benefícios nesse desfecho.

Todavia, o treinamento funcional é capaz de melhorar as capacidades de equilíbrio, coordenação e agilidade^{13,15}, beneficiando tanto as condições de saúde quanto promovendo a independência desse público. Nessa perspectiva, sabendo da importância desse modelo de

treinamento para mulheres na pós-menopausa, assim como para mulheres jovens, destaca-se que ele possa ser uma estratégia interessante em programas de perda de peso e controle da obesidade, além de melhorar a funcionalidade corporal.

A partir dos resultados aqui observados, é possível concluir que o treinamento funcional, no formato de circuito, melhora a composição corporal de mulheres na pós-menopausa, diminuindo a gordura corporal total e no tronco. Ainda, trata-se de um modelo que promove elevada aderência dos seus participantes, sugerindo ser uma proposta atrativa para a faixa etária investigada.

Referências

1. Stojanovska L, Apostolopoulos V, Polman R, Borkoles E. To exercise, or, not to exercise, during menopause and beyond. *Maturitas*. 2014;77(4):318-23.
2. Sims ST, Kubo J, Desai M, Bea J, Beasley JM, Manson JE, et al. Changes in physical activity and body composition in postmenopausal women over time. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(8):1486-92.
3. Ward-Ritacco CL, Adrian AL, Johnson MA, Rogers LQ, Evans EM. Adiposity, physical activity, and muscle quality are independently related to physical function performance in middle-aged postmenopausal women. *Menopause*. 2014 Mar 10. [Epub ahead of print]
4. Rebuffé-Scrive M, Eldh J, Hafström LO, Björntorp P. Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism*. 1986;35(9):792-7.
5. Fortaleza ACS, Rossi FE, Buonani C, Fregonesi CE, Neves LM, Diniz TA, et al. [Total body and trunk fat mass and the gait performance in postmenopausal women]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(4):176-81. Portuguese.
6. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):69-76.
7. Correa KM, Bittencourt LR, Tufik S, Hachul H. [Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(2):90-6. Portuguese.
8. Pereira A, Costa AM, Izquierdo M, Silva AJ, Marques MC, Williams JHH. Combined strength and step aerobics training leads to significant gains in maximal strength and body composition in women. *J Sports Med Phys Fitness*. 2013;53(3 Suppl 1):38-43.
9. Harman SM. Menopausal hormone treatment cardiovascular disease: another look at an unresolved conundrum. *Fertil Steril*. 2014;101(4):887-97.
10. Gray M, Di Brezzo R, Fort IL. The effects of power and strength training on bone mineral density in premenopausal women. *J Sports Med Phys Fitness*. 2013;53(4):428-36.
11. Bonganha V, Modeneze DM, Madruga VA, Vilarta R. Effects of resistance training (RT) on body composition, muscle strength and quality of life (QoL) in postmenopausal life. *Arch Geront Geriatr*. 2012;54(2):361-5.
12. Di Blasio A, Ripari P, Bucci I, Di Donato F, Izzicupo P, D'Angelo E, et al. Walking training in postmenopause: effects on both spontaneous physical activity and training-induced body adaptations. *Menopause*. 2012;19(1):23-32.
13. Marques EA, Mota J, Machado L, Sousa F, Coelho M, Moreira P, et al. Multicomponent training program with weight-bearing exercises elicits favorable bone density, muscle strength, and balance adaptations in older women. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(2):117-29.
14. Velthuis MJ, Schuit AJ, Peeters PH, Monnickhof EM. Exercise program affects body composition but not weight in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16(4):777-84.
15. Carvalho J, Marques E, Ascensão A, Magalhães J, Marques F, Mota J. Multicomponent exercise program improves blood lipid profile and antioxidant capacity in older women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51(1):1-5.
16. Emerenziani GP, Meucci M, Gallotta MC, Buzzachera CF, Guidetti L, Baldari C. Whole body vibration: unsupervised training or combined with a supervised multi-purpose exercise for fitness? *J Sports Sci*. 2014;32(11):1033-41.
17. Pereira PC, Medeiros RD, Santos AA, Oliveira LS, Aniceto RR, Júnior AA, et al. Efeitos do treinamento funcional com cargas sobre a composição corporal: um estudo experimental em mulheres fisicamente inativas. *Motricidade*. 2012;8(1):42-52.
18. Forte R, Boreham CA, Leite JC, De Vito G, Brennan L, Gibney ER, et al. Enhancing cognitive functioning in the elderly: multicomponent vs resistance training. *Clin Interv Aging*. 2013;8:19-27.
19. Uchida MC, Charro MA, Bacurau RFP, Navarro F, Pontes Júnior FL. Manual de musculação. 5a ed. São Paulo: Phorte; 2007.
20. Evangelista AL, Macedo J. Treinamento funcional e core training: exercícios práticos aplicados. São Paulo: Phorte; 2011.
21. Borg G, Hassmén P, Lagerström M. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1987;56(6):679-85.
22. Rocha JS, Ogando BM, Reis VM, Matos e Avila WR, Carneiro AG, Gabriel RE, et al. [Impact of an exercise program in adiposity and muscular condition of postmenopausal women]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(9):414-9. Portuguese.
23. Zimmermann R, Lass A, Haemmerle G, Zechner R. Fate of fat: the role of adipose triglyceride lipase in lipolysis. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(6):494-500.

24. Carneiro G, Faria AN, Ribeiro Filho FF, Guimarães A, Lerário D, Ferreira SRG, et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(3):306-11.
25. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(2):e56415.
26. Ismail I, Keating SE, Baker MK, Johnson NA. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev.* 2012;13(1):68-91.
27. Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutr Rev.* 2010;68(7):375-88.

MÁRCIO AUGUSTO PINTO DE ÁVILA¹

LUNNA PERDIGÃO BORGES²

MARINA SILVA PAEZ³

RICARDO VASCONCELOS BRUNO⁴

ANTONIO EGÍDIO NARDI⁵

ANA CAROLINA MACHADO DE PESSÔA⁶

EVELYN DE SOUZA PALMEIRA⁶

Acantose nigricante: inter-relações metabólicas inerentes à síndrome dos ovários policísticos

Acanthosis nigricans: metabolic interrelations inherent to the polycystic ovary syndrome

Artigo Original

Palavras-chave

Acantose nigricans
Síndrome do ovário policístico
Resistência à insulina
Síndrome X metabólica
Obesidade

Keywords

Acanthosis nigricans
Polycystic ovary syndrome
Insulin resistance
Metabolic syndrome X
Obesity

Resumo

OBJETIVO: Estabelecer a prevalência da acantose nigricante (AN) no contexto da síndrome dos ovários policísticos (SOP) e as respectivas associações com a obesidade, a resistência insulínica (RI), a insulinemia e a síndrome metabólica (SM). **MÉTODOS:** Em um estudo transversal e prospectivo, foram selecionadas cem pacientes acometidas pela SOP, diagnosticadas segundo o Consenso de Rotterdam (2003). O exame cutâneo incluiu, além da verificação da presença da AN, a presença do hirsutismo (score ≥ 8) e da acne. Foram investigados os dados clínicos e bioquímicos, os fatores de risco cardiovascular que se fazem presentes na SM, como circunferência abdominal (CA), obesidade, hipertensão e os índices de HDL e triglicérides. O modelo de aferição da resistência insulínica foi realizado por meio do teste *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR). **RESULTADOS:** A prevalência da AN (53%) mostrou correspondência significativa com o hirsutismo ($p=0,02$), o índice de massa corpórea (IMC) ($p<0,01$), a insulinemia basal ($p<0,01$), o HOMA-IR ($p<0,01$) e a SM ($p<0,05$). A SM alcançou a prevalência de 36% e associou-se significativamente apenas com a AN ($p<0,01$). Conquanto ausente o diabetes mellitus, sobressaem as conotações do HOMA-IR alterado ($p=0,01$) com a SM ($p<5\%$) e a AN ($p<0,01$). **CONCLUSÕES:** A AN integra o quadro fenotípico grave da SOP como mais um signo previsível dos riscos da doença cardiovascular.

Abstract

PURPOSE: To establish the prevalence of acanthosis nigricans (AN) within the context of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its associations with obesity, insulin resistance, insulinemia, and metabolic syndrome (MS). **METHODS:** A cross-sectional prospective study was conducted on 100 patients with PCOS diagnosed according to the Rotterdam Consensus (2003). The skin test included, in addition to the detection of the presence of AN, the presence of hirsutism (score ≥ 8) and acne. In addition to clinical and biochemical data, we investigated cardiovascular risk factors present in MS such as abdominal circumference, obesity, hypertension and HDL and triglyceride levels. Insulin resistance was determined by the HOMA-IR test. **RESULTS:** The prevalence of AN (53%) was significantly correlated with hirsutism ($p=0.02$), body mass index ($p<0.01$), basal insulinemia ($p<0.01$), (HOMA-IR) ($p<0.01$), and MS ($p<0.01$). The prevalence of MS reached 36% and was significantly associated only with AN ($p<0.01$). Although diabetes mellitus was absent, there was a significant association of altered HOMA-IR ($p<0.01$) with MS ($p<5\%$) and AN ($p<0.01$). **CONCLUSION:** AN is part of the severe phenotypic profile of PCOS as an additional predictable sign of the risks of cardiovascular disease.

Correspondência

Márcio Augusto Pinto de Ávila
Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rua Marconio Filho, 90 – Centro
CEP: 20211-340
Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Recebido

02/07/2014

Aceito com modificações

16/07/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005078

Instituto de Ginecologia, Instituto de Psiquiatria, Instituto de Matemática e Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Graduação em Estatística, Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Departamento de Métodos Estatísticos, Instituto de Matemática, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴Setor de Ginecologia Endócrina, Instituto de Ginecologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁶Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Considerados os aspectos diversos e a gradação das lesões cutâneas, tem-se, não de todo dirimidos, os mecanismos que assistem a intervenção da resistência insulínica (RI) na gênese de alterações que demandam o possível envolvimento de distúrbios metabólicos conexos à condição hormonal imperfeita, como sucede na vigência das “ligações perigosas” — hiperinsulinemia e hiperandrogenemia. O binômio hirsutismo-acne refere-se, em geral, às manifestações dérmicas comuns e esperadas na síndrome do ovário policístico (SOP), mas é necessário distinguir a inclusão da acantose nigricante (AN) entre essas alterações fenotípicas da SOP. Localizada, na maioria das vezes, na região cervical, o pescoço se vê acometido pela AN (de modo isolado ou combinado aos distintos segmentos) em 93 a 99% dos casos¹, notadamente na porção posterior, ademais de diferentes áreas como face lateral do pescoço, axilas, tórax, superfície flexora dos membros, virilha, vulva e superfícies intertriginosas, conquanto raramente a planta dos pés e a palma das mãos^{2,3}. O maior avanço no que concerne ao entendimento da AN, não apenas submetida à indução pelo câncer, diz respeito ao vínculo com a RI^{4,5}. Nesse ínterim, observações mais recentes dão conta da presença mais pronunciada da AN em circunstâncias peculiares, vale salientar: a obesidade, a diabete e a SOP. Pacientes com SOP e história familiar de diabete e obesidade, com índice de massa corpórea (IMC) superior a 30 kg/m² e circunferência abdominal (CA) ≥90 cm foram mais propensas a desenvolver AN na qualidade de marcador de hiperinsulinemia e RI⁶. Todavia, excetuada a SOP, a prevalência da AN demonstrou-se correlacionada à gravidade do peso corporal em 74% dos adultos obesos⁷. Em geral, tais indivíduos convivem com níveis plasmáticos de insulina em jejum elevados, comparativamente àqueles preservados da alteração cutânea. A propósito, estudos distinguem a hiperinsulinemia como uma condição de marcador da AN⁷, em vez de atribuir maior importância à adequação estrita com a obesidade.

Os fundamentos de cunho metabólico e endócrino implícitos a AN se inter-relacionam com a heterogeneidade fenotípica inerente à SOP, determinante, em princípio, da notável diversificação de relações mórbidas que possivelmente envolvem diferenciadas perspectivas de acometimento cutâneo. Por outro lado, o conceito que aglutina a constelação de fatores presumíveis de infligir risco à condição cardiovascular tende a manifestar-se, em síntese, por intermédio da SM, principalmente quando associadas às diversidades hormonais caracterizadas na disfunção ovulatória e no hiperandrogenismo. Os estudos sobre a associação da AN com a SM que tentam evidenciar essa conjunção cutâneo-metabólica ainda são precários. Nesse sentido, o presente estudo procurou estabelecer a prevalência da AN no contexto da SOP, além de suscitar as

devidas implicações com a obesidade, a RI, a insulinemia basal e, em especial, a SM, dado que, por continuidade, exalta o risco cardiovascular dessas pacientes⁸.

Métodos

O estudo foi transversal e prospectivo. As pacientes foram relacionadas no Setor de Ginecologia Endócrina do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Como critérios de inclusão, foram selecionadas cem pacientes portadoras de SOP (diagnosticadas segundo o critério de Rotterdam, 2003)⁹. No período compreendido entre maio de 2002 e dezembro de 2009, foram investigadas as inter-relações da AN com as testosteronas total e livre, a insulinemia basal, o estado de RI, a glicemia de jejum e os fatores de risco cardiovascular que se agrupam e ensejam a classificação da SM¹⁰. Tal critério se baseia na inclusão de diferentes componentes: CA ≥80 cm; triglicérides ≥150 mg/dL; HDL-C <50 mg/dL; pressão arterial ≥130/85; glicemia de jejum ≥100 mg/dL. O diagnóstico se confirma pela presença de, pelo menos, três caracteres alterados, inclusive diante da existência de diabete tipo 2. Cumpre ressaltar a realização rotineira da avaliação da glicemia pós-prandial (GPP-2h). Os valores da glicemia de jejum ≥126 mg/dL e da GPP-2h ≥200 mg/dL identificam o estado diabético. Condizente com o perfil dermatológico, a descrição do exame cutâneo, além da AN, abrangeu a presença do hirsutismo (índice ≥8)¹¹ e da acne¹². Referente às irregularidades menstruais, a ausência de sangramento vaginal por período maior que 6 meses foi definida como amenorreia, e o intervalo menstrual além de 45 dias, como oligomenorreia. A ovulação irregular foi detectada entre o 20° e 24° dia do ciclo por meio da dosagem de progesterona (<3 ng/mL), após 2 ciclos consecutivos. Vigente a falta prolongada de menstruação, o espessamento endometrial igual ou inferior a 5 mm procedeu-se às dosagens hormonais.

Os critérios de exclusão dizem respeito a endocrinopatias e enfermidades afins, exequíveis de causar, direta ou indiretamente, distúrbios propícios à analogia ou vínculo com a SOP. A restrição se estende ao uso de hormônios decorridos 60 dias antes da seleção das pacientes. Determinação idêntica quando do emprego de medicações, a exemplo da sinvastatina cálcica e da metformina, substâncias, entre outras, que interferem com o metabolismo lipídico. Não se convencionou como princípio diagnóstico da SOP a relação hormônio luteinizante (LH)/hormônio folículo-estimulante (FSH) elevada. Foram excluídas, por igual, as pacientes com história de tratamento com antibióticos (>1 semana) nos últimos seis meses, tabagismo, adictos de álcool e drogas em geral. O impedimento se cumpriu, também, decorrente de doença vascular (renal ou coronária).

Os dados clínicos avaliados consistiram em idade (≥ 16 anos), peso (kg), altura (m), IMC, com base na relação kg/m^2 , e a mensuração da CA (alterada quando ≥ 80 cm) com fita métrica não elástica disposta entre a porção inferior da última costela e a borda superior da crista ilíaca, com a paciente em posição ereta, durante a expiração. Foram definidos os grupamentos ponderais de acordo com o IMC: normal (18,5–24,9), sobrepeso (25–30) e obesidade (>30). A pressão arterial (mmHg) foi mensurada no braço direito, com a paciente sentada, após cerca de dez minutos em repouso.

Há de se chamar a atenção para o fato de os meios propedêuticos serem antecedidos, como de hábito, pela anamnese circunstanciada. Mereceram atenção os comemorativos a partir do início da puberdade: ganho ponderal/sobrepeso/obesidade, irregularidades menstruais, abortamento, diabetes gestacional, doença hipertensiva específica da gravidez, ganho de peso materno e do recém-nascido (informes reservados à inserção de antecedentes clínicos no rol de investigações a propósito da SOP).

As estimativas hormonais e metabólicas foram realizadas entre o 3º e o 7º dia do ciclo menstrual, sequente à coleta de sangue (até as 9 h) precedida de jejum (12 h). Nesse intervalo também foi efetuado o exame ultrassonográfico, pelo que a exploração privilegiou a densidade do estroma ovariano, ampliado e luzente (plano transversal) e a localização periférica ou disseminada dos folículos¹³. De modo a refletir a sensibilidade à insulina, foi utilizado o *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) — modelo matemático de aferição da resistência insulínica — por intermédio do *HOMA Calculator*¹⁴, com ponto de corte $\geq 1,8$ ¹⁵. As análises se cumpriram, além das dosagens de glicose e insulina, acrescidas do teste oral de tolerância à glicose (TOTG, 75 g)¹⁶. A investigação acrescentou, ainda, os parâmetros hormonais, tais como FSH, LH, estradiol, 17-hidroxiprogesterona, prolactina, cortisol, hormônio estimulante da tireoide (TSH), de modo a excluir outras causas que se apresentam ao diagnóstico diferencial com a SOP, assim como a avaliação das testosteronas total e livre, a fim de concluir sobre o estado de hiperandrogenismo e a possível correlação com a AN.

Em relação aos hormônios, utilizou-se o processo de quimioluminescência ACS:180 (Ciba Corning Diagnostics, Massachusetts, EUA); a insulina foi medida por meio do radioimunoensaio com contador gama; quanto à bioquímica, foram utilizados os aparelhos Selectra-um (Bayer) ou Express-plus (Chiron Diagnóstica, Califórnia, EUA).

No que se refere aos procedimentos estatísticos, foram levados em consideração o valor bruto, a percentagem, a média e o desvio padrão, com os valores máximos e mínimos encontrados (para variáveis contínuas). Os dados descritivos valeram-se do teste do χ^2 para variáveis categóricas. Em relação à diferença entre as médias de

variáveis contínuas (para categorias distintas), foi utilizado o teste *t* de Student. O critério adotado para o coeficiente de significância ($p < 0,05$) corroborou a análise.

O protocolo obteve aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assentido por todas as pacientes, conforme resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

A Tabela 1 expõe as médias e desvios padrão (variáveis contínuas) e frequências relativas e absolutas (variáveis categóricas) com relação aos dados clínicos, bioquímicos, cutâneos e a SM. A prevalência da AN, 53%, concorreu com o hirsutismo (72%) e a acne (49%). Convém salientar a incidência em larga medida ($>95\%$) da AN, predominantemente no pescoço (face posterior e lateral), isoladamente ou em combinação com outras áreas. A SM alcançou a prevalência de 36%. Fato incomum a AN sobrepujar a acne, mesmo em proporção reduzida, não obstante a presença marcante do hirsutismo, como de hábito a manifestação cutânea preponderante no decurso

Tabela 1. Dados clínicos, bioquímicos, cutâneos e perfil metabólico (síndrome metabólica) relacionados ao total de pacientes com síndrome do ovário policístico

Variáveis	%	Média±DP
Idade		25,7±4,8
IMC (kg/m^2)		30,6±9,3
CA (cm)		92,0±18,7
Ciclo menstrual		
Amenorreia	63	
Oligomenorreia	28	
Normal	9	
Hirsutismo		
Sim	72	
Não	28	
AN		
Sim	53	
Não	47	
Acne		
Sim	49	
Não	51	
SM		
Sim	36	
Não	64	
Glicose mg/dL		91,2±8,0
Insulina ($\mu\text{UI}/\text{mL}$)		15,2±13,7
Testosterona total (ng/dL)		62,5±42,8
Testosterona livre (ng/dL)		5,1±10,2

IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência abdominal; AN: acantose nigricante; SM: síndrome metabólica. Verifica-se a percentagem, as médias e os desvios padrão (variáveis contínuas) e incidências relativas e absolutas (variáveis categóricas).

da SOP, em tese tão somente superada no computo clínico pela oligomenorreia. Em contrapartida, merece destaque a maior incidência da amenorreia (63%). Excetuados os valores médios normais da glicose (<100 mg/dL) e da testosterona total (14,0–76 ng/dL), cabe apontar para os níveis alterados do IMC e da CA, da testosterona livre e da insulina frente aos limites individuais de normalidade — 0,3–3,2 pg/mL e ≤12 µIU/mL, respectivamente.

A Tabela 2 apresenta os valores médios e respectivos desvios padrão de variáveis contínuas, e frequências relativas e absolutas das variáveis categóricas, em separado para os grupos de pacientes em que se faz presente ou ausente a AN. No que tange à comparação, as idades não se diferenciaram de modo significativo, do mesmo modo que as características do ciclo menstrual, a acne, a glicemia de jejum e as testosteronas total e livre. Ao contrário, a evidência de AN estabeleceu correlação significativa com o hirsutismo, o IMC, a insulina, o HOMA-IR e a SM. Apesar de 51% das pacientes serem acometidas pelo estado de RI (HOMA-IR) alterado, vale mencionar a incidência de intolerância à glicose não tanto expressiva (8%) e, sobretudo, a ausência de diabetes mellitus tipo 2.

Referente ao perfil dermatológico relacionado à SM (Tabela 3), a ênfase recai sobre a associação ($p < 0,01$) entre a SM e a AN, ao contrário do hirsutismo ($p = 0,4$) e da acne

($p = 0,9$), bem como o dado significativo entre a SM e o HOMA-IR ($p = 0,01$). A correlação significativa restrita à AN se deve ao vínculo previsível da dermatose com a RI e, por extensão, com os distúrbios cardiovasculares. Nesse particular, cabe registrar a associação expressiva entre a SM e a AN em 86,1% das pacientes.

Tabela 3. Perfil dermatológico relacionado à síndrome metabólica

	SM		df	t de Student ou teste do χ^2	Valor p
	Não (64)	Sim (36)			
	n (%) ou média±DP				
HOMA-IR	1,5±1,4	2,3±1,4	54,3	-2,5	0,012
Hirsutismo			1	0,54	0,46
Sim	68,8	77,8			
Não	31,2	22,2			
Acne			1	0,003	0,95
Sim	50,0	47,2			
Não	50,0	52,8			
AN			1	22,7	<0,01
Sim	34,4	86,1			
Não	65,6	13,9			

SM: síndrome metabólica; DP: desvio padrão; df: graus de liberdade; HOMA-IR: *homeostatic model assessment of insulin resistance*; AN: acanthosis nigricans; p: coeficiente de significância.

Tabela 2. Dados descritivos para os grupos de pacientes com e sem acanthosis nigricans

Variáveis	AN		df	t de Student ou teste do χ^2	Valor p
	Não (n=47)	Sim (n=53)			
Idade (média±DP)	25,2±4,5	26,1±5,1	98	-0,99	0,3
Ciclo menstrual (%)			2	4,35	0,1
Amenorreia	55,3	69,8			
Oligomenorreia	29,8	26,4			
Normal	14,9	3,8			
Hirsutismo (%)			1	5,68	0,02
Sim	59,6	83,0			
Não	40,4	17,0			
Acne (%)			1	0,01	0,9
Não	53,2	49,1			
Sim	46,8	50,9			
SM (%)			1	22,72	<0,01
Não	89,4	41,5			
Sim	10,6	58,5			
IMC (média±DP)	24,3±4,5	36,2±8,8	79,9	-8,5	<0,01
Glicose (média±DP)	90,0±7,2	92,3±8,5	97,9	-1,4	0,1
Testosterona total (média±DP)	56,7±4,1	67,9±54,6	68,3	-1,3	0,1
Testosterona livre (média±DP)	3,10±1,7	7,19±14,3	43,1	-1,8	0,07
Insulina basal (média±DP)	10,9±5,6	19,1±17,4	62,7	-3,2	<0,01
HOMA-IR (média±DP)	1,39±0,7	2,2±1,4	79,2	-3,7	<0,01

AN: acanthosis nigricans; df: graus de liberdade; DP: desvio padrão; SM: síndrome metabólica; IMC: índice de massa corpórea; HOMA-IR: *homeostatic model assessment of insulin resistance* (método da homeostase glicêmica); p: coeficiente de significância.

Utilizado o teste do χ^2 para a relação com as variáveis categóricas. Quanto à diferença entre as médias de variáveis contínuas, foi utilizado o teste t de Student; adotou-se o valor $p < 0,05$ para estabelecer a significância estatística.

Discussão

A SOP faz jus à denominação “*the thief of womanhood*” (“o ladrão da identidade feminina”), em razão de evidências estéticas depreciadoras, especialmente o hirsutismo, a acne vulgar e a alopecia andrógena¹⁷. Além disso, a inclusão da obesidade contribui para o desenlace do estresse psíquico-social, em virtude de comprometida a autoestima e debilitada a qualidade de vida. As implicações se estendem à medida que se acrescem as anormalidades metabólicas relacionadas à AN, advindas da ação insulínica prejudicada, e a consequente hiperinsulinemia compensatória. Indeclinável, aliás, o fato de fatores endócrinos e metabólicos influenciarem-se reciprocamente, tanto que as perturbações referentes à homeostase desempenham interferência decisiva no agravamento das lesões que integram o perfil dermatológico da SOP. Todavia, o quadro é composto por anormalidades, por vezes ainda incipientes, a partir de uma “causa” supostamente mediada pela “cumplicidade” entre genes e estilo de vida.

A despeito de estudos prévios abordarem o vínculo entre os elevados níveis de androgênios e as dermatopatias peculiares à SOP, os conhecimentos seguem, contudo, insuficientes, nos termos em que se revelam perante a associação com os parâmetros metabólicos¹⁸. Ainda que vinculada à obesidade e ao diabetes tipo 2, a prevalência da AN observa certa disparidade, conforme diferentes resultados recentes. Entre todas as dermatopatias relacionadas à SOP, a prevalência da AN ocupa posição ínfima (5,2%)¹⁸, ao contrário de estudos com porcentagens maiores, a exemplo de 64,6%¹⁹, particularmente focalizados nas relações com o diabetes tipo 2²⁰. A discrepância envolve fatores étnicos, geográficos e, notadamente, a coexistência de múltiplas condições de risco para o diabetes.

Artigos recentes enfatizam a potencialidade da SOP como fator de risco independente no que tange às doenças cardiovasculares, de maneira especial o diabetes tipo 2. Confere-se ênfase a SOP associada à presunção significativa de sobreviver ao diabetes e a dislipidemia não subordinadas ao IMC²¹. Reiteram o fato de as investigações mostrarem a persistência da sintomatologia agravante relacionada à síndrome de modo a exigir

metódica pesquisa do diabetes, ainda que inalterada a glicemia de jejum. Inferiu-se, contudo, a irrelevância do hiperandrogenismo na composição de complicações de monta. Não obstante os efeitos deletérios da SOP possam declinar com o avanço da idade e, em consequência, atenuada a síndrome com a supressão da irregularidade menstrual e do hiperandrogenismo, a possibilidade de desenvolvimento de diabete e complicações decorrentes permanece^{22,23}. Na presente investigação, exemplifica-se o impacto da SM, passível de associar-se aos componentes clássicos da SOP, visto que a prevalência registrada (36%) se compara às investigações prévias^{24,25}.

A alta especificidade e o elevado valor de predição negativo conferem valiosa atribuição à AN em pressupor a ocorrência da SM¹⁰. Em contrapartida, a baixa sensibilidade inviabilizou a dermatose como procedimento de rastreio. Além do mais, salientam que a utilidade clínica da AN como marcador deve levar em conta a sua avaliação em áreas aparentes da pele, principalmente no que se refere à identificação de pacientes de alto risco para diabetes tipo 2. Em paralelo, conclui-se como fatores significativos na predição da SM, em pacientes com SOP, a idade avançada, a obesidade e a AN²².

Cabe assinalar, em razão dos resultados por agora analisados, a extraordinária prevalência da AN associada de modo significativo, em especial à SM (fato recíproco) e à condição ponderal aumentada, além de correspondências significativas com a RI (HOMA-IR), a elevação da insulina basal e o hirsutismo, dados que confirmam os pressupostos já assinalados no rol das experiências clínicas.

Em face do exposto, tem-se, com base na SOP, o fato de associar-se a AN com o quadro de disfunção metabólica. Fatores como obesidade, RI, hiperinsulinemia e SM, inter-relacionados, tornam preponderantes as implicações que se distinguem no espaço da Saúde Pública. Depreende-se, independentemente da faixa etária, a importância de proceder à inspeção rotineira (principalmente em áreas expostas – pescoço) da AN, sinal que integra o quadro fenotípico grave da SOP e prevê as intermediações que culminam no enlace com o amplo conceito de doença cardiovascular.

Referências

1. Stoddart ML, Blevins KS, Lee ET, Wang W, Blackett PR; Cherokee Diabetes Study. Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1009-14.
2. Torley D, Bellus GA, Munro CS. Genes, growth factors and acanthosis nigricans. *Br J Dermatol*. 2002;147(6):1096-101.
3. Araújo LM, Viveiros AM, Lopes RC, Viana AC, Fukui RT, Ursich MJ. Acanthosis nigricans em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos. *An Bras Dermatol*. 2002;77(5):537-43.
4. Mirmirani P, Carpenter DM. Skin disorders associated with obesity in children and adolescents: a population-based study. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(2):183-90.

5. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(4):201-19.
6. Shivaprakash G, Basu A, Kamath A, Shivaprakash P, Adhikari P, Rathnakar Up, et al. Acanthosis nigricans PCOS patients and its relation with type 2 diabetes mellitus and body mass at a tertiary care hospital in Southern India. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(2):317-9.
7. Wang CH, Lin WD, Bau DT, Chou IC, Tsai CH, Tsai FJ. Appearance of acanthosis nigricans may precede obesity: an involvement of the insulin/IGF receptor signaling pathway. *BioMedicine.* 2013;3(2):82-7.
8. Dassanayake AS, Kasturiratne A, Niriella MA, Kalubovila U, Rajindrajith S, de Silva AP, et al. Prevalence of acanthosis nigricans in an urban population in Sri Lanka and its utility to detect metabolic syndrome. *BMC Res Notes.* 2011;4:25.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
11. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2):146-70.
12. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril.* 2001;75(5):889-92.
13. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9(6):505-14.
14. University of Oxford. The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism [Internet]. HOMA Calculator. 2004. [cited 2014 Jun 10]. Available from: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>
15. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado LEFPL, Queiroz EC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(2):281-7.
16. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1419-23.
17. Kitzinger C, Willmott J. 'The thief of womanhood': women's experience of polycystic ovarian syndrome. *Soc Sci Med.* 2002;54(3):349-61.
18. Ozdemir S, Ozdemir M, Gökemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):199-204.
19. Wijeyaratne CN, Seneviratne R de A, Dahanayake S, Kumarapeli V, Palipane E, Kuruppu N, et al. Phenotype and metabolic profile of South Asian women with polycystic ovary syndrome (PCOS): results of a large database from a specialist Endocrine Clinic. *Hum Reprod.* 2011;26(1):202-13.
20. Kong AS, Williams RL, Rhyne R, Urias-Sandoval V, Cardinali G, Weller NF, et al. PRIME Net Clinicians. Acanthosis nigricans: high prevalence and association with diabetes in a practice-based research network consortium--a Primary care Multi-Ethnic network (PRIME Net) study. *J Am Board Fam Med.* 2010;23(4):476-85.
21. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglus ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. Polycystic ovary syndrome and long-term diabetes and dyslipidemia risk. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):6-13.
22. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370(9588):685-97.
23. Chang RJ. Defining risk in women with polycystic ovary syndrome: a need for constant vigilance. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):1-2.
24. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):48-53.
25. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, VanVoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):131-7.

ADRIANA BRUNO¹

KARINA SERRAVALLE²

ANA GABRIELA TRAVASSOS³

BRUNO GIL DE CARVALHO LIMA⁴

Distribuição dos genótipos de papilomavírus humano em mulheres do estado da Bahia, Brasil

Genotype distribution of human papillomavirus in women from the state of Bahia, Brazil

Artigo Original

Palavras-chave

Papillomavirus humano
Mulheres
Genótipo
Infecções por Papillomavirus/diagnóstico
Bahia
Brasil

Keywords

Human papillomavirus
Women
Genotype
Papillomavirus infections/diagnosis
Bahia
Brazil

Resumo

OBJETIVO: O objetivo foi descrever a distribuição dos genótipos do papilomavírus humano e a frequência de infecções por múltiplos genótipos, bem como avaliar a associação entre genótipos de papilomavírus humano, faixa etária e resultados cito-histopatológicos. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo de corte transversal realizado entre junho de 2010 e outubro de 2013 em Salvador, Bahia, Brasil. Foram revisados 351 prontuários de mulheres com genotipagem positiva pelo teste PapilloCheck® usado para detectar 24 tipos de papilomavírus humano. Os achados cito-histopatológicos foram classificados em grupos de: achados negativos para neoplasia (exames citopatológico e histopatológico negativos), lesão de baixo grau (achado citopatológico — lesão intraepitelial de baixo grau — ou achado histopatológico — neoplasia intraepitelial cervical grau 1, neoplasia intraepitelial vaginal grau 1 ou condiloma e lesão de alto grau (achado citopatológico — lesão intraepitelial de alto grau — ou histopatologia com laudo maior ou igual a neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou neoplasia intraepitelial vaginal grau 2). **RESULTADOS:** O genótipo de alto risco mais frequente foi o HPV 16, com 18,5%; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 14,6–23,0, seguido pelo HPV 56 (14%; IC95% 10,5–18,0) e o HPV 39 (13,4%; IC95% 9,5–16,8). O HPV 18 (5,4%; IC95% 3,3–8,3) esteve entre os menos comuns. Entre os tipos de baixo grau, o HPV 42 (15,7%; IC 95% 12,0–20,0), o HPV 6 (11,4%; IC95% 8,3–15,2) e o HPV 44/55 (11,1%; IC95% 8,0–14,9) foram os mais encontrados, enquanto o HPV 11 (2,8%; IC95% 1,4–5,2) foi o menos frequente. A proporção do HPV 16 aumentou com a severidade das anormalidades cito-histopatológicas de 13,8% (12/87) nas lesões de baixo grau para 42,4% (14/33) nas lesões de alto grau. Houve associação significativa entre a presença de lesão cito-histopatológica de baixo ou alto grau e os genótipos de alto risco, HPV 16, HPV 52, HPV 73 e HPV 82, e o de baixo risco, HPV 43. Mulheres com menos de 30 anos apresentaram frequência significativamente maior do HPV 16 (22,2 versus 12,9%, p=0,01), do HPV 42 (19,7 versus 10,9%, p=0,01) e do HPV 45 (6,6 versus 1,4%, p=0,01), além de infecção múltipla (58,1 versus 47,4%, p=0,04). **CONCLUSÕES:** Observou-se uma variabilidade da distribuição dos diversos genótipos de papilomavírus humano em mulheres no estado da Bahia, Brasil. Na amostra estudada, o HPV 16 foi o mais frequente, assim como em outras regiões do Brasil e do mundo. Encontramos o HPV 56 e o HPV 39 como o segundo e o terceiro mais frequentes. Entretanto, o HPV 18 esteve entre os menos comuns. Os tipos não oncogênicos, HPV 42, 6 e 44/55, foram os mais observados, enquanto o HPV 11 foi o menos frequente.

Abstract

PURPOSE: The aim of this study was to evaluate the human papillomavirus genotypes and the frequency of multiple human papillomavirus infections, as well as to assess the association between human papillomavirus genotype, cyto-histopathological abnormalities and age range. **METHODS:** A retrospective cross-sectional study was carried out between June 2010 and October 2013 in Salvador, Bahia, Brazil. We analyzed 351 results of positive human papillomavirus genotyping performed using the PapilloCheck® test, designed to detect 24 human papillomavirus types. The cyto-histopathological abnormalities were classified as negative (negative cytology

Correspondência

Adriana Bruno
Rua Boependi, 132 – Ondina
CEP: 40170-070
Salvador (BA), Brasil

Recebido

31/03/2014

Aceito com modificações

31/07/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140004995

Clínica IDEM – Vera Harfush; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador (BA), Brasil.

¹Universidade Federal da Bahia; Clínica IDEM – Vera Harfush – Salvador (BA), Brasil.

²Setor de Biologia Molecular, Laboratório Studart & Studart; Clínica IDEM – Vera Harfush – Salvador (BA), Brasil.

³Centro Estadual Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa – CEDAP, Ambulatório Especializado em Saúde da Mulher; Clínica IDEM – Vera Harfush – Salvador (BA), Brasil.

⁴Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador (BA), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

and histopathology), low-grade lesions (cytologic low-grade squamous intraepithelial lesion diagnosis or histopathologic cervical intraepithelial neoplasia 1 or vaginal intraepithelial neoplasia 1 diagnosis) and high-grade lesions (cytologic high-grade squamous intraepithelial lesion diagnosis or histopathologic cervical intraepithelial neoplasia 2+ or vaginal intraepithelial neoplasia 2+ diagnosis). **RESULTS:** The most frequently detected high risk human papillomavirus genotype was HPV 16, with 18.5%, 95% confidence interval (95%CI) 14.6–23.0, followed by HPV 56 (14%; 95%CI 10.5–18.0) and HPV 39 (13.4%; 95%CI 9.5–16.8). HPV 18 (5.4%; 95%CI 3.3–8.3) was among the least frequent types. Among the low risk types, HPV 42 (15.7%; 95%CI 12.0–20.0), HPV 6 (11.4%; 95%CI 8.3–15.2) and HPV 44/55 (11.1%; 95%CI 8.0–14.9) were the most frequent, while HPV 11 (2.8%; 95%CI 1.4–5.2) was the least common. The proportion of HPV 16-positive women increased with severity of cyto-histopathological abnormalities: 13.8% (12/87) in low-grade lesion and 42.4% (14/33) in high-grade lesion. There was association between low- or high-grade cyto-histopathological lesion and the high risk genotypes, HPV 16, HPV 52, HPV 73 and HPV 82, and the low risk type, HPV 43. Women under 30 years showed a significantly higher frequency of HPV 16 (22.2 versus 12.9%, $p=0.01$), HPV 42 (19.7 versus 10.9%, $p=0.01$) and HPV 45 (6.6 versus 1.4%, $p=0.01$), and multiple human papillomavirus infections (58.1 versus 47.4%, $p=0.04$). **CONCLUSIONS:** We observed variability of human papillomavirus genotype distribution in women from the state of Bahia. HPV 16 was the most frequently detected high risk human papillomavirus, as also reported for other geographic areas of Brazil and for the world in general. HPV 56 and HPV 39 were the second and the third most common genotypes, whereas HPV 18 was among the least frequent types. HPV 42, 6 and 44/55 were the most frequently detected low risk human papillomavirus, and HPV 11 was the least common.

Introdução

O papilomavírus humano (HPV) é um dos agentes que com mais frequência causa doenças sexualmente transmissíveis (DST) no mundo. Estima-se que 80% das mulheres sexualmente ativas entrem em contato com o vírus em algum momento da vida¹. A associação entre a persistência da infecção pelo HPV oncogênico e o carcinoma cervical está bem estabelecida². Anualmente, 270 mil mulheres morrem no mundo em decorrência da doença, e são previstas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) 394.699 mortes e mais de 700 mil novos casos por ano até 2025³. Para 2014, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 15.590 novos casos de câncer cervical no Brasil⁴.

Vários trabalhos demonstram que a distribuição dos tipos de HPV varia de acordo com o grau da lesão, assim como a localização geográfica⁵⁻⁸. É consenso que o HPV 16 é o tipo mais frequente globalmente, contudo a contribuição relativa aumenta à medida que o grau da lesão associada é mais alto⁶. Os genótipos HPV 16/18 são responsáveis por 70% dos casos de câncer cervical invasor (CCI) no mundo. Entretanto, essa fração é maior em regiões mais desenvolvidas, variando de 76% na América do Norte a 65% na América do Sul⁷. Essa mesma tendência é observada nas análises que avaliam a distribuição dos genótipos de HPV entre lesão intraepitelial de baixo (LIE-BG)⁸ e alto grau (LIE-AG)⁷.

Os resultados sobre a distribuição dos genótipos de HPV no Brasil são mais modestos, e os estudos são concentrados nos estados da região Sudeste⁹. Em concordância com as observações mundiais, o HPV 16 foi o tipo mais frequente em pesquisas realizadas em diferentes regiões do país¹⁰⁻¹⁸. Entretanto, a heterogeneidade na distribuição é encontrada principalmente em relação aos demais tipos^{5-8,19,20}.

Em estudo piloto na Bahia com mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e grupo

controle, o HPV 16 também foi o mais prevalente em toda a amostra, seguido dos tipos 52, 58, 53, 54, 33 e 51, apontando para uma possível diferença geográfica da frequência do segundo tipo mais comum¹⁸.

Diante da escassez de estudos nessa região, o presente trabalho teve como objetivo primário descrever a distribuição dos genótipos de papilomavírus humano em uma amostra de mulheres procedentes do estado da Bahia e secundariamente descrever a frequência de infecções por múltiplos genótipos e avaliar a associação entre genótipos de HPV, faixa etária e resultados cito-histopatológicos.

Métodos

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários das pacientes com genotipagem para HPV que haviam sido submetidas ao exame por apresentar suspeita clínica e/ou cito-histológica de infecção pelo vírus. As mulheres foram atendidas em uma clínica privada, referência para patologia do trato genital inferior na cidade de Salvador, Bahia, entre o período de junho de 2010 e outubro de 2013. O teste de biologia molecular PapilloCheck® (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen, Alemanha) foi utilizado para identificação simultânea de 24 genótipos (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44/55, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 e 82). Este ensaio é baseado na detecção de um fragmento do gene E1 do HPV utilizando a tecnologia de DNA-Arrays²¹. As amostras foram provenientes da região cervicovaginal por raspagem, com auxílio de escova do tipo *cytobrush*. Exames de mulheres procedentes de outros estados negativos ou inconclusivos quanto à infecção por HPV foram excluídos.

Considerando o HPV 16, o mais prevalente (21,4%)¹⁹ entre as mulheres com citologia normal na América do Sul, aceitando-se variação de até cinco pontos percentuais para mais ou para menos e nível de significância de 5%, foi

calculado tamanho amostral de 259 casos por intermédio do *software* WinPEPI. Entretanto, a população a ser estudada também compreenderia, possivelmente, mulheres com diversos achados citológicos. Tendo em vista a proporção de 16,7% de HPV 16 entre mulheres com LIE-BG⁸ e de 36,9% para LIE-AG²⁰, o *n* seria, respectivamente, 214 ou 358. Optou-se por estudar 350 casos, prevendo maior número de casos de citologia normal e de LIE-BG.

Os resultados do exame histopatológico pela classificação da OMS²² e do exame citopatológico convencional pela terminologia de Bethesda²³ são adotados pelo serviço onde a pesquisa foi realizada, o que facilita a comparação dos resultados encontrados com outras publicações. Os achados cito-histopatológicos foram classificados em grupos de: achados negativos para neoplasia (exames citopatológico e histopatológico negativos), lesão de baixo grau (achado citopatológico de LIE-BG ou achados histopatológicos de neoplasia intraepitelial cervical grau 1 (NIC1), neoplasia intraepitelial vaginal grau 1 (NIVA1) ou condiloma e lesão de alto grau (englobando achados citopatológicos LIE-AG ou histopatologia com laudo maior igual a NIC2 ou NIVA2). Considerou-se ter lesão o encontro de alteração no exame citopatológico e/ou histopatológico. Foi calculada a razão de prevalência entre ter lesão e o genótipo de HPV. A faixa etária foi categorizada em menor ou maior/igual a 30 anos. Foram calculadas média de idade, proporções segundo estado vacinal para HPV e presença de infecção por HIV.

Os dados foram inseridos no Excel e posteriormente transferidos para o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 17.0, mediante o qual foram feitas as análises. Foram calculadas a frequência individual dos tipos de HPV e a frequência da infecção por múltiplos genótipos, definida como a presença de dois ou mais tipos virais. Os intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados para as proporções de infecção por tipo viral e conforme achados cito-histopatológicos. A frequência foi expressa como a proporção do genótipo HPV apenas entre os testes HPV positivos. Foram utilizados os testes de χ^2 e exato de Fisher.

Pelo seu caráter exploratório, não era objetivo testar associações, o que foi feito para variáveis específicas unicamente como sondagem para relações promissoras a serem abordadas com desenho confirmatório em iniciativas futuras. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Médico-Legal Nina Rodrigues (CAAE 19819913.4.0000.5557).

Resultados

A população inicial de estudo foi constituída por 483 mulheres, das quais 351 tiveram genotipagem positiva para um ou mais tipos de HPV e eram provenientes do estado

da Bahia. A amostra foi composta quase que exclusivamente por mulheres com sorologia negativa para HIV (99,4%, 318/320) e não vacinadas (93,2%, 275/296). A média etária das pacientes foi de 30 anos com desvio padrão (DP) de 8, sendo a maioria (57,4%, 198/345) com idade menor que 30 anos (Tabela 1). Observou-se que 166 (58,1%) mulheres apresentavam achados cito-histopatológicos negativos, 87 (30,4%), LIE-BG e 33 (11,5%), LIE-AG.

Dos 351 testes positivos, o tipo oncogênico mais frequente foi o HPV 16, presente em 18,5% (IC95% 14,6–23,0), seguido pelo HPV 56, em 14% (IC95% 10,5–18,0) e o HPV 39, em 13,4% (IC95% 9,5–16,8). O HPV 18 esteve entre os menos comuns, 5,4% (IC95% 3,3–8,3) das mulheres. Entre os tipos não oncogênicos, o HPV 42 (15,7%; IC95% 12,0–20,0), HPV 6 (11,4%; IC 95% 8,3–15,2) e HPV 44/55 (11,1%; IC95% 8–14,9) foram os mais encontrados, enquanto o HPV 11 (2,8%; IC95% 1,4–5,2) foi o menos frequente.

A proporção do HPV 16 aumentou com a severidade das anormalidades cito-histopatológicas associadas: de 13,8% (12/87) nas lesões de baixo grau para 42,4% (14/33) nas lesões de alto grau. Entre as mulheres com LIE-AG cito-histopatológica, o HPV 16 foi o mais frequente, 42,4% (IC95% 25,5–60,8), seguido do HPV 56 em 18,2% (IC 95% 6,9–35,5). Em mulheres com LIE-BG, o HPV 56 estava presente em 18,4% (IC95% 10,9–28,1), seguido pelo HPV 16 em 13,8% (IC 95% 7,3–22,8) (Figura 1). Mulheres com menos de 30 anos apresentaram frequência significativamente mais elevada do HPV 16 quando comparadas com aquelas com idade maior/igual a 30 anos (22,2 *versus* 12,9%; *p*=0,01), HPV 42 (19,7 *versus* 10,9%; *p*=0,01) e HPV 45 (6,6 *versus* 1,4%; *p*=0,01) (Figura 2).

Os genótipos de alto risco, HPV 16, 52, 73 e 82, apresentaram associação mais frequente com lesões de baixo ou alto grau, assim como o genótipo de baixo risco, HPV 43 (Tabela 2).

A infecção por múltiplos genótipos de HPV de baixo e/ou alto risco foi detectada em 189 exames (53,8%), variando de 2 (*n*=82, 23,4%) a 10 tipos virais (*n*=1, 0,3%). A média de idade desse grupo foi de 29 anos (DP=8).

Tabela 1. Caracterização da amostra quanto à vacinação, sorologia por vírus da imunodeficiência humana e aos parâmetros epidemiológicos

Característica	n	%
Não vacinadas (n=296)	275	93
HIV negativas (n= 320)	318	99,4
Média de idade (n=345)	30 anos	8 (DP)
Faixa etária		
<30 anos	190	57,4

DP: desvio padrão. HIV: vírus da imunodeficiência humana. As diferenças de *n* referem-se às proporções desiguais de participantes com informação disponível. Os dados disponíveis sobre vacina contra HPV, sorologia para HIV e idade foram respectivamente 296, 320 e 345.

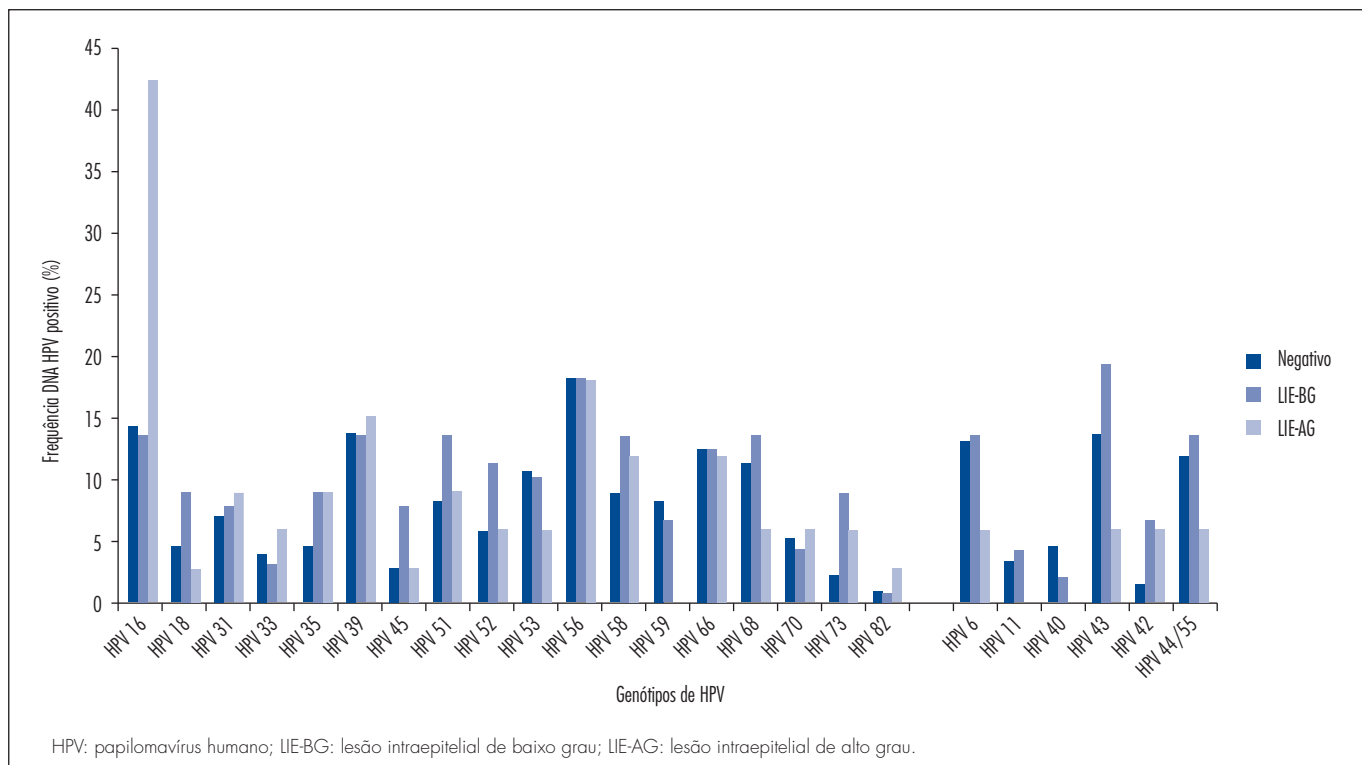


Figura 1. Distribuição dos genótipos de papilomavírus humano dentre os achados cito-histológicos negativos, lesão intraepitelial de baixo grau e de alto grau, em amostra de mulheres do estado da Bahia, 2010–2013

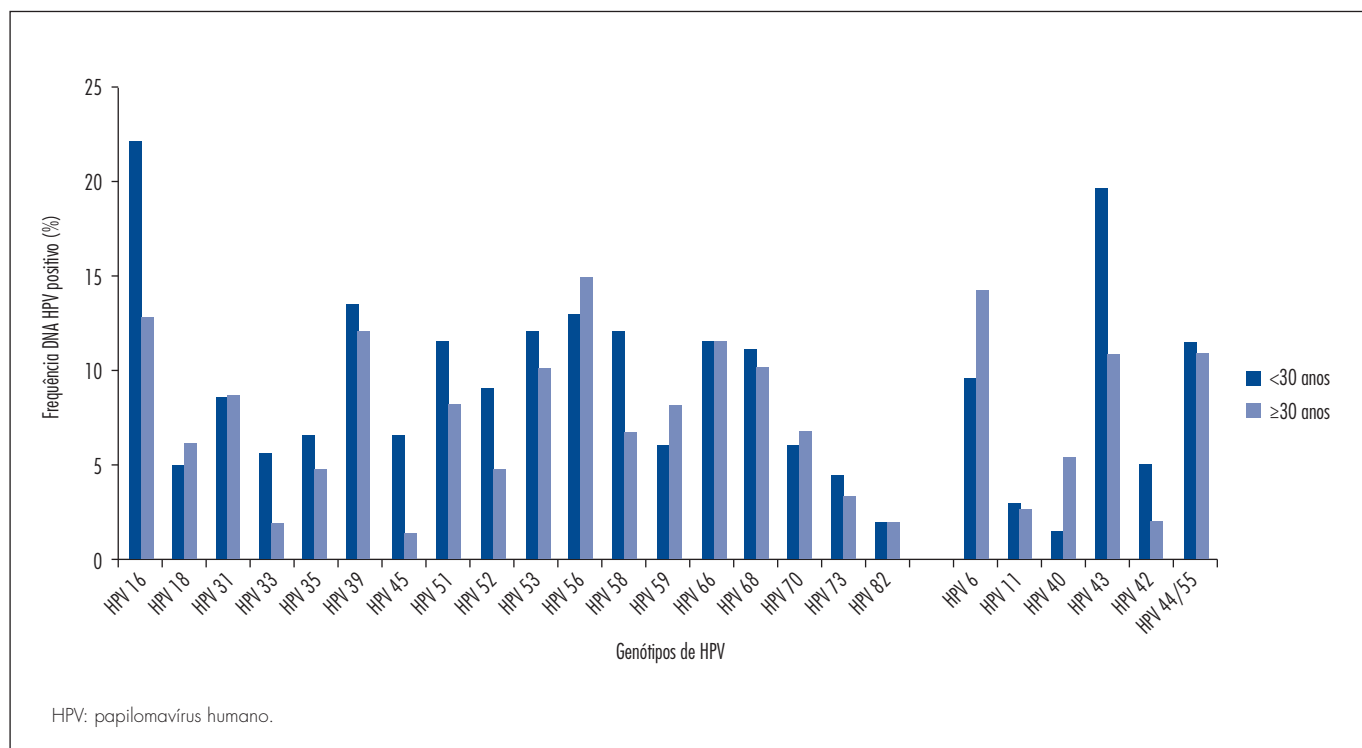


Figura 2. Distribuição dos genótipos de papilomavírus humano conforme faixa etária em amostra de mulheres do estado da Bahia, 2010–2013

Tabela 2. Razão de prevalência entre ter ou não lesão cito-histológica e genótipo de papilomavírus humano na amostra

Genótipo	RP	IC95%
HPV 16	1,26	1,01–1,57
HPV 18	1,09	0,75–1,60
HPV 31	1,1	0,80–1,52
HPV 33	0,88	0,50–1,57
HPV 35	1,07	0,74–1,55
HPV 39	1	0,75–1,35
HPV 45	1,2	0,82–1,74
HPV 51	1,21	0,92–1,59
HPV 52	1,36	1,04–1,8
HPV 53	1,04	0,77–1,40
HPV 56	1,14	0,90–1,47
HPV 58	1,14	0,82–1,53
HPV 59	0,84	0,53–1,33
HPV 66	0,85	0,61–1,19
HPV 68	0,94	0,67–1,32
HPV 70	1,17	0,83–1,64
HPV 73	1,39	1,01–1,90
HPV 82	1,5	1,03–2,17
HPV 6	0,91	0,64–1,28
HPV 11	0,93	0,67–1,29
HPV 40	0,44	0,13–1,46
HPV 42	1,12	0,87–1,43
HPV 43	1,51	1,15–1,99
HPV 44	0,93	0,67–1,29

RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%

A infecção múltipla apenas por tipos de alto risco foi encontrada em 83 mulheres (41,9%) e apenas por HPV de baixo risco, em 12 mulheres (6,1%).

Discussão

Nesta amostra, analisamos a frequência dos genótipos de HPV nas infecções únicas e múltiplas em mulheres do estado da Bahia. Nenhum outro estudo semelhante na região foi encontrado, sendo este o primeiro a descrever essa distribuição em mulheres baianas, predominantemente HIV negativas e não vacinadas.

A frequência do HPV 16 teve frequência semelhante às taxas encontradas no Rio Grande do Sul (18,6%)¹¹ e em Santa Catarina (17,2%)¹². Essa predominância foi observada entre os diferentes resultados da citologia, dados plenamente concordantes com a literatura mundial e nacional^{5-8,14-21}. O HPV 16 é o mais comum nas pesquisas realizadas no Rio Grande do Sul¹³ Natal¹⁰, Rio de Janeiro¹⁴, Caxias do Sul¹⁵, Distrito Federal¹⁶ e Ouro Preto¹⁷. No entanto, apesar de unânimes em relação à maior prevalência do HPV 16, as pesquisas demonstram heterogeneidade entre os demais tipos estudados nas distintas regiões do globo^{5-8,19,20}.

Em metanálise com amostras de mulheres apresentando citologias normais, provenientes de cinco continentes, o HPV 16 foi detectado em 22,5% das mulheres HPV positivas. O segundo genótipo mais comum na prevalência mundial foi o HPV 18, porém com algumas variações geográficas. O HPV 31 foi mais comum na Europa, enquanto o HPV 52 foi especialmente mais frequente na América do Norte, África e Ásia, e o HPV 58 figurou entre os mais encontrados na América Latina⁵. Em âmbito nacional, estudos descrevem o HPV 58 como o segundo mais frequente em Natal¹⁰ e em Caxias do Sul¹⁵, enquanto no Rio de Janeiro, o segundo mais observado foi o HPV 31¹⁴ e em Ouro Preto, o HPV 61¹⁷.

Neste estudo, o HPV 18 aparece entre os menos frequentes, discordando da literatura, que o descreve como o segundo genótipo mais encontrado^{5,7}. Por outro lado, respaldado pela metanálise da IARC, que o descreve como o quinto mais frequente¹⁹, esse resultado pode estar relacionado à amostra predominantemente composta por citologias negativas. Ademais, em comparação com carcinoma escamocelular, o HPV 18 é significativamente mais representado nas lesões glandulares e adenocarcinoma cervical²⁴. Contudo, nos quatro únicos casos de atipias de células glandulares (AGC) diagnosticados entre nossas pacientes, esse genótipo não foi detectado, o que pode ser devido ao pequeno número de casos de AGC e à baixa reprodutibilidade do diagnóstico citopatológico das alterações glandulares. É importante observar também que, mesmo nos exames citopatológicos de LIE-AG e histopatologia NIC2+, o HPV 18 não esteve entre os dez mais detectados, conforme é descrito na literatura.

O HPV 56 foi o segundo mais detectado em toda a amostra. Os estudos no Brasil^{15,16} apontam para a maior prevalência do HPV 58, principalmente na região Nordeste do país¹⁰. Porém, no presente estudo, o HPV 58 foi o oitavo genótipo mais comum.

Nesta amostra, foi observado que a frequência do HPV 16 mostrou-se mais alta à medida que acompanhava o grau de severidade da lesão, resultados estes concordantes com o seu relatado maior potencial oncogênico⁶. O número de casos de CCI atribuíveis a um determinado HPV depende não só da sua prevalência específica naquela população como também do seu potencial carcinogênico, que ocorre em razão da capacidade inerente de cada vírus em desencadear a transformação neoplásica. Foi avaliada a associação entre genótipo específico e ter ou não lesão cito-histopatológica. O HPV 16 apresentou maior associação com a presença de lesão intraepitelial de baixo ou alto grau, assim como os genótipos 52, 73 e 82.

O HPV 52 encontra-se entre os mais frequentes relacionados ao câncer cervical^{7,25}. Os tipos 73 e 82 são menos frequentes e não foram sistematicamente estudados nas metanálises disponíveis. Os tipos mais raros

de HPV podem estar associados ao câncer cervical por apresentar variabilidade genética, principalmente alterações na sequência na região dos epítomos dos linfócitos T e B da proteína L1, que permitem ao vírus escapar de ser reconhecido pelo sistema imune. Gurgel et al.²⁶ investigaram a prevalência de tipos raros encontrados em lesões cervicais de mulheres provenientes do Nordeste do Brasil e observaram que, a despeito da baixa frequência, eles foram o segundo grupo mais encontrado²⁶. Novos estudos poderão esclarecer a influência da infecção única por tipos raros de HPV e câncer cervical.

Assim como observado em outro estudo¹⁹, entre os genótipos de baixo risco, o HPV 42 foi o mais frequente em toda a amostra. É interessante notar que, em comparação ao HPV 42, o HPV 6 apresentou frequência bem menor entre as diversas lesões. Porém, nas coletas cervicovaginais de mulheres portadoras de condilomas vulvar à histopatologia, o HPV 6 foi observado em taxas superiores ao HPV 42. Esse dado está em concordância com a observação da importante contribuição do HPV 6, que, associado ao HPV 11, é responsável por 90% das verrugas genitais. Apesar disso, o HPV 11 foi um dos menos frequentes em toda amostra.

Diante de todos os dados apresentados, é preciso ter cautela quando se interpretar os resultados obtidos por diferentes testes moleculares. Eles apresentam sensibilidades analíticas diferentes, particularmente em amostras com baixa carga viral, comuns em achados citopatológicos negativos²¹. Isso ocorre principalmente com genótipos menos comuns. Apesar de as metanálises calcularem a prevalência específica somente dos tipos detectados em cada estudo, alguns genótipos podem ter sua estimativa comprometida a depender do teste de genotipagem utilizado em determinada região⁵.

A amostra incluída no estudo apresentou média etária de 30 anos, sendo a maioria com menos de 30 anos. Essa observação é respalda pelos estudos da história natural da infecção pelo HPV. A aquisição do vírus ocorre após o início da vida sexual e decai com a idade, principalmente após 30–35 anos, seja pelo *clearance* do vírus, mudança nos hábitos sexuais ou imunidade adquirida naturalmente pelas infecções prévias²⁷. Foi também observado que as mulheres mais jovens apresentavam significativamente maior frequência da infecção por múltiplos genótipos do que as na faixa etária acima dos 30 anos, similar a outros estudos¹⁷.

A infecção por múltiplos genótipos ganhou importância com o advento da vacina contra infecção pelo HPV. É aventado que a introdução dessa imunização talvez possa modificar o equilíbrio já estabelecido da distribuição dos genótipos²⁸. Nesta amostra, a taxa de infecção por múltiplos genótipos foi semelhante à relatada por Adler et al.²⁹ (68%), porém muito superior

ao encontrado em Ouro Preto (27%)¹⁷ e Rio Grande do Sul (16,7%)¹³. A prevalência da infecção pelo HPV e das infecções múltiplas descritas nos estudos entre 1990 e 2010 aumentou significativamente²⁵. O aumento da sensibilidade dos métodos moleculares permite a amplificação de um maior número de genótipos e, portanto, interfere na frequência encontrada da infecção pelo HPV, seja única ou por múltiplos genótipos.

Entre as limitações deste estudo, o caráter da coleta retrospectiva de dados em prontuários não permitiu que os exames cito-histopatológicos e o teste DNA/HPV fossem realizados em um mesmo momento. Além disso, alguns dados não puderam ser coletados por não estarem disponíveis. É interessante também observar que a população do estudo representa as mulheres de serviços de referência para patologia cervical, em que é esperada maior prevalência da infecção pelo HPV. Entretanto, na prática médica atual, são essas mulheres que apresentam indicação para submeter-se aos exames de biologia molecular diante da suspeita de lesão HPV induzida ou no controle pós-tratamento de lesões intraepiteliais. Portanto, apesar de a presente amostra não poder ser diretamente comparada aos estudos que avaliam a prevalência dos genótipos em mulheres sem histórico de infecção, tem validade externa para mulheres com esse perfil. A proposta do estudo de avaliar a distribuição dos genótipos de HPV com o uso do teste PapilloCheck®, disponível comercialmente na prática clínica, foi alcançada. Entretanto, devemos ponderar as comparações com os estudos descritos na literatura utilizando testes moleculares de detecção de HPV com sensibilidade e especificidade diferentes. Por sua vez, esses resultados corroboram outros estudos no Brasil que observam uma variabilidade da distribuição dos diversos genótipos de HPV em mulheres com lesões pré-neoplásicas ou câncer e preenchem uma lacuna do conhecimento no estado da Bahia.

Em conclusão, assim como em outras regiões do Brasil e do mundo, o HPV 16 foi o tipo mais frequente, corroborando a indicação da vacinação contra esse genótipo. Entre os genótipos oncogênicos, os HPV 56 e HPV 39 foram o segundo e o terceiro mais frequentes, entretanto o HPV 18 esteve entre os menos comuns. Entre os HPV não oncogênicos, os HPV 42, 6 e 44/55 foram os mais frequentes, enquanto o HPV 11 foi o menos frequente. Esses dados estão em concordância com a literatura em relação à existência de uma heterogeneidade na distribuição dos diversos genótipos. Novos trabalhos com o uso de testes moleculares padronizados e abrangendo diferentes regiões do estado permitirão definir com maior precisão a frequência dos genótipos de HPV na Bahia, o que será de relevância para o planejamento de políticas públicas relacionadas ao diagnóstico e à prevenção das infecções e lesões induzidas por esse vírus.

Referências

1. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2 Suppl 1):S2-5.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.
3. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related cancers. Summary Report Update. Barcelona; 2010.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. Câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2013 [citado 2014 Jan 5]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio
5. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-99.
6. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012;131(10):2349-59.
7. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer.* 2007;121(3):621-32.
8. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1157-64.
9. Ayres ARG, Silva GA. Cervical HPV infection in Brazil: systematic review. *Rev Saúde Pública.* 2010;44(5):963-74.
10. Medeiros Fernandes TA, de Vasconcellos Meissner R, Bezerra LF, Azevedo PR, Fernandes JV. Human papillomavirus infection in women attended at a cervical cancer screening service in Natal, Brazil. *Braz J Microbiol.* 2008;39(3):573-8.
11. Rosa MI, Fachel JMG, Rosa DD, Medeiros LR, Igansi CN, Bozzetti MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6):617.e1-7.
12. Krambeck WM, Cadidé RM, Dalmarco EM, De Cordova CMM. HPV detection and genotyping as an earlier approach in cervical cancer screening of the female genital tract. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 [cited 2013 Oct 30];35(3):175-8. Available from: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=20600223>
13. Coser J, da Rocha Boeira TR, Simon D, Kazantzi Fonseca AS, Ikuta N, Lunge VR. Prevalence and genotypic diversity of cervical human papillomavirus infection among women from an urban center in Brazil. *Genet Mol Res.* 2013;12(4):4276-85.
14. Oliveira LH, Ferreira MD, Augusto EF, Melgaço FG, Santos LS, Cavalcanti SM, et al. Human papillomavirus genotypes in asymptomatic young women from public schools in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(1):4-8.
15. Paesi S, Serafini EP, Barea F, Madi SR, Echeverrigaray S. High prevalence of human papillomavirus type 58 in patients with cervical pre-malignant lesions in southern Brazil. *J Med Virol.* 2009;81(7):1270-5.
16. Camara GN, Cerqueira DM, Oliveira AP, Silva EO, Carvalho LG, Martins CR. Prevalence of human papillomavirus types in women with pre-neoplastic and neoplastic cervical lesions in the Federal District of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(7):879-83.
17. Miranda PM, Pitol BC, Moran MS, Silva NN, Felix PM, Lima-Filho JL, et al. Human papillomavirus infection in Brazilian women with normal cervical cytology. *Genet Mol Res.* 2012;11(2):1752-61.
18. Queiroz C, Travassos AG, Studart E, Araújo Filho JB, Sarno CK, Pinheiro CC. Prevalence of human Papilloma Virus in HIV-positive and HIV-negative patients in the State of Bahia: a pilot study. *Brazilian J Infect Dis.* 2004;8(5):356-62.
19. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Sniijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005;366(9490):991-8.
20. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;89(1):101-5.
21. Dalstein V, Merlin S, Bali C, Saunier M, Dachez R, Ronsin C. Analytical evaluation of the PapilloCheck test, a new commercial DNA chip for detection and genotyping of human papillomavirus. *J Virol Methods.* 2009;156(1-2):77-83.
22. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs [Internet]. Lyon: IARC Press; 2003 [cited 2014 May 28]. [World Health Organization Classification Tumours, 5]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/BB4.pdf>
23. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287(16):2114-9.
24. Clifford G, Franceschi S. Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer.* 2008;122(7):1684-5.
25. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Sniijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128(4):927-35.
26. Gurgel AP, Chagas BS, do Amaral CM, Albuquerque EM, Serra IG, Silva Neto JC, et al. Prevalence and genetic variability in capsid L1 gene of rare human papillomaviruses (HPV) found in cervical lesions of women from North-East Brazil. *Biomed Res Int.* 2013;2013:546354.
27. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):S3/42-51.
28. Pons-Salort M, Letort V, Favre M, Heard I, Dervaux B, Opatowski L, et al. Exploring individual HPV coinfections is essential to predict HPV-vaccination impact on genotype distribution: a model-based approach. *Vaccine.* 2013;31(8):1238-45.
29. Adler D, Laher F, Wallace M, Grzesik K, Jaspan H, Bekker LG, et al. High rate of multiple concurrent Human Papillomavirus infections among HIV-uninfected South African Adolescents. *J Immunol Tech Infect Dis.* 2013;2:1.

SIMONY LIRA DO NASCIMENTO^{1,2}

ANA CAROLINA GODOY²

FERNANDA GARANHANI SURITA³

JOÃO LUIZ PINTO E SILVA³

Recomendações para a prática de exercício físico na gravidez: uma revisão crítica da literatura

Recommendations for physical exercise practice during pregnancy: a critical review

Artigo de Revisão

Palavras-chave

Gravidez
Exercício
Saúde da mulher

Keywords

Pregnancy
Exercise
Women's health

Resumo

Os exercícios físicos podem e devem ser recomendados para todas as gestantes saudáveis. Sua prática regular durante a gestação pode promover inúmeros benefícios físicos e psicológicos, além de não haver evidências de desfechos adversos para o feto e/ou recém-nascido, quando realizados em intensidade leve a moderada. No entanto, poucas gestantes aderem a essa prática e muitas ainda têm receios e dúvidas quanto à segurança da sua realização. Este artigo teve como objetivo a informação e a disseminação entre profissionais de saúde, que assistem às gestantes no Brasil, das atuais recomendações sobre exercício físico durante a gestação, baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis. Diante da percepção de existirem poucos modelos sistematizados a respeito, e após a realização de vários estudos nesta área específica, reunimos informações práticas de interesse para os profissionais e gestantes. Ademais, incluímos recomendações quanto às indicações, contraindicações, modalidades (exercícios aeróbicos, treinamento de resistência muscular, alongamento e exercícios do assoalho pélvico), frequência, intensidade e duração dos exercícios para cada trimestre gestacional. Abordamos recomendações de exercícios físicos tanto para as gestantes de baixo risco quanto para populações especiais de mulheres, como atletas, hipertensas, diabéticas e obesas. A conscientização dos benefícios auferidos por um estilo de vida mais saudável durante e após a gestação deve ser sempre lembrada e estimulada pela equipe atendente. Por estarem as gestantes muito próximas dos especialistas e altamente motivadas, oportunizam-se exames de rotina, retornos frequentes e supervisão para uma série de novas orientações que podem refletir em sua saúde e na de seu bebê a longo prazo.

Abstract

Physical exercise is recommended for all healthy pregnant women. Regular practice of exercises during pregnancy can provide many physical and psychological benefits, with no evidence of adverse outcomes for the fetus or the newborn when exercise is performed at mild to moderate intensity. However, few pregnant women engage in this practice and many still have fears and doubts about the safety of exercise. The objective of the present study was to inform the professionals who provide care for Brazilian pregnant women about the current recommendations regarding physical exercise during pregnancy based on the best scientific evidence available. In view of the perception that few systematic models are available about this topic and after performing several studies in this specific area, we assembled practical information of interest to both the professionals and the pregnant women. We also provide recommendations about the indications, contraindications, modalities (aerobics, resistance training, stretching and pelvic floor training), frequency, intensity and duration indicated for each gestational trimester. The review addresses physical exercise recommendation both for low risk pregnant women and for special populations, such as athletes and obese, hypertensive and diabetic subjects. The advantages of an active and healthy lifestyle should be always reinforced during and after gestation since pregnancy is an appropriate period to introduce new habits because pregnant women are usually more motivated to adhere to recommendations. Thus, routine exams, frequent returns and supervision are recommended in order to provide new guidelines that will have long-term beneficial effects for both mother and child.

Correspondência

Fernanda Garanhani Surita
Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitária Professor Zeferino Vaz
CEP: 13084-881/Caixa Postal 6081
Campinas (SP), Brasil

Recebido

22/05/2014

Aceito com modificações

30/07/2014

DOI: 10.1590/S0100-720320140005030

Divisão de Obstetrícia do Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti – CAISM, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

¹Curso de Fisioterapia, Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza (CE), Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

³Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A mudança no padrão de atividade física da população em geral é assunto contemporâneo de grande relevância e preocupação permanente de todos os governos diante dos agravos à saúde, principalmente associados ao crescente sedentarismo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), adultos entre 18 e 64 anos devem praticar pelo menos 150 minutos de atividade física moderada ou 75 minutos de atividade intensa por semana, a fim de reduzir o risco de doenças cardiovasculares, diabetes, câncer de mama e cólon, e depressão; além de ser fundamental para o controle do peso corporal. No entanto, 31% da população mundial com idade ≥ 15 anos têm um nível de atividade física insuficiente, com prevalência maior ainda em países com alta renda e em mulheres¹.

Quando se trata de mulheres grávidas não é diferente. A prevalência de gestantes ativas, a duração, a frequência e a intensidade dos exercícios são ainda menores do que nas mulheres adultas em geral^{2,3}. Alguns estudos realizados no Brasil demonstram dados alarmantes em relação à prática de atividade física durante a gestação. Tavares et al.⁴, acompanhando uma coorte de 118 gestantes no Nordeste, encontraram um reduzido nível de atividade física nas gestantes durante todo o período, e 100% da amostra alcançou o padrão sedentário na 32ª semana gestacional. Silva⁵, avaliando o nível de atividade física de 305 gestantes em Fortaleza, Ceará, verificou que 80% apresentaram condição classificada como padrão leve ou sedentário. Outro estudo realizado na região Sul do Brasil observou que apenas 4,7% foram classificadas como ativas durante toda a gestação².

Desde a década de 1990, começou a haver mudança de paradigma em relação às recomendações de atividade física durante a gestação, que passou a ser estimulada e até mesmo indicada pelos guias e protocolos do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)⁶. Porém, somente em 2002 a prática de atividade física na gestação foi reconhecida como uma atividade segura, indicada para todas as gestantes saudáveis. A ACOG elaborou então um *guideline* estabelecendo as contraindicações absolutas e relativas para a prática de exercícios por gestantes e algumas recomendações a respeito de sua prática. No entanto, a indicação da intensidade, duração e frequência e das modalidades de exercícios a serem praticados ainda está longe de estar bem estabelecida e deve ser definida de acordo com as particularidades de cada mulher⁶.

A atividade física é definida como qualquer movimento corporal voluntário produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em gasto energético maior do que o gasto em repouso, incluindo diversas atividades, como trabalho, locomoção, afazeres domésticos, atividades recreativas e

o exercício⁷. O exercício físico, por sua vez, é caracterizado como toda atividade física estruturada, planejada e repetitiva que tem por objetivo a melhoria da saúde e a manutenção de um ou mais componentes da aptidão física, sendo uma subcategoria da atividade física⁸. Ambos os fatores poderiam influenciar na evolução da gestação, bem como nos desfechos materno-fetais, recebendo destaque por serem fatores potencialmente modificáveis⁹.

A prática do exercício físico regularmente pela gestante, por pelo menos 30 minutos ao dia, pode promover inúmeros benefícios, incluindo a prevenção de diabetes gestacional (DG), além de não haver evidências de desfechos adversos para o feto e/ou recém-nascido (RN) com a prática graduada entre intensidade leve e moderada⁶. Atividades físicas em intensidade leve a moderada igualmente não foram associadas, como se pensava, ao trabalho de parto pré-termo e baixo peso do recém-nascido¹⁰. Outro benefício associado a essa prática é a redução da incidência de sintomas indesejáveis durante a gravidez, como câimbras, edema e fadiga^{11,12}.

Duas revisões realizadas recentemente indicam que a atividade física durante a gravidez teria efeito protetor contra o desenvolvimento da DG e pré-eclâmpsia^{12,13}. Gestantes praticantes de atividades físicas, quando comparadas às inativas, tiveram uma redução de aproximadamente 50 e 40% no risco de desenvolver DG e pré-eclâmpsia, respectivamente¹². Contudo, em relação à pré-eclâmpsia, ainda há poucos ensaios clínicos realizados capazes de definir com clareza seus efeitos, limitando-se à comprovação do efeito protetor¹³.

Os resultados de recente metanálise sobre o efeito do exercício no ganho de peso gestacional sugerem que há significativa redução na média de ganho de peso em gestantes praticantes de exercício¹⁴. Em relação às gestantes com sobrepeso e obesidade, a prática de exercício deve ser controlada e supervisionada de forma estrita, associada às orientações nutricionais, para ser efetiva no controle de peso, por se reconhecer que esse grupo tem menor adesão às orientações nutricionais para se lograr um ganho de peso adequado¹⁵. O ganho de peso excessivo está claramente relacionado a resultados gestacionais desfavoráveis, como DG, hipertensão, complicações no trabalho de parto e no parto, e macrosomia fetal¹⁶, e associado ao fato de que a retenção de peso no pós-parto pode aumentar significativamente o risco de obesidade na mulher em idade reprodutiva¹⁷. Desse modo, o papel do exercício no controle de ganho de peso excessivo na gestação é fundamental para a interrupção do processo de perpetuação desse ciclo¹⁸.

Os benefícios de se obter um estilo de vida mais saudável devem ser tema abordado de modo sistemático na assistência pré-natal, um momento particularmente propício para a intervenção de profissionais da saúde.

Esta revisão teve como objetivo a disseminação das recomendações existentes sobre exercício físico na gestação entre os profissionais de saúde que assistem às gestantes no Brasil, baseando-se em evidências científicas atualmente disponíveis.

Indicações de exercício físico para gestantes

Na ausência de contraindicações clínicas ou obstétricas (Quadro 1) para a prática de exercício, todas as gestantes devem ser estimuladas a manter ou adotar um estilo de vida ativo durante o período. O exercício físico em intensidade leve a moderada é considerado prática segura tanto para a mãe quanto para o feto^{6,19}.

Exercício físico e condições especiais na gestação

Obesidade

Estudos mostraram que mudanças no estilo de vida, incluindo orientações sobre ganho de peso adequado, dieta e exercícios físicos em intensidade leve a moderada, podem e devem ser prescritos para gestantes com sobrepeso e obesidade com segurança, levando a resultados maternos e fetais favoráveis^{15,20,21}. O Instituto de Medicina Americano (IOM)²² preconiza que o ganho de peso de gestantes classificadas como obesas seja entre 5 e 9 kg. Um ensaio clínico submeteu gestantes com sobrepeso ou obesidade a um programa de exercício físico composto por uma sessão semanal de um protocolo de exercício em intensidade leve (10 minutos de alongamento, 20 minutos de treino de resistência muscular e 10 minutos de relaxamento), somado a orientação de caminhada e orientações nutricionais, enquanto um grupo controle recebeu apenas a rotina padrão de pré-natal e as orientações nutricionais. As mulheres iniciaram a prática de exercício em média com 17 semanas e foram seguidas

até o parto. No grupo intervenção, 48% das mulheres ganharam peso excessivamente *versus* 57% do grupo controle ($p=0,4$). As gestantes com sobrepeso no grupo intervenção tiveram menor ganho de peso total e no programa do que as com sobrepeso do grupo controle ($p<0,038$). Não houve diferença entre os grupos com relação aos resultados perinatais, como taxa de cesárea, peso de RN, idade gestacional ao nascer e Índice de Apgar, reforçando o conceito de que exercício físico adequado e supervisionado pode trazer benefícios para a saúde materna sem afetar negativamente a saúde fetal¹⁵.

Diabetes

O exercício físico é reconhecidamente parte do tratamento de diabéticos por aumentar a sensibilidade tecidual à insulina, melhorando o controle glicêmico. O exercício físico se associa à prevenção do DG e melhor controle glicêmico em todos os trimestres. Recomenda-se que gestantes com diabetes controlada realizem exercícios físicos aeróbicos e de resistência muscular para ajudar no controle glicêmico. Alguns cuidados devem ser tomados nesse caso, como fazer um adequado controle glicêmico capilar antes e após o exercício, ter um carboidrato de rápida absorção disponível no caso de hipoglicemia durante o exercício, evitar exercício no pico insulínico e realizar o exercício após as refeições, quando há maior disponibilidade de glicose circulante^{23,24}.

Pré-eclâmpsia

Gestantes com diagnóstico ou suspeita de pré-eclâmpsia devem evitar a prática de exercício físico, visto que o exercício aumenta ainda mais a pressão arterial e reduz o fluxo uteroplacentário que já está deficiente²³. Em gestante de baixo risco, alguns estudos observacionais sugerem que a prática regular de exercício antes e no início da gestação está associada à diminuição do risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia^{12,25}. Uma metanálise, publicada em 2012, mostrou que mulheres ativas antes da gestação têm 44% menos chance de desenvolver pré-eclâmpsia, com *odds ratio* (OR) de 0,56, IC95% 0,41–0,76 e $p<0,01$, enquanto que gestantes que se envolvem em atividades físicas têm 23% menos chance (OR=0,77; IC95% 0,64–0,91; $p<0,01$)²⁵.

Hipertensão crônica

O repouso já foi indicado com o objetivo de prevenir o agravamento da hipertensão, no entanto não há evidência científica de que previna a sua progressão para pré-eclâmpsia nem que proporcione melhores resultados maternos e fetais. Associado a isso, o repouso prolongado no leito aumenta de modo consistente o risco de trombose venosa²⁴. Para gestantes com hipertensão arterial crônica com controle pré-natal e pressórico adequados, a prática

Quadro 1. Contraindicações absolutas e relativas para a prática de exercício físico por gestantes

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
Doença cardíaca	Anemia (hemoglobina menor que 10 mg/dL)
Doença pulmonar restritiva	Arritmia cardíaca
Incompetência ístimo-cervical	Bronquite
Gestação múltipla (após 30 semanas)	Diabetes não controlado
Sangramento durante a gestação	Hipertensão arterial crônica, epilepsia ou doença da tireoide
Placenta prévia	Obesidade extrema, desnutrição ou desordem alimentar
Trabalho de parto prematuro	Restrição de crescimento fetal
Ruptura prematura de membrana	Fumantes em excesso
Pré-eclâmpsia ou qualquer hipertensão arterial não controlada	Estilo de vida sedentário

Adaptado: ACOG Committee Obstetric Practice⁶ e Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹⁹

de exercício físico pode ser indicada, desde que supervisionada e monitorada. Atividades físicas de intensidade leve, como caminhada, bicicleta estacionária e alongamentos, são recomendadas²⁵. Gestantes com hipertensão arterial crônica controlada ou com antecedente pré-eclâmpsia que realizaram mais de dez sessões de exercício em bicicleta estacionária durante a gestação, quando comparadas a um grupo controle, apresentaram melhores resultados perinatais. O grupo de estudo apresentou menor taxa de internação materna na UTI, maior taxa de RN com peso ≥ 2.500 g, menor taxa de prematuridade e menor taxa de morbidade neonatal²⁶.

Outro estudo avaliou os efeitos agudos da atividade física aeróbica sobre a pressão arterial, a frequência cardíaca (FC) e o fluxo sanguíneo feto-placentário em gestantes hipertensas que foram submetidas a 30 minutos de exercícios em esteira ergométrica a 70% da FC máxima, não se observando alteração do fluxo sanguíneo feto-placentário, mas com aumento da FC e da pressão arterial sistólica na posição sentada²⁷.

■ Atletas de alto nível

No caso de a gestação ocorrer em atletas de alto rendimento (profissionais e/ou amadoras), a recomendação do exercício físico deve ser individualizada e adaptada. A prática de certos esportes que exponham a gestante ou o feto a qualquer risco deve ser interrompida ou desestimulada. Em geral, mulheres com essas características conseguem manter atividades em intensidade de moderada a intensa até o segundo trimestre e precisam diminuir no terceiro trimestre, e devem ter monitoração médica mais frequente^{28,29}.

Prescrição de exercícios para gestantes

■ Tipos de exercícios

A gestante deve escolher uma atividade que melhor se adapte às suas características e interesses para, com isso, aumentar a aderência ao exercício escolhido em longo prazo. Sempre devem ser evitados exercícios que coloquem a gestante ou o feto em risco, como atividades de alto impacto, com risco de queda ou trauma abdominal e esportes de contato⁶.

■ Exercícios aeróbicos

Entre as modalidades de exercício, os aeróbicos são os mais estudados. A caminhada é o exercício mais frequente e o mais escolhido entre as gestantes¹⁸. O objetivo do exercício aeróbico durante a gestação é manter a capacidade cardiorrespiratória e o condicionamento físico ao longo do processo, além de auxiliar na prevenção e no controle do DG, da hipertensão gestacional e do ganho de peso materno^{18,29}. Deve incluir atividades que envolvam

grandes grupos musculares, como caminhada ou corrida leve (trote), bicicleta estacionária, natação, hidroginástica, dança ou ginástica aeróbica de baixo impacto²⁹.

Gestantes sem complicações clínicas ou obstétricas submetidas a exercício físico aeróbico em esteira até a fadiga não apresentaram alterações das repercussões fetais ao estudo da dopplervelocimetria após o exercício. Esses resultados indicam que em gestantes sem complicações clínicas ou obstétricas o feto saudável é capaz de desenvolver mecanismos compensatórios e não entrar em sofrimento após o exercício, o que permite a homeostase das trocas gasosas e impede efeitos deletérios da hipóxia fetal, mesmo durante a atividade física moderada a intensa em gestantes previamente sedentárias³⁰.

■ Treino de resistência muscular

O possível benefício do fortalecimento muscular é a manutenção do condicionamento muscular ou o aumento de força muscular global, permitindo melhor adaptação do organismo materno às alterações posturais provenientes da evolução gestacional e contribuindo para a prevenção de traumas e quedas, bem como para a prevenção e o tratamento de desconfortos musculoesqueléticos²⁹. O fortalecimento deve priorizar a musculatura paravertebral lombar, a cintura escapular e, preferencialmente, envolver grandes grupos musculares. Deve-se preferir, como critério de escolha, utilizar o próprio peso corporal e faixas elásticas no lugar de aparelhos de musculação ou pesos livres. Deve-se também evitar cargas elevadas, exercícios isométricos intensos repetidos e posturas que coloquem a gestante em risco, principalmente aquelas que possam afetar seu equilíbrio. Os exercícios de resistência muscular devem ser adaptados com muito cuidado a cada período gestacional^{29,11}.

Alguns exemplos de exercícios de resistência muscular que as gestantes podem realizar são: Yoga²⁸, Pilates[®], musculação com cargas leves, treinamento funcional e treino com circuito. Vale ressaltar que existem pouquíssimos estudos avaliando algumas das práticas citadas acima, como o Pilates[®] e o treinamento funcional, no entanto, levando-se em conta todos os cuidados recomendados para o período e uma prática supervisionada por profissional capacitado muitos deles poderão ser bem adaptados para os interesses da gestante.

Um estudo aleatorizado que incluiu 160 gestantes, no qual 80 realizaram treino de resistência muscular leve (10 a 12 repetições envolvendo vários grupos musculares, com pesos leves, ≤ 3 kg ou faixas elásticas) três vezes por semana, durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação, não revelou diferença em relação ao peso do RN e mostrou que aquelas gestantes que participaram do treino de fortalecimento muscular tiveram menor ganho de peso gestacional³¹.

Alongamento muscular

O alongamento muscular é parte fundamental do programa de exercício, permitindo melhorar a flexibilidade e o relaxamento muscular, e ajudando na adaptação postural e na prevenção de dores de origem musculoesqueléticas. Deve ser complementar ao exercício aeróbico e ao treinamento de resistência^{11,29,32}. Técnicas de alongamento muscular, como o Yoga e o *Stretching* Global Ativo, comprovadamente diminuem as queixas de dor pélvica posterior e de dor lombar durante a gestação^{32,33}. Diante do aumento nos níveis de relaxina e da progesterona durante a gestação, devem-se evitar alongamentos extremos para prevenir lesões ligamentares e articulares.

Treinamento dos músculos do assoalho pélvico

Existe evidência científica de que o treinamento dos músculos do assoalho pélvico (TMAP) durante a gestação diminui o risco de incontinência urinária no pós-parto³⁴. A gravidez é um momento oportuno para introduzir a prática de exercícios perineais na vida da mulher. Não há contraindicações para sua prática durante e após a gestação, devendo exercícios desse tipo ser recomendados sistematicamente para todas as gestantes³⁴. A gestante deve realizar o TMAP com contrações sustentadas, ou seja, contrair e manter durante cinco a dez segundos, e contrações rápidas (contrair e relaxar) em diferentes posturas. Como sugestão, deve realizar diariamente duas séries de oito contrações sustentadas por cinco segundos e duas séries de dez contrações rápidas.

Intensidade dos exercícios

Vários estudos são coincidentes em afirmar que exercício realizado em intensidade leve a moderada não se associa a resultados maternos e fetais adversos^{10,11,18,26}. A intensidade do exercício deve ser medida preferencialmente pela FC ou pela sensação subjetiva de esforço (Escala de Borg)³⁵. Assim recomenda-se que o exercício seja realizado de acordo com o seguinte critério: 60 a 80% da FC máxima, calculada pela fórmula $FC_{máx} = 220 - idade$. A Sociedade Canadense de Ginecologistas e Obstetras (SCGO) assume as seguintes faixas de treinamentos para gestantes: idade < 20 anos: 140 a 155 batimentos cardíacos por minuto (bpm); 20–29 anos: 135 a 150 bpm; 30–39 anos: 130 a 145 bpm; >40 anos: 125 a 140 bpm^{11,21,29}. Outro critério é a escala de percepção subjetiva de esforço de Borg, que varia de 6 (sem esforço) a 20 (esforço máximo). A intensidade deve ser preferencialmente entre 12 e 14, correspondendo a uma atividade leve a um pouco cansativa¹¹.

Outra opção mais simples é o *Talk-test*, em que a gestante é orientada a observar sua habilidade em manter uma conversa durante o exercício físico, o que assegura que este está sendo realizado em intensidade leve a moderada, prevenindo-se o esforço físico excessivo¹¹.

Recentemente, alguns autores questionaram tais medidas, principalmente a intensidade medida pela frequência máxima, visto ser essa uma medida indireta, que não leva em conta o nível de condicionamento físico e as características de cada gestante. Defendem a utilização da FC de reserva (FCR), que corresponde à diferença entre FC máxima (medida por teste de esforço) e FC basal (medida no repouso), que para gestantes saudáveis ou previamente ativas pode variar entre 45 e 60% e para gestantes com sobrepeso ou obesidade e as sedentárias, entre 35 e 60%, sendo a zona-alvo de treinamento aeróbico calculada pela seguinte fórmula: $FC \text{ prescrita} = (\% \text{ intensidade} \times FC \text{ de reserva}) + FC \text{ basal}$. Por exemplo, se uma gestante previamente sedentária, obesa e com DG deseja iniciar a prática de exercício aeróbico na gestação, sua zona de treino seria entre 35 e 40% da FCR; se sua FC medida em repouso for 90 bpm e sua FC máxima (medida em um teste de esforço) for 185 bpm, sua %FCR para o treino seria então entre 123 e 128 bpm ($FC \text{ prescrita} = (0,35 \times 95) + 90 = 123 \text{ bpm}$ e $(0,40 \times 95) + 90 = 128$)²⁹.

No entanto, os próprios autores reconhecem que tal método não é prático e dificulta a orientação para as gestantes e concordam que o uso da escala de percepção de esforço de Borg é uma boa alternativa. Porém, apoiam que no segundo trimestre gestacional o exercício pode ser realizado em intensidade 15–16 da escala de Borg, que corresponde a um exercício cansativo²⁹.

Frequência e duração

Mulheres ativas podem manter ou adaptar sua rotina de exercícios entre 4 e 5 vezes na semana em sessões de 30 minutos ou mais de exercícios. Mulheres previamente sedentárias devem começar com 15 minutos de exercício aeróbico 3 vezes por semana e aumentar gradativamente o tempo de exercícios. Por exemplo, acrescentar 5 minutos por semana até o recomendado de 150 minutos de exercício aeróbico por semana ou 30 minutos de exercício 5 vezes na semana^{6,11,29}. Devem ser evitados exercícios por períodos prolongados, por exemplo, além de 60 minutos contínuos.

Vale lembrar que o ideal é a combinação de exercícios aeróbicos, de resistência e o alongamento muscular. Logo, uma ou duas sessões de exercício aeróbico na semana podem ser substituídas pelo treino de resistência muscular em dias não consecutivos.

Outro método para direcionar a quantidade de exercício por semana é o que considera o gasto energético, o qual pode ser mensurado em MET-h/semana (MET – *Metabolic Equivalent Task*) ou em quilocalorias (kcal). Por exemplo, se uma gestante de 60 kg realiza caminhada moderada, que equivale 4,6 METs, por 30 minutos, 5 vezes na semana ($4,6 \text{ METs} \times \text{tempo } 0,5 \times 5 \text{ dias}$), ela vai ter um total de gasto energético semanal de 11,75 MET-h/semana, ou 740 kcal/semana. Apesar de não existir

na literatura uma quantidade recomendada de exercício em MET-h/semana, Zavorsky e Longo²⁹ propõem um mínimo de gasto energético semanal de 16 MET-h/semana, chegando a um total máximo de 28 MET-h/semana. Esses autores baseiam essas recomendações em basicamente dois estudos, o de Dempsey et al.³⁶ e o de Zhang et al.³⁷, que observaram o risco de DG ser inversamente proporcional ao gasto energético, ou seja, mulheres que eram ativas antes e durante a gestação tiveram um menor risco de DG³⁷. Esse achado foi confirmado por metanálise publicada em 2011, na qual o exercício pré-gestacional diminuiu o risco de DG em 55% (OR=0,45; IC95% 0,28–0,75) e o exercício realizado agora no início da gestação reduziu esse risco em 24% (OR=0,76; IC95% 0,70–0,83)³⁸. No entanto, consideramos que essas metas são dificilmente alcançadas, inclusive por mulheres adultas não grávidas, ou seja, a mesma gestante do exemplo anterior precisaria caminhar 60 minutos 6 vezes por semana, ou nadar durante 60 minutos 5 vezes na semana para atingir os 28 MET-h/semana recomendados, o que corresponde a mais de 300 minutos de exercício físico por semana, o dobro do tempo recomendado pela ACOG⁶ e SCGO¹¹.

Por isso, o cálculo do gasto energético acaba sendo mais utilizado para fins de pesquisa científica, pois na prática clínica a recomendação pela duração e frequência do exercício torna-se mais acessível e compreensível tanto para os profissionais como pelas gestantes.

Precauções e cuidados

Temperatura

A termorregulação altera-se durante a gestação. Embora não haja evidências de que a prática de exercício seja suficiente para causar hipertermia considerável, muito temida por seus possíveis teratogênicos, alguns cuidados devem ser tomados, como hidratação adequada e permanente, e evitar a prática de exercícios em temperaturas altas ou extremas³⁹. É preferível sempre exercitar-se no início da manhã e/ou no final da tarde, e evitar exercitar-se ao ar livre quando a umidade do ar estiver muito baixa. Desestimula-se exercitar-se em ambientes fechados e sem ventilação, e, no caso de exercícios aquáticos, como hidroginástica, a temperatura da água não deverá passar de 35°C¹⁹.

Hidratação

A gestante deve ter cuidado extra com a hidratação durante a prática de exercício, mantendo-a adequada antes, durante e após a prática de exercícios⁶.

Nutrição

Diante do aumento do gasto calórico na gravidez e com o exercício, a mulher deve consumir calorias suficientes para garantir uma nutrição adequada durante sua prática.

Muitas vezes, é difícil estabelecer uma duração máxima de exercício, pois dependerá do tipo, das condições de preparo individual prévio, da relação entre intensidade e duração. Sabe-se que tempo superior a 50 minutos de exercícios poderá levar à hipoglicemia e ser prejudicial ao feto²³. Recomenda-se a realização de uma refeição leve entre 30 e 60 minutos antes do exercício.

Quanto aos sinais e sintomas de alerta para interromper a prática de exercício físico, a gestante deve ser orientada sobre os sinais e sintomas para a interrupção dos exercícios listados no Quadro 2. No caso da apresentação desses, a gestante deve ser orientada a procurar um serviço de saúde e retornar somente após consulta médica⁶.

Recomendações de exercício físico por trimestre gestacional

Primeiro trimestre

A gestante somente deve iniciar ou retomar a sua própria rotina de exercícios habituais após a primeira consulta de pré-natal, estabelecida a ausência de risco gestacional e após liberação médica. A atividade física de intensidade leve a moderada é recomendada a todas as grávidas, mesmo as sedentárias que desejam iniciá-la durante a gestação, sendo nesse caso a recomendação atual iniciá-la após a 12ª semana de gestação. As gestantes fisicamente ativas antes de engravidar podem manter suas atividades inclusive no primeiro trimestre gestacional, porém modificando (ou adaptando) sua intensidade e frequência⁶.

Contudo, o primeiro trimestre pode ser uma fase delicada para a prática de exercício, pois as alterações hormonais determinam com relativa frequência mal-estar, como náuseas e vômitos, além de sonolência e indisposição, o que pode dificultar a aderência e a disposição para os exercícios.

Os exercícios aeróbicos são recomendados para as mulheres que os praticavam antes da gestação, porém com menor intensidade, frequência e duração, de acordo com o discutido anteriormente. Os alongamentos podem ser realizados, sem contraindicações. Já os exercícios para o fortalecimento muscular são recomendados, desde que de forma supervisionada. Recomenda-se preferir sempre exercícios envolvendo grandes grupos musculares, com pouca carga e maior número de repetições, bem como

Quadro 2. Sinais e sintomas de alerta para interromper a prática de exercício físico⁶

Sangramento vaginal	Redução dos movimentos fetais
Dor no abdome ou no peito	Dor ou sensação de ardência ao urinar
Perda de líquido pela vagina	Febre
Inchaço repentino nas mãos, face ou pés	Náuseas ou vômitos persistentes
Dor de cabeça forte e persistente	Contrações uterinas frequentes
Palpitações	Sensação de falta de ar
Tontura	Torpor ou sensação de luzes piscando

evitar manobra de Valsava durante o treino de resistência muscular. Todas as gestantes devem ser orientadas a realizar diariamente o treinamento dos músculos do assoalho pélvico com contrações sustentadas e rápidas dos músculos do assoalho pélvico (MAP) desde o primeiro trimestre. Também não há contraindicação para as mobilizações articulares e relaxamento.

Segundo trimestre

Em geral, é o melhor período para a prática de exercícios, pois a mulher se encontra mais disposta, livre, em geral, dos inconvenientes do início da gravidez. Mulheres que não praticavam exercício antes da gestação podem iniciar sua prática a partir do segundo trimestre. A partir de 20ª semanas, com o crescimento acelerado do volume uterino, deve-se ter cuidado com a realização de exercícios em posição supina por tempo prolongado, a fim de evitar a síndrome da hipotensão supina. Os exercícios aeróbicos continuam recomendados para todas as gestantes, mesmo as que eram sedentárias antes da gestação, desde que sigam as instruções de tipos, intensidade e frequência do exercício escolhido. Quanto ao alongamento, embora recomendado para esse período, deve levar em conta alguns cuidados a partir da décima semana de gestação, quando ocorre o pico do hormônio relaxina circulante, levando à maior flexibilidade dos tecidos articulares e ligamentares; logo, alongamentos extensos e extremos podem aumentar o risco de lesões dessas estruturas. Exercícios para o fortalecimento muscular, exercícios perineais e mobilizações articulares e relaxamento seguem as mesmas recomendações do primeiro trimestre.

Terceiro trimestre

A gestante naturalmente tende a diminuir a intensidade dos exercícios em função do aumento de peso corporal e outros desconfortos e limitações. No entanto, a prática de exercícios leves deve continuar a ser estimulada. Nesse período, atividades aeróbicas na água, como natação e hidroginástica, e caminhadas são indicadas para manter a capacidade aeróbica e o condicionamento físico, assim como os exercícios de respiração, mobilizações e relaxamento envolvidos na preparação para o parto. Algumas adaptações ao exercício podem ser necessárias nesse período, por exemplo, pedalar em bicicleta ergométrica horizontal pode ser mais confortável para a gestante do que em bicicleta ergométrica vertical tradicional. O TMAP deve continuar durante o terceiro trimestre, não havendo contraindicação para a sua prática. Para as mulheres que realizaram treino do MAP durante a gestação, o terceiro trimestre é o momento ideal para conscientização sobre o relaxamento dos MAP e o aumento da sua flexibilidade. No entanto, enquanto a efetividade do fortalecimento dos MAP durante a gestação está bem estabelecida na literatura

para a prevenção de sintomas urinários³⁴, a utilização de técnicas como massagem perineal ainda necessita de mais estudos para esclarecer seu efeito protetor sobre o assoalho pélvico durante e após o parto⁴⁰.

Não existe claramente descrita na literatura consultada uma idade gestacional limite para a interrupção da prática de exercícios, sendo muito variável entre as grávidas. Nesse período, as mulheres devem ficar atentas e ser muito bem orientadas sobre sinais e sintomas que indiquem a proximidade e o início do trabalho de parto, e os sinais de alerta para interromper a prática.

Considerações finais

O investimento global na saúde materna durante o período gestacional é reconhecidamente de enorme valor, não somente para a saúde da gestante e seu concepto naquele momento mas também para seu patrimônio de saúde em longo prazo, considerando que complicações ocorridas na gestação podem levar a morbidades futuras, de variada natureza, como hipertensão arterial crônica, diabetes e obesidade¹⁰. Nesse contexto, a prática de exercício físico é uma das formas mais produtivas de se incrementar a saúde materna, ajudar no controle de vários desconfortos durante a gestação e no parto, bem como no controle do ganho de peso mês a mês, e facilitar seu retorno às condições ponderais do pós-parto, propiciando um período puerperal e de amamentação mais confortável e prazeroso.

Sabe-se que na gestação a aderência ao exercício pode ser mais difícil, pois há entre as mulheres, seus médicos e cuidadores receios e dúvidas quanto à segurança da sua prática, necessitando de esclarecimentos objetivos e incentivos permanentes.

Há urgente necessidade de sensibilizar os gestores e profissionais da saúde para que programas adequados de atividade física durante a gestação sejam disponibilizados para todas as mulheres, seja em Unidades Básicas de Saúde ou em serviços privados, e incorporados definitivamente às práticas antenatais. Vale ressaltar a importância da constituição e participação de equipe com formação multidisciplinar, incluindo Enfermagem, Fisioterapia ou Educação Física, Nutrição, Psicologia e Serviço Social, que permita uma abordagem global da saúde da mulher nesse período especial de sua vida reprodutiva.

Percebe-se que o exercício físico é uma prática que agrega benefícios para a saúde da mulher no ciclo gravídico-puerperal⁴¹, devendo ser conhecida e estimulada pelos profissionais da saúde. Um ponto importante, que ajuda na justificativa da elaboração deste trabalho, é a ausência de orientações padronizadas sobre exercício para as gestantes brasileiras, que na maioria das vezes se utilizam de pesquisas com as orientações adotadas em manuais internacionais^{6,11,19,21}. A adaptação dessas recomendações à realidade brasileira

se faz necessária e facilitaria a disseminação da informação entre nossos profissionais e entre nossas gestantes.

A gravidez é um período ideal para a intervenção de profissionais da saúde, por estarem as gestantes muito próximas desses profissionais e altamente motivadas, realizando com decisão exames de rotina, fazendo retornos

frequentes e tendo oportunidade de receber com interesse e atenção uma série de novas orientações para sua saúde e bem-estar. A conscientização dos benefícios de se adotar um estilo de vida mais saudável durante e após a gestação deve fazer parte sistemática dos procedimentos assistenciais bem conduzidos e de qualidade.

Referências

- World Health Organization [Internet]. Global recommendations on physical activity for health. Geneva, 2010 [cited 1 Mar 2014]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf>
- Domingues MR, Barros AJ, Matijasevich A. Leisure time physical activity during pregnancy and preterm birth in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(1):9-15.
- Evenson KR, Savitz DA, Huston SL. Leisure-time physical activity among pregnant women in the US. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004;18(6):400-7.
- Tavares JS, Melo AS, Amorim MM, Barros VO, Takito MY, Benício MH, et al. Padrão de atividade física entre gestantes atendidas pela estratégia saúde da família de Campina Grande - PB. *Rev Bras Epidemiol.* 2009;12(1):10-9.
- Silva FT, Costa FS. [Physical activity level evaluation during pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(9):490. Portuguese.
- ACOG Committee Obstetric Practice. ACOG Committee opinion. Number 267, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol.* 2002;99(1):171-3.
- World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO; 2004.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical active, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31.
- Chasan-Taber L, Schmidt MD, Roberts DE, Hosmer D, Markenson G, Freedson PS. Development and validation of a Pregnancy Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(10):1750-60.
- Hegaard HK, Pedersen BK, Nielsen BB, Damm P. Leisure time physical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(11):1290-6.
- Wolfe LA, Davies GA; School of Physical and Health Education, Department of Obstetrics and Gynaecology and Physiology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada. Canadian guidelines for exercise in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(2):488-95.
- Dempsey JC, Butler CL, Williams MA. No need for a pregnant pause: physical activity may reduce the occurrence of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Exerc Sport Sci Rev.* 2005;33(3):141-9.
- Meher S, Duley L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005942.
- Streuling I, Beyerlein A, Rosenfeld E, Hofmann H, Schulz T, von Kries R. Physical activity and gestational weight gain: a meta-analysis of intervention trials. *BJOG.* 2011;118(3):278-84.
- Nascimento SL, Surita FG, Parpinelli MA, Siani S, Pinto e Silva JL. The effect of an antenatal physical exercise programme on maternal/perinatal outcomes and quality of life in overweight and obese pregnant women: a randomised clinical trial. *BJOG.* 2011;118(12):1455-63.
- Guelinckx I, Devlieger R, Mullie P, Vansant G. Effect of lifestyle intervention on dietary habits, physical activity, and gestational weight gain in obese pregnant women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(2):373-80.
- Schmitt NM, Nicholson WK, Schmitt J. The association of pregnancy and the development of obesity - results of a systematic review and meta-analysis on the natural history of postpartum weight retention. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(11):1642-51.
- Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(6):387-94.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [Internet]. Exercise in pregnancy (RCOG Statement No 4). 2006 [cited 1 Mar 2014]. Available from: <<http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/exercise-pregnancy>>
- Nascimento SL, Surita FG, Parpinelli MA, Cecatti JG. [Physical exercise, weight gain, and perinatal outcomes in overweight and obese pregnant women: a systematic review of clinical trials]. *Cad Saúde Pública.* 2011;27(3):407-16. Portuguese.
- Mottola MF. Exercise prescription for overweight and obese women: pregnancy and postpartum. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(2):301-16.
- National Academy of Science. Institute of Medicine [Internet]. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. 2009 [cited 20 May 2014]. Available from: <<http://www.iom.edu/pregnancyweightgain>>
- Soultanakis HN, Artal R, Wiswell RA. Prolonged exercise in pregnancy: glucose homeostasis, ventilatory and cardiovascular responses. *Semin Perinatol.* 1996;20(4):315-27.
- Merriam AA, Chichester M, Patel N, Hoffman MK. Bed rest and gestational diabetes: more reasons to get out of bed in the morning. *Obstet Gynecol.* 2014;123(Suppl 1):70S.
- Kasawara KT, do Nascimento SL, Costa ML, Surita FG, Pinto e Silva JL. Exercise and physical activity in the prevention of pre-eclampsia: systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(10):1147-57.
- Kasawara KT, Burgos CS, do Nascimento SL, Ferreira NO, Surita FG, Pinto e Silva JL. Maternal and perinatal outcomes of exercise in pregnant women with chronic hypertension and/or previous preeclampsia: a randomized controlled trial. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:857047.

27. Medeiros AA. [Influence of aerobic physical activity on blood pressure and fetal-placental blood flow in hypertensive pregnant women]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(4):211. Portuguese.
28. Szymanski LM, Satin AJ. Strenuous exercise during pregnancy: is there a limit? *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3):179.e1-6.
29. Zavorsky GS, Longo LD. Exercise guidelines in pregnancy: new perspectives. *Sports Med.* 2011;41(5):345-60.
30. Pigatto C, Santos CM, Santos WM, Neme WS, Portela LO, Moraes EN, et al. [Effects of physical exercise on the fetal hemodynamic parameters]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(5):216-21. Portuguese.
31. Barakat R, Lucia A, Ruiz JR. Resistance exercise training during pregnancy and newborn's birth size: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(9):1048-57.
32. Martins RF, Pinto e Silva JL. Treatment of pregnancy-related lumbar and pelvic girdle pain by yoga method: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med.* 2014;20(1):24-31.
33. Martins RF, Pinto e Silva JL. [An exercise method for the treatment of lumbar and posterior pelvic pain in pregnancy]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(5):275-82. Portuguese.
34. Boyle R, Hay-Smith EJ, Cody JD, Mørkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD007471.
35. Borg GAV, Noble BJ. Perceived exertion. *Exerc Sport Sci Rev.* 1974;2:131-53.
36. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, et al. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2004;159(7):663-70.
37. Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):543-8.
38. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011;34(1):223-9.
39. Edwards MJ. Review: hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76(7):507-16.
40. Beckmann MM, Stock OM. Antenatal perineal massage for reducing perineal trauma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD005123.
41. Nascimento SL, Pudwell J, Surita FG, Adamo KB, Smith GN. The effect of physical exercise strategies on weight loss in postpartum women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(5):626-35.

2014

OUTUBRO

23 a 25 de Outubro de 2014

20º Congresso Baiano de Obstetrícia e Ginecologia

Realização: SOGIBA

Local: Hotel Pestana – Salvador (BA)

Informações: www.abmeventos.org.br/evento/xx-congresso-baiano-de-ginecologia-e-obstetricia/index.html

NOVEMBRO

20 a 22 de Novembro de 2014

28º Congresso Nordestino de Obstetrícia e Ginecologia

e IX Congresso Sergipano de Ginecologia e Obstetrícia

Local: Prodigy Beach Resort & Conventions

Aracaju – Aracaju (SE)

E-mail: sogise@sogise.com.br

Informações: www.sogise.com.br/congresso/

Teste rápido para diagnóstico de Vaginose Bacteriana.



Kolplast ci Ltda.

Diagnosit[®] BVBLUE[®]

Prático, preciso é Point-of-care!

www.kolplast.com.br | vendas@kolplast.com.br | Tel. (11) 4961-0924

Chegou

Araceli desogestrel

Livre de estrogênio¹

O novo contraceptivo
da Medley.

Segurança: mais seguro
que os AHCOs para
hipertensas, diabéticas
e tabagistas, inclusive
maiores de 35 anos.²

Eficácia: mesma
eficácia dos AHCOs sem
os eventos adversos do
estrógeno.³⁻⁵

**Pode ser utilizado por
pacientes:** lactantes,
com enxaqueca, TPM
e endometriose.^{2,3,6-9}

medicamento de marca mais acessível do mercado
25%
mais acessível
que o de
referência¹⁰



S.I.M. Serviço de Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br

Referências: 1. Bula do produto. 2. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, Pellegrinelli A, Viana M. Hormonal contraception in women with migraine: is progestogen-only contraception a better choice? J Headache Pain. 2013; 14: 66. 3. Ahrendt HJ, Adolf D, Buhling KJ. Advantages and challenges of oestrogen-free hormonal contraception. Curr Med Res Opin. 2010; 26 (8): 1947-55. 4. Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2008; 34 (4): 237-46. 5. Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. Contraception. 2005; 71 (1): 8-13. 6. Bjarnadóttir RI, Gottfredsdóttir H, Sigurdardóttir K, Geirsson RT, Dieben TO. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. BJOG. 2001; 108 (11): 1174-80. 7. Ahrendt HJ, Apetauer I. Improvement of oestrogen-related symptoms with a desogestrel-only contraceptive among women who experienced oestrogen-related symptoms using combined oral contraceptives. Disponível em: http://www.prof-ahrendt-frauenarzt.de/weiterbildung/Publicationen/Estrogen_Related-Symptoms2008.pdf. Acesso em 16/07/2014. 8. Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014 Mar;93(3):239-47. 9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014; 101 (4): 927-35. 10. Revista ABCFARMA. Julho/2014 | Araceli é mais acessível que Nactali®, Juliet® e 25% mais acessível que a apresentação de 1 ciclo de Cerazette®.

Medley.
UMA EMPRESA SANOFI

Araceli - desogestrel. Indicação: anticoncepção. **Contraindicações:** hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes, distúrbio tromboembólico venoso ativo, presença ou história de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal, doença maligna sensível a esteróides sexuais conhecida ou suspeita, sangramento vaginal não diagnosticado, mulheres grávidas ou que suspeitam de gravidez. **Precauções e Advertências:** deve-se avaliar a relação risco/benefício na mulher com câncer hepático. Deve ser descontinuado em caso de trombose, imobilização prolongada devido à cirurgia ou doença. Mulheres com história de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência. Pacientes diabéticas devem ser observadas durante os primeiros meses de uso. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta. Contém lactose, não deve ser administrado em pacientes com o raro problema hereditário de intolerância à galactose, à deficiência de lactase Lapp ou à má absorção de glicose-galactose. O desenvolvimento folicular ocorre e, ocasionalmente, o folículo pode continuar a se desenvolver além do tamanho que poderia atingir num ciclo normal. Pode ser administrado durante a lactação. **Interações Medicamentosas:** fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, rifampicina, oxcarbazepina, rifabutina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelfinavir, griseofulvina, produtos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* (erva de São João ou St. John's wort), carvão medicinal, ciclosporina. **Reações adversas:** alteração de humor, diminuição da libido, cefaleia, náusea, acne, dor nas mamas, menstruação irregular, amenorreia, aumento de peso, secreções mamárias. **Posologia:** deve-se tomar um comprimido ao dia durante 28 dias consecutivos. Cada cartela subsequente deve ser iniciada imediatamente após o término da anterior. USO ADULTO. **Registro MS:** 1.0181.0644. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

©Medley 2014 © Marca Registrada. ARACELI ANUNCIO MEDICO - 50519488 - Julho/2014 - Material destinado aos profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.