

EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS
CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

SAÚDE DA MULHER

EDIÇÃO 18

Organizadores

Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Ana Flávia Palhares Resende

EDITORIA
P PASTEUR

SAÚDE DA MULHER
Epidemiologia, Intervenções, Casos Clínicos e Políticas de
Saúde
Edição XVIII

Organizadores

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Ana Flávia Palhares Resende



2024

2024 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira
(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Andréa

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Líbano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.

Saúde da Mulher./ Guilherme Barroso Langoni de Freitas -
Irati: Pasteur, 2024.

1 livro digital; 101 p.; ed. XVIII; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN: 978-65-6029-139-3

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-139-3>

1. Medicina 2. Tratamento Farmacológico 3. Mulher

I. Título.

CDD 610
CDU 612.6

SAÚDE DA MULHER

EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS
CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

EDIÇÃO 18

Prefácio

Dentre os diversos campos de conhecimento que englobam a área médica de saúde da mulher podemos destacar as abordagens ginecológicas, doenças autoimunes, hormonioterapia com seus riscos e benefícios, obstetrícia em seus assuntos mais delicados, os problemas psicológicos decorrentes de alterações fisiológicas ou ambientais. Pensando nisso, o corpo editorial da Editora Pasteur selecionou um conjunto de capítulos escritos com excelência sobre os temas supracitados. Com objetivo de disponibilizar maior conhecimento ao leitor e aumento da discussão sobre temas peculiares dessas pacientes tão especiais. Esperamos que a leitura seja agradável e instrutiva.

Dr. Guilherme Barroso L De Freitas
Prof. Adjunto Universidade Federal do Piauí
Editor Chefe – Editora Pasteur

SAÚDE DA MULHER

EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS
CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

EDIÇÃO 18

Sumário

Capítulo 1	
ADENOMIOSE	1
Capítulo 2	
MORTALIDADE POR CANCER DE COLO E MAMA NO BRASIL: EVIDENCIAS REGIONAIS	4
Capítulo 3	
CONTRIBUIÇÃO DA RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA	11
Capítulo 4	
CÂNCER DE COLO DE ÚTERO	19
Capítulo 5	
PAPEL DO HPV NA GÊNESE DAS LESÕES PRÉ-MALIGNAS DO COLO DO ÚTERO	27
Capítulo 6	
A IMPORTÂNCIA DO PRÉ-NATAL NA PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPSIA E SUAS COMPLICAÇÕES.....	38
Capítulo 7	
CÂNCER DE MAMA: DA PREVENÇÃO À TERAPIA	44
Capítulo 8	
CLIMATÉRIO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL: QUANDO E PARA QUEM INDICAR	55
Capítulo 9	
TRATAMENTOS DE INFERTILIDADE E SAÚDE MENTAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA	65
Capítulo 10	
ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA EM MULHERES COM DOENÇA DE VON WILLEBRAND	77
Capítulo 11	
ABORDAGEM MÉDICA EM CASOS DE VIOLÊNCIA CONTRA A MULHER: UMA REVISÃO DE LITERATURA	84
Capítulo 12	
CICLO MENSTRUAL NORMAL	90

SAÚDE DA MULHER

EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS
CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

EDIÇÃO 18

Capítulo 1

ADENOMIOSE

AMANDA GUIMARÃES AMADO¹
ANA JÚLIA PERUCHI SONEGHETI¹
BIANCA NALI DE PAULA¹
JULIA CAVESSANA FERNANDES¹

1. Discente – Medicina em Faculdade Brasileira Multivix - Vitória.

Palavras-Chave: Adenomiose; Tratamento.

DOI:10.59290/978-65-6029-139-3.1

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A adenomiose é uma patologia uterina caracterizada pela penetração do tecido endometrial, causando uma dor pélvica, irregularidade menstrual e dificuldade para urinar. Pode ser diagnosticada em mulheres assintomáticas devido aos avanços na precisão dos exames de imagem. Existem diferentes fenótipos com diferentes mecanismos fisiológicos, fatores de risco e manifestações clínicas dependendo da localização das lesões no útero interno ou externo. Esta condição influencia as taxas de fertilidade, enfatizando a importância da preservação da fertilidade e do tratamento dos sintomas clínicos.

DEFINIÇÃO

A adenomiose caracteriza-se pela presença de tecido endometrial heterotópico no útero, levando a menorragia, dismenorréia, aumento do volume uterino e fluxo sanguíneo uterino anormal (SUA).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é mais preciso devido à variedade de exames de imagem disponíveis e à qualificação dos especialistas na área. O tratamento é controverso devido às suas diversas formas de apresentação e à falta de estudos e diretrizes, sendo muitas vezes necessária a combinação de tratamentos cirúrgicos.

TRATAMENTO

Foi demonstrado que os análogos do GnRH controlam eficazmente os sintomas, reduzem o volume uterino, melhoram a dismenorreia e o fluxo sanguíneo. Entretanto, devem ser reservados para mulheres que não respondem a outros medicamentos ou que apresentam alto risco cirúrgico devido aos riscos de redução de estrogênio. Outros medicamentos propostos incluem Acetato de Noretindrona, Danazol, Dienogest e anticoncepcionais orais combinados que reduzem a dismenorreia e o SUA por meio da decidualização e subsequente atrofia do endométrio. Alguns pacientes podem se beneficiar da amenorreia, mas o AOC é usado off-label devido à falta de ensaios clínicos conduzidos. Anti-inflamatórios não esteróides também são frequentemente usados para apoiar a adenomiose. O sistema intrauterino de levonorgestrel apresenta boa eficácia e custo-benefício no tratamento da dor cervical crônica leve e moderada, mas tem sido associado à falha terapêutica em pacientes com volume uterino acima de 150 mL. Os inibidores da aromatase, associados aos análogos do GnRH, podem ser usados para suprimir a produção ovariana de estrogênio. Esses medicamentos têm mostrado resultados promissores em novos estudos e oferecem um futuro promissor para o tratamento da adenomiose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020 May;38(2-03):129-143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687> . Epub 2020 Oct 8. PMID: 33032339; PMCID: PMC7932680.

BOURDON, M. et al. Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, v. 50, n. 10, p. 102228, 1 dez. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102228>

SZUBERT, M. et al. Adenomyosis and Infertility—Review of Medical and Surgical Approaches. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 3, p. 1235, 30 jan. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031235>

VANNUCCINI, S. et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertility and Sterility*, v. 109, n. 3, p. 398–405, mar. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.013>

Capítulo 2

MORTALIDADE POR CANCER DE COLO E MAMA NO BRASIL: EVIDENCIAS REGIONAIS

CÍCERA LUANA CRUZ TAVARES¹
BRUNA KEROLAYNI LEITE CESÁRIO¹
ISABELLY DE OLIVEIRA PINHEIRO²
JOSÉ GILMAR SAMPAIO FILHO³
CAMILA GRANGEIRO FERNANDES⁴
ALLANA MARIA GARCIA SAMPAIO CRUZ⁵
CICERO DIEGO SOARES DOS SANTOS⁶

1. Médica Residente do Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Cariri (UFCA/FAMEDE);
2. Médica Endocrinologista pelo Hospital Universitário Walter Cantídio- Universidade Federal do Ceará (UFC) - RQE 12233 |Medicina Interna pela Universidade Federal do Cariri- RQE 10760 |Graduada pela Faculdade de Medicina Estacio de Juazeiro do Norte (FMJ) |Docente da Faculdade de Medicina Estacio de Juazeiro do Norte (FMJ) | Mestranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Cariri
3. Médico Obstetra e Ginecologista pelo Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco - RQE 4277 |Área de atuação em Medicina Fetal pelo Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco - RQE 4278 |Graduado pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) |Preceptor do Internato e Residência médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri
4. Médica Ginecologista e Obstetra pela Universidade Federal do Ceará, Campus Barbalha Graduada pela Faculdade de Medicina Estacio de Juazeiro do Norte (FMJ) |Docente da Faculdade de Medicina Estacio de Juazeiro do Norte (FMJ)
5. Médica Ginecologista e Obstetra pela Universidade Federal do Cariri - UFCA, Especialista em Ginecologia Oncológica e Cirurgia minimamente invasiva |Graduada pela Universidade Federal do Ceará- UFC Campus Cariri |Docente da Universidade Estadual do Pernambuco(UPE) Campus Serra Talhada
6. Cirurgião Geral pelo Hospital Santa Marcelina – SP |Cirurgião Oncológico pelo Hospital Ac Camargo Câncer Center – SP |Membro da Sociedade Internacional de Câncer Ginecológico |Preceptor da Residência de Cirurgia Geral da UFCA.

Palavras-Chave: Câncer; Mama; Colo uterino.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama e colo uterino são os que mais acometem mulheres no contexto mundial. O câncer de mama, juntamente com os cânceres de pulmão e colorretal, aparecem entre os mais incidentes em países de alta renda, enquanto o câncer de colo do útero supera os demais tipos em países de baixa renda (BRAY *et al*, 2012; PECORELLI *et al*, 2003).

O aumento de incidência do câncer de mama em vários países é explicado em parte pelas mudanças demográficas e no estilo de vida que interferem na prevalência de fatores reprodutivos, como idade avançada na primeira gestação, baixa paridade e amamentação por períodos curtos (PORTER, 2009). A mortalidade tem sofrido declínio em países desenvolvidos como EUA, Reino Unido, França e Austrália, nas últimas décadas. A queda na incidência nos EUA a partir de 2000 é atribuída à redução de terapia de reposição hormonal e à diminuição do número de casos pré-clínicos detectados pelo rastreamento iniciado há mais de 20 anos (JEMAL *et al*, 2010).

A introdução do rastreamento para o câncer de colo do útero em países desenvolvidos provou que essa medida reduziu de forma importante a incidência e a mortalidade da doença e prolongou a sobrevida das pacientes. Isso, no entanto, não foi observado em países de baixa renda onde o acesso a cuidados primários e especializados é limitado (PORTER, 2009). O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) registrou 12.705 óbitos por câncer de mama e 4.986 por câncer de colo do útero, que somados responderiam por 21,4% do total de óbitos por câncer no Brasil em 2010. Projetando esses dados para o que seria esperado em número de casos novos, mais de 50.000 mulheres com câncer de mama e cerca de 20.000 com

câncer de colo do útero seriam diagnosticadas anualmente em todo o País.

A análise de tendência temporal da mortalidade no período de 1980 a 2006 indica a existência de eventos diferenciados em relação a esses cânceres no país, com queda para o câncer de colo do útero e aumento para o câncer de mama em determinadas regiões, uma vez que essas tendências apresentam inclinações diferenciadas ao desagregarem os dados por capitais e demais municípios. É nítida a queda dos óbitos por câncer de colo do útero em mulheres residentes das regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste. No entanto, essa queda só aparece nas capitais para as regiões Norte e Nordeste, e as residentes no interior mostram taxas em aumento estatisticamente significativo (SILVA, 2011).

O monitoramento das tendências de incidência e mortalidade por câncer é essencial para avaliar os resultados das estratégias de rastreamento que mostraram efetividade em outros países. Desta forma, o capítulo teve por objetivo analisar a evolução da mortalidade por câncer de colo uterino e de mama em capitais e demais municípios brasileiros, segundo indicadores socioeconômicos e assistenciais.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de dados agregados de séries temporais de 35 anos (1980 a 2022) da mortalidade por câncer de mama e do colo uterino nas capitais e demais municípios das grandes regiões brasileiras. Os dados de óbitos foram extraídos do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), os denominadores populacionais dos censos demográficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e os indicadores socioeconômicos e assistenciais do Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada (IPEA).

Período da pesquisa

A pesquisa foi realizada no período de janeiro de 2023 a junho de 2024, em que realizou-se pesquisa exploratória de todo material documental selecionado e levantamento e agrupamento dos dados confeccionados pelas bases.

Fontes de dados

Os dados de mortalidade foram obtidos por base do SIM, os indicadores populacionais pelo IBGE e indicadores socioeconômicos pelo IPEA. A busca eletrônica para compor a referência complementar e discussão dos dados compilados foi conduzida no período 1980 – 2022 utilizando as seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e COCHRANE. Como estratégia de busca, adotou-se uma pesquisa avançada por meio de resumos com base nas palavras-chave: Mortalidade por câncer; Câncer de mama; Câncer de colo uterino, representativas dos descritores da área da saúde. Serão utilizados os seguintes descritores, em idioma português e sua correspondência em inglês ou espanhol onde a partir desses termos foram selecionados os artigos de maior relevância conforme critérios de inclusão.

Critério de inclusão de dados

Para a seleção das fontes de dados, além do SIM, IBGE e IPEA, para compor a discussão dos dados obtidos e referencia complementar foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordem os índices de mortalidade por câncer de mama e colo uterino nas regiões brasileiras no período de 1980 a 2022 artigos publicados em periódicos com classificação A pelos comitês de saúde, e que contenham título e resumo com as seguintes variáveis: Mortalidade por câncer; Câncer de mama; Câncer de colo uterino. Como critérios de

exclusão artigos anteriores a 1980, estudos de aspectos bioquímicos, genético e molecular.

Trata-se de uma pesquisa documental nas bases de dados SIM, IBGE e IPEA, seguindo os critérios éticos e legais previstos na RESOLUÇÃO Nº 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados os óbitos por neoplasia do colo do útero e da mama por residência em segundo estados e macrorregião da Unidade da Federação no SIM. De acordo com a análise de dados de mortalidade por neoplasia do colo do útero, a macrorregião norte foi a que apresentou o maior valor, sendo o estado do Amazonas (AM) com o maior número. A Região Norte foi a que apresentou um maior número de estados com taxa de mortalidade acima da média brasileira.

O câncer do colo do útero é o terceiro mais frequente entre a população feminina do país. De acordo com o Inca (Instituto Nacional de Câncer), a estimativa é de 19 mil novas ocorrências em 2024, atrás apenas do câncer de mama e do câncer de cólon e reto, com mais de 73 mil e 23 mil novos casos estimados. No entanto, os novos casos e as mortes por câncer do colo do útero ocorrem de maneira desigual entre as diferentes regiões do Brasil (ANJOS, 2021).

Segundo o Inca, o maior número de casos novos, em 2022, ocorreu na região Norte, onde a taxa de incidência, ajustada pela população mundial, foi de 16,7 casos novos a cada 100 mil mulheres. A segunda maior taxa foi a do Nordeste, de 13,85/100 mil (CAMPOS, 2021).

A menor incidência registrada no país foi a da região Sudeste, com taxa de 8,57/100 mil, pouco mais da metade do que foi observado na região Norte. No Centro-Oeste, a incidência de novos casos foi de 11,09/100 mil e no Sul de 9,77/100 mil (CIQUEIRA, 2021).

Os dados de mortalidade geral por câncer de 2020, disponibilizados pelo instituto, mostram o do colo do útero como a primeira causa de óbito oncológico entre mulheres no Norte (15,7%), a terceira no Nordeste (8,2%) e no Centro-Oeste (7,6%), a quinta no Sul (4,8%) e a sexta no Sudeste (4,3%) (CASTRO, 2022).

A maioria dos casos são atribuídos à infecção prévia pelo papilomavírus humano (HPV), segundo a OPAS/OMS (Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde). O contato com o vírus também pode levar ao desenvolvimento de outros tipos de câncer, como de vagina, vulva, pênis, ânus e orofaringe (garganta), além de verrugas genitais (COELHO, 2021).

As prováveis razões principais para essas discrepâncias: falta de rastreamento efetivo para diagnóstico em estágios iniciais e dificuldades para iniciar o tratamento. Para reduzir esse gargalo, uma importante aliada é a vacinação contra HPV, disponível pelo SUS, na formulação quadrivalente, desde 2014 (CRUZ, 2023).

A redução dos casos após a introdução dessa vacina no SUS só será percebida nos próximos anos. Isso porque as células infectadas levam, em média, entre 15 e 20 anos para formar um tumor. No médio a longo prazo, uma estratégia abrangente de imunização contra o HPV poderá ajudar também a diminuir as desigualdades entre as regiões do país (INCA, 2019).

No Brasil, o exame preventivo citopatológico (papanicolau), disponível no SUS, é usado para descobrir, ainda em estágios iniciais, mudanças nas células cervicais que podem evoluir para um câncer (INCA, 2021).

O preventivo é oferecido pelo sistema público de saúde e indicado para mulheres entre 25 e 64 anos, que já tenham tido relação sexual. Após dois exames anuais negativos, a reco-

mendação é que o intervalo entre os exames seja de três anos (INCA, 2022).

De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde, de 2019, as maiores porcentagens de mulheres que nunca realizaram o exame estão no Nordeste (8,6%), no Norte (8,5%) e no Centro-Oeste (7%). Já o Sudeste e o Sul tiveram as menores taxas, ambos com 4,5% (INCA, 2019).

Em relação as taxas de mortalidade por neoplasia da mama, a macrorregião com maior mortalidade é a região sudeste (16,818), tendo o Rio de Janeiro (RJ) com a taxa mais elevada. A macrorregião sul foi a única em que todos os estados apresentaram valores de mortalidade por neoplasia da mama acima da média brasileira, sendo o Rio Grande do Sul (RS) o de maior valor (INCA, 2017).

Entre as variações geográficas observadas no estudo citado, destacam-se as taxas de mortalidade bruta por neoplasia da mama observadas na Região Sudeste, possivelmente em decorrência da concentração populacional e da diversidade étnica dessa região do país (INCA, 2020).

De acordo com o Instituto Nacional de Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS), uma das causas da maior incidência de neoplasia da mama em mulheres brancas pode estar ligada a determinantes sociais e fatores de risco associados às condições modernas de trabalho nos grandes centros urbanos. Outro fator ainda destacado pela CNDSS é a diminuição do número de filhos, mais acentuado em mulheres brancas, relacionada ao aleitamento materno (que reduz o risco de câncer de mama). Em um estudo de revisão sobre a neoplasia da mama e o meio ambiente concluiu que, as altas taxas de mortalidade ocorrem devido à heterogeneidade da doença e a exposição diferenciada dos pacientes a diversos fatores ambientais, mesmo com a tecnologia e evolução dos tratamentos quimio-

terápicos. Em sua maioria, os diagnósticos são confirmados em estágio avançado, em mulheres ativas economicamente, com nível intermediário de escolaridade. A Região Sul apresenta essas características citadas acima, com maioria branca, economicamente ativa e menor taxa de fecundidade. Esse perfil epidemiológico pode contribuir para uma maior taxa desse tipo de câncer (JEMAL, 2010; MIYASAKI, 2021; OLIVEIRA, 2020).

O câncer de mama e colo uterino são os que mais acometem mulheres no contexto mundial. O câncer de mama, juntamente com os cânceres de pulmão e colorretal, aparecem entre os mais incidentes em países de alta renda, enquanto o câncer de colo do útero supera os demais tipos em países de baixa renda (RIBEIRO, 2022).

A introdução do rastreamento para o câncer de colo do útero em países desenvolvidos provou que essa medida reduziu de forma importante a incidência e a mortalidade da doença e prolongou a sobrevida das pacientes. Isso, no entanto, não é observado em países de baixa renda onde o acesso a cuidados primários e especializados é limitado (RODRIGUES, 2022; SILVA, 2011). O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) registrou 12.705 óbitos por câncer de mama e 4.986 por câncer de colo do útero, que somados responderiam por 21,4% do total de óbitos por câncer no Brasil em 2010. Projetando esses dados para o que seria esperado em número de casos novos, mais de 50.000 mulheres com câncer de mama e cerca de 20.000 com câncer de colo do útero seriam diagnosticadas anualmente em todo o País (SILVA, 2021).

Evidenciou-se que no Brasil houve queda de mortalidade por câncer de colo uterino em todo o território exceto nas regiões Norte e Nor-

deste e a partir da década de 90 um declínio no câncer de mama no Brasil nas regiões metropolitanas. Ao passo que houve declínio da taxa de fecundidade pode-se relacionar esse fato aos indicadores socioeconômicos e a taxa de mortalidade por câncer de mama no interior do país, ainda mais prevalente. Os resultados sugerem um mecanismo dinâmico entre exposições de risco determinantes no aparecimento dos cânceres de mama e colo do útero (SILVA, 2020).

CONCLUSÃO

Evidenciou-se que no Brasil houve queda de mortalidade por câncer de colo uterino em todo o território exceto nas regiões Norte e Nordeste e a partir da década de 90 um declínio no câncer de mama no Brasil nas regiões metropolitanas. Ao passo que houve declínio da taxa de fecundidade pode-se relacionar esse fato aos indicadores socioeconômicos e a taxa de mortalidade por câncer de mama no interior do país, ainda mais prevalente. Os resultados sugerem um mecanismo dinâmico entre exposições de risco determinantes no aparecimento dos cânceres de mama e colo do útero.

A queda da mortalidade por câncer do colo uterino foi evidenciada nas regiões Sudeste e Sul e nas regiões metropolitanas do Norte e Nordeste. Os óbitos por câncer de mama começaram a diminuir nas regiões metropolitanas no Sul e Sudeste. A mortalidade declinante do câncer de colo do útero pode refletir a proteção conferida pelo teste de Papanicolaou, porém não se observa esse fato no interior das regiões Norte e Nordeste. A mortalidade é atenuada em função de melhor acesso a medidas diagnósticas e terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANJOS, Eduarda Ferreira dos et al. Atuação de profissionais de saúde e qualidade das ações no controle de câncer cervicouterino: um estudo transversal. *Escola Anna Nery*, v. 26, 2021 . DOI:10.1016/S1470-2045

BIM, Cíntia Raquel et al. Diagnóstico precoce do câncer de mama e colo uterino em mulheres do município de Guarapuava, PR, Brasil. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 44, p. 940-946, 2010 . DOI:10.1016/S1470-2045

BRAY, F.; JEMAL, A.; GREY, N.; FERLAY, J.; FORMAN, D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a populationbased study. *Lancet Oncol.* v. 13. p. 790-801, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045

CAMPOS, João Oliveira Cavalcante; COELHO, Clara Cela de Arruda; TRENTINI, Clarissa Marcell. Crescimento Pós-Traumático no Câncer de Mama: Centralidade de Evento e Coping. *Psico-USF*, v. 26, p. 417-428, 2021. . DOI:10.1016/S1470-2045

CASTRO, Cristiane Pereira de et al. Atenção ao câncer de mama a partir da suspeita na atenção primária à saúde nos municípios de São Paulo e Campinas, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, p. 459-470, 2022. . DOI:10.1016/S1470-2045

CERQUEIRA, Isabela Costa; DA SILVA, Naylla Gomes; DE OLIVEIRA, Evelyn Lorena Cerqueira. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE CÂNCER DE MAMA FEMININA NA REGIÃO NORTE NO ANO DE 2020. *Facit Business and Technology Journal*, v. 1, n. 27, 2021 . DOI:10.1016/S1470-2045

COELHO, Anastacia Lins Linhares Peixoto Bassani. Visão assistencial das pacientes com câncer de colo uterino tratadas na unidade de alta complexidade em oncologia (UNACON) de Araguaína-TO, no período de 2000 a 2015. 2021. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

DA CRUZ, Izadora Lima et al. Câncer de Mama em mulheres no Brasil: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, n. 2, p. 7579-7589, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Base de dados. Disponível em: ><https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> Acesso em: 30 maio 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> Acesso em: 13 de março de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas online de Mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo05/consultar.xhtml?jsessionid=B5EC1BDE43B3193E61674C1A23426472#panelResultado>. Acesso em 16 de março de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: A incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//>. Acesso em: 12 de março de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Registro de Câncer de Base Populacional de Rondônia. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/BasePopIncidencias/Home.action>>. Acesso em: 24 de março de 2024.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer today. Lyon: WHO, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home> Acesso em: 14 de março de 2024.

JEMAL, A.; CENTER, M. M.; DESANTIS, C.; WARD, E. M. Global patterns of cancer and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* v. 19. p. 1983-1997, 2010. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-10-0437

MIYASAKI, Marcelo Takio Almeida; DE BRITO JUNIOR, Lacy Cardoso. A importância do diagnóstico primário de lesões sugestivas de efeito citopático compatível com HPV em colo uterino—Uma breve revisão. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 7, p. 70922-70933, 2021. . DOI:10.1016/S1470-2045

OLIVEIRA, Ana Luiza Ramos et al. Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, v. 2, n. 3, 2020 . DOI:10.1016/S1470-2045

PECORELLI, S.; FAVALLI, G.; ZIGLIANI, L.; ODICINO, F. Cancer in women. *Int J Gynaecol Obstet.* v.3. p. 369-379, 2003. DOI:10.1016/S0020-7292(03)00225

PORTER PL. Global trends in breast cancer incidence and mortality. *Salud Publica Mex.* v.51. p. 141-146, 2009. DOI:10.1590/S0036-36342009000800003

RIBEIRO, Caroline Madalena; CORREA, Flávia de Miranda; MIGOWSKI, Arn. Efeitos de curto prazo da pandemia de COVID-19 na realização de procedimentos de rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer no Brasil: estudo descritivo, 2019-2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 31, 2022.

RODRIGUES, Nádia Cristina Pinheiro et al. Mortalidade por câncer de cólon, pulmão, esôfago, próstata, colo do útero e mama nas capitais brasileiras, 2000-2015: uma análise multinível. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, p. 1157-1170, 2022.

SANTOS, Raíla de Souza; MELO, Enirtes Caetano Prates. Mortalidade e assistência oncológica no Rio de Janeiro: câncer de mama e colo uterino. *Escola Anna Nery*, v. 15, p. 410-416, 2011. . DOI:10.1016/S1470-2045

SANTOS, Raíla Souza; MELO, Enirtes Caetano Prates. Internação por câncer de mama e colo de útero no Brasil. *A Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*, v. 2, p. 217-219, 2010. . DOI:10.1016/S1470-2045

SILVA, A. G.; GAMARRA, C. J.; GIRIANELLI, V.R.; VALENTE, J.G. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. *Rev Saude Publica.* v. 45. p. 1009-1018, 2011. DOI:10.1590/S0034-89102011005000076

SILVA, Gulnar Azevedo et al. Mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil: uma análise de quatro décadas. *Revista de Saúde Pública*, v. 54, 2020. . DOI:10.1016/S1470-2045

SILVA, Thaynan Gonçalves da et al. Disfunção sexual em mulheres com câncer do colo do útero submetidas à radioterapia: análise de conceito. *Escola Anna Nery*, v. 25, 2021 . DOI:10.1016/S1470-2045

SAÚDE DA MULHER

EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS
CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

EDIÇÃO 18

Capítulo 3

CONTRIBUIÇÃO DA RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

BRUNA COLOMBO BAPTISTA¹
BARBARA OLIVEIRA MARTINEZ¹
GIOVANA DI IORIO BELLAROSA¹
GIOVANA SALARO BOTELHO¹
ISABELLA SILVA PREMERO¹
MONIQUE ANDREIA DE MIRA¹
ROBERTA D' ASSUNÇÃO RODRIGUES¹
FERNANDO PEREIRA VANNI²

1. *Discente - Graduanda em Medicina da Universidade de Araraquara.*
2. *Docente – Disciplina de Radiologia e diagnóstico por imagem da Universidade de Araraquara.*

Palavras-Chave: Câncer de mama; Diagnóstico Precoce de Câncer; Mamografia.

DOI:10.59290/978-65-6029-139-3.3

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer surge a partir de mutações genéticas que desregulam o crescimento celular, levando à multiplicação descontrolada de células cancerígenas, disseminação pelo corpo e resistência à morte celular programada (BERNARDES *et al.*, 2019). O carcinoma de mama resulta de alterações genéticas que levam à transformação maligna das células normais, podendo ser classificado em carcinoma in situ (não invasivo) e carcinoma invasivo, que se dissemina para tecidos adjacentes (NAZÁRIO *et al.* 2015). O câncer de mama afeta significativamente mulheres globalmente, sendo mais raro antes dos 35 anos e aumentando sua incidência com a idade. Apesar de ser uma das principais causas de morte entre mulheres, a mortalidade tem diminuído devido à detecção precoce e avanços nos tratamentos disponíveis (MINEIRO, 2022). Um nódulo é uma massa tridimensional detectável por toque ou exames de imagem, cuja maioria (mais de 80%) é benigna, enquanto cerca de 10% são malignos (CALVOSO *et al.*, 2019). O diagnóstico do câncer de mama requer integração da avaliação clínica, exames de imagem e análise histopatológica. É essencial realizar anamnese detalhada, considerando menopausa, histórico familiar de câncer de mama e ovário, além de realizar exame físico completo, incluindo palpação das mamas e gânglios linfáticos. Também é crucial identificar sinais de possíveis metástases durante a investigação (CARDOSO *et al.*, 2019). Para diagnosticar o câncer de mama, são usados principalmente mamografia e exame clínico, complementados por ultrassonografia, ressonância magnética, biópsia, exames citopatológicos e histopatológicos, além de testes genéticos como BRCA1 e BRCA2. Outros métodos como exames de sangue, raio-X e cintilografia também são utilizados no processo diagnóstico

(BERNARDES *et al.*, 2019). A mamografia é fundamental para o rastreamento e diagnóstico precoce do câncer de mama, sendo eficaz na detecção inicial da doença. Se utilizada em conjunto com tratamentos adequados, pode reduzir a taxa de mortalidade relacionada ao câncer de mama em cerca de 60% (TABÁR *et al.*, 2018).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica com foco nos estudos mais significativos dos últimos anos, isso tudo a fim de explorar a importância dos exames de imagem no diagnóstico precoce do câncer de mama.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada entre janeiro de 2023 e março de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: “câncer de mama”, “ultrassonografia mamária”, “tumor de mama”, “mamografia”, e “diagnóstico precoce de câncer de mama” de forma isolada ou em conjunto. Desta busca foram encontrados 42 artigos, nos idiomas inglês e português e posteriormente submetidos aos critérios de exclusão.

Os critérios de exclusão adotados envolveram artigos de relato de casos e estudos não-randomizados, com pequeno número amostral.

Após os critérios de seleção restaram 29 artigos entre 2013 e 2023, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: aspecto histórico, fisiopatologia e sintomas do câncer de mama, fatores de risco, a radiologia e o diagnóstico por imagem com os tópicos de mamografia e classificação BI-RADS®, ultrassonografia, ressonância magnética e tomossíntese de mamas .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos históricos

O programa de rastreamento para câncer de mama inclui o autoexame, o exame clínico e a mamografia, visando monitorar, diagnosticar e tratar precocemente. Iniciado nos anos 1960 com estudos sobre a mamografia, o Brasil aderiu ao programa apenas nos anos 2000 (BERNARDES *et al.*, 2019).

Fisiopatologia e sintomas do câncer de mama

O câncer de mama é caracterizado pelo crescimento desordenado e rápido de células cancerígenas, resultante de mutações espontâneas em proto-oncogenes que se transformam em oncogenes. Essas alterações podem ser influenciadas por fatores individuais e exposição a agentes cancerígenos ao longo do tempo. A oncogênese é um processo lento, culminando na formação de tumores que frequentemente se iniciam no quadrante superior externo da mama, apresentando sinais como nódulos indolores e alterações na pele (SANTOS; GONZAGA, 2018).

Os tipos histológicos mais comuns incluem o carcinoma ductal invasivo, originário dos ductos lactíferos, e o carcinoma lobular infiltrante. A disseminação ocorre principalmente via linfática e sanguínea, com metástases frequentes em ossos, pulmões, fígado e outros órgãos. Sinais clínicos como retração da pele, alterações no mamilo e aumento gradual da mama são indicativos importantes (INCA, 2020).

Os fatores prognósticos incluem o estadiamento da doença, a expressão de receptores hormonais e HER2, determinando a agressividade e orientando o tratamento. O diagnóstico envolve exames como cintilografia óssea, tomografia e ultrassonografia para avaliação de metástases. O tratamento é individualizado, podendo incluir cirurgia, quimioterapia, radio-

terapia, terapia hormonal e terapias direcionadas, dependendo das características específicas de cada caso (PEREIRA *et al.*, 2017; ELICKER *et al.*, 2020).

Fatores de risco

Os principais fatores de risco para câncer de mama incluem idade avançada, história reprodutiva como menarca precoce e menopausa tardia, além de fatores genéticos e hereditários (RIBEIRO *et al.*, 2021). Comportamentos não saudáveis como consumo de álcool, tabagismo, falta de atividade física, dieta industrializada e obesidade também aumentam o risco (SUN *et al.*, 2017). A etiologia envolve aspectos endócrinos ligados à produção de estrogênio, comportamentais como sobrepeso pós-menopausa, exposição à radiação ionizante e predisposição genética (INCA, 2018).

A radiologia e diagnóstico por imagem e o câncer de mama

Mamografia

A mamografia é crucial no rastreamento do câncer de mama, sendo amplamente reconhecida pela sua eficácia em identificar lesões precursoras, permitindo diagnósticos precoces (INCA, 2021). Apesar de ser acessível e de baixo custo, pode apresentar limitações na diferenciação entre estruturas císticas e sólidas, especialmente em mamas densas, sendo complementada por ultrassonografia e ressonância magnética (BERNARDES *et al.*, 2019). Realizada com mamógrafo, o exame utiliza compressão suave para gerar imagens detalhadas que detectam nódulos, microcalcificações e outras alterações. Recomendada a cada dois anos para mulheres entre 50 e 69 anos sem sintomas, devendo ser adaptada caso a caso para garantir resultados precisos, especialmente em pacientes jovens ou com fatores de risco elevados (GUERRA *et al.*, 2020).

BI-RADS®

O diagnóstico de mamografia utiliza a classificação BI-RADS® (Breast Imaging-Reporting and Data System), dividida em sete categorias: BI-RADS® 1 e 2 indicam achados benignos, BI-RADS® 3 sugere achados provavelmente benignos, BI-RADS® 4 divide-se em achados suspeitos, BI-RADS® 5 indica achados altamente suspeitos, BI-RADS® 6 confirma diagnóstico de câncer, enquanto BI-RADS® 7 recomenda avaliação adicional (FÉLIX *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2019).

Tipos de mamografia

Existem dois tipos principais de mamógrafos: o convencional, que utiliza filme radiográfico para captar imagens analógicas da mama, e o digital, que usa um detector eletrônico para converter a radiação em imagens digitais. O mamógrafo digital permite armazenamento eletrônico das imagens, facilitando ajustes e análises detalhadas diretamente no monitor da estação de trabalho (FÉLIX *et al.*, 2017).

Ultrassonografia

A ultrassonografia (US) é uma técnica complementar à mamografia, especialmente útil em mamas densas e na diferenciação entre nódulos sólidos e cistos (FERREIRA *et al.*, 2021). Apesar de não ser recomendada como método de rastreamento padrão para câncer de mama, é utilizada como ferramenta adicional, especialmente em mulheres de alto risco ou com menos de 40 anos (SANTANA; BORGES, 2015). A US não substitui a mamografia devido às suas limitações na detecção de calcificações e distorções arquiteturais, cruciais para diagnóstico precoce de carcinomas ductais in situ (NASCIMENTO *et al.*, 2015). É não invasiva, livre de radiação e bem tolerada, oferecendo informações valiosas que complementam o exame físico e mamográfico, especialmente em mamas densas (BERNARDES *et al.*, 2019).

Ressonância Magnética

A ressonância magnética (RM) desempenha um papel crucial no diagnóstico do câncer de mama, especialmente para pacientes com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (BARCELOS *et al.*, 2020). Utilizando contraste paramagnético como Gadolínio, a RM melhora a precisão na diferenciação entre tumores benignos e malignos, sendo recomendada para estadiamento pré-operatório e detecção de lesões multifocais (KAUFMANN *et al.*, 2021). Além de ser aplicada em conjunto com a mamografia, a RM é frequentemente utilizada para avaliação pré-cirúrgica, destacando-se pela alta sensibilidade na análise da extensão do tumor (FRANÇA *et al.*, 2017).

Recomendações de organizações como o Colégio Americano de Radiologia e a Sociedade Europeia de Imagem da Mama respaldam o uso da RM para rastreamento em mulheres com alto risco genético ou histórico de exposição à radiação (SANTANA; BORGES, 2015). Estudos evidenciam que a RM apresenta maior acurácia na determinação do tamanho tumoral e na identificação de lesões adicionais em comparação com a mamografia e ultrassonografia (URBAN *et al.*, 2017).

Apesar da alta sensibilidade superior a 90 %, a RM pode ter especificidade variável (30% a 90%), o que pode levar a resultados falso-positivos, especialmente em mamas densas. Ela também é eficaz na detecção de microcalcificações residuais pós-tratamento quimioterápico, proporcionando monitoramento preciso da resposta ao tratamento (NASCIMENTO *et al.*, 2015).

Comparada à ultrassonografia, a RM demonstra sensibilidade superior na caracterização de tumores mamários, sendo particularmente vantajosa para mulheres jovens e com mamas densas (FERREIRA *et al.*, 2021).

Contudo, deve-se considerar a influência do ciclo menstrual e os efeitos do contraste paramagnético na interpretação dos resultados, visando minimizar resultados falso-positivos (RAGANOVIC *et al.*, 2015).

Em resumo, a RM das mamas emerge como uma ferramenta essencial, complementar à mamografia e ultrassonografia, oferecendo sensibilidade elevada na detecção precoce e avaliação precisa das lesões mamárias, especialmente em contextos de alto risco e situações complexas de diagnóstico (CARIN *et al.*, 2017).

Tomossíntese

A tomossíntese mamária é uma tecnologia avançada que captura imagens tridimensionais da mama comprimida em múltiplos ângulos, superando limitações da mamografia como sobreposição de tecidos (SOUSA, 2017). Essa técnica melhora a detecção precoce do câncer de mama, proporcionando maior precisão diagnóstica. Estudos confirmam sua eficácia no aumento da taxa de detecção de câncer e na redução de falsos-positivos e reconvocações (NAZARIO *et al.*, 2015; URBAN *et al.*, 2017). Realizada em equipamento semelhante ao mamógrafo, a tomossíntese gera imagens sequenciais de cortes finos, permitindo melhor visuali-

zação de lesões nodulares e contornos. Apesar dos benefícios, apresenta desvantagens como maior tempo de aquisição e dose de radiação mais elevada que a mamografia, recomendando-se sua combinação com mamografia digital para melhorar o rastreamento do câncer de mama (FREITAS, 2013; ZHANG; XIAO, 2018).

CONCLUSÃO

Através da revisão bibliográfica realizada neste trabalho, observa-se que a mamografia é o principal exame de imagem no diagnóstico precoce do câncer de mama sendo considerado como o exame padrão ouro, pois permite a detecção de possíveis alterações e proporciona resultados precisos com um menor custo.

Enquanto a ressonância magnética é utilizada para auxiliar no estadiamento dos tumores, em conjunto com a mamografia. Assim como a ultrassonografia mamária que também é uma técnica complementar à mamografia, utilizada na avaliação de pacientes com mamas densas e para diferenciar entre nódulos sólidos e cistos. Além disso, outro exame complementar é a tomossíntese, utilizada juntamente com a mamografia digital, aumenta a taxa de detecção de câncer de mama e redução de falsos-positivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARCELOS, M. R. B. *et al.* Diretrizes de rastreamento do câncer de mama com práticas personalizadas e baseadas em risco: estamos preparados? *Femina*, 2020; v.48, n.11, p.685-698. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140186/femina-2020-4811-685-698.pdf>>. Acesso em: 12 jul. 2023.
- BERNARDES, N. B. *et al.* Câncer de Mama x Diagnóstico. *Id On Line Rev. Mult. Psic*, v.13, n.44, p.877-885, 2019. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1636/2454>>. Acesso em: 05 ago. 2023. <https://doi.org/10.14295/idonline.v13i44.1636>
- CALVOSO, B. D. S. *et al.* Diagnóstico e Conduta Acerca De Nódulos Benignos De Mama: Uma Revisão Sistemática. *Revista de Medicina da Faculdade Atenas*, p. 2236-9252, 2019.
- CARDOSO, F. *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*, v. 30, n.8, p. 1194-1220, 2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
- CARIN, A. J. *et al.* Relevance of breast MRI in determining the size and focality of invasive breast cancer treated by mastectomy: a prospective study. *World J Surg Oncol*, v. 15, p. 1-8, 2017. <https://doi.org/10.1186%2Fs12957-017-1197-1>
- ELICKER, M. A. *et al.* A citologia mamária na detecção precoce do câncer de mama: uma revisão. *Revista Espaço Ciência & Saúde*, v.7, n.2, p.20-34, 2020. Disponível em: <<https://revistaelectronica.unicruz.edu.br/index.php/saude/article/view/252/166>>. Acesso em: 10 jul. 2023. <https://doi.org/10.33053/recs.v7i2.252>
- FÉLIX, J. *et al.* Mamografia: Aspectos Gerais. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 2, Vol. 13, pp 447-454 Janeiro de 2017. Disponível em: <<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/wp-content/uploads/artigo-cientifico/pdf/mamografia-aspectos-gerais.pdf>>. Acesso em: 06 ago. 2023.
- FERREIRA, S. S. *et al.* Indicações de exames de ressonância magnética das mamas em um centro de referência no diagnóstico e tratamento de câncer de mama no Brasil. *Radiol Bras.*, v.54, n.2, p.83-86, Mar/Abr 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rb/a/ZDX7D7gV8zWDQ7PQrPVgPgR/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 03 set. 2023. <https://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2019.0114>
- FRANÇA, L. K. L. *et al.* Role of magnetic resonance imaging in the planning of breast cancer treatment strategies: comparison with conventional imaging techniques. *Radiologia Brasileira*, v. 2, n. 50, p. 76-81, 2017. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2015.0124>
- FREITAS, J. A. C. Análise da influência do controle automático de exposição para mamas de diferentes espessuras. *Revista da Graduação*. v.6, n.1, 2013..
- GUERRA, H. S. X. *et al.* Autoconhecimento como fator importante no diagnóstico de câncer de mama: estudo de caso. *Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde do Contexto*, v.8, n.1, jan-março 2020. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/journal/4979/497962779020/497962779020.pdf>>. Acesso em: 06 ago. 2023.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rev. Atual. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Câncer de Mama: Fatores de Risco. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/fatores_de_risco_1>. Acesso em: 3 set. 2023.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa de 2021. Parâmetros técnicos para rastreamento do câncer de mama. Rio de Janeiro: INCA, 2021.
- KAUFMANN, G. *et al.* Importância da utilização de ressonância magnética no auxílio ao diagnóstico do câncer de mama: uma revisão sistemática. *Revista Destaque Acadêmicos, Lajeado-RS*, v.13, n.3, 2021. Disponível em: <<http://www.univates.br/revistas/index.php/destaques/article/view/2905/1897>>. Acesso em: 06 ago. 2023. <https://doi.org/10.22410/issn.2176-3070.v13i3a2021.2905>

MINEIRO, M. C. “Estimativas de Custos Relacionados Ao Diagnóstico E Tratamento Do Câncer de Mama: Um Estudo Da Potencial Magnitude Dos Diagnósticos Incorretos No Sistema Único de Saúde E Influência Construtiva Com Auxílio de Inteligência Artificial.” Repositório Unifesp., 2022. Disponível em: <repositorio.unifesp.br/xmlui/handle/11600/62778>. Acesso em: 03 set. 2023. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.36945>

NASCIMENTO, F. B. *et al.* Análise dos Principais Métodos de Diagnóstico de Câncer de Mama como Propulsores no Processo Inovativo. Arquivos de Medicina, v.29, n.6, p.153-159, 2015. Disponível em: <<https://scielo.pt/pdf/am/v29n6/v29n6a03.pdf>>. Acesso em: 05 ago. 2023.

NAZÁRIO, A. C. P. *et al.* Breast cancer: news in diagnosis and treatment. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, vol.61, n.6, pag.543-552, dezembro, 2015. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302015000600543&lng=en&nrm=isso. Acesso em: 03 set. 2023. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.06.543>

PEREIRA, H. F. B. *et al.* Aspectos clínicos e patológicos do câncer de mama em mulheres jovens atendidas na FCEcon entre 2003 e 2013. Revista Brasileira de Cancerologia, v.63, n.2, p.103-109, 2017. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/145>>. Acesso em: 10 jul. 2023. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2017v63n2.145>

RAGANOVIC, D. *et al.* Breast MRI, digital mammography and breast tomosynthesis: Comparison of three methods for early detection of breast cancer. Bosn J Basic Med Sci, v. 15, p. 64-68, 2015. <https://doi.org/10.17305%2Fbjbms.2015.616>

RIBEIRO, P. V. *et al.* Mutação RAD51D e o câncer de mama: relato de caso e achados na literatura. Rev. Acervo Científico, v.19, n.1, p.1-5, 2021. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/5985/3849>>. Acesso em: 10 jul. 2023. <https://doi.org/10.25248/reac.e5985.2021>

SANTANA, N. P. P. S, BORGES, A. R. Exames de imagem no rastreamento e diagnóstico do câncer de mama: ressonância magnética das mamas em face da mamografia. Psicologia e Saúde em Debate, v.1, n.1, abril.2015. Disponível em: <<http://psicodebate.dpgpsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/4/2>>. Acesso em: 05 ago. 2023. <https://doi.org/10.22289/2446-922X.V1N1A3>

SANTOS, T. A.; GONZAGA, M. F. N. Fisiopatologia do câncer de mama e os fatores relacionados. Revista Saúde em Foco, n.10, p:359-366, 2018. Disponível em: < https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/048_FISIOPATOLOGIA-DO-C%C3%82NCER-DE-MAMA-E-OS-FATORES.pdf>. Acesso em: 09 julho. 2023.

SILVA, V. J. S. *et al.* BI-RADS Tumor Classification Through Image Minig. Symposium on Knowledge Discovery, Mining and Learning - KDMILE, v. 4, n. 12, p. 1-8, 2019. Disponível em : <https://sol.sbc.org.br/index.php/kdmile/article/view/8791/8692>. Acesso em: 12 jul. 2023. <https://doi.org/10.5753/kdmile.2019.8791>

SOUSA, C. S. Utilização da tomossíntese mamária no diagnóstico do câncer de mama: uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de curso-Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí-Campus Teresina, Tecnologia em Radiologia, 2017. Disponível em: <http://bia.ifpi.edu.br:8080/jspui/bitstream/123456789/219/2/2016_tcc_cssousa.pdf>. Acesso em: 03 set. 2023.

SUN, Y. *et al.* Risk factors and preventions of breast cancer. International Journal of Biological Sciences, v.13, n.11, p. 1387-1397, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209143/>>. Acesso em: 09 jul. 2023. doi:10.7150/ijbs.21635

TABÁR L. *et al.* The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. Cancer. v.125, n.1, p.515–23, 2018. <https://doi.org/10.1002/cncr.31840>

URBAN, L. A. B. D. *et al.* Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. Radiol Brasil, v.50, n.4, p.244-349, jul-ago 2017. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rb/a/mdrskx4dDvTfVZxqkFp8ZKr/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 07 ago. 2023.
<https://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069>

ZHANG, X.; XIAO, C. Diagnostic Value of Nineteen Different Imaging Methods for Patients with Breast Cancer: a Network Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*, n. 46, p. 2041-2055, 2018. <https://doi.org/10.1159/000489443>

Capítulo 4

CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

THAÍSA ALTOÉ UGGERI¹
LETÍCIA JARDIM MARINHO DE CARVALHO¹
NATALI SOUZA¹
EDUARDA FAVARO¹
HAÍSSA AMORIM DE LIMA AFONSO GUIMARÃES¹
THAYS BRITO FARDIM¹
MARIA CARMEN ALMENARA KRETLI PELISSON¹
GLAUBER CORREIA OLÍMPIO LEANDRO¹
ARTHUR RODRIGUES CASTIGLIONI¹
GIOVANA MERÇON PEÇANHA¹
GERSICA DE ALMEIDA CORREIA SANTOS¹
ÉRIKA HENRIQUE ALVES SILVA¹
GABRIELA REBONATO PERUTI¹
MARIA EDUARDA RODRIGUES FAISCA¹
MARIANA DE OLIVEIRA TEODORO¹

1. Discente - Medicina da Universidade de Vila Velha

Palavras-Chave: Rastreamento; Manejo; Câncer de colo de útero.

DOI:10.59290/978-65-6029-139-3.4

INTRODUÇÃO

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre as mulheres. Para o ano de 2022 foram estimados 16.710 casos novos, o que representa um risco considerado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2021). O câncer de colo de útero é precedido por uma longa fase de doença pré-invasiva, denominada neoplasia intraepitelial cervical (NIC), caracterizada conforme sua gravidade, sendo os graus II e III, os reais precursores do câncer. Uma causa necessária da neoplasia cervical é a presença do Papilomavírus humano (HPV). A taxa de mortalidade para câncer de colo de útero é de 4,51 óbitos/100 mil mulheres (INCA, 2021), totalizando 274 mil vítimas por ano.

Diante das altas taxas de letalidade e acometimento, é evidente que há falhas no rastreamento da doença, como por exemplo a indisponibilidade de serviços de APS perto de residências ou comunidades, o déficit na proporção dos procedimentos relacionados à investigação diagnóstica e ao tratamento de lesões precursoras do CCU (câncer de colo de útero). Portanto, fornecer investimentos em saúde e educação comunitária iriam aumentar as chances de acesso a exames, como por exemplo Papanicolau.

O objetivo deste estudo foi detectar os desafios e desenvolver estratégias para o rastreamento do câncer de colo de útero, para que assim, seja possível que a incidência do câncer diminua e mais pessoas tenham a oportunidade de melhores tratamentos. (INCA, 2021).

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, com a finalidade de fundamentar o

entendimento acerca do câncer de colo de útero, realizada no período de abril a maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e UpToDate. Foram utilizados os descritores: “Genital Neoplasms”, “Uterine Cervical Neoplasms”, “Disease Prevention”, “Cancer”. Desta busca foram encontrados 197 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2002 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise e estudo transversal, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: relato de caso, artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 14 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas, de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: quadro clínico, método de rastreio, achados histológicos, diagnósticos diferenciais, população alvo e prevenção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A epidemiologia do câncer de colo de útero revela-se uma questão de saúde pública significativa. Esse tipo de câncer, causado majoritariamente pela infecção persistente de subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV), é transmitido sexualmente e é responsável por cerca de 70% dos cânceres cervicais. No Brasil, são esperados aproximadamente 16.590 novos casos e uma taxa de mortalidade de 617 por 100.000 mulheres.

A infecção pelo HPV pode ser detectada em 99,7% dos casos de câncer cervical. Os subtipos 16 e 18 são responsáveis por mais de 70% de todos os cânceres cervicais. Fatores de risco incluem início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, histórico de infecções sexualmente transmissíveis, neoplasia intraepitelial escamosa vulvar ou vaginal, e imunossupressão. No Brasil, a cobertura do exame Papanicolaou tem sido maior que 80%, mas ainda há segmentos da população feminina que nunca realizaram o exame preventivo (INCA, 2020).

Globalmente, o câncer do colo do útero continua a ser o segundo tipo de câncer mais comum em mulheres, especialmente em países sem programas adequados de rastreamento e prevenção, sendo a terceira causa mais comum de mortes por câncer entre as mulheres. A idade média no diagnóstico de câncer cervical nos Estados Unidos é de 50 anos.

Estudos revelam que a maior parte das mulheres conhece o exame preventivo, embora muitas não o realizam devido a barreiras como medo, vergonha e falta de informação sobre a periodicidade adequada. A incidência do câncer de colo de útero em mulheres até 24 anos é muito baixa, justificando o início do rastreamento aos 25 anos.

O câncer cervical é frequentemente assintomático em estágios iniciais, enfatizando a importância do rastreamento. Quando presentes, os sintomas mais comuns são sangramento vaginal anormal e corrimento vaginal. O diagnóstico baseia-se na avaliação histológica de uma biópsia cervical, realizada durante um exame pélvico que pode revelar uma lesão visível no colo do útero (AMB, 2024).

A detecção precoce por meio de programas de rastreamento organizados, como o uso de testes de HPV, é essencial. Esses programas mostraram um aumento significativo na detec-

ção de lesões precursoras e uma maior taxa de encaminhamento para colposcopia. A vacinação contra o HPV e o uso de preservativos são fundamentais na prevenção primária, enquanto a realização do exame Papanicolaou e a busca ativa para a realização do teste são estratégias de prevenção secundária.

Em suma, a epidemiologia do câncer de colo de útero destaca a importância de programas de rastreamento e prevenção bem estruturados, além da educação em saúde para aumentar a adesão ao exame preventivo e reduzir as barreiras ao acesso aos serviços de saúde (AMB, 2024).

Diagnóstico

O diagnóstico do câncer de colo do útero envolve uma série de métodos que vão desde a triagem inicial até exames mais detalhados, como a colposcopia. Um dos principais métodos de rastreamento é o exame citopatológico, conhecido como Papanicolaou. Este exame é amplamente utilizado para a detecção de lesões precursoras do câncer cervical e é recomendado pelas diretrizes brasileiras para mulheres entre 25 e 64 anos, sendo realizado anualmente e, após dois exames negativos consecutivos, a cada três anos (AMB, 2024).

O Papanicolaou tem como objetivo identificar alterações nas células do colo do útero que possam indicar a presença de lesões precursoras ou câncer. A coleta da amostra é feita por meio da raspagem do colo do útero com uma espátula e uma escova apropriada. A amostra é então fixada em uma lâmina e enviada para análise citopatológica. As células presentes na amostra são examinadas quanto à presença de anormalidades. A eficácia do Papanicolaou na redução da mortalidade por câncer de colo do útero está bem documentada, especialmente em países com programas de rastreamento bem organizados (CERQUEIRA, *et.al*, 2022).

No entanto, a amostra deve ser satisfatória para que o exame tenha validade diagnóstica. Amostras insatisfatórias podem ser causadas por material acelular ou hipocelular, presença excessiva de sangue, piócitos, artefatos de dessecamento, contaminantes externos ou intensa superposição celular. Uma amostra satisfatória deve conter células escamosas, glandulares e metaplásicas bem distribuídas, fixadas e coradas adequadamente (AMB, 2024).

Além do Papanicolaou, a colposcopia é um exame complementar fundamental quando há resultados anormais no exame citopatológico. A colposcopia envolve a visualização detalhada do colo do útero com um colposcópio, que é um instrumento binocular com iluminação intensa que permite a ampliação da imagem. Durante a colposcopia, o médico aplica soluções como ácido acético e lugol no colo do útero para realçar áreas de anormalidade. Essas áreas podem ser biopsiadas para um exame histopatológico mais detalhado (INCA, 2015).

A colposcopia é especialmente útil para avaliar a extensão e a gravidade das lesões detectadas no Papanicolaou. Ela permite a visualização direta das lesões, possibilitando uma correlação precisa entre os achados citopatológicos e histopatológicos. A realização de biópsias dirigidas durante a colposcopia aumenta a precisão diagnóstica, permitindo a identificação de lesões pré-cancerosas e cancerosas que podem necessitar de tratamento imediato (AMB, 2024).

O uso desses métodos combinados é crucial para um diagnóstico eficaz e precoce do câncer de colo do útero. O Papanicolaou continua sendo a base do rastreamento, enquanto a colposcopia e a biópsia fornecem informações adicionais essenciais para o manejo adequado das pacientes com resultados anormais. A implementação eficaz desses métodos de diagnóstico pode levar a uma redução significativa na inci-

dência e mortalidade do câncer de colo do útero, melhorando a qualidade de vida das mulheres afetadas por essa doença (AMB, 2024).

Manifestações clínicas

A clínica do câncer cervical varia de assintomáticas a sintomáticas, dependendo do estágio da doença. No estágio inicial, o câncer cervical geralmente não apresenta sintomas, o que destaca a importância do rastreamento regular. A detecção costuma ocorrer durante exames de rotina ou quando uma lesão visível é encontrada durante o exame pélvico. A colposcopia e a biópsia são os métodos principais para confirmar a presença de câncer em casos de anormalidades detectadas durante o rastreamento. Nos estágios avançados, a visualização direta do colo do útero pode revelar uma lesão óbvia, necessitando de biópsia, já que o esfregaço de Papanicolaou não é adequado para fins diagnósticos nesses casos (FERNANDES, *et.al*, 2010).

Quando o câncer cervical se torna sintomático, os sintomas mais comuns incluem sangramento vaginal irregular ou intenso e sangramento pós-coito. Alguns pacientes podem apresentar corrimento vaginal que pode ser aquoso, mucóide ou purulento e fétido. Este sintoma é inespecífico e pode ser confundido com outras condições, como vaginite ou cervicite. À medida que a doença avança, sintomas adicionais podem incluir dor durante a relação sexual, dor pélvica ou lombar que pode irradiar para os membros inferiores. Sintomas intestinais ou urinários, como urgência miccional, hematúria, hematoquezia ou a passagem vaginal de urina ou fezes, são raros e geralmente indicam doença avançada.

A disseminação do câncer cervical ocorre frequentemente por extensão local até o corpo do útero, a vagina, a bexiga e o paramétrio. A importância do rastreamento regular é sublinhada pelo fato de que muitos casos são desco-

bertos em estágios iniciais, onde a intervenção pode ser mais eficaz. Nos casos avançados, além dos sintomas já mencionados, a dor pélvica pode se intensificar e afetar significativamente a qualidade de vida das pacientes (LOPES, *et.al*, 2019)

Tratamentos

Os tratamentos para as neoplasias cervicais variam de acordo com o estágio de avanço do câncer. Em estágios iniciais é amplamente utilizada a intervenção cirúrgica, podendo levar até a cura imediata caso o diagnóstico tenha sido feito antes da disseminação do tumor para outras regiões. Além disso, é recomendada a adição de outros métodos após a cirurgia, como radioterapia, quimioterapia ou imunoterapia, para prevenir a recorrência (PALEARI, 2023).

A cirurgia utilizada é a histerectomia, que pode ocorrer com remoção total ou parcial do útero, utilizada para tratar câncer cervical e, ainda, endometrial.

Estágios mais avançados não são curados apenas com cirurgia e requerem terapias oncológicas de longa duração, colocando as pacientes em cuidados paliativos. Somado a isso, durante as terapias não cirúrgicas (principalmente quimioterapia) as pacientes podem apresentar efeitos colaterais, os quais são: fadiga, diarreia, náusea, incontinência urinária, linfedema, estenose vaginal, falta de lubrificação vaginal, dispareunia, problemas sensoriais, distúrbios do sono, estresse e depressão (FERNANDES, 2010) (**Tabela 4.1, Tabela 4.2, Tabela 4.3**).

Tabela 4.1 Tabela quadro clínico e métodos de rastreio entre câncer de colo de útero e câncer de endométrio

Neoplasias	Quadro Clínico	Método de Rastreio
Colo de útero	Geralmente assintomáticos	Exame de Papanicolau
	Quando sintomáticos: sangramento vaginal irregular ou intenso e o sangramento pós-coito, dor pélvica ou lombar, que pode irradiar para os membros inferiores.	Após 2 exames anuais negativos, o Papanicolau pode ser realizado a cada 3 anos entre mulheres de 25-64 anos.
Endométrio (CE)	Estágio inicial: o exame pélvico geralmente é normal.	Em pacientes com suspeita: Biópsia endometrial, curetagem ou amostra de histerectomia.
	Estágio avançado: o útero pode estar aumentado e/ou fixo.	

Tabela 4.2 Tabela achados histológicos e diagnóstico diferencial entre câncer de colo de útero e câncer de endométrio

Neoplasias	Achados histológicos	Diagnóstico Diferencial
Colo de útero	Adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas. Os subtipos do HPV estão associados ao carcinoma espinocelular. Carcinomas neuroendócrinos, rabdomiossarcoma e linfoma cervical primário, são menos comuns.	Existem lesões benignas que se assemelham a tumores e podem mimetizar o câncer, como cistos de Naboth, cistos mesonéfricos, ectrópico cervical, úlceras associadas a infecções sexualmente transmissíveis, alterações glandulares reativas por inflamação e endometriose.
Endométrio (CE)	Carcinoma seroso papilar e carcinoma de células claras são associados com piores prognósticos.	Tumores sincrônicos de ovário e metástases ovarianas.

Tabela 4.3 Tabela população alvo e prevenção entre câncer de colo de útero e câncer de endométrio

Neoplasias	População alvo	Prevenção
Colo de útero	Em relação à faixa etária, o rastreamento é feito em mulheres de 25 a 64 anos, devido a maior incidência. Pacientes que nunca tiveram relação sexual não correm risco de câncer de colo de útero por não terem sido expostas ao fator de risco.	Prevenção primária: uso de preservativos e vacinação contra HPV associados a ações de promoção à saúde; Prevenção secundária ou detecção precoce: realização de diagnóstico precoce, via coleta do exame Papanicolaou.
Endométrio (CE)	Mulheres na pós- menopausa, 45 – 74 anos, sendo a idade média dos pacientes no momento do diagnóstico de 65 anos.	Reforço da educação pública sobre a ciência do câncer de endométrio; Perda de peso das mulheres obesas; O uso de contraceptivos orais e dispositivos contraceptivos liberadores de progesterona.

CONCLUSÃO

Os cânceres de endométrio e de colo de útero, este associado ao Papiloma vírus Humano (HPV), são os cânceres ginecológicos mais comuns e de maior incidência entre a população mundial.

O câncer de colo uterino (CCU) normalmente é assintomático, mas tem como principal sintoma o sangramento vaginal anormal, e seu diagnóstico é determinado por biópsia. O aumento da realização de testes de DNA de HPV implicou no aumento significativo nas detecções de lesões precursoras de câncer (TEIXEIRA, *et.al*, 2023).

Porém, o rastreamento organizado do câncer de colo do útero encontra dificuldades. A exemplo, a indisponibilidade do teste rápido de detecção de DNA-HPV oncogênico, a falta de regularidade dos pacientes e a ausência de estratégias específicas para o varredura do CCU em alguns países, associada à heterogeneidade da implementação da atenção primária à saúde (APS) são desafios para o controle em países Sul-Americanos (INCA, 2021).

Já no câncer de endométrio, o diagnóstico acontece, principalmente, entre mulheres no período pós menopausa e, quando diagnosticado precocemente, o tratamento mais comum inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia (TEIXEIRA, *et.al*, 2023).

Estudos que avaliam perfil molecular e histológico do câncer de endométrio associado a técnicas de imunoterapia mostram melhores resultados e com maior sobrevida para pacientes com câncer em estágio avançado. Entretanto, ainda observa-se uma grande deficiência em converter esses estudos em medidas terapêuticas com melhores prognósticos de forma ampla no sistema de saúde (TEIXEIRA, *et.al*, 2023).

A maior expectativa de vida, o uso de terapias de substituição hormonal no período pós-menopausa, as maiores possibilidades de diagnósticos, além dos reconhecidos fatores de risco como obesidade, sobrepeso e idade avançada são fatores que influenciam no aumento no número de câncer de endométrio. A doença tende a ter um prognóstico favorável a depender da histologia, classificação molecular, grau e seu estágio.

Para que haja abordagem adequada dos cânceres de colo uterino e endométrio, em países como o Brasil, é fundamental a promoção de acesso equitativo aos sistemas de saúde, com maior disponibilidade de recursos básicos como profissionais especializados em câncer ginecológico e centros bem equipados, além da melhora da comunicação com os pacientes com adoção de estratégias de prevenção como nutrição saudável e exercício físico (TEIXEIRA, *et.al*, 2023).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMB. Câncer de colo de útero: PET-CT com FDG-18F. São Paulo: Associação Médica Brasileira, 2019. Disponível em: https://amb.org.br/files/diretrizes/2021/12/C%C3%82NCER_COLO_DE_%C3%94TERO_PET_CT_COM_FDG-18F_FINAL_2019.pdf. Acesso em: 20. mai. 2024.

CERQUEIRA, R. S. et al. Controle do câncer do colo do útero na atenção primária à saúde em países sul-americanos: revisão sistemática. *Rev Panam Salud Publica*, v. 46, p. e107, 18 ago. 2022 doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069

DUCCESCHI, Monika et al. The Revolution of Immunotherapy in Gynecological Cancers: The Lazarus Effect in Endometrial Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 17, p. 5540, 25 ago. 2023 doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069

FERNANDES, Wanessa Cassemiro; KIMURA, Miako. Health related quality of life of women with cervical cancer. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 18, n. 3, p. 360-367, 2010 doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069

INCA, 2021, Diretrizes para o Rastreamento do colo de útero, et al., 2011, Cerqueira RS, Santos HLPC, Prado NMBL, Bittencourt RG, Biscarde DGS, Santos AM. Controle do câncer do colo do útero na atenção primária à saúde em países sul-americanos: revisão sistemática.

KIM, Jae Wook et al. Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. *Yonsei Medical Journal*, v. 43, n. 6, p. 769-778, 2002 doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069

LOPES, Viviane Aparecida Siqueira; RIBEIRO, José Mendes. Cervical cancer control limiting factors and facilitators: a literature review. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, n. 9, p. 3431-3442, set. 2019 doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069

PALEARI, Laura. New Strategies for Endometrial Cancer Detection and Management. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 7, p. 6462, 30 mar. 2023.

PAULINO, Eduardo et al. Endometrial Cancer in Brazil: Preparing for the Rising Incidence. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 40, n. 10, p. 577-579, 2018.

SIMONSEN, Marcelo et al. Residual Disease after Operative Hysteroscopy in Patients with Endometrioid Endometrial Cancer Associated with Polyps. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 43, n. 1, p. 35-40, 2021 doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069

TEIXEIRA, Julio Cesar et al. Cervical Cancer Screening with DNA-HPV Testing and Precancerous Lesions Detection: A Brazilian Population-based Demonstration Study. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 45, n. 1, p. 21-30, 2023 doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069

UCCELLA, Stefano et al. Risk factors for developing multiple malignancies in patients with endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 21, n. 5, p. 896-901, 2011 doi.org/10.1590/0100-3984.2017-0069

Capítulo 5

PAPEL DO HPV NA GÊNESE DAS LESÕES PRÉ-MALIGNAS DO COLO DO ÚTERO

CICERA LUANA CRUZ TAVARES¹
BRUNA KEROLAYNI LEITE CESÁRIO¹
BEATRIZ OLIVEIRA PINTO²
EUTICE YANDRA LEITE LOPES²
GIOVANA MAMEDE CASTRO²
MARIA LETÍCIA DIÓGENES RODRIGUES²
LUMA RODRIGUES PICANÇO²
MEILLYNE GOMES LIMA²
THAÍS GOMES MOREIRA²

1. Médica - Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Cariri.

2. Discente - Medicina da Universidade Federal do Cariri.

Palavras-Chave: Papillomavirus Humano; Vacina; Neoplasias.

DOI:10.59290/978-65-6029-139-3.5

INTRODUÇÃO

Papilomavírus humano (HPV) é um grupo de mais de 200 vírus, existindo ao menos 13 considerados oncogênicos. Os genótipos 16, 18, 45, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, e 68 estão associados à persistência da infecção e ao desenvolvimento de câncer, como o cervical e o de pênis. Os genótipos de HPV 16 e 18 estão presentes em até 70% dos casos de câncer cervical e, apesar de serem considerados de baixo risco, os genótipos 6 e 11 estão associados a cerca de 90% das verrugas genitais (VON GLEHN *et al.*, 2023).

O Papilomavírus Humano (HPV) pertence à família Papillomaviridae. O HPV é capaz de infectar o epitélio escamoso do estrato basal da pele e da membrana mucosa, podendo ser classificado em cutâneo e mucoso. Além disso, com base em sua relação com câncer e lesões pré-cancerosas, o HPV também é agrupado em tipos de alto risco associados a lesões malignas e tipos de baixo risco associados a lesões benignas (WULANDARI *et al.*; MEIDYANDRA; ANDRIJONO, 2023).

HPVs de alto risco, como o HPV 16 e 18, são considerados responsáveis por lesões intraepiteliais escamosas cervicais de baixo e alto grau (LSIL e HSIL, respectivamente). Entretanto, se a lesão pré-cancerosa for encontrada em estágio inicial, a lesão pode ser tratada e removida. Toda essa patogênese pode ser prevenida pela vacinação, que protege os indivíduos da infecção pelo HPV em primeiro lugar (WULANDARI *et al.*; MEIDYANDRA; ANDRIJONO, 2023).

Em todo o mundo, mais de 610.000 casos de câncer são atribuídos anualmente ao Papilomavírus Humano (HPV), incluindo a maioria dos cânceres cervicais e vários cânceres anogenitais (vulvar, vaginal, peniano e anal) e orofaríngeos (LÓPEZ-CODONY *et al.*, 2024). O

câncer do colo do útero (CCU) é a quarta neoplasia maligna feminina mais comum no mundo e considera-se que a infecção persistente por genótipos do papilomavírus humano de alto risco (HPV-HR) é a principal causa de lesão intraepitelial escamosa de alto grau e CC (XIE *et al.*, 2023).

A integração do HPV no genoma celular é considerada um dos principais fatores para o desenvolvimento do câncer cervical. Os sintomas do HPV podem não começar a aparecer meses ou anos após a infecção, o que torna difícil detectar até que verrugas genitais ou lesões cancerígenas comecem a se desenvolver. A detecção é ainda mais difícil em mulheres do que em homens, onde o local da infecção é anatomicamente invisível. Embora a maioria das infecções por HPV seja assintomática, além de geralmente serem autolimitadas, todas as mulheres têm um risco de infecção persistente por HPV que pode evoluir para lesões pré-cancerosas e, assim, levar ao câncer de colo de útero (WULANDARI *et al.*; MEIDYANDRA; ANDRIJONO, 2023).

Dessa forma, fica evidente que o HPV é um grupo de patógenos que merece prioritária atenção, tendo em vista que é a principal causa de neoplasias intraepiteliais cervicais e de câncer cervical, estando presente em mais de 95% das lesões de câncer cervical, assim como a 4ª maior causa de mortalidade feminina por cânceres no mundo (XIE *et al.*, 2023; WULANDARI *et al.*, 2023; YURTÇU *et al.*, 2022). É preciso ressaltar que, das mortes causadas pelo câncer de colo de útero, 90% ocorrem em países subdesenvolvidos, nos quais a cobertura vacinal é insatisfatória e as mulheres nunca foram ou foram precariamente examinadas por rastreamento citológico (YURTÇU *et al.*, 2022).

Ademais, por meio de medidas profiláticas como a vacinação e o rastreamento de lesões pré-cancerígenas é possível diminuir a incidência

do HPV nas populações, que se evidencia como um vírus de evitável transmissão (LÓPEZ-CODONY *et al.*, 2024).

A vacina contra o HPV é a única vacina que protege de doenças causadas por patógenos sexualmente transmissíveis, fato que favorece os benefícios não só para os pacientes imunizados, mas também para a redução da incidência coletiva do HPV, principalmente entre a população sexualmente ativa, evidenciando a necessidade de estimular esse grupo a seguir os protocolos estabelecidos de imunização (LÓPEZ-CODONY *et al.*, 2024).

Essa preocupação pelo desenvolvimento e disponibilidade da vacina se efetivou em virtude da associação do HPV em todos os casos de câncer de colo de útero, a partir disso, mais de 100 países do mundo introduziram a vacina contra o HPV como parte de suas estratégias de imunização (ROTELI-MARTINS *et al.*, 2022; FALCARO *et al.*, 2024). Além disso, o elevado índice de infecção pelo HPV, o qual evidencia que 90% das mulheres e 80% dos homens terão contato com o vírus pelo menos uma vez na vida, aumenta o risco eminente da população de desenvolver um câncer cervical, com foco nas mulheres, devido à íntima relação do contágio pelo HPV e do aparecimento das neoplasias cervicais (YURTÇU *et al.*, 2022).

Portanto, a vacina se apresenta como uma medida profilática de ampla eficiência no combate às transmissões do HPV, com estudos que comprovam que a eficácia da vacina bivalente (HPV-16/18) chega a 90% em todos os grupos etários combinados das regiões estudadas: Ásia, Europa, América do Norte e América Latina (DENG *et al.*, 2023). Assim, a alta eficiência da vacina explica a redução das taxas de prevalência do HPV-16 e HPV-18 em jovens de 13-24 anos e das neoplasias intraepiteliais cervicais de grau 2 entre jovens de 15 a 24 anos

em 14 países desenvolvidos do mundo (DENG *et al.*, 2023).

Outrossim, vale mencionar que, além dos benefícios da vacinação já citados anteriormente, mulheres de até 26 anos que não cumpriram o protocolo de vacinação na adolescência antes de iniciarem sua vida sexualmente ativa, mesmo que não sejam contempladas pela gratuidade da vacinação, no Brasil, por exemplo, demonstraram consideráveis proveitos da imunização tardia, com diminuição do aparecimento de infecções ativas dos genótipos de HPV contidos na vacina (ROTELI-MARTINS *et al.*, 2022; GOLDSTONE, 2023).

A vacina bivalente e a quadrivalente são utilizadas para prevenir os tipos de HPV com maior potencial de evoluir para um câncer (HPV 16 e 18), sendo responsáveis por quase 70% das doenças oncológicas causadas pelo vírus. Em adição, a quadrivalente gera imunização para os genótipos 6 e 11, causadores de 90% das verrugas anogenitais (PEI *et al.*, 2023).

Em especial, é relevante apontar que novos estudos já apontam para a eficácia da vacina 9-valente (9v HPV) em prevenir contra outros 5 tipos oncogênicos do vírus (HPV 31, 33, 45, 52 e 58), os quais são responsáveis por 20% dos cânceres cervicais (PEI *et al.*, 2023). Esse avanço na tecnologia biomédica indica um futuro promissor na prevenção e na erradicação das infecções ativas causadas pelo HPV e representa uma nova abordagem nas estratégias para a consolidação da imunização da população mundial. Apesar disso, a OMS recomenda a avaliação a longo prazo da segurança e da eficácia de imunogenicidade das vacinas para abordar a durabilidade da proteção contra o HPV (GOLDSTONE, 2023).

Porém, apesar dos explícitos benefícios da imunização contra o HPV, as agendas de vacinação não são integralmente cumpridas pelo grupo alvo de contaminação, os adolescentes

(ROTELI-MARTINS *et al.*, 2022). A princípio, a vacina deve ser aplicada em crianças de 9-14 anos antes da maturação sexual, visto que são o grupo etário mais vulnerável e que precisam estar protegidos contra o HPV quando se estabelecerem na vida sexualmente ativa, com foco nas meninas dessa faixa etária, visto que lesões desencadeadas em homens, na grande maioria das vezes, desaparecem com o tempo e, dificilmente, estão associadas à cânceres graves e a mortes (DONKOH *et al.*, 2022; ROTEI-MARTINS *et al.*, 2022; WULANDARI *et al.*, 2023).

Por fim, é preciso que novas estratégias de vacinação, concomitantemente aos manejos de triagem por citologia cervical, sejam estabelecidas não só nos países de maior prevalência do contágio pelo HPV, a exemplo da Índia, da China, da Indonésia e do Brasil, mas no mundo todo, a fim de que a população global esteja protegida contra o vírus causador de neoplasias graves, como o câncer de colo de útero (ROTELI-MARTINS *et al.*, 2022; POSSATI-RESENDE *et al.*, 2023). Além disso, a utilização da vacina como medida profilática, faz-se necessária para que as doenças causadas pela infecção pelo HPV sejam totalmente prevenidas, diminuindo o risco de contágio pelo vírus e de mortes causadas por fatores associados a ele, o que contribui não só para a saúde individual da população, como também para a coletiva (YURTÇU *et al.*, 2022; LÓPEZ-CODONY *et al.*, 2024).

O objetivo deste estudo foi analisar a literatura atual sobre os resultados da vacinação contra o HPV na prevenção de lesões pré-malignas do colo do útero, além da fisiopatologia do câncer de colo uterino e os fatores de risco associados.

MÉTODO

Esse trabalho consiste em uma revisão sistemática de literatura, onde se analisou a relação do vírus HPV (Human Papillomavirus) na fisiopatologia do câncer de colo uterino, bem como os fatores associados. Ainda, considerou-se na análise, a vacinação contra o HPV e seus resultados quanto à prevenção das lesões pré-malignas.

As plataformas de bases de dados utilizadas foram PubMed, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências de Saúde) e Web of Science. Em relação aos descritores, utilizaram-se “#human papillomavirus”, “uterine cervical neoplasms” e “#vaccine”. A partir desta busca, foram encontrados 19.585 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Foram considerados como critérios de inclusão: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português; publicados no período de 2022 a 2024 e que desenvolviam as ideias propostas para esse trabalho, estudos clínicos, ensaios clínicos, ensaios clínicos controlados e estudos comparativos foram os tipos de estudos utilizados, assim como os textos disponibilizados na íntegra gratuitos. Como critérios de exclusão utilizou-se outros estudos de revisão, artigos que não se relacionavam ao tema e que não atendiam as demais propostas de inclusão, que estivessem repetidos em mais de uma base de dados, assim como os estudos realizados em animais.

Após aplicação dos parâmetros de seleção restaram 21 artigos, os quais foram considerados mais relevantes, procedeu-se a uma leitura minuciosa e análise crítica para adequada coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, com base na proposta do protagonismo do papiloma vírus humano (HPV) na gênese de lesões pré-malignas e do câncer de

colo de útero e o papel da vacina na profilaxia dessas enfermidades.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Papilomavírus humano (HPV) e suas características patológicas

De acordo com evidências atuais, o papilomavírus humano (HPV) é um grupo que abrange cerca de 200 subtipos diferentes, sendo 14 deles considerados oncogênicos. Os genótipos 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 58, 59 e 68 são os mais associados à persistência da infecção e à consequente malignização, sendo os subtipos 16 e 18 os responsáveis por cerca de 80% dos casos de câncer cervical (REN *et al*, 2022; HOES *et al*, 2023; FALCARO *et al*, 2024). Nesse contexto, globalmente, pesquisas atestam a substancial prevalência do HPV observada em mulheres com idade menor que 25 anos, em contraponto às mulheres com idade avançada, em que há taxas de prevalência progressivamente reduzidas (FERREIRA *et al*, 2023).

Além disso, se tratando da infecção sexualmente transmissível mais comum, evidências mostram que mais de 80% das mulheres sexualmente ativas e que mais de 90% dos homens sexualmente ativos tenham se infectado por algum subtipo do HPV ao longo da vida, mas que não necessariamente irão evoluir para lesões pré-malignas ou para câncer (GOLDSTONE, 2023). Isso ocorre devido a múltiplos fatores: tropismos virais que variam conforme o subtipo e o indivíduo acometido; subtipos de baixo risco de malignização, que podem causar condilomas genitais, por exemplo; e altas taxas de clearance viral, em que parte considerável das infecções por HPV são eliminadas independente de tratamento (YURTÇU *et al*, 2022).

No entanto, foi evidenciado que o principal fator de risco para a evolução de uma infecção inicialmente benigna para um câncer cervical é a exposição e o contato prolongado a subtipos

mais virulentos, como o 16 e o 18 (REN *et al*, 2022; YURTÇU *et al*, 2022; PEI *et al*, 2023). Nesse contexto, deflagra-se que a infecção persistente por HPV, além de acometer cerca de 10% das mulheres, pode aumentar em 250 vezes o risco de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, fato que mostra a importância dos estudos atuais em identificar mais fatores de risco que contribuem para o contato prolongado com o vírus (ZHAO *et al*, 2023).

Cabe ressaltar que, como mostrado em evidências, as lesões de baixo grau e o câncer cervical causados pelo HPV são preveníveis por vacinação, além de disporem de métodos de screening simples e baratos para identificação e tratamento precoces, panorama que confere um cenário favorável para a redução da morbimortalidade associada às infecções por HPV (YURTÇU *et al*, 2022).

Condições socioeconômicas e barreiras de tratamento associadas ao câncer do colo do útero por infecção do HPV

Conforme dados da literatura, a alta incidência de mulheres com câncer do colo do útero por infecção do papilomavírus humano (HPV) está amplamente associada à escassez de recursos de detecção precoce, programas de imunização, tratamento e acompanhamento adequados, principalmente em países de baixo e médio rendimento (ISAACSON *et al*, 2023; TORRES *et al*, 2022).

Além disso, há evidências de que a incidência e a mortalidade do câncer cervical estão significativamente relacionados às taxas de pobreza, urbanização e despesas de saúde em cada país, ao índice de desenvolvimento humano (IDH) e ao índice de desigualdade de gênero, fatores que resultam em condições de saúde limitadas e desiguais e, consequentemente, em desigualdade na prevenção da infecção pelo HPV e do desenvolvimento do CC (TORRES *et al*, 2022).

Apesar de alguns dados terem demonstrado evidências sobre as melhorias dos métodos de rastreio de infecção por HPV nos países de baixa e média renda, a falta de um acompanhamento oportuno ainda se mostra frequente (ISAACSON *et al*, 2023). Além da escassez de recursos, as mulheres enfrentam também outras barreiras que levam ao abandono desde o processo de triagem até o tratamento, como barreiras logísticas, obrigações profissionais e familiares, falta de informações ou equívocos, influências sociais e psicológicas, com estimativas de perda de acompanhamento entre 20% e 40% da parcela com resultados positivos de citologia, evidenciando, dessa forma, uma lacuna importante na saúde pública, e resultando na necessidade urgente da implantação de estratégias eficazes para a prevenção de lesões pré-malignas e malignas (ISAACSON *et al*, 2023).

Em contrapartida, resultados de estudos sugerem que a implementação de testes de HPV, assim como inspeção visual e colposcopia em uma consulta médica pode minimizar perdas no acompanhamento, detectar lesões pré-cancerosas e resultar em implicações significativas para a triagem em áreas comparáveis com cuidados e recursos de saúde limitados (WANG *et al*, 2024).

Fatores relacionados à baixa adesão à vacinação contra o HPV

Apesar dos incentivos governamentais com campanhas de conscientização, a adesão ao calendário vacinal contra o HPV ainda permanece aquém do esperado, resultando no enfraquecimento das ações de combate às lesões pré-ma-

lignas relacionadas ao papilomavírus humano. Verifica-se que os principais motivos de recusa, em adolescentes, ocorrem principalmente devido à falta de informação, seguida de reação psicogênica, tratando-se de um conjunto de sintomas que se desenvolvem em resposta ao estresse associado à vacinação, como o medo da injeção e de eventos adversos, além da crença da ineficácia da vacina (FERREIRA *et al*, 2022).

Tal fato se comprova em uma pesquisa realizada com 472 estudantes de 15 anos, realizada em Teresina (PI), no Brasil, segundo **Tabela 5.1**, em que 72,7% dos adolescentes demonstraram conhecimento insuficiente sobre o HPV e 65,9 % apresentavam atitudes negativas em relação à prevenção contra a infecção, à valorização da saúde e à efeitos psicogênicos, como medo, preocupação e tensão associados ao processo de vacinação e à possibilidade de ter câncer provocado pelo HPV no futuro (GALVÃO, ARA-ÚJO & ROCHA, 2022).

Nesse contexto, é imprescindível que os adolescentes, que representam o público-alvo da imunização, tenham conhecimento amplo sobre o vírus e reconheçam a importância da sua prevenção, tendo em vista a sua alta vulnerabilidade às infecções sexualmente transmissíveis (IST's) como HPV, devido ao desenvolvimento precoce da sexualidade, a multiplicidade de parceiros, a maior liberdade sexual, a necessidade de afirmação grupal e social, além da resistência ao uso de preservativo (GALVÃO, ARAÚJO & ROCHA, 2022; FERREIRA *et al*, 2022).

Tabela 5.1 Tabela sobre conhecimentos, atitudes e práticas da amostra do estudo em adolescentes sobre o HPV.

Variáveis	Prática (vacinação contra o HPV)	
Sexo	Sim	Não
Sexo feminino	266 (92,7%)	21 (7,3%)
Sexo masculino	86 (46,5%)	99 (53,5%)
Conhecimento	Sim	Não
Suficiente	108 (83,7%)	21 (16,3%)
Insuficiente	244 (71,1%)	99 (28,9%)
Atitude	Sim	Não
Positiva	128 (79,5%)	33 (20,5%)
Negativa	224 (72%)	87 (28%)

Fonte: Adaptado de Galvão, Araújo & Rocha, 2022.

Efeito da vacinação contra o HPV na prevenção de lesões pré-malignas

De acordo com estudos recentes, estima-se que o câncer cervical causado por HPV é o quarto tipo de neoplasia mais comum em mulheres, com cerca de mais de 600.000 casos e mais de 300.000 mortes no ano de 2020 (PEI *et al*, 2023). Nesse contexto, foi evidenciado que 66,1% das mulheres que são diagnosticadas com câncer de colo de útero têm consideráveis chances de sobreviver em um período de 5 anos, enquanto 33,9% evoluem para óbito (LUNA & UPADHYAY, 2022). Esses dados preocupantes atestam, portanto, a relevância e a importância do principal método de prevenção das lesões pré-malignas e, consequentemente, do câncer cervical: a vacinação.

Após a detecção e o isolamento do vírus realizados pelo virologista alemão Harald zur Hausen e sua equipe em meados de 1980, houve um esforço global em produzir vacinas profiláticas que combatessem o HPV, resultando em descobertas que tinham a capacidade de prevenir de 70 a 80% dos cânceres cervicais (LUNA & UPADHYAY, 2022). Inicialmente, a vacina bivalente (2vHPV) foi desenvolvida, conferindo proteção contra os subtipos 16 e 18 do HPV, classificados como de alto risco para maligni-

dade. Posteriormente, a vacina quadrivalente (4vHPV) foi elaborada, ampliando o suporte imunológico para mais dois tipos de HPV, o 6 e o 11, que, por sua vez, conferem baixo risco e que representam os agentes causais de 90% dos condilomas anogenitais. Mais recentemente, com o avanço da ciência, a vacina 9-valente (9vHPV) foi desenvolvida, cobrindo outros cinco tipos oncogênicos (HPV 31, 33, 45, 52 e 58), responsáveis por 20% dos cânceres cervicais (PEI *et al*, 2023). Inicialmente, o calendário nacional de vacinação previa esquema de três doses (0, 6, 60 meses) para meninas de 11 a 13 anos, com gradual ampliação para a faixa etária de 9 a 14 anos em meninas e de 11 a 13 anos para meninos. A partir de 2016, mediante indicação da Organização Mundial da Saúde (OMS), passou-se a ser recomendado o esquema com duas doses (0, 6 meses) (GLEHN *et al*, 2023.). Atualmente, de acordo com o Programa Nacional de Imunizações, a vacina está indicada preferencialmente para meninos e meninas de 9 a 14 anos em dose única, além de contemplar indivíduos imunocomprometidos e vítimas de abuso sexual em esquema de 3 doses, **Figura 5.1**.

Em relação à eficácia da vacinação, estudos populacionais evidenciam que a 2vHPV apre-

sentou êxito de 95,8% em mulheres com infecções persistentes causadas por HPV 16/18, além de proteger, de forma cruzada, contra os tipos 31, 33 e 45, sem sinais de redução em seu efeito de imunização ao longo dos anos. Isso indica a elevada eficácia da vacinação a longo prazo, que resulta na redução substancial de lesões pré-malignas e de doenças clínicas originadas pelo contato duradouro com tipos oncogênicos do HPV. Tal evidência pode ser corroborada por diversos outros estudos longitudinais realizados após a recomendação global da imunização com a 2vHPV: o “Costa Rica Vaccine Trial”, que acompanhou mulheres vacinadas por um período de 11 anos após administração do esquema de três doses, deflagrou eficiência de 97,4% contra lesões NIC 2+ causadas por HPV 16/18; estudos realizados na Holanda indicam eficácia de 88,9% em populações de alto risco para doenças cervicais por HPV; pesquisas suecas e britânicas atestam, também, a redução substancial do risco de meninas vacinadas desenvolverem cânceres cervicais em comparação a mulheres que não foram imunizadas (HOES, 2023).

Nessa perspectiva, evidências indicam que a vacina quadrivalente (4vHPV) demonstrou eficácia de 94,1% contra displasia cervical relacionada aos subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV em mulheres de 27 a 45 anos de idade no estudo global FUTURE III, reduzindo tanto a incidência de condilomas genitais quanto de lesões pré-malignas após aplicação bem sucedida de 3 doses da vacina, resultado constatado em uma média de 8.9 anos de seguimento clínico iniciado após a terceira dose. De forma similar, no estudo FUTURE II, foi evidenciado que mulheres vacinadas na faixa etária dos 16 aos 23 anos de idade tiveram eficácia de 100% no que tange à proteção contra lesões de alto grau causadas por HPV 16/18. Além disso, foi esclarecido que indivíduos não vacinados continua-

ram com risco elevado de serem infectados novamente por HPV 6/11/16/18 em comparação àqueles que foram imunizados. Tais fatos deflagram a eficácia da vacinação para além da faixa etária alvo e da preferência pela administração antes do início da vida sexual, o que fortalece a importância e a relevância do encorajamento à imunização (GOLDSTONE, 2023).

Ainda em relação aos efeitos da vacinação contra o HPV na população, pesquisas realizadas a partir da compilação de dados de 2001 e 2019 por meio do USCS, plataforma que contém informações de saúde dos cidadãos estadunidenses, evidenciaram que a incidência de câncer por subtipos do HPV causadores de lesões malignas foi substancialmente menor no período de 2015-2019 em comparação ao período entre 2002-2006 em mulheres de 15 a 34 anos.

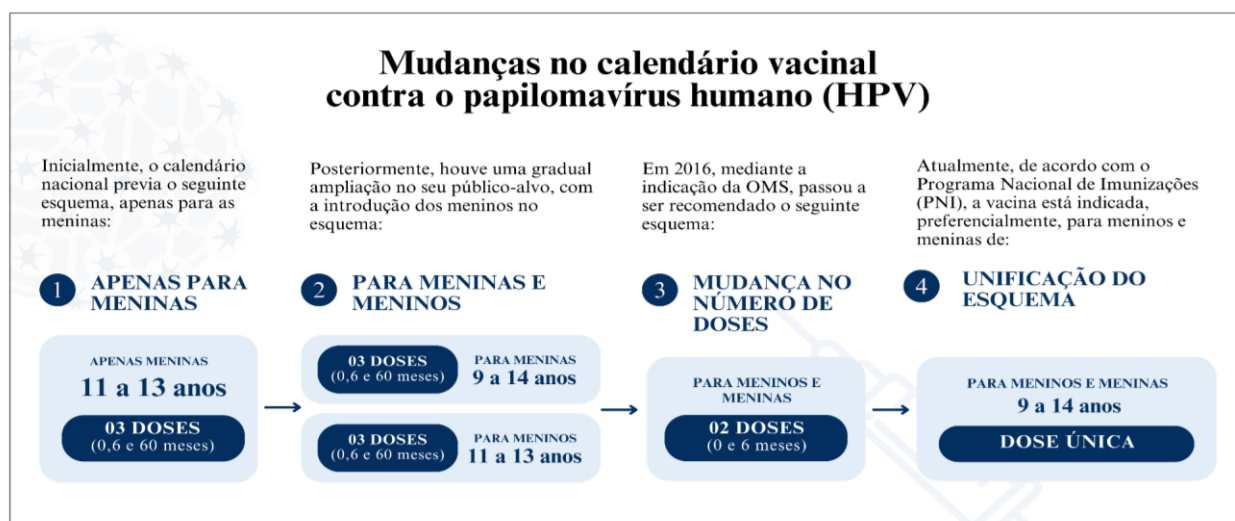
Considerando que a imunização contra o HPV se tornou disponível em 2006 nos Estados Unidos, é plausível concluir que o benefício em reduzir a incidência de doenças malignas pelo vírus foi considerável, o que atesta novamente a eficácia da vacina. Nesse contexto, ainda, destaca-se que a redução do consumo de tabaco e derivados pela população do sexo feminino e que o acesso facilitado aos métodos de screening são fatores que contribuíram para que a ocorrência de cânceres cervicais diminuíssem substancialmente, uma vez que, ao eliminar fatores de risco e ao identificar de forma precoce lesões pré malignas, evita-se a progressão da doença maligna na população (GUO, 2023).

Nessa perspectiva, cabe ressaltar, ainda, o importante fator social no que concerne ao risco de malignização por infecções recorrentes por HPV e à vacinação. Evidências mostram que mulheres que vivem em áreas socialmente precárias têm o dobro do risco de desenvolver câncer cervical em comparação a mulheres com

maior acesso a condições de vida favoráveis. Essa discrepância, no entanto, apresentou modificações após imunização da população: pesquisas atestam redução substancial no número esperado de mulheres de baixa renda com cânceres cervicais e com lesões de alto grau (FALCARO, 2024). Esse fato evidencia o papel de

destaque da vacinação no combate ao surgimento de lesões de alto grau e suas consequências malignizações, além de propiciar uma atenuação, mesmo que parcial, das desigualdades enfrentadas pela população no acesso à saúde.

Figura 5.1 Resumo das mudanças no calendário vacinal contra o HPV nos últimos anos (2014-2024)



Legenda: Imagem didática sobre as mudanças no calendário vacinal contra o HPV.. **Fonte:** Adaptado de Portal Nacional de Imunizações, 2024.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo expõem a imprescindibilidade de se aprofundar acerca dos benefícios da imunização contra o patógeno e do rastreamento precoce das lesões pré-cancerígenas no colo do útero, considerando que o câncer de colo de útero é uma das neoplasias malignas mais comuns no mundo, sendo desencadeado pelo vírus do papiloma humano. Ademais, é importante destacar a limitação e necessidade da criação de mais pesquisas acerca do papel do

HPV na gênese das lesões pré-malignas do colo do útero, especialmente em países subdesenvolvidos, pois tal carência deixa lacunas no conhecimento em razão do pouco material disponível.

Entretanto, com base no que foi apresentado, este presente estudo pode atuar auxiliando na criação de campanhas públicas de prevenção ao CCU, uma vez que reúne informações e dados pertinentes que podem basear novas estratégias que visem implantar medidas de combate ao câncer cervical e de controle à transmissão do HPV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DENG, S. *et al.* Monitoring human papillomavirus Vaccine effect on Infection and cErvical diseases (MOVIE): Protocol for a cohort study using electronic health records from Yinzhou, China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 19:2, 2257989, 2023. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2257989>
- DONKOH, E. T. *et al.* Prevalence and Distribution of Vaccine-Preventable Genital Human Papillomavirus(HPV) Genotypes in Ghanaian Women Presenting for Screening. *Sage Publishing*, 29, 1–11, 2022. <https://doi.org/10.1177/10732748221094721>
- FALCARO, M. *et al.* Effect of the HPV vaccination programme on incidence of cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia by socioeconomic deprivation in England: population based observational study. *BMJ*, 385, e077341, 2024. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077341>
- FERREIRA, H. L. O. C. *et al.* Effect of educational intervention for compliance of school adolescents with the human papillomavirus vaccine. *Revista Da Escola De Enfermagem Da USP*, 56, e20220082, 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2022-0082en>
- GALVÃO, M. P. S. , ARAÚJO, T. M. E. de ., & ROCHA, S. S. da . *et al.* Knowledge, attitudes, and practices of adolescents regarding human papillomavirus. *Revista De Saúde Pública*, 56, 12, 2022. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003639>
- GLEHN, M. P. V. *et al.* Human papillomavirus vaccination coverage in Northeast Brazil, 2013-2021: a descriptive study. *Epidemiologia e servicos de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*, 32(2), e2022790, 2023. <https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000200012>
- GOLDSTONE, S. E. Human papillomavirus (HPV) vaccines in adults: Learnings from long-term follow-up of quadrivalent HPV vaccine clinical trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 19(1), 2023. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2184760>
- GUO, F. *et al.* Incidence of human papillomavirus-related cancers among males and females aged 15-34 years in the United States. *JNCI cancer spectrum*, 7(2), pkad016, 2023. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad016>
- HOES, J. *et al.* High vaccine effectiveness persists for ten years after HPV16/18 vaccination among young Dutch women. *Vaccine*, 41(2), 285–289, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.057>
- ISAACSON, S. *et al.* A Qualitative Exploration of Barriers to Treatment Among HPV-Positive Women in a Cervical Cancer Screening Study in Western Kenya. *The oncologist*, 28(1), e9–e18, 2023. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac208>
- LÓPEZ-CODONY, V. *et al.* Assessing the reduction of viral infectivity in HPV16/18-positive women after one, two, and three doses of Gardasil-9 (RIFT): Study protocol. *PLoS ONE*, 19(5), e0304080, 2024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304080>
- LUNA, M. & UPADHYAY S. Trends in the Utilization of Human Papillomavirus Vaccines and the Incidence of Malignant Cervical Cancer in Women and Teenagers: A Secondary Analysis. *Healthcare*, 10(7):1211, 2022. <https://doi.org/10.3390/healthcare10071211>
- PEI, J. *et al.* Impact of human papillomavirus vaccine on cervical cancer epidemic: Evidence from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Public Health* 10:998174, 2023. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.998174>
- POSSATI-RESENDE, J. *et al.* Risk Profile of High-grade Cervical Lesions and Cervical Cancer Considering the Combination of Cytology, HPV Genotype, and Age among Women Undergoing Colposcopy. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 45(11):e689–e698, 2023. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772483>
- REN, X. *et al.* Efficacy of prophylactic human papillomavirus vaccines on cervical cancer among the Asian population: A meta-analysis. *Frontiers in microbiology*, 13, 1052324, 2022. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1052324>
- ROTELI-MARTINS, C. M. *et al.* Vacinação contra o HPV na mulher adulta. *Femina*, 50(6), 355-9, 2022.

TORRES, Z. K. S. *et al.* Virus del papiloma humano de alto riesgo y factores asociados en mujeres de Ecuador. *Vive Revista de Salud*, 5(15), 671-678, 2022. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i15.178>

WANG, S. *et al.* Cervical Cancer Screening via Visual Inspection With Acetic Acid and Lugol Iodine for Triage of HPV-Positive Women. *JAMA network open*, 7(3), e244090, 2024. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.4090>

WULANDARI, D., MEIDYANDRA R.W. & ANDRIJONO. Genotype profiles of high-risk human papillomavirus in women of reproductive age: A community-based study. *PLoS ONE* 18(7), e0287399, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287399>

XIE, H. *et al.* Diagnostic accuracy of extended HPV DNA genotyping and its application for risk-based cervical cancer screening strategy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 61(12), 2229–2236, 2023. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0440>

YURTÇU, E. *et al.* Relationship between awareness of cervical cancer and HPV infection and attitudes towards HPV vaccine among women aged 15-49 years: a cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 140(3), 349–355, 2022. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0145.27072021>

ZHAO, C. *et al.* The eight-year long-term follow-up on the effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Chinese women 20-45 years of age. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 18(5), 2022. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2052700>

Capítulo 6

A IMPORTÂNCIA DO PRÉ- NATAL NA PREVENÇÃO DA PRÉ-ECLÂMPSIA E SUAS COMPLICAÇÕES

ANA CARLA CARVALHO FIGUEREDO¹
BIANCA VANZELLA SANTANA¹
DYULIA FERREIRA OLIVEIRA¹
HIURY PORTILHO FRAGA¹
KEREM KAROLANY PARREIRAS DA COSTA¹
LUANA VITÓRIA LOPES BARROS¹
MARESSA HELENA PEREIRA SOUZA¹
SARAH ARYADNNE OLIVEIRA SIMÕES DE LIMA¹
TÂMARA PRISCILA ARAÚJO REIS¹
VICTOR COUTO VIANA PEDROSA¹
VITÓRIA COUTO VIANA PEDROSA¹

1. *Discente: Universidade Rio Verde- Campus Goianésia-GO.*

Palavras-Chave: *Pré-eclâmpsia; Fatores de risco; Assistência pré-natal.*

DOI:10.59290/978-65-6029-139-3.6

INTRODUÇÃO

Doença que gera níveis elevados de mortalidade em grávidas, a pré-eclâmpsia (PE) é definida quando os níveis de pressão arterial (PA) estão iguais ou maiores a 140/90 mmHg, após as 20 semanas de gestação, além de proteinúria ($>0,3\text{g}$ em 24 horas), em associação com duas ou mais tiras evidenciando proteinúria em amostra de urina 24 horas. Essa afecção posteriormente ainda pode gerar complicações cardiovasculares para a mãe e para a prole pelo risco de gerar síndrome metabólica. O quadro de pré-eclâmpsia se diferencia de hipertensão crônica, na qual a grávida apresenta níveis elevados de PA antes da gestação e não se revertem após o parto. Entretanto, existe o quadro de pré-eclâmpsia superajuntada, na qual a pré-eclâmpsia está presente na gestante que apresenta HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) crônica. (KAHHALE S, FRANCISCO RPV, ZUGAIB M, 2018).

A hipertensão arterial sistêmica representa no Brasil grandes taxas de óbitos em gestantes. Com isso, as causas específicas de pré-eclâmpsia são obscuras, embora os fatores de riscos sejam bem descritos. Dessa forma, a idade materna elevada (gestantes acima de 40 anos de idade), etnia afro-descendente (negras), falta de atividade física e o tabagismo (placentação deficiente e hipóxia) são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença. (AMARAL WT, PERAÇOLI JC, 2011)

A etiopatogenia da doença é explicada por uma disfunção endotelial que gera vasoespasmo nas artérias espiraladas uterinas, tendo como consequência uma má placentação. Assim, essa vasoconstrição provoca o aumento da resistência vascular sistêmica nessas artérias, afetando principalmente a segunda invasão trofoblástica, que ocorre entre as 16 a 18 semanas de gestação. A falta de remodelamento arterial

nesse período leva a 'isquemia placentária, com consequente aumento da PA materna como mecanismo compensatório. Dessa maneira, ainda é desconhecido o que leva a esse defeito trofoblástico, apesar de contribuições genéticas, imunes e ambientais serem possivelmente correlacionados (DE MORAES *et al.*, 2018).

O acompanhamento pré-natal desempenha um papel crucial na detecção precoce e tratamento da pré-eclâmpsia (PE), uma condição que pode resultar em complicações graves para mãe e bebê, incluindo a eclâmpsia, caracterizada por convulsões devido aos efeitos cerebrais da PE. Além disso, a Síndrome de HELLP, uma complicação grave da pré-eclâmpsia, a qual envolve hemólise, aumento das enzimas hepáticas e redução do número de plaquetas, podendo levar à insuficiência renal aguda durante a gravidez e aumentando significativamente o risco de complicações sérias e mortalidade para mãe e bebê (DE MORAES *et al.*, 2018).

Portanto, o acompanhamento pré-natal é essencial para garantir uma gestação segura e saudável, permitindo o reconhecimento e tratamento precoces de possíveis complicações. No entanto, apesar da importância do pré-natal, ainda há uma lacuna na pesquisa que avalia a eficácia de certas medidas adotadas para prevenir e tratar a pré-eclâmpsia, como o uso de anti-hipertensivos em casos leves, agentes antiplaquetários para prevenção e suplementação alimentar com nutrientes específicos. Além disso, a identificação e notificação adequadas de casos de pré-eclâmpsia continuam sendo um desafio, o que contribui para a complexidade da situação (DE MORAES *et al.*, 2018).

MÉTODO

A metodologia empregada neste capítulo adota uma abordagem narrativa detalhada para investigar a importância e a eficácia do acompanhamento pré-natal na mitigação e no manejo

da pré-eclâmpsia, uma condição de saúde grave durante a gestação. Para alcançar uma compreensão abrangente, procedeu-se a uma revisão da literatura extensiva, selecionando estudos pertinentes publicados entre 2005 e 2018, nos idiomas português, inglês e espanhol. Estes estudos abordam aspectos clínicos, epidemiológicos e de políticas de saúde pública vinculados ao tratamento e manejo da pré-eclâmpsia no contexto do cuidado pré-natal.

A coleta de dados foi realizada em bases de dados de renome, incluindo Redalyc, USP, BVS e Scielo, utilizando descritores meticulosamente escolhidos como "pré-eclâmpsia", "assistência pré-natal" e "tratamento da pré-eclâmpsia". Esta busca metódica foi orientada por uma estratégia que visou não somente a compilação de estudos existentes, mas também a análise crítica de suas metodologias e resultados, permitindo um exame aprofundado das diversas abordagens adotadas no campo.

Durante a revisão, foram considerados para análise artigos que apresentavam dados diretamente relevantes e completos, excluindo-se aqueles que, apesar de tangenciais ao tema, não contribuem substancialmente para o entendimento integral da pré-eclâmpsia. A curadoria do material foi conduzida independentemente por revisores acadêmicos, que aplicaram um método robusto de consenso para resolver quaisquer divergências, garantindo assim a objetividade e a imparcialidade do processo de seleção.

Os artigos selecionados foram avaliados quanto aos seus objetivos, métodos empregados, principais achados e conclusões. Essa análise permitiu a catalogação detalhada de informações, incluindo os autores, ano de publicação, país de origem e o impacto de suas descobertas na prática clínica e nas políticas de saúde pública. Além disso, foram destacadas contribuições significativas como a revisão literária

conduzida pela Redalyc em 2011, que teve o enfoque na prevenção, progressão e impactos renais da pré-eclâmpsia, e o artigo da USP publicado em 2018, que ofereceu perspectivas atualizadas sobre essa condição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pré-eclâmpsia e suas complicações

As síndromes hipertensivas durante a gestação são de grande importância no âmbito da saúde pública global. Elas atualmente representam a terceira principal causa de mortalidade materna em todo o mundo. Do ponto de vista prático, a pré-eclâmpsia continua sendo uma condição que resulta em graves consequências tanto maternas quanto fetais, conhecendo-se ainda pouco sobre sua etiologia (NETO; SOUZA; AMORIM, 2011).

A pré-eclâmpsia está presente em 2% a 8% das gestações e no Brasil representa a primeira causa de óbito materna, essencialmente quando associa-se às suas complicações mais graves como a eclâmpsia e a síndrome de HELLP (KAHHALE; FRANCISCO; ZUGAIB, 2018).

A eclâmpsia pode ser definida pela manifestação de uma ou mais crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e/ou coma, em gestantes com hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, na ausência de doenças neurológicas. Podem ocorrer durante a gestação, na evolução do trabalho de parto e no puerpério imediato. A eclâmpsia é comumente precedida pelos sinais e sintomas de eclâmpsia iminente: distúrbios do sistema nervoso central como cefaleia frontal/occipital, torpor, obnubilação e alterações do comportamento, visuais que são escotomas, fosfenas, visão embaçada e amaurose e gástricos dentre eles estão náuseas, vômitos e dor no hipocôndrio direito ou no epigástrico (FERBRASGO, 2011).

A síndrome de HELLP é uma alteração grave e com mau prognóstico que ocasiona a morte

de metade das gestantes com doenças hipertensivas. A síndrome de HELPP é um critério de gravidade que pode ocorrer na pré-eclâmpsia e eclâmpsia e é marcada por um conjunto de sinais e sintomas associados a hemólise microangiopática (H), alterações nos testes de função hepática por elevação de suas enzimas (EL) e plaquetopenia (LP) (KAHHALE; FRANCISCO; ZUGAIB, 2018).

A hemólise é marcada por anemia, desidrogenase láctica >600 UI/L, bilirrubina total $>1,2$ mg%, esquizócitos em grande quantidade em esfregaço de sangue periférico. Ocorre também a elevação das enzimas hepáticas com aspartato aminotransferase > 70 UI/L, oxalato aminotransferase > 70 UI/L e presença de trombocitopenia com contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ (FEBRASGO, 2011). Os sintomas são inespecíficos podendo ser: dor epigástrica, náusea, mal estar e cefaleia, o que dificulta o diagnóstico antecipado (MORAIS *et al*, 2012).

A opção mais viável e recomendada de tratamento da pré-eclâmpsia e de suas complicações é o parto, no entanto depende de um conjunto de fatores como a idade gestacional e segurança do feto, gravidade e complicações existentes. Quando a interrupção da gestação não é recomendada, condutas podem ser tomadas para evitar as complicações, dentre elas a corticoterapia para a maturação dos pulmões do feto, expansores plasmáticos, visto que estas gestantes ficam hipovolemicas e o sulfato de magnésio que irá prevenir a pré-eclâmpsia grave durante a gravidez (NETO; SOUZA; AMORIM, 2011).

Assistência pré-natal no Brasil

A Atenção Primária à Saúde (APS) é o primeiro ponto de contato com os serviços de saúde e visa receber as pacientes priorizando atividades que promovam, protejam e restaurem a saúde de forma abrangente e contínua. Isso pos-

sibilita que os profissionais de saúde se aproximem das famílias para compreender melhor o ciclo saúde-doença e, caso seja necessário, realizar intervenções. Dessa forma, a APS desempenha um papel fundamental na prevenção de complicações como as Síndromes Hipertensivas da Gravidez (SHG), uma vez que fatores de risco como obesidade, hipertensão crônica, diabetes, alimentação inadequada e sedentarismo são condições detectáveis ainda antes da concepção (THULER *et al.*, 2018).

Sabe-se que a APS é responsável por preencher o cartão da gestante corretamente, solicitar exames de rotina, disponibilizar o calendário vacinal, agendar consultas médicas regularmente e realizar visitas domiciliares. Dentre os principais objetivos do pré-natal estão incluídos a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento de doenças específicas do período gestacional como as SHG (BVS, 2005).

Além disso, atualmente, a Rede Cegonha, estratégia do Ministério da saúde, propõe que o atendimento às gestantes, puérperas e seus bebês, em que deve ser qualificado e o pré-natal iniciado até as primeiras 12 semanas de gestação, na Unidade Básica de Saúde (UBS). É de suma importância a captação precoce da gestante, para que ocorra o acolhimento, avaliação e classificação em relação às possíveis intercorrências na gravidez, sendo a pré-eclâmpsia uma das principais e mais preocupantes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011)

Porém, nos dias atuais, há alguns estudos que identificaram diversas falhas quanto à assistência pré-natal, podendo citar o início tardio, número de consultas abaixo do preconizado pelo Ministério da Saúde, dificuldades no acesso e não realização de todos os procedimentos (VIELLAS *et al.*, 2014). Logo, a existência dessas falhas acaba afetando diretamente a qualidade e efetividade de um pré-natal que deveria acontecer de forma adequada, pois com

ele toda a APS conseguiria minimizar a ocorrência e complicações das SHG.

Nesse contexto, um acompanhamento pré-natal de alta qualidade possibilita a detecção precoce e o monitoramento de mudanças nos níveis de pressão arterial das pacientes grávidas, permitindo assim a detecção precoce e controle adequado de condições como a hipertensão grave, em que é necessário o início precoce do tratamento com medicamentos anti-hipertensivos (NETO; SOUZA; AMORIM, 2011).

A pré-eclâmpsia pode ser diagnosticada a partir da 20ª semana de gestação. Por meio do rastreamento dessa enfermidade e o monitoramento adequado durante o pré-natal, é possível identificar essa condição em seus estágios iniciais, o que reduz a probabilidade de complicações como a eclâmpsia e a Síndrome HELLP, além de permitir um tratamento eficaz. O rastreamento realizado através do pré-natal é de suma importância para o desenvolvimento saudável do bebê e diminuição das altas taxas de mortalidade materna e fetal associadas à pré-eclâmpsia (MORAES, *et al.*, 2012).

CONCLUSÃO

Em conclusão, a pré-eclâmpsia é uma condição grave que afeta gestantes, caracterizada por elevação da pressão arterial e presença de proteinúria após as 20 semanas de gestação, podendo levar a complicações sérias para mãe e bebê. A etiologia exata ainda não é totalmente compreendida, mas parece envolver disfunção endotelial e vasoespasmo das artérias espiraladas uterinas, levando a uma má placentação e

subsequente isquemia placentária. Fatores de risco como idade materna avançada, etnia afro-descendente, falta de atividade física e tabagismo têm sido associados ao desenvolvimento da condição.

O acompanhamento pré-natal desempenha um papel crucial na detecção precoce e no manejo da pré-eclâmpsia, possibilitando o reconhecimento e tratamento precoces de complicações graves, como eclâmpsia e Síndrome de HELLP. Além disso, a sintetização dos achados ressalta a importância crucial do acompanhamento pré-natal não apenas como uma estratégia de prevenção, mas também como um elemento chave na gestão eficaz da pré-eclâmpsia.

A análise crítica dos estudos selecionados revelou tendências emergentes e lacunas no conhecimento atual, destacando a necessidade de uma abordagem integrada e multidisciplinar para enfrentar os desafios associados à pré-eclâmpsia. Ainda existem falhas na pesquisa sobre a eficácia de certas medidas preventivas e terapêuticas, como o uso de anti-hipertensivos em casos leves e agentes antiplaquetários.

Portanto, é necessário uma maior atenção às políticas de saúde já existentes por parte da população e dos profissionais de saúde, para ampliar o acesso à informação da importância do pré-natal na prevenção de doenças específicas da gestação. As futuras pesquisas e práticas médicas em obstetrícia devem adotar um paradigma rigoroso, visando melhorar a compreensão e o manejo das investigações sobre gestação de alto risco, a fim de garantir gestações seguras e saudáveis para mães e bebês.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, W. T.; PERAÇOLI, J. C. Fatores de risco relacionados à pré-eclâmpsia. *Comun. ciênc. saúde*, p. [153-160], 2011.

Moodle USP: e-Disciplinas. DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p226-234> Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5631550/mod_resource/content/1/Artigo%20Pr%C3%A9-ecl%C3%A2mpsia%202018.pdf>.

CHAVES THULER, A. C. DE M. *et al.* Medidas preventivas das síndromes hipertensivas da gravidez na atenção primária. *Revista de Enfermagem UFPE on line*, v. 12, n. 4, p. 1060, 4 abr. 2018. DOI:10.5205/1981-8963-v12i4a234605p1060-1071-2018

MORAES, C. A. DE *et al.* DISTÚRBIO HIPERTENSIVO GESTACIONAL. A importância do pré-natal na prevenção, evolução e danos renais atribuídos a pré-eclâmpsia. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, v. 16, n. 1, p. 149–158, 2012. DOI:10.5205/1981-8963.

NORONHA NETO, C.; SOUZA, A. S. R. DE; AMORIM, M. M. R. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 32, p. 459–468, 1 set. 2010. DOI: 10.1590/S0100-72032010000900008

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/fNqBksfSmYfTHmTmLTnf3RJ>

CHAVES THULER, A. C. DE M. *et al.* Medidas preventivas das síndromes hipertensivas da gravidez na atenção primária. *Revista de Enfermagem UFPE on line*, v. 12, n. 4, p. 1060, 4 abr. 2018. DOI:10.5205/1981-8963-v12i4a234605p1060-1071-2018

Rede Cegonha. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/mco-ufba/saude/rede-cegonha#:~:text=A%20Rede%20Cegonha%20%C3%A9%20uma>>.

VIELLAS, E. F. *et al.* Assistência pré-natal no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 30, p. S85–S100, 2014. DOI: 10.1590/0102-311X00126013

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/CGMbDPr4FL5qYQCpPKSVQpC/?lang=pt#>

<https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/dicas/90prenatal.html#:~:text=A%20realiza%C3%A7%C3%A3o%20do%20pr%C3%A9%20natal,reduzindo%20os%20riscos%20da%20gestante>.

<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/mco-ufba/saude/rede-cegonha#:~:text=A%20Rede%20Cegonha%20%C3%A9%20uma,de%20refer%C3%Aancia%20para%20o%20parto>

SAÚDE DA MULHER

EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS
CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

EDIÇÃO 18

Capítulo 7

CÂNCER DE MAMA: DA PREVENÇÃO À TERAPIA

GUILHERME BERTIN MÜLLER¹
LISIANE CERVIERI MEZZOMO¹
ROBERTA BEISER DE MEDEIROS E ALBUQUERQUE¹
ANDRESSA LUISE MATTE¹
ANTONIA DE BRANCO DE BORBA¹
EDUARDA SOUZA TEIXEIRA MELLO¹
FRANCIELLE ELGER¹
JULIA GIARETTA¹
LAURA FORTES GRIEBELER¹
LÍVIA DE FIGUEIREDO NACHTIGAL¹
LORENZO ROANI PECHE¹
LUIZA MICHALSKI HENTZ¹
MARCELLY SILVEIRA REINALDO¹
PAOLA CHAVES MANENTI¹
TAHANI IBRAHIM KHALED¹

1. *Discente - Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil.*

Palavras-Chave: Câncer; Mama; Tumor.

DOI:10.59290/978-65-6029-139-3.7

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A saúde da mulher é um campo vasto e complexo, abrangendo uma ampla gama de condições médicas que as afetam. Entre estas, o câncer de mama destaca-se como uma das patologias mais significativas e impactantes. É uma doença caracterizada pelo crescimento desordenado de células malignas nos tecidos mamários, podendo invadir tecidos adjacentes e metastatizar para outras partes do corpo. O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres em todo o mundo, excetuando-se os casos de câncer de pele não-melanoma. Estima-se que mais de 2,3 milhões de novos casos sejam diagnosticados anualmente, representando aproximadamente 25% de todos os casos de câncer em mulheres. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 41,89 casos novos de câncer a cada 100 mil habitantes para o triênio 2023-2025, ressaltando a alta prevalência e a relevância dessa patologia no contexto da saúde pública. O objetivo deste capítulo é fornecer informações detalhadas sobre o câncer de mama, abrangendo desde sua fisiopatologia e fatores de risco até os métodos de diagnóstico e opções de tratamento. Além de informar, é importante discutir amplamente o tema, pois a conscientização sobre tumores de mama é crucial para assegurar um diagnóstico precoce, este que está diretamente relacionado à melhoria do prognóstico das pacientes, aumentando as chances de sucesso do tratamento e de sobrevida (INCA, 2022; IARC, 2020).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada em junho de 2024, por meio da pesquisa em bases de dados PubMed, Google Acadêmico e UpToDate com o objetivo de

compreender os aspectos clínicos e fisiopatológicos do câncer de mama. Para a realização dessa pesquisa foi feita uma busca de artigos científicos utilizando os descritores Mesh/Decs e operadores booleanos, “AND” e “OR”. Os termos “câncer de mama”, “fisiopatologia do câncer de mama”, “tipos de câncer de mama” foram utilizados, elegendo os artigos publicados nos últimos 8 anos, de 2017 a 2024. Foram apenas selecionados artigos em português e em inglês, que abrangem a temática: fisiopatologia, epidemiologia, fatores de risco, medidas de prevenção, quadro clínico, diagnóstico e tratamentos utilizados no câncer de mama. Os resultados foram abordados de forma descritiva e divididos em categorias temáticas.

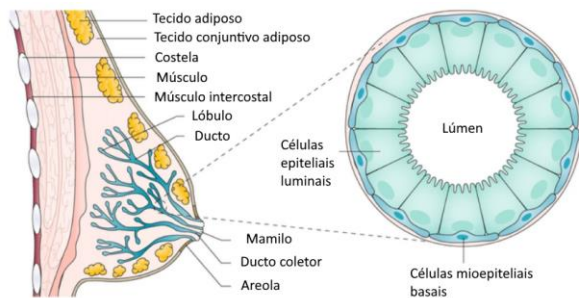
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definição e fisiopatologia

O câncer de mama é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma lesão neoplásica caracterizada pela proliferação epitelial, com marcada atipia celular e uma tendência à progressão para a forma invasiva. Estudos recentes têm demonstrado que trata-se de uma doença heterogênea em nível molecular, em função dos diferentes aspectos biológicos e comportamentos clínicos. Nesse contexto, há uma série de evidências recentes que sugerem que o câncer de mama é, de fato, uma coleção de diferentes doenças com diferentes fatores de risco, apresentações clínicas, mecanismos fisiopatológicos, resposta à terapia e desfechos clínicos. A grande maioria dos casos de câncer de mama são tumores epiteliais, de origem ductal ou tubular, originados da mesma estrutura anatômica, mais especificamente, a unidade ductolobular terminal, a unidade funcional da mama. As características histológicas e moleculares do tumor têm implicações importantes para a terapia, e diversas classificações com base nesses critérios têm sido desenvolvidas ao longo dos

anos. Assim, pode-se dizer que o câncer de mama é uma compilação de doenças malignas distintas que se manifesta nas glândulas mamárias (AKRAM *et al.*, 2017; FENG, 2018) (Figura 7.1).

Figura 7.1 Imagem da mama



A imagem destaca que a mama é composta de três partes principais, lóbulos, ductos e tecido adiposo. Contém 12–20 lóbulos que são divididos em lóbulos menores e que produzem leite. Os lóbulos são conectados por meio de dutos lactíferos que conduzem o leite até o mamilo. O tecido adiposo da mama é suprido por uma rede de nervos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, gânglios linfáticos e também é composto por tecido conjuntivo fibroso e ligamentos. A maioria dos cânceres de mama é constituída por tumores epiteliais (carcinomas) que se desenvolvem das células do interior dos ductos e lóbulos. Os cânceres de mama têm início nas unidades terminais do ducto lobular do ducto coletor, a unidade funcional da mama.

Os cânceres de mama são classificados de diferentes formas, sendo uma delas o grau e subtipo histológico. Os carcinomas constituem a maioria dos casos, enquanto os tumores não epiteliais como sarcomas, tumores filóides e os angiossarcomas, raramente são observados (YEO *et al.*, 2017; Feng *et al.*, 2018). Essas lesões podem ainda ser classificadas a partir de sua localização, em *in situ* (não invasivo) ou invasivo. Cânceres de mama *in situ* estão restritos

ao ducto ou lóbulo mamário. Por outro lado, o termo invasivo (ou infiltrativo) é utilizado para descrever os tipos de câncer de mama que se espalham (e invadem) o tecido mamário. As características histológicas e moleculares do câncer de mama influenciam amplamente as decisões de tratamento (AKRAM *et al.*, 2017; HARBECK *et al.*, 2019).

Cabe destacar que o câncer de mama precoce – isto é, o câncer contido na mama ou que apenas se espalhou para os gânglios linfáticos axilares (*in situ*) – é considerado curável. As melhorias na terapia multimodal levaram ao aumento das chances de cura em aproximadamente 70–80% dos pacientes. Por outro lado, a doença avançada (metastática) não é considerada curável com as opções terapêuticas atualmente disponíveis. No entanto, o câncer de mama avançado é uma doença tratável, para a qual os principais objetivos da terapia são prolongar a sobrevida e controlar os sintomas com baixa toxicidade associada ao tratamento para manter ou melhorar a qualidade de vida (ou seja, melhorar a esperança de vida ajustada pela qualidade) (YEO *et al.*, 2017; FENG *et al.*, 2018; HARBECK *et al.*, 2019).

O câncer de mama geralmente ocorre devido a uma associação entre fatores genéticos e ambientais, porém o mecanismo exato responsável pela iniciação do câncer de mama é ainda desconhecido, no entanto, muito esforço tem sido feito para caracterizar molecularmente o câncer de mama e delinear sua formação e progressão. Tal como outros tumores malignos, existem inúmeras causas que podem aumentar a possibilidade de desenvolver o câncer da mama. Lesões ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e alterações hereditárias podem levar ao câncer de mama têm sido associadas à exposição ao estrogênio. Alguns pacientes herdam falhas no DNA e em genes como P53, BRCA1 e BRCA2, entre outros. Assim, ao nível da cé-

lula de origem, o modelo de evolução clonal (no qual as mutações se acumulam, ocorrem alterações epigenéticas nas células tumorais e as células “mais aptas” sobrevivem) e o modelo de células estaminais cancerígenas (no qual apenas as células cancerígenas precursoras iniciam e sustentam a progressão) estão ambos implicados na tumorigênese (YEO *et al.*, 2017; HARBECK *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2022).

Dessa forma, é documentado que o câncer de mama é uma doença complexa que apresenta um grande grau de heterogeneidade inter e intratumoral, e embora seja comum estratificar e tratar os tumores de mama como uma entidade única, os estudos sobre heterogeneidade intratumoral e células-tronco cancerígenas levantam a possibilidade de que múltiplos subtipos de câncer de mama possam coexistir dentro de um tumor. Ao longo da última década dados de genômica e transcriptômica têm revelado diversos subtipos de câncer, alvos moleculares e assinaturas prognósticas. As características histológicas e moleculares do câncer de mama influenciam amplamente na conduta terapêutica. As alterações moleculares que impulsionam a carcinogênese mamária são muitas e diversas classificações foram desenvolvidas para agrupar os tumores (YEO *et al.*, 2017; HARBECK *et al.*, 2019).

Graças aos rápidos progressos na biologia molecular, na biologia de sistemas e nas ciências do genoma nas últimas décadas, a nossa compreensão sobre esta doença foi dramaticamente expandida a nível celular, molecular e genômico. Assim, além da classificação histológica descrita acima, o câncer de mama é ainda caracterizado pela expressão imunoistoquímica de proteínas chaves, utilizadas clinicamente, como o receptor de estrogênio (ER), o receptor de progesterona (PR) o receptor do fator de crescimento epitelial humano - receptor ERBB2 (HER2) e o marcador de proliferação celular

KI67. Os tumores que expressam ER e/ou PR são denominados “receptores hormonais positivos”, enquanto que os tumores que não expressam ER, PR e HER2 são chamados de tripla-negativos. Esses marcadores têm sido utilizados como bases para a classificação dos cânceres de mama (AKRAM *et al.*, 2017; HARBECK *et al.*, 2019).

Além disso, a identificação de genes de susceptibilidade ao câncer de mama lançou luz sobre alguns aspectos da sua patogênese, tanto o subtipo esporádico como o hereditário.

O câncer de mama é curável em aproximadamente 70–80% dos pacientes com doença não metastática em estágio inicial. A forma avançada com metástases em órgãos distantes é considerada incurável com as terapias atualmente disponíveis.

Incidência

O câncer de mama representa um desafio significativo para a saúde global: é o câncer mais comumente diagnosticado no mundo, segundo dados da OMS. O câncer de mama ocorre em todos os países do mundo em mulheres de qualquer idade após a puberdade. Em 2022, houve 2,3 milhões de mulheres diagnosticadas com câncer de mama e 670 000 mortes em todo o mundo (OMS). No Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais incidente em mulheres de todas as regiões, com taxas mais altas nas regiões Sul e Sudeste. Para cada ano do triênio 2023-2025 foram estimados 73.610 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres. Além disso, é a primeira causa de morte em mulheres no Brasil. Sua incidência aumenta com a idade e a maior parte dos casos ocorre a partir dos 50 anos. Homens também desenvolvem câncer de mama, mas esti-

ma-se que a incidência nesse grupo representa apenas 1% de todos os casos da doença (HARBECK *et al.*, 2019).

O grau de desenvolvimento socioeconômico está diretamente relacionado com a maior prevalência desse câncer. No Brasil, dados do INCA demonstram que as Regiões Sudeste e Sul possuem as maiores estimativas para o câncer de mama, e esse dado está associado a diversos fatores, sendo eles o maior número de diagnósticos devido a maior quantidade de mamografias, ultrassons e biópsias realizadas, demonstrando que a procura e a oferta é maior e o sistema de saúde é mais qualificado. Esse dado é corroborado por estimativas globais, que revelam desigualdades marcantes na prevalência do câncer de mama de acordo com o índice de desenvolvimento humano (IDH). Em países com IDH elevado, 1 em cada 12 mulheres será diagnosticada com a doença durante a sua vida e 1 em 71 mulheres morrerá desta doença. Em contrapartida, em países com IDH baixo, apenas 1 em 27 mulheres será diagnosticada com câncer de mama durante a vida, 1 em 48 mulheres morrerá por causa disso (HARBECK *et al.*, 2019).

Assim, estes índices refletem os fatores de risco para a doença e a disponibilidade de métodos de rastreamento e diagnóstico, como a mamografia (e, portanto, dos cânceres da mama detectados). A maior incidência de câncer de mama ocorre na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e norte e oeste da Europa.

Além disso, nos países desenvolvidos, o câncer da mama é frequentemente diagnosticado numa fase precoce e o prognóstico é geralmente bom. Contudo, em países subdesenvolvidos, o câncer de mama é frequentemente diagnosticado em uma fase mais tardia e está, conseqüentemente, associado a uma menor sobrevida, um fato que reflete nas estatísticas de mortalidade.

A mortalidade por câncer da mama é geralmente mais elevada em muitos países de baixa e média renda, como os da África Subsaariana e os países asiáticos em desenvolvimento, apesar da sua menor incidência, devido à apresentação tardia, à fase tardia do diagnóstico e ao acesso limitado ao tratamento. Além disso, os pacientes nos países em desenvolvimento que são diagnosticados com câncer de mama são cerca de 10 anos mais jovens do que os dos países desenvolvidos (HARBECK *et al.*, 2019).

Fatores de risco

O sexo feminino é o principal fator de risco para o câncer de mama. A mama é um órgão sensível ao estrogênio. Aproximadamente 99% dos cânceres de mama ocorrem em mulheres e 0,5–1% ocorrem em homens.

Certos fatores aumentam o risco de câncer de mama, incluindo aumento da idade, obesidade, sedentarismo, uso de álcool, histórico familiar de câncer de mama, exposição à radiação, tabagismo e terapia hormonal pós-menopausa, nulipariedade, histórico reprodutivo - como a idade em que os períodos menstruais começaram (menarca), a idade da primeira gravidez e menopausa tardia. No entanto, cabe destacar que aproximadamente metade dos tumores de mama desenvolvem-se em mulheres que não têm nenhum fator de risco identificável além do sexo (feminino) e da idade (acima de 40 anos) (INCA, 2022).

A história familiar de câncer de mama aumenta o risco, mas a maioria das mulheres diagnosticadas não tem histórico familiar conhecido da doença. A falta de histórico familiar conhecido não significa necessariamente que a mulher esteja em risco reduzido.

Certas mutações genéticas herdadas de alta penetrância aumentam muito o risco de câncer de mama e geralmente estão associadas a pior prognóstico, sendo as mais dominantes as mu-

tações nos genes BRCA1, BRCA2 e PALB-2 (FENG *et al.*, 2018). Mulheres que apresentam mutações nesses genes principais podem considerar estratégias de redução de risco, como a remoção cirúrgica de ambas as mamas ou estratégias de quimioprevenção.

Medidas de Prevenção

A prevenção primária do câncer de mama está relacionada ao controle dos fatores de risco conhecidos e à promoção de práticas e comportamentos considerados protetores. Os fatores hereditários e os associados ao ciclo reprodutivo da mulher não são, em sua maioria, modificáveis; porém fatores como excesso de peso corporal, inatividade física, consumo de álcool, tabagismo e terapia de reposição hormonal, são, em princípio, passíveis de mudança. Através de uma alimentação balanceada, nutrição adequada, prática de exercícios físicos, cessação do tabagismo e controle da porcentagem de gordura corporal, é possível diminuir o risco de desenvolvimento de câncer de mama nas mulheres. Além disso, a amamentação, quando possível, atua como um fator protetor (INCA, 2020).

Manifestações clínicas

Os principais sinais e sintomas de câncer de mama são nódulo ou nódulos na mama e/ou axila, dor mamária e alterações da pele que recobre a mama, como abaulamentos ou retrações com aspecto semelhante à “casca de laranja”. Os cânceres de mama localizam-se, principalmente, no quadrante superior externo, e em geral, as lesões são indolores, fixas e com bordas irregulares, podendo ser acompanhadas de alterações da pele quando em estágio avançado.

Tipos de tumores

Definir o tipo de tumor é como dar um “sobrenome” a classificação daquela variedade de câncer de mama, por ser uma doença heterogênea, pode ser classificada em vários subtipos, cada um com características biológicas e com-

portamentos clínicos distintos. Esses subtipos são geralmente agrupados em duas categorias principais: câncer de mama invasivo e não invasivo.

Câncer de Mama Não Invasivo

O câncer de mama não invasivo, também conhecido como carcinoma *in situ*, é caracterizado por células cancerígenas que permanecem confinadas aos ductos ou lóbulos da mama, sem invadir o tecido mamário adjacente. O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é o tipo mais comum de câncer de mama não invasivo. Ele se origina nos ductos mamários e, apesar de não invadir tecidos circundantes, pode evoluir para um carcinoma invasivo se não tratado. Outro tipo menos comum é o carcinoma lobular *in situ* (CLIS), que, embora não seja considerado um câncer verdadeiro, indica um aumento significativo do risco de desenvolvimento de câncer de mama invasivo em ambas as mamas (ACS, 2021).

Câncer de Mama Invasivo

O câncer de mama invasivo é caracterizado pela capacidade das células cancerígenas de invadir o tecido mamário circundante, bem como outras partes do corpo, gerando metástases. O tipo mais comum é o carcinoma ductal invasivo (CDI), que representa cerca de 80% de todos os casos de câncer de mama. O CDI se origina nos ductos mamários e invade o tecido gorduroso da mama, podendo se espalhar para outras partes do corpo através do sistema linfático e da corrente sanguínea. O carcinoma lobular invasivo (CLI) é o segundo tipo mais comum, originando-se nos lóbulos produtores de leite e também apresentando potencial de metastatização. Existem também outros subtipos menos comuns de câncer de mama invasivo, cada um com características histológicas e comportamentais únicas. O carcinoma mucinoso é caracterizado pela presença de mucina abun-

dante ao redor das células tumorais, conferindo ao tumor uma aparência gelatinosa. O carcinoma tubular é composto por pequenos tubos bem diferenciados e tem um prognóstico geralmente favorável. O carcinoma medular, apesar de sua aparência agressiva ao microscópio, muitas vezes apresenta um comportamento menos agressivo e um prognóstico relativamente bom (ACS, 2021).

Outros tipos raros incluem o carcinoma papilífero invasivo, que apresenta estruturas papilares e pode ser confundido com formas menos agressivas de câncer de mama, e o carcinoma metaplásico, que é altamente heterogêneo e pode conter uma mistura de diferentes tipos de células, incluindo componentes sarcomatoides. Essa diversidade de tipos de câncer de mama destaca a importância de um diagnóstico preciso e de um tratamento personalizado, adaptado às características específicas de cada tumor e às necessidades individuais de cada paciente.

Métodos de diagnóstico e rastreamento

Segundo as Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama (INCA, 2015), a mamografia de rastreamento é indicada para mulheres de 50 a 69 anos sem sinais e sintomas de câncer de mama, uma vez a cada dois anos. O procedimento mamográfico tem finalidade diagnóstica e é indicado principalmente para avaliar alterações mamárias suspeitas em qualquer idade, em mulheres e homens. A concentração de mamografias de rastreamento na faixa etária de 50 a 69 anos vem aumentando desde 2012. Essa faixa etária é a recomendada para o rastreio, a cada dois anos, em função do melhor equilíbrio entre benefícios e riscos dessa estratégia, conforme as Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil (Brasil, 2015; Migowski *et al.*, 2018). O acesso a exames de rastreamento é ainda desigual no

país quando analisado segundo nível de escolaridade e cor ou raça. A cobertura é menor entre as mulheres com menor nível socioeconômico, sem instrução e as mulheres negras (INCA 2015, MIGOVSKI, 2018).

Tratamento

A distinção entre câncer de mama invasivo e não invasivo é crucial para o manejo, pois determina as opções de tratamento e influencia diretamente o prognóstico. Enquanto o câncer não invasivo pode frequentemente ser tratado com cirurgia conservadora e radioterapia, o câncer invasivo geralmente requer abordagens mais agressivas, incluindo cirurgia, quimioterapia e terapia hormonal. A abordagem terapêutica deve ser personalizada, considerando o tipo de câncer, o estágio da doença e as características individuais da paciente. O tratamento em homens segue os mesmos princípios de manejo que para as mulheres.

Tratamento Câncer de Mama Não Invasivo

O câncer de mama não invasivo, principalmente o carcinoma ductal *in situ* (CDIS), é frequentemente tratado com cirurgia conservadora, também conhecida como lumpectomia, onde apenas o tumor e uma margem de tecido saudável são removidos. Após a cirurgia, a radioterapia é geralmente recomendada para reduzir o risco de recidiva local. Em alguns casos, a mastectomia (retirada da mama) pode ser considerada, especialmente se houver múltiplas áreas de CDIS ou um risco elevado de câncer invasivo. A terapia hormonal pode ser indicada para pacientes cujos tumores são receptores hormonais positivos, com o objetivo de reduzir o risco de desenvolvimento de câncer invasivo futuro.

Tratamento Câncer de Mama Invasivo

O tratamento do câncer de mama invasivo é mais complexo e pode incluir uma combinação

de cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal. A escolha da abordagem cirúrgica pode variar entre a cirurgia conservadora da mama e a mastectomia, dependendo do tamanho e localização do tumor, bem como da preferência da paciente. A quimioterapia neoadjuvante pode ser administrada antes da cirurgia para reduzir o tamanho do tumor, tornando possível a conservação da mama.

Após a cirurgia, a quimioterapia adjuvante pode ser recomendada para eliminar quaisquer células cancerígenas remanescentes e reduzir o risco de metástase. Pacientes com tumores HER2-positivos podem se beneficiar de terapias direcionadas, como o Trastuzumabe, que especificamente bloqueia o receptor HER-2, inibindo o crescimento tumoral. A radioterapia é frequentemente indicada após a cirurgia conservadora da mama e, em alguns casos, após a mastectomia, especialmente se houver um risco elevado de recidiva local.

A terapia hormonal é uma parte crucial do tratamento para pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo. Medicamentos como Tamoxifeno e Inibidores da Aromatase são usados para bloquear a ação dos hormônios que alimentam o crescimento do câncer. Para mulheres na pré-menopausa, a supressão ovariana pode ser considerada uma estratégia adicional.

Em casos avançados, onde o câncer se espalhou para outras partes do corpo, o tratamento se concentra no controle da doença e no alívio dos sintomas. As opções incluem quimioterapia, terapias direcionadas e, em alguns casos, radioterapia paliativa.

O tratamento do câncer de mama é uma jornada altamente individualizada, que exige uma abordagem integrada e multidisciplinar. A personalização do tratamento, baseada nas características específicas do tumor e nas necessidades da paciente, é essencial para otimizar os resultados e melhorar a qualidade de vida.

Prognóstico

Estudos brasileiros sobre prognóstico do câncer de mama destacaram diversos fatores que influenciam a sobrevida das pacientes e foram estudados em diferentes regiões e contextos. Um estudo realizado em Goiânia avaliou a sobrevida global e fatores prognósticos em pacientes femininas com câncer de mama, determinando a idade ao diagnóstico, o tamanho do tumor, o número de linfonodos afetados, a diferenciação do tumor, o subtipo molecular e o estadiamento clínico como principais fatores determinantes. Esses fatores são críticos tanto para o planejamento do tratamento quanto para a alocação de recursos para tratar esse tumor (ABREU *et al.*, 2012).

Na região Sudeste do Brasil, uma análise da taxa de sobrevida em 10 anos para mulheres tratadas em centros oncológicos de médio porte mostrou uma taxa de 56,3%. Os principais fatores prognósticos relevantes foram envolvimento linfonodal, tamanho do tumor e plano de saúde privado. Em contrapartida, a sobrevida observada foi inferior à de outros estudos regionais e internacionais, refletindo diferenças nas características populacionais e nos métodos de análise (MORAES *et al.*, 2006; EISENBERG *et al.*, 2013).

Outro estudo explorou fatores prognósticos em mulheres na pré e pós-menopausa, analisando a anatomia e aspectos biológicos como expressão do receptor de estrogênio (RE) e oncogenes c-erbB-2. Observou-se que a expressão de c-erbB-2 foi significativamente mais frequente em mulheres mais jovens, sugerindo um pior prognóstico neste grupo apesar do tratamento mais agressivo (RODRIGUES, 1999).

No estado do Rio de Janeiro, pesquisas mostram que mulheres com câncer de mama sem plano de saúde privado são diagnosticadas mais tarde e apresentam maior risco de morte do que mulheres com plano de saúde. A qua-

lidade do tratamento e o acesso a centros oncológicos de alta complexidade influenciam significativamente a sobrevida, evidenciando diferenças prognósticas relacionadas a fatores sociais (BRITO *et al.*, 2009). Por fim, uma comparação entre mulheres muito jovens e na pós-menopausa mostrou que as mulheres mais jovens apresentavam maior frequência de tumores triplo-negativos, associados a pior prognóstico e menor sobrevida, mesmo com tratamento mais agressivo. Os tumores com fenótipo basal também são mais prevalentes em mulheres mais jovens, confirmando a agressividade biológica deste tumor nesta faixa etária (SILVA *et al.*, 2009).

Esses estudos destacam a importância dos fatores biológicos, clínicos e sociais no prognóstico do câncer de mama no Brasil, enfatizando a necessidade de estratégias personalizadas e fáceis de usar para melhorar a sobrevida dos pacientes.

CONCLUSÃO

O câncer de mama é um dos cânceres mais diagnosticados mundialmente e é uma das principais causas de mortalidade em mulheres no Brasil e no mundo, refletindo a profunda heterogeneidade da doença e a resistência à terapia. O termo câncer de mama engloba uma gama de subtipos com distintas origens que acometem as glândulas mamárias e que apresentam comportamentos clínicos distintos. Os futuros conceitos terapêuticos no câncer de mama visam a individualização da terapia, bem como a redução e escalada do tratamento com base na biologia do tumor e na resposta terapêutica precoce. A par de novas inovações no tratamento, o acesso igualitário a nível mundial aos avanços terapêuticos continua a ser o desafio global no tratamento do câncer da mama para o futuro. Desse modo, é evidente a magnitude do câncer de mama sobretudo nas mulheres e como esse carcinoma continua sendo um grande problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKRAM, M. *et al.* Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, v. 50, n. 1, p. 33, 2017. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9. PMID: 28969709; PMCID: PMC5625777.

Câncer de Mama em mulheres no Brasil: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento: uma revisão narrativa. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/57324/41949>. Acesso em: 21 jun. 2024.

FENG, Y. *et al.* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, v. 5, n. 2, p. 77-106, 2018. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001. PMID: 30258937; PMCID: PMC6147049.

HARBECK, N. *et al.* Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 5, n. 66, 2019. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2021. base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 20 jun. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 19 jun. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 20 jun. 2024.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer today. Lyon: WHO, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em: 19 jun. 2024.

MIGOWSKI, A. *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. e00074817, 2018b. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/8gGyb5s9Nt3nSsw5GFnnPQb/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 21 jun. 2024.

World Health Organization (WHO). Breast Cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 21 jun. 2024.

YEO, S. K.; GUAN, J. L. Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor? *Trends in Cancer*, v. 3, n. 11, p. 753-760, nov. 2017. doi: 10.1016/j.trecan.2017.09.001. PMID: 29120751; PMCID: PMC5802368.

ZHAO, N.; ROSEN, J. M. Breast cancer heterogeneity through the lens of single-cell analysis and spatial pathologies. *Seminars in Cancer Biology*, v. 82, p. 3-10, jul. 2022. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.07.010. PMID: 34274486; PMCID: PMC8761219.

ACS - AMERICAN CANCER SOCIETY. Types of Breast Cancer. About Breast Cancer. 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>. Acesso em 07 jun. 2024.

ABREU, E.; KOIFMAN, R. J.; FANQUEIRO, A. G.; LAND, M. G. P.; KOIFMAN, S. Sobrevida de dez anos de câncer de mama feminino em coorte populacional em Goiânia (GO), Brasil, 1988-1990. *Cadernos de Saúde Coletiva*, v. 20, n. 3, p. 305-13, 2012.

MORAES, A. B.; ZANINI, R. R.; TURCHIELLO, M. S.; RIBOLDI, J.; MEDEIROS, L. R. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 22, n. 10, p. 2219-28, 2006.

EISENBERG, A. L.; PINTO, I. V.; KOIFMAN, S. Triple-negative breast cancer in Brazilian women without metastasis to axillary lymph nodes: ten-year survival and prognostic factors. *British Journal of Medical and Medical Research*, v. 3, n. 4, p. 880-96, 2013.

RODRIGUES, J. R. P. Fatores Prognósticos em Câncer de Mama em Mulheres Pré e Pós-Menopausa. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 21, n. 9, p. 553-559, 1999 doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. L. Sobrevida de mulheres tratadas por câncer de mama no estado do Rio de Janeiro. *Revista de Saúde Pública*, v. 43, p. 481-9, 2009 doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.

SILVA, A. E. *et al.* Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 25, n. 6, p. 1204-1212, 2009 doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.

Capítulo 8

CLIMATÉRIO E TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL: QUANDO E PARA QUEM INDICAR

CÍCERA LUANA CRUZ TAVARES¹
BRUNA KEROLAYNI LEITE CESÁRIO¹
ARTHUR BEZERRA BARROS²
JOÃO VICTOR DE SOUSA²
ADRIANA CALIXTO DE MORAES²
JOSENILSON VICTOR ALVES CARVALHO²
JULIANA RIBEIRO BELOTA²
JOÃO PAULO CANUTO FROTA DE VASCONCELOS²
LETÍCIA MARIA CAVALCANTI NUNES²
VITÓRIA RÉGIA OLIVEIRA ALMEIDA²

1. Médica - Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Cariri.
2. Discente – Medicina da Universidade Federal do Cariri

Palavras-Chave: Climatério; Terapia de Reposição Hormonal; Menopausa.

INTRODUÇÃO

O período de climatério é caracterizado pela transição entre o estágio reprodutivo e o não reprodutivo de uma mulher e está associado à data do último ciclo menstrual, a menopausa, que acontece entre os 45 e 55 anos em 90% dos casos (BACCARO *et al*, 2022). A síndrome do climatério está relacionada a uma série de sintomas como sintomas vasomotores, secura vaginal, diminuição de libido, distúrbios de sono e dores ósseas e articulares, além da queda abrupta níveis de estrogênio que acompanham a transição menopausal intensificar os riscos de doenças cardiovasculares (MOTLANI *et al*, 2023).

Nesse contexto, cerca de 75% das mulheres enfrentam tais eventos e aproximadamente 25% delas convivem com sintomas de intensidade média a alta capazes de alterar significativamente sua qualidade de vida (MAGRAITH e JANG, 2023). A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é o meio indicado para tratar os sintomas do climatério e tem como benefício a melhora qualidade de vida da paciente, a prevenção de osteoporose e de doenças cardiovasculares (MAGRAITH e JANG, 2023). No entanto, a TRH possui alguns fatores que inviabilizam a sua prescrição para todas as pacientes. Nesse contexto, observa-se que mulheres com menos de 60 anos ou que iniciam o tratamento com menos de 10 anos desde sua menopausa, possuem menores chances de contraírem alguma reação adversa do tratamento (CHO *et al*, 2023).

Portanto, esse capítulo objetiva discutir e elencar as indicações e contraindicações relacionadas à Terapia de Reposição Hormonal com o intuito de esclarecer qual o melhor momento para iniciar o tratamento.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa, utilizando dados de estudos científicos para a síntese de conclusões acerca da relação entre o climatério e a terapia de reposição hormonal. A revisão ocorreu no período de abril de 2024 a maio de 2024 e foram analisados os trabalhos publicados nos últimos 3 anos (2022 a 2024).

Utilizou-se para realização da pesquisa ferramentas de disponibilização com acesso a periódicos científicos, permitindo a busca simultânea em várias fontes, entre as quais: PubMed, BVS e SciELO. Para a busca nas bases de dados, os descritores usados foram "climatério", "terapia de reposição hormonal", "menopausa" e sinônimos, no idioma português, separados pelo operador booleano "OR". Foram realizadas as pesquisas com os seguintes cruzamentos: "menopausa" or "terapia de reposição hormonal", "climatério" or "terapia de reposição hormonal", "climatério" or "terapia de reposição hormonal" or "menopausa". Desta busca, foram encontrados 774 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os artigos encontrados foram incluídos a partir dos seguintes critérios: artigos disponibilizados na íntegra, no idioma português ou inglês, com espaço temporal de 3 anos (2022-2024), contribuir com a proposta temática da pesquisa e abranger o público feminino no climatério. Os critérios de exclusão foram a presença de artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo ou o artigo não se encaixar nos critérios de inclusão.

Após a seleção dos trabalhos baseada nos critérios de inclusão e exclusão previamente citados, os 24 artigos que restaram foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram representados em tabelas ou de forma descritiva, divididos em

categorias temáticas, descrevendo os pontos mencionados ou os subtítulos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Brasil, cada vez mais envelhecido e mais feminino, esse é o retrato do país segundo o censo 2022 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). No ano de 2010, a cada 30,7 idosos (65 anos ou mais), o país tinha 100 jovens de até 14 anos. Agora, são 55 idosos para cada 100 jovens, e a população feminina vem aumentando de forma constante na última década. Hoje, as mulheres são 51,5%, dos 203 milhões de brasileiros. Logo, é indiscutível pensar a gestão de saúde pública voltada para a melhor qualidade de vida dessa população.

A menopausa é a fase de vida que muitas dessas mulheres se encontram. Com o declínio da função ovariana, ocorre a cessação permanente da menstruação, e o eixo hipotálamo-hipófise-ovário no corpo da mulher fica desequilibrado, resultando em problemas de saúde físicos e psicológicos: a chamada “síndrome da perimenopausa” (CHEN *et al*, 2023).

Os sintomas vasomotores, como ondas de calor e sudorese noturna, correspondem aos sintomas que mais afetam a qualidade de vida dessa população e mais motivam a busca por cuidados no período de transição para a menopausa. Os sintomas vasomotores são mais prevalentes mulheres negras/afro-americanas, mulheres que fumam, aquelas com transtornos de humor e aquelas com baixa renda e/ou baixo nível de escolaridade. Além disso, mulheres com sobrepeso ou obesidade apresentam sintomas mais intensos e moderados do que mulheres eutróficas (COSTA *et al*, 2023).

A terapia de reposição hormonal desempenha um papel vital na melhoria dos sintomas relacionados à menopausa nas mulheres, sendo amplamente utilizada no passado. Porém, com

a publicação de ensaios seminais de prevenção primária e secundária que relataram um risco cardiovascular (CV) excessivo com estrogênio-progesterona combinados, o uso de TH diminuiu significativamente. Entretanto, nos últimos anos o aumento de estudos sobre o tema, evidenciou uma busca por melhor compreender a seleção de pacientes, formulação da TH e Risco de DCV (CHO *et al*, 2023).

Risco cardiovascular

Sobre o risco cardiovascular, a Women's Health Initiative (WHI) realizou em 2002 o ensaio randomizado controlado por placebo de TH sistêmica com mulheres sem doenças cardiovasculares com idades entre 50 e 79 anos. Nesse estudo, Mulheres com útero foram randomizadas para receber estrogênio equino conjugado oral combinado contínuo (CEE) com acetato de medroxiprogesterona (MPA) (CEE + MPA) ou placebo e as mulheres sem útero foram randomizadas para receber apenas CEE ou placebo, onde se percebeu um aumento do risco cardiovascular. Entretanto, após essa análise inicial, as análises estratificadas por idade demonstraram que o risco absoluto para eventos adversos era menor em mulheres mais jovens, entre 50 e 59 anos, comparada com mulheres mais velhas ou que entraram na menopausa há cerca de 10 anos. Os resultados contribuíram para a “hipótese temporal”, que defende que risco CV associado à TH parece depender do momento do início em relação ao início da menopausa (CHO *et al*, 2023).

Um estudo de metanálise de 19 ensaios clínicos randomizados com um total de 40.410 mulheres na pós-menopausa em TH não encontrou aumento significativo da mortalidade por doenças cardiovasculares, além disso, percebeu-se que o grupo que iniciou TH dentro dos 10 anos após a menopausa tiveram uma mortalidade menor e menos eventos cardiovas-

culares. Em contraste, as mulheres que iniciaram a TH mais de 10 anos após a menopausa tiveram um aumento de acidente vascular cerebral sem qualquer efeito na mortalidade, contudo, ambos os grupos apresentaram aumento nos eventos de tromboembolismo venoso (CHO *et al*, 2023).

O risco CV associado à terapia de reposição hormonal parece depender do momento do início em relação ao início da menopausa. Em um cenário de aterosclerose avançada, o estrogênio pode ter efeitos desestabilizadores de placa e outros efeitos adversos, mas para o tratamento dos sintomas da menopausa quando iniciado em mulheres saudáveis com menos de 60 anos ou dentro de 10 anos após o início da menopausa fornece uma opção apropriada e segura (CHO *et al*, 2023).

Em 2017, a Sociedade Internacional da Menopausa propôs o conceito de “janela de tempo”, afirmando com clareza que em mulheres em menopausa com menos de 60 anos ou dentro de 10 anos da menopausa, a terapia hormonal pode gerar o maior benefício, com riscos relativamente baixos (CHEN *et al*, 2023).

Tipos de terapia de reposição hormonal

Existem diferentes tipos de reposição hormonal utilizados no tratamento de sintomas da menopausa. A **terapia sistêmica** é uma opção eficaz para aliviar sintomas vasomotores e outros associados à menopausa, incluindo a Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGUM). Tanto as formulações orais quanto as transdérmicas de estrogênio demonstram eficácia semelhante, sendo recomendada geralmente a menor dose eficaz. Além disso, muitas formulações sistêmicas de estrogênio também são aprovadas para prevenir a osteoporose. No entanto, é importante notar que o uso isolado de terapia estrogênica em mulheres com útero pode aumentar o risco de certas condições, como

hiperplasia endometrial e câncer, sendo necessário o uso de progestágenos em conjunto (CHO *et al*, 2023).

Por outro lado, a **terapia de reposição hormonal não oral**, como a **transdérmica**, tem se mostrado um avanço significativo nos últimos anos, especialmente para mulheres pós-menopáusicas com doenças crônicas do fígado e da vesícula biliar, doenças do trato gastrointestinal e outras que não toleram a administração oral. A administração não oral de estrogênio evita o efeito de primeira passagem do fígado, resultando em menor impacto no metabolismo e menor estimulação hepática. Esses métodos não orais de tratamento complementar podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e trombose venosa. Estudos também têm demonstrado que a terapia hormonal transdérmica tem efeitos neutros sobre os níveis de triglicerídeos, ao contrário da terapia oral, que pode aumentar esses níveis. Essas opções terapêuticas oferecem benefícios significativos para mulheres que buscam alívio dos sintomas da menopausa e proteção contra certas condições de saúde (CHEN *et al*, 2023; CHO *et al*, 2023).

A **terapia hormonal manipulada** ou “**customizada**” levanta preocupações sérias, como o risco de contaminação, variabilidade na dosagem e absorção, dados limitados sobre segurança e eficácia, e a ausência de uma bula descrevendo os riscos, além de custos elevados. (CHO *et al*, 2023).

A **terapia estrogênica vaginal em baixas doses** se destaca como um tratamento eficaz para a Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGUM), cuja prevalência aumenta com o envelhecimento das mulheres. Esta síndrome engloba sintomas como atrofia vulvovaginal, relações sexuais dolorosas e infecções recorrentes do trato urinário. As formulações de TE vaginal em baixas doses, disponíveis mediante pres-

crição, incluem comprimidos, inserções e cremes, administrados várias vezes semanalmente, além de anéis vaginais que são trocados a cada três meses. Destaca-se que, na dosagem recomendada, a absorção sistêmica de estrogênio é mínima, mantendo os níveis circulantes dentro da faixa normal para mulheres na pós-menopausa. Essa característica torna a TE vaginal em baixas doses uma escolha viável para mulheres que possuem contraindicações à TH sistêmica, como aquelas com histórico de câncer estrogênio-dependente, doença cardiovascular, histórico de acidente vascular cerebral ou tromboembolismo venoso (CHO *et al*, 2023).

Regimes de tratamento

A reposição hormonal com o uso de **estrogênios** pode ser feita em administrações orais e tópicas. Dessas, pode-se citar o gel e os adesivos de estradiol. Essa forma de administração, por reduzir a metabolização sistêmica - especialmente hepática - é recomendada principalmente para mulheres com doenças crônicas hepatobiliares ou do trato gastrointestinal. A **Progesterona** pode ser realizada na forma micronizada, uma progesterona natural, ou pela didrogesteronona, mais próxima da progesterona natural. A **Tibolona** é um modulador seletivo da atividade estrogênica, e vem se mostrando eficaz para aliviar os sintomas esqueléticos e vulvovaginais da menopausa, sem necessitar de administração concomitante de progesterona em mulheres com útero por não estimular hiperplasia endometrial e nem aumentar a densidade do tecido mamário, além de ter efeitos na libido e na redução de estresse (CHEN *et al*, 2023).

O uso de **progesterona isolada** é feito principalmente nos primeiros estágios da transição para a menopausa, tendo como alvo os problemas relacionados ao declínio ovariano. Já o uso de **estrogênio isolado** só é feito em mu-

lheres pós-menopausa sem útero. Já o **uso combinado** de estrogênio possui dois regimes: o **regime sequencial** é utilizado primariamente em mulheres com útero intacto, em período peri ou pós-menopausa mas que ainda desejam manter um fluxo menstrual. Esse regime pode ser de ciclos sequenciais, com uso de 1 comprimido de estradiol por dia por 21 dias e uma pausa por 7 dias, com administração de progesterona nos últimos 10 a 14 dias, ou de sequência contínua, onde não há a pausa de 7 dias na administração de estradiol, não se alterando quanto à administração de progesterona. Essa última estratégia é apontada como mais eficaz no controle dos sintomas da menopausa. No **regime combinado contínuo**, utilizado em mulheres que não desejam reaver um fluxo menstrual após a menopausa, realiza-se a administração (oral ou tópica) de estrogênio mais a progesterona. Esse regime também é recomendado para mulheres no pós-operatório recente de endometriose (CHEN *et al*, 2023).

Terapia de reposição hormonal e outras condições clínicas

São consideradas **baixo risco**, mulheres em terapia de reposição hormonal com menos de 60 anos ou dentro de 10 anos do início da menopausa, com risco estimado de DCV em 10 anos <5% e não apresentam risco aumentado de câncer de mama ou histórico de TEV (CHO *et al*, 2023).

Risco moderado é considerado quando uma mulher tem uma ou mais condições médicas crônicas que podem ter impacto na relação risco-benefício do uso da TH, a presença de fatores de risco cardiovasculares por si só não exclui o uso de TH (CHO *et al*, 2023).

Obesidade: mesmo que o uso de TH tenha demonstrado efeitos favoráveis na composição corporal não demonstrou um impacto consistente no peso. Ademais, a obesidade é um fator de risco para TEV, e a TH oral parece ter um

efeito aditivo significativo no risco aumentado de eventos trombóticos venosos em mulheres com excesso de peso, nesse caso encontra-se um menor risco de TEV com TH transdérmica versus oral (CHO *et al*, 2023).

Dislipidemia: Apesar do impacto favorável da TE oral nos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), lipoproteína (a) e colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), esses benefícios subclínicos não se traduziram em redução de eventos cardiovasculares ou morte. O uso de TH oral aumenta os triglicerídeos. Onze ensaios randomizados compararam os efeitos lipídicos da TH oral versus transdérmica (GOLDSTAJN *et al*, 2023). Desse modo, a via transdérmica do TE para mulheres menopausadas assintomáticas e com dislipidemia, principalmente aquelas com tendência à hipertrigliceridemia (CHO *et al*, 2023).

Hipertensão: recomenda-se cautela ao iniciar TH, pois a pressão arterial não controlada $\geq 180/110$ é uma contraindicação relativa para iniciar TH devido ao risco possivelmente aumentado de acidente vascular cerebral, podendo ser reconsiderada assim que a hipertensão estiver controlada. No WHI-OS, a terapia de estrogênio transdérmica foi associada a um menor risco de desenvolvimento de hipertensão e a um efeito neutro sobre a pressão arterial em comparação com a terapia hormonal oral (CHO *et al*, 2023).

Diabetes: aumenta o risco de DCV em cerca de 4 vezes nas mulheres. No WHI, nem o uso de terapia de estrogênio e progesterona nem de terapia de estrogênio em mulheres diabéticas aumentou a mortalidade ou eventos cardiovasculares. Entretanto, por mulheres diabéticas apresentaram um aumento do risco de eventos cardíacos com comorbidades concomitantes, como a hipertensão, obesidade, e hiperlipidemia, a via transdérmica de terapia de estrogênio

é preferida para mulheres diabéticas com sintomas da menopausa (CHO *et al*, 2023).

Síndrome metabólica: a partir dos ensaios da WHI descobriram que mulheres com síndrome metabólica têm um risco 2 vezes maior de DCV. Apresentando um maior risco de eventos de tromboembolismo venoso é recomendado a via transdérmica de terapia de estrogênio para alívio dos sintomas da menopausa neste cenário (CHO *et al*, 2023).

Nos casos de risco moderado citados acima a decisão deve ser compartilhada, o uso de terapia de reposição hormonal contínuo deve ser reavaliado anualmente ou na presença de novas preocupações clínicas, o uso deve ser individualizado e com ajuste da dose a depender da resposta dos sintomas (CHO *et al*, 2023).

A TH é geralmente contraindicada em mulheres com alto risco de doença coronariana com comorbidades que permanecem não controladas como pressão arterial, triglicerídeos e colesterol total. Mas uma vez controlado pode ser considerado uma TH sistêmica. É importante pontuar que a mulheres com alto risco de doenças cardiovasculares em 10 anos são aconselhadas a evitar o uso TH sistêmica mas se sintomas graves persistirem apesar do uso de terapias alternativas, é necessária uma avaliação de risco individualizada, usando o O uso de um algoritmo de apoio American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) (CHO *et al*, 2023).

Tromboembolismo venoso e embolia pulmonar: A TH oral aumenta o risco de TEV, recomendamos que, em geral, uma história de TEV incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar seja considerada uma contraindicação ao uso de TH oral sistêmica(5). Uma trombofilia subjacente sem história de TEV representa uma contraindicação relativa ao uso de TH (CHO *et al*, 2023).

Lúpus eritematoso sistêmico (LES): em alta atividade da doença, anticorpo anticardiolipina positivo e/ou anticoagulante lúpico positivo, a terapia de reposição oral deve ser evitada. Entretanto, a TH pode ser prescrita se atividade da doença leve a moderada e que não apresentam fatores de risco adicionais para TEV (CHO *et al*, 2023).

AVC: A terapia de reposição hormonal é geralmente contraindicada em pacientes com história de acidente vascular cerebral isquêmico. Nos ensaios WHI, foi observado um risco aumentado de acidente vascular cerebral (CHO *et al*, 2023).

Doença Cardíaca Congênita: não existem dados sobre a segurança da TH nesta população (CHO *et al*, 2023).

Transplante Cardíaco: pela escassez de dados sobre terapia de reposição hormonal nessa população, deve-se ter cautela e tomar decisões compartilhadas (CHO *et al*, 2023).

As **contra-indicações não cardiovasculares** para terapia de reposição hormonal, incluem fatores como o sangramento vaginal inexplicável, história de câncer de mama, câncer endometrial sensível ao estrogênio e/ou estágio de risco intermediário a alto, porfiria cutânea tardia, demência e doença ativa do fígado ou da vesícula biliar (CHO *et al*, 2023).

Menopausa Prematura, que ocorre antes dos 40 anos e a **Precoce**, que ocorre antes dos 45 anos, quando não tratadas, estão associadas a um aumento de doença coronariana, parkinsonismo, declínio cognitivo, demência, osteoporose e mortalidade. Nesta população, o TE sistêmico deve ser iniciado, a menos que haja contra indicações claras, e continuado *pelo menos* até a idade média da menopausa, aos 52 anos (CHO *et al*, 2023).

É notório que ao se tratar de terapia de reposição hormonal no climatério ou no pós menopausa o cuidado multidisciplinar permite

uma avaliação de risco mais simplificada, o início de terapias apropriadas para os sintomas da menopausa e a redução longitudinal do risco CV através de uma abordagem centrada no paciente (CHO *et al*, 2023).

CONCLUSÃO

O estudo apresentado abrangeu de forma completa a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) como uma intervenção para sintomas característicos do climatério, delineando tanto suas indicações quanto contraindicações, e o momento mais adequado para o seu início. Os resultados encontrados reafirmam a relevância da TRH na melhoria da qualidade de vida das mulheres climatéricas, particularmente na mitigação de sintomas vasomotores, na prevenção da osteoporose e na redução do risco de doenças cardiovasculares quando iniciada em mulheres com menos de 60 anos ou dentro de 10 anos após a menopausa. Esses achados ratificam a “hipótese temporal”, sugerindo que o início precoce da TRH está associado a menores riscos de eventos adversos cardiovasculares.

Entretanto, a TRH não é uma metodologia escassa de riscos. O estudo identificou que a administração oral da terapia hormonal pode aumentar o risco de tromboembolismo venoso e, em mulheres com histórico de doenças cardiovasculares ou outras condições crônicas, a via transdérmica vem se mostrando uma alternativa mais segura de abordagem. Ademais, a TRH não deve ser iniciada em mulheres que possuem contraindicações absolutas, como história de câncer de mama ou do endométrio, doenças hepáticas ativas e sangramento vaginal inexplicado. Durante a revisão também foi analisada a eficácia das diferentes formulações de TRH. A terapia estrogênica vaginal em baixas doses se mostrou eficaz no tratamento da Síndrome Genitourinária da Menopausa (SGUM), oferecendo uma opção viável para mulheres

com contraindicações à terapia sistêmica. Por outro lado, a terapia hormonal manipulada levanta preocupações relevantes, devendo ser abordada com cautela devido aos dados limitados sobre a sua segurança e eficácia.

A decisão de iniciar o tratamento por meio da TRH deve ser tomada levando em consideração os fatores de risco individuais e as comorbidades das pacientes. A decisão compartilhada entre a paciente e os profissionais de saúde é essencial para otimizar os benefícios da TRH, minimizando os riscos em favor do bem estar. A avaliação contínua e o ajuste da terapia, de acordo com a necessidade, são cruciais para o

manejo eficaz dos sintomas. A TRH representa uma abordagem valiosa para a gestão de sintomas do climatério, desde que iniciada no período adequado e ministrada de maneira individualizada para cada paciente. A escolha da formulação e a via de administração deve ser cuidadosamente considerada para maximizar os benefícios e minimizar os riscos, especialmente em mulheres com condições médicas pré-existent. O envolvimento multidisciplinar e a abordagem centrada no paciente são fundamentais para a implementação segura, eficaz e satisfatória da TRH, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida das mulheres climatéricas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SARMENTO, Ayane Cristine Alves *et al.* Efficacy of hormonal and nonhormonal approaches to vaginal atrophy and sexual dysfunctions in postmenopausal women: a systematic review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, p. 986-994, 2023. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1756148>.
- CHEN, Wanying *et al.* Advances in diagnosis and treatment of perimenopausal syndrome. *Open Life Sciences*, v. 18, n. 1, p. 20220754, 2023. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0754>.
- CHO, Leslie *et al.* Rethinking menopausal hormone therapy: for whom, what, when, and how long?. *Circulation*, v. 147, n. 7, p. 597-610, 2023. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.061559>.
- COSTA, Juliene Gonçalves *et al.* Does obesity aggravate climacteric symptoms in postmenopausal women?. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, p. 586-592, 2022. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1745789>.
- TRÉMOLLIÈRES, Florence Anne *et al.* Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*, v. 163, p. 62-81, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.05.008>.
- FERREIRA-CAMPOS, Luana *et al.* Hormone therapy and hypertension in postmenopausal women: results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, p. 905-913, 2022. <https://doi.org/10.36660/abc.20210218>.
- GISLINGE, Julie Isabelle Plougmann; THOMSEN, Cæcilie Weber; RAVN, Pernille. Hormone replacement in premature ovarian insufficiency. *Ugeskrift for Laeger*, v. 185, n. 28, p. V01230012-V01230012, 2023.
- GONÇALVES, Jaqueline Teixeira Teles *et al.* Sexual dysfunction in the climacteric period and associated factors. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 23, p. e20230079, 2023. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202300000079-en>.
- GU, Yimeng *et al.* The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*, v. 24, n. 1, p. 60, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02788-0>.
- HAUFE, Annika; BAKER, Fiona C.; LEENERS, Brigitte. The role of ovarian hormones in the pathophysiology of perimenopausal sleep disturbances: A systematic review. *Sleep medicine reviews*, v. 66, p. 101710, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101710>.
- HSIAO, Sheng-Mou; LIAO, Shih-Cheng. Effect of tibolone vs hormone replacement therapy on climacteric symptoms and psychological distress. *Journal of the Chinese Medical Association*, v. 87, n. 2, p. 189-195, 2024. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000001012>.
- JEONG, Hye Gyeong; PARK, Hyuntae. Metabolic disorders in menopause. *Metabolites*, v. 12, n. 10, p. 954, 2022. <https://doi.org/10.3390/metabo12100954>.
- LAVEN, Joop SE; LOUWERS, Yvonne V. Can we predict menopause and premature ovarian insufficiency?. *Fertility and Sterility*, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.029>.
- KOLATOROVA, Lucie *et al.* Progesterone: a steroid with wide range of effects in physiology as well as human medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 14, p. 7989, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23147989>.
- LEGA, Iliana C. *et al.* A pragmatic approach to the management of menopause. *CMAJ*, v. 195, n. 19, p. E677-E672, 2023. <https://doi.org/10.1503/cmaj.221438>.
- MACHLINE-CARRION, M. Julia. Overcoming Women's Lifelong Hormonal Rollercoaster: A Turning Point for Cardiovascular Prevention. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, p. 914-915, 2022. <https://doi.org/10.36660/abc.20220259>.

MADSEN, Tracy E. *et al.* A review of hormone and non-hormonal therapy options for the treatment of menopause. *International Journal of Women's Health*, p. 825-836, 2023. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s379808>.

MAGRAITH, Karen; JANG, Christina. Management of menopause. *Australian Prescriber*, v. 46, n. 3, p. 48, 2023. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.014>.

DE SOUZA SANTOS, Adrielle; MOREIRA, Amanda Brito; DE SOUZA, Marcio Leandro Ribeiro. Prevalência e severidade de sintomas em mulheres na menopausa: um estudo descritivo. *DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde*, v. 18, p. e72182-e72182, 2023. <https://doi.org/10.12957/demetra.2023.72182>.

MOTLANI, Vidhi *et al.* Endocrine Changes in Postmenopausal Women: A Comprehensive View. *Cureus*, v. 15, n. 12, 2023. <https://doi.org/10.7759/cureus.51287>.

PAN, Meijun *et al.* Update on hormone therapy for the management of postmenopausal women. *Bioscience trends*, v. 16, n. 1, p. 46-57, 2022. <https://doi.org/10.5582/bst.2021.01418>.

POP, Anca Lucia *et al.* The Current Strategy in Hormonal and Non-Hormonal Therapies in Menopause—A Comprehensive Review. *Life*, v. 13, n. 3, p. 649, 2023. <https://doi.org/10.3390/life13030649>.

NÁCUL, Andrea Prestes *et al.* Uso de androgênios nas diferentes fases da vida: climatério. *Femina*, p. 8-13, 2022.

BACCARO, Luiz Francisco Cintra *et al.* Propedêutica mínima no climatério. *Femina*, p. 236-271, 2022.

Capítulo 9

TRATAMENTOS DE INFERTILIDADE E SAÚDE MENTAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

HELENA CINQUE FERREIRA¹
JÚLIA ASSUMPÇÃO PAIVA¹
LUCAS FERREIRA ALVES²

1. Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

2. Discente – Departamento de Ciências Biológicas e de Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais e do Centro Universitário UNA

Palavras-Chave: Infertilidade; Tratamentos de reprodução assistida; Impactos psicológicos

DOI:10.59290/978-65-6029-139-3.9

INTRODUÇÃO

As questões ligadas a fertilidade sempre foram relevantes para as diversas sociedades, principalmente pelo fato de ser algo que vai além da questão médica, perpassando também os âmbitos sociais, emocionais, culturais, éticos e religiosos (FEBRASGO, 2019).

A infertilidade pode ser definida como uma doença, na qual um casal é incapaz de conceber após um ano de tentativas sem o uso de métodos contraceptivos, sendo que a concepção em casais saudáveis acontece em cerca de 8 meses com a realização de relações sexuais regulares (Kamel *et al.*, 2010; Starc, A, 2019). Esse período, no entanto, pode ser delimitado de diferentes formas em determinados cenários, como para dois anos em casais jovens ou para seis meses em mulheres com idade superior a 35 anos (Lamaita *et al.*, 2018). Por fim, mulheres que engravidam, mas apresentam abortos recorrentes também podem ser consideradas como inférteis (SIMIONESCU *et al.*, 2021).

Atualmente, é calculado que o problema da infertilidade esteja presente em aproximadamente 50 a 70 milhões de casais em todo o mundo, com uma prevalência estimada de 15 a 20% (Febrasgo, 2019; Lamaita *et al.*, 2018). Dentre os indivíduos que constituem essa população infértil, cerca de metade realiza a busca por ajuda profissional. Aqueles que optam por não buscar atendimento médico indicam como razões o medo de serem rotulados como inférteis e a preocupação com o custo financeiro (FEBRASGO, 2019).

“Eu estou constantemente pensando o que acontecerá se as pessoas souberem do meu problema”

- Participante 17, Hasanpoor-Azghdy *et al.*, 2014

As causas para a infertilidade podem ser encontradas tanto nas mulheres como nos ho-

mens. A disfunção do sistema reprodutor feminino se dá por circunstâncias herdadas ou adquiridas que afetam o funcionamento normal dos órgãos reprodutivos, por doenças ou por fatores psicológicos. Outrossim, a infertilidade masculina pode ser atribuída a três categorias distintas, a primeira sendo relacionada a problema na produção do espermatozoide, a segunda resultante de problemas associados ao transporte dessas células ao longo do canal genital e a terceira que ocorre por disfunções no processo de ereção e/ou de ejaculação. Geralmente, a infertilidade de um casal se dá por causas conjuntas entre ambas as partes e, por isso, é de extrema importância a realização de um processo investigativo o mais completo possível. Todavia, aproximadamente 10 a 15% dos casos tendem a ter a sua etiologia desconhecida (STARC, A, 2019).

Ainda não há respostas claras quanto ao melhor método diagnóstico ou quanto ao tratamento mais efetivo e seguro para a infertilidade, sendo importante salientar que não existe nenhuma prática terapêutica que seja capaz de garantir com 100% de certeza uma gravidez e o nascimento de um bebê saudável. A taxa de sucesso para esses tratamentos varia de 25 a 35% por ciclo, na qual o desfecho bem-sucedido é definido como o parto de um nativo. Por outro lado, pode-se observar que isso indica que a taxa de falha é de aproximadamente 65 a 75%, o que pode ser muito angustiante para os casais que precisam passar por severos custos financeiros e psicológicos durante esse tipo de procedimento (SZAMATOWICZ *et al.*, 2020).

Como foi mencionado anteriormente, a fertilidade e suas questões perpassam as diversas comunidades há milhares de anos, mas agora resta-nos entender o porquê disso. A infertilidade é capaz de afetar as diferentes áreas da vida de um casal. O planejamento familiar malsucedido pode ter um impacto negativo nos sen-

timentos dos indivíduos, sendo o período de diagnóstico e tratamento definido por muitos como um trauma psicológico e um momento de extremo estresse (Liu *et al.*, 2023; Starc, A, 2019). Nota-se que a habilidade de reprodução também está diretamente relacionada à autoestima, à autoimagem, ao respeito próprio e à sexualidade, principalmente para as mulheres. Ademais, a intimidade sexual passa a ter outro aspecto atribuído, deixando sua espontaneidade e eroticidade de lado e passando a ocorrer como meio de alcançar um objetivo, isto é, a concepção. Muitas vezes os tratamentos para infertilidade ditam uma frequência e os momentos em que a relação sexual deve ocorrer, tornando o momento de intimidade estritamente regulado e controlado pela medicina, o que, por sua vez, pode acarretar mudanças negativas na dinâmica do casal (STARC, A, 2019).

Tendo isso em vista, o presente estudo visa, a partir de uma revisão integrativa, entender quais os impactos que a realização de tratamentos de infertilidade podem ter sob a saúde dos casais que são submetidos a esses. Ademais, objetiva também buscar a relação entre os impactos psicológicos com os possíveis desfechos do tratamento e da gestação e a avaliação da percepção dos casais sob a experiência da infertilidade.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A infertilidade é uma condição multifacetada que não apenas afeta a capacidade reprodutiva dos casais, mas também tem implicações significativas em sua saúde e bem-estar psicossocial. Nesta seção, serão abordados aspectos teóricos relevantes para compreender a infertilidade e seus impactos psicossociais.

Infertilidade como uma doença do sistema reprodutivo

A infertilidade é reconhecida como uma doença do sistema reprodutivo, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a incapacidade de conceber após um período específico de tentativas sem sucesso. Essa condição pode resultar de uma variedade de fatores intrínsecos do organismo, tanto feminino como masculino, mas ainda não se entende completamente todos os determinantes necessários para o estabelecimento de uma gestação (ESTEVES *et al.*, 2019; PENG *et al.*, 2021).

Tecnologias de reprodução assistida (ART)

Atualmente, existem três principais estratégias terapêuticas utilizadas no manejo da infertilidade: terapia farmacológica, terapia cirúrgica e tecnologia de reprodução assistida (SZAMATOWICZ, MARIAN, 2016).

Denomina-se com tecnologia de reprodução assistida (ART ou Assisted Reproductive Technology) todas aquelas intervenções que incluem o manuseio in vitro de ambos os gametas humanos e/ou de embriões com o objetivo de reprodução. Essas tecnologias oferecem alternativas para casais com dificuldades de concepção natural e incluem (ESTEVES *et al.*, 2019):

Fertilização in vitro (FIV ou In Vitro Fertilization ou IVF), um procedimento composto pelas seguintes etapas:

- Administração de 9-12 dias de medicações potentes e auto-injetáveis para a estimulação dos oócitos.

- A retirada desses gametas via ultrassonografia transvaginal;

- A fertilização dos oócitos em laboratório com o esperma do doador ou do parceiro;

- A transferência do embrião formado para o útero. Posteriormente, os casais necessitam aguardar de três semanas para descobrir se a im-

plantação foi bem-sucedida e a gravidez ocorreu como planejado.

Transferência embrionária;

Injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI ou Intracytoplasmic Sperm Injection);

Biópsia de embriões;

Testagem genética pré-implantação;

Criopreservação de gametas e embriões.

Durante as últimas décadas, essas tecnologias têm avançado significativamente e são amplamente praticadas em todo o mundo (Peng *et al.*, 2021). O aumento na busca por tratamentos de infertilidade se deve a vários fatores, como o adiamento da procriação pelas mulheres, o desenvolvimento de técnicas mais eficazes e o aumento da divulgação das terapias disponíveis (Simionescu *et al.*, 2020). No entanto, as taxas para gestação clínica ainda continuam baixas, destacando a importância de se priorizar o bem-estar emocional das mulheres e dos casais (SZAMATOWICZ, MARIAN, 2016).

MÉTODO

Essa pesquisa caracteriza-se como uma revisão integrativa. Segundo Tavares *et al.* (2010), esse tipo de estudo é uma metodologia capaz de proporcionar uma síntese do conhecimento e uma incorporação de resultados de estudos considerados significativos na prática clínica. Esses, por sua vez, podem ser experimentais e não-experimentais, de modo a compreender completamente o fenômeno a ser analisado (Mendes *et al.*, 2018). Vale ressaltar que esse método pode ser considerado como um instrumento incluído na Prática Baseada em Evidências (PBE), a qual se caracteriza por uma abordagem voltada ao cuidado clínico fundamentado no conhecimento e na qualidade de evidências (TAVARES *et al.*, 2010).

Para que a construção desse tipo de estudo seja possível, é importante que haja a identifica-

ção do problema clínico, nesse caso a infertilidade de casais e o desenvolvimento de condições psicológicas, a condução da busca de estudos na literatura com avaliação crítica desses, a identificação da aplicabilidade dos seus dados e a determinação de sua relevância e utilização para os pacientes (TAVARES *et al.*, 2010).

Seleção dos estudos

-Critérios de inclusão:

-Estudos em língua portuguesa ou inglesa.

-Estudos que abordam o diagnóstico de infertilidade ou a utilização de tratamentos para essa condição como fatores impactantes para o desenvolvimento de doenças mentais.

-Estudos relevantes, abordando diretamente a relação entre infertilidade e condições psicológicas, com alta qualidade metodológica.

-Critérios de exclusão:

-Estudos em outros idiomas que não português ou inglês.

-Estudos que não abordam diretamente a relação entre infertilidade e saúde mental.

-Estudos duplicados ou muito semelhantes a outros já incluídos na revisão.

-Estudos cujo texto completo não estava disponível gratuitamente.

Busca e análise de dados

A busca de dados foi realizada nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados termos de busca relacionados à infertilidade, saúde mental e tratamentos de reprodução assistida.

Os artigos foram selecionados e avaliados independentemente por dois revisores. Qualquer divergência foi resolvida por consenso. Os dados foram extraídos e organizados em tabelas para facilitar a análise comparativa.

Síntese dos resultados

Os resultados dos estudos selecionados foram sintetizados e organizados de acordo com os principais temas e achados relevantes para a

discussão sobre o impacto psicológico da infertilidade e seus tratamentos.

RESULTADOS

Para a presente pesquisa, foram selecionados 12 estudos, abrangendo diversas metodologias e abordagens analíticas, os quais estão esquematizados de maneira detalhada na tabela 1

a seguir. Essa seleção criteriosa inclui tanto estudos quantitativos quanto qualitativos, proporcionando uma visão abrangente sobre os impactos emocionais e psicológicos associados às terapias de reprodução assistida. A tabela 1 apresenta uma síntese dos principais estudos, facilitando a compreensão e comparação dos dados coletados. Nota-se que a organização foi realizada por ordem alfabética (**Tabela 9.1**).

Tabela 9.1 Descrição de estudos utilizados nesta revisão integrativa

TÍTULO DO ESTUDO	AUTORES	ANO	TIPO DE ESTUDO
Anxiety and depressive symptoms, and stress biomarkers in pregnant women after in vitro fertilization: a prospective cohort study	Garcia-Blanco <i>et al.</i>	2017	Estudo de coorte prospectivo
Assisted reproductive technology in reproductive medicine – possibilities and limitations	Szamatowicz, MARIAN	2016	Artigo de revisão
Elevated Risk of Adverse Obstetric Outcomes in Pregnant Women with Depression	Kim <i>et al.</i>	2014	Estudo de coorte
Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychological studies	Boivin <i>et al.</i>	2011	Meta-análise
Infertility-related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later	Boivin <i>et al.</i>	2005	Estudo de coorte prospectivo
Low negative affect prior to treatment in associated with a decreased chance of live birth from a first IVF cycle	De Klerk <i>et al.</i>	2007	Ensaio clínico randomizado
Prenatal Depression and Adverse Birth Outcomes: An Updated Systematic Review	Accortt <i>et al.</i>	2016	Revisão sistemática
Psychological Problems Related to Infertility	Sharma <i>et al.</i>	2022	Artigo de revisão
Stress, anxiety, and depression in infertile couples do not associates with a first IVF or ICSI treatment outcome	Peng <i>et al.</i>	2021	Caso-controle
The complex relationship between infertility and psychological distress (Review)	Simionescu <i>et al.</i>	2020	Artigo de revisão
The emotional-psychological consequences of infertility among infertile women seeking treatment: Results of a qualitative study	Hasanpoor-Azghdy <i>et al.</i>	2014	Estudo qualitativo
Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research	Verhaak <i>et al.</i>	2007	Revisão sistemática

DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa teve como objetivo investigar o impacto do estresse relacionado à infertilidade e seus efeitos sobre os resultados dos tratamentos de reprodução assistida. Nos-

so achados indicam que o estresse emocional, ansiedade e depressão apresentam maior incidência entre os casais que optam por esses tratamentos em comparação com aqueles que conseguem conceber naturalmente, como mostrado em estudos anteriores e confirmado por esta re-

visão. No entanto, ainda há resultados convergentes quanto à associação desses fatores emocionais com o desfecho dessas medidas terapêuticas e das gestações resultantes destas.

Impactos emocionais

Em primeiro lugar, é crucial compreender os fatores emocionais envolvidos nas terapias de reprodução assistida. Os estudos utilizaram revelaram que a Fertilização In Vitro (FIV) é uma opção terapêutica que gera imenso estresse e sofrimento psicológico para os pacientes, tanto as mulheres como os homens. Entre as causas desse sofrimento, destaca-se a cultura em que esses indivíduos estão inseridos. Isso ocorre pois, muitas vezes, a capacidade da mulher de conceber está diretamente ligada ao cumprimento adequado do seu papel social, influenciando seu status na família e na comunidade (HASANPOOR-AZGHDY *et al.*, 2014).

Além disso, outros fatores contribuem para esse sofrimento, como o enfraquecimento do relacionamento conjugal, a persistência da infertilidade, as tentativas prévias de tratamento fracassadas, a imprevisibilidade do desfecho e as dificuldades financeiras (BOIVIN *et al.*, 2005; PENG *et al.*, 2021; SIMIONESCU *et al.*, 2020; VERHAACK *et al.*, 2007).

Ao se investigar mais sobre as dificuldades financeiras enfrentadas pelos indivíduos inférteis, nota-se que poucos países oferecem cobertura de tratamentos de infertilidade nos seguros de saúde. Sabe-se, por exemplo, que o custo médio de um ciclo de FIV é de \$8.158, podendo haver ainda um adicional de \$3.000-\$5.000 pelas medicações necessárias, o que é considerado como extremamente custoso por grande parte da população, principalmente quando mais de um ciclo faz-se necessário (SIMIONESCU *et al.*, 2020).

Seguidamente, é importante compreender quais os momentos em que esses sintomas psi-

cológicos se apresentam forma mais intensa, de modo a melhor orientar as necessidades de rastreamento para os profissionais dessa área.

Surpreendentemente, não houve diferença significativa entre os níveis de estresse entre mulheres saudáveis e mulheres antes da realização de tratamentos de fertilidade. Dentre as causas para isso, vale salientar que as intervenções são vistas, em um momento inicial, como o primeiro passo para a resolução dos problemas de fertilidade, possibilitando que esses indivíduos inférteis recuperem o controle sobre uma meta importante de suas vidas. Ademais, nota-se que a maneira como os problemas de fertilidade e as probabilidades de tratamento são comunicadas também podem influenciar significativamente a resposta emocional dos pacientes antes do início dos procedimentos (VERHAACK *et al.*, 2007).

É, portanto, responsabilidade do profissional de saúde o oferecimento do melhor atendimento possível a esses pacientes, sendo necessário ter um cuidado especial com o respeito, a sensibilidade, pelos próprios indivíduos, como possíveis influenciadores para a desistência dos tratamentos. Sendo assim, antes do início dos procedimentos, é importante que o time de saúde conheça a saúde de seus pacientes por completo, assim como suas crenças e suas escolhas de estilo de vida (SHARMA *et al.*, 2022).

Já durante o tratamento, os estudos apontam que a coleta de óocitos e a realização do teste de gravidez estão entre os momentos que causam maior sofrimento psicológico dentre todos os procedimentos realizados (Hasanpoor-Azghdy *et al.*, 2014; Sharma *et al.*, 2022; Verhaak *et al.*, 2007). No entanto, nota-se que a conclusão do tratamento, isto é, a gestação ou a falha em alcançá-la, é o principal determinante para o desenvolvimento de sintomas psicológicos positivos ou negativos, respectivamente. Pode-se citar, por exemplo, choque, tristeza, depressão,

raiva, frustração, perda de autoestima e autoconfiança e sensação generalizada de perda de controle como manifestações negativas que podem ser apresentadas por esses indivíduos. Ademais, há um aumento significativo na incidência de quadros de depressão após um ou mais ciclos de tratamento malsucedidos, sendo estes bem maiores do que aqueles relatados após o diagnóstico inicial de infertilidade (Simionescu *et al.*, 2020; Szamatowicz, MARIAN, 2016; Verhaak *et al.*, 2007). Por exemplo, o estudo de Simionescu *et al.*, 2020, o qual demonstrou que a prevalência de ansiedade em indivíduos inférteis é maior em comparação com aqueles que foram diagnosticados com HIV-positivo, câncer, doenças cardíaca ou outras condições crônicas ameaçadoras à vida.

Ademais, é importante ressaltar os achados da revisão de Verhaak *et al.*, 2007, os quais demonstram que, uma vez alcançada a gravidez por intermédio dos tratamentos de reprodução assistida, as emoções negativas tendem a desaparecer, indicando que o estresse gerado por essas intervenções está diretamente relacionada ao risco de fracasso. A mesma pesquisa demonstrou que os níveis de depressão e de sofrimento, após o diagnóstico de gravidez, não tiveram distinção entre aquelas que conceberam por tratamento ou naturalmente, evidenciando, mais uma vez, que o estresse gerado pelo tratamento tende a desaparecer após a conclusão desejada é alcançada.

Por fim, o estudo de Sharma *et al.*, 2022 demonstra que, após 5 anos de ciclos falhos, pacientes inférteis e ainda sem filhos apresentam maior probabilidade de se divorciarem, de apresentarem doenças depressivas e de se envolverem com abuso e dependência de substâncias, como álcool, tabaco e benzodiazepínicos, em comparação com aqueles que se tornaram pais por outros meios, como adoção ou concepção espontânea. Além disso, o fato de as tecnolo-

gias de reprodução assistidas terem evoluído tão significativamente nos últimos anos podem resultar na sensação de que há uma disponibilidade quase ilimitada de métodos terapêuticos, sendo que a falta de um marco bem definido para o fim dos tratamentos pode ser um agravador importante para a dificuldade de mulheres em se adaptarem à ideia de não terem filhos por definitivo (HASANPOOR-AZGH-DY, 2014; VERHAAK *et al.*, 2007)

Esses achados sublinham a necessidade de um suporte psicológico robusto para casais que passam ou que passaram por tratamentos de reprodução assistida, visando minimizar o impacto emocional negativo e promover um bem-estar psicológico adequado. Terapias, como aconselhamento de infertilidade, psicoterapia, técnicas de relaxamento e intervenções autoadministradas, são exemplos de formas terapêuticas que podem auxiliar os indivíduos nesse momento de dificuldade (SHARMA *et al.*, 2022).

Impactos no desfecho

Ao se observar os desfechos, é importante realizar a separação dos estudos utilizados em dois grupos distintos: (1) desfechos obstétricos após a realização de FIV e (2) desfechos obstétricos em que há depressão pré-natal. Essa análise é crucial para entendermos as implicações associadas a esse tipo de tratamento, bem como identificar as possíveis intervenções que possam melhorar os resultados para as mães e os seus filhos.

A investigação desses desfechos envolve a avaliação de múltiplos fatores, como a taxa de sucesso da gravidez, a incidência de complicações obstétricas e a saúde neonatal. Além disso, compreender como a realização de FIV impacta a saúde materna e fetal pode fornecer informações valiosas para o desenvolvimento de protocolos mais seguros e eficazes.

Em um primeiro momento, iremos analisar os desfechos obstétricos observados após a realização de tratamentos de Fertilização In Vitro. Sabe-se que, popularmente, frases como “basta relaxar que você irá engravidar” e “não pense e você vai conseguir engravidar” são amplamente disseminadas. Isto, no entanto, advém de uma evidência anedótica e pode contribuir significativamente para a crença de que o estresse emocional é um contribuidor considerável para a concepção. Enquanto a contribuição da biologia, dos fatores reprodutivos e dos estilo de vida são bem estabelecidos como determinantes para o sucesso do tratamento, a influência do sofrimento emocional permanece inconclusiva pelos diferentes resultados observados na literatura empírica (Boivin *et al.*, 2011). Podemos citar também a pesquisa de Peng *et al.*, 2021, o qual foi capaz de determinar, a partir do tipo de estudo de caso-controle, que o estresse psicológico antes do tratamento por IVF ou ICSI, no geral, não teve associação com a obtenção de gravidez clínica em casais inférteis no primeiro ciclo de tratamento.

Tendo isso em vista, é importante que os profissionais de saúde reafirmem aos seus pacientes que as sensações de tensão, preocupação ou depressão que podem ser experienciadas em decorrência dos problemas de fertilidade ou de seus tratamentos são naturais e pouco prováveis de causar redução nas chances de gravidez (BOIVIN *et al.*, 2011).

Quanto aos desfechos obstétricos em mulheres com depressão pré-parto, podemos considerar que as conclusões negativas para uma gestação são diversas, como a possibilidade de parto pré-termo, de baixo peso ao nascer ou de abortamentos espontâneos. É importante salientar que poucos dos estudos pesquisados abordaram esse tema, mas foi possível identificar uma divergência quanto à influência dos sintomas depressivos da mãe sobre a gestação. A revisão

de Accortt *et al.*, 2016 demonstrou que muitos dos estudos em partos prematuros não obtiveram associação estatisticamente significativa com a ocorrência de depressão na gestante, mas cerca de metade dos estudos reportaram relação estatisticamente relevante com o desfecho de baixo peso ao nascer. Além disso, foi observado que a depressão que ocorre a partir da segunda metade da gravidez pode apresentar um maior impacto no desenvolvimento fetal.

Por outro lado, é importante salientar que os quadros depressivos podem resultar em uma liberação aumentada do hormônio liberador de corticotrofina, o qual pode levar à indução do parto prematuro. Além disso, a pré-eclâmpsia, quadro caracterizados por hipertensão, proteinúria e edema, é indicada como a causa de cerca de 15% dos nascimentos que ocorrem de forma prematura. Ao se observar esse quadro gestacional patológico, existem estudos que demonstram uma relação entre o desenvolvimento desta condição com a depressão, tendo em vista a disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário, a ativação imune comprometida e a ativação de hormônios vasoativos (KIM *et al.*, 2013).

No entanto, notou-se que as ferramentas de rastreamento ainda são relativamente poucas e limitadas para avaliar o nível de sintomas depressivos em mulheres grávidas, não podendo ser equiparadas a um diagnóstico clínico por entrevista estruturada. Ademais, é importante ressaltar que esses não sejam aplicados somente no primeiro trimestre, tendo em vista o achado quanto aos impactos no desenvolvimento fetal.

CONCLUSÃO

A infertilidade e seus tratamentos têm um impacto profundo e multifacetado na saúde emocional e mental dos casais envolvidos. Este estudo de revisão integrativa destacou a prevalência e a intensidade do estresse, ansiedade e

depressão entre aqueles que se submetem a tratamentos de reprodução assistida, como a Fertilização In Vitro (FIV). Embora as tecnologias de reprodução assistida tenham avançado significativamente, proporcionando esperança a muitos casais, elas também trazem consigo desafios emocionais consideráveis que não podem ser ignorados.

Impactos emocionais

Os casais enfrentam uma série de fatores emocionais ao lidar com a infertilidade e os tratamentos associados. A pressão social e cultural, o enfraquecimento do relacionamento conjugal, a incerteza dos resultados e os custos financeiros são alguns dos principais estressores. A FIV, em particular, é identificada como uma fonte significativa de estresse, especialmente nos momentos de coleta de óocitos e testes de gravidez. A frustração e a tristeza resultantes de ciclos de tratamento malsucedidos podem levar a quadros depressivos graves, afetando a qualidade de vida e a saúde mental dos indivíduos.

Desfechos obstétricos

Os desfechos obstétricos em mulheres que passaram por tratamentos de FIV e que apresentam sintomas de depressão pré-natal são preocupantes. A associação entre depressão materna e complicações obstétricas, como parto pré-termo e baixo peso ao nascer, ainda é um campo de estudo com resultados inconclusivos. Contudo, há indicações de que a depressão, especialmente quando ocorre na segunda metade da gravidez, pode ter um impacto negativo no desenvolvimento fetal. Isso reforça a necessidade de ferramentas de rastreamento e diagnóstico precoce de distúrbios mentais durante a gravidez.

Necessidade de suporte psicológico

A revisão evidenciou a necessidade crucial de suporte psicológico robusto para casais enfrentando infertilidade e tratamentos de repro-

dução assistida. Profissionais de saúde devem oferecer um atendimento sensível, humanizado e positivo, respeitando as crenças e escolhas de estilo de vida dos pacientes. Intervenções psicológicas adequadas podem ajudar a minimizar o impacto emocional negativo e promover um bem-estar psicológico adequado, melhorando potencialmente os resultados dos tratamentos.

Implicações para a prática clínica

A compreensão dos impactos emocionais e psicológicos da infertilidade e dos tratamentos associados é essencial para a prática clínica. Os profissionais de saúde devem ser treinados para identificar e abordar os sinais de estresse, ansiedade e depressão nos pacientes, proporcionando suporte contínuo ao longo do processo de tratamento. Além disso, a comunicação clara e empática sobre os desafios e expectativas dos tratamentos pode ajudar a aliviar parte do estresse emocional dos casais.

Contribuições e limitações do estudo

Este estudo contribui para a literatura ao sintetizar conhecimentos sobre os impactos psicológicos e emocionais da infertilidade e dos tratamentos de reprodução assistida. No entanto, as limitações incluem a variabilidade dos estudos analisados e a necessidade de mais pesquisas empíricas para fortalecer as conclusões. Estudos futuros devem focar em desenvolver e validar ferramentas de rastreamento de distúrbios mentais durante a gravidez e em investigar intervenções que possam melhorar o bem-estar emocional dos casais em tratamento.

Considerações finais

A infertilidade é um desafio significativo que afeta milhões de casais em todo o mundo, não apenas em termos de saúde reprodutiva, mas também em sua saúde mental e emocional. Compreender e abordar esses impactos é crucial para proporcionar um cuidado integral e empático. Este estudo busca preencher essa lacuna

de conhecimento e contribuir para uma abordagem mais abrangente e sensível à infertilidade e seus tratamentos, promovendo inter-

venções mais eficazes e suporte psicológico adequado para os casais afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCORTT, E. E.; CHEADLE, A. C. D.; DUNKEL SCHETTER, C. Prenatal Depression and Adverse Birth Outcomes: An Updated Systematic Review. *Maternal and Child Health Journal*, v. 19, n. 6, p. 1306–1337, 2 dez. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4447551/>>. DOI: 10.1007/s10995-014-1637-2

BOIVIN, J.; GRIFFITHS, E.; VENETIS, C. A. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. *BMJ*, v. 342, 23 fev. 2011. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/342/bmj.d223>>. DOI: 10.1136/bmj.d223

BOIVIN, J.; SCHMIDT, L. Infertility-related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later. *Fertility and Sterility*, v. 83, n. 6, p. 1745–1752, jun. 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950646/>>. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.12.039

DE KLERK, C. et al. Low negative affect prior to treatment is associated with a decreased chance of live birth from a first IVF cycle. *Human Reproduction*, v. 23, n. 1, p. 112–116, 16 nov. 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humrep/article/23/1/112/563883?login=false>>. DOI: 10.1093/humrep/dem357

ESTEVES, S. C. et al. Female infertility and assisted reproductive technology. *Panminerva Medica*, v. 61, n. 1, jan. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674179/>>. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03553-X

GARCÍA-BLANCO, A. et al. Anxiety and depressive symptoms, and stress biomarkers in pregnant women after in vitro fertilization: a prospective cohort study. *Human Reproduction*, v. 33, n. 7, p. 1237–1246, 23 maio 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humrep/article/33/7/1237/5001646>>. DOI: 10.1093/humrep/dey109

HASANPOOR-AZGHDI, S. B.; SIMBAR, M.; VEDADHIR, A. The emotional-psychological consequences of infertility among infertile women seeking treatment: Results of a qualitative study. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, v. 12, n. 2, p. 131–138, 1 fev. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799871/>>. PMID: 24799871

HUANG, H.-C. et al. Obstetric outcomes in pregnant women with and without depression: population-based comparison. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, 24 out. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29066809/>>. DOI: 10.1038/s41598-017-14266-3

KAMEL, R. M. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 8, n. 1, 6 mar. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844387/>>. DOI: 10.1186/1477-7827-8-21

KIM, D. R. et al. Elevated risk of adverse obstetric outcomes in pregnant women with depression. *Archives of Women's Mental Health*, v. 16, n. 6, p. 475–482, 10 ago. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23934018/>>. DOI: 10.1007/s00737-013-0371-x

LAMAITA, R. et al. Propedêutica básica da infertilidade conjugal. v. 48, n. 5, p. 311–316, [s.d.] Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099674/femina-2020-485-311-315.pdf>>. DOI: 10.1007/s00737-013-0371-x

LIU, X. et al. Investigation for Anxiety and Depression Situation in Couples Receiving in vitro Fertilization and Embryo Transfer (IVF-ET) with Donor Sperm and Associated Influencing Factors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, v. 19, p. 1359–1367, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37287893/>>. DOI: 10.2147/NDT.S411362

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. de C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, dez. 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/?lang=pt>>.

PENG, M. et al. Stress, anxiety, and depression in infertile couples are not associated with a first IVF or ICSI treatment outcome. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 21, n. 1, 27 out. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8549180/>>. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04202-9>

SHARMA, A.; SHRIVASTAVA, D. Psychological Problems Related to Infertility. *Cureus*, v. 14, n. 10, 15 out. 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9661871/>>. DOI: 10.7759/cureus.30320

SIMIONESCU, G. et al. The complex relationship between infertility and psychological distress (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 21, n. 4, 1 fev. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7885086/>>. DOI: 10.3892/etm.2021.9737

STARC, A. Infertility and Sexual Dysfunctions: A Systematic Literature Review. *Acta Clinica Croatica*, v. 58, n. 3, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971809/>>. DOI: 10.20471/acc.2019.58.03.15

SZAMATOWICZ, M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine - possibilities and limitations. *Ginekologia polska*, v. 87, n. 12, p. 820–823, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098933>>. DOI: 10.5603/GP.2016.0095

SZAMATOWICZ, M.; SZAMATOWICZ, J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Advances in Medical Sciences*, v. 65, n. 1, p. 93–96, mar. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1896112619300252?via%3Dihub>>. DOI: 10.1016/j.advms.2019.12.008

TAVARES DE SOUZA, M.; DIAS DA SILVA, M.; DE CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>>.

TRATADO DE GINECOLOGIA DA FEBRASGO. Disponível em: <<https://pdfcoffee.com/tratado-de-ginecologia-da-febrasgo-pdf-free.html>>.

VERHAAK, C. M. et al. Women's emotional adjustment to IVF: a systematic review of 25 years of research. *Human Reproduction Update*, v. 13, n. 1, p. 27–36, 1 jan. 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/humupd/article/13/1/27/750869>>. DOI: 10.1093/humupd/dml040

Capítulo 10

ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO PARA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA EM MULHERES COM DOENÇA DE VON WILLEBRAND

ELIELSON FELIX GONÇALVES¹
ZADES LIRA RIBEIRO FILHO¹
REBECA MEDEIROS DE OLIVEIRA¹
MAGNO BRANDÃO ALVES¹
GEORGE BARACUHY CRUZ VIANA¹
HERTHALLA MORDAANNA DE MEDEIROS¹
MARIANA QUIRINO CAVALCANTI¹
ARMANDO COSTA NETO²
SOPHIA MACIEL SANTIAGO²
MARIANA DE MELO COSTA²
CARLOS ALBERTO GURGEL DE FARIA²
KASSIO MELO DE SOUSA²
MATHEUS DE MEDEIROS DANTAS²
VITÓRIA DANIELLY GOMES MARTINHO³
CAIO ALBERTO NÓBREGA DOS SANTOS⁴

1. Discente de Medicina – Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE).
2. Discente de Medicina – Universidade Potiguar (UNP).
3. Discente de Medicina – Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB)
4. Médico Unidade Básica de Saúde Mata Redonda

Palavras-Chave: Doença de von Willebrand; Gravidez; Complicações.

INTRODUÇÃO

A Doença de von Willebrand (DVW) é um distúrbio hemorrágico hereditário descrito pela primeira vez em 1926 pelo médico finlandês Erik von Willebrand, que observou uma família nas ilhas Aland com um padrão incomum de sangramentos, que diferente da hemofilia, afetava ambos os sexos, e inicialmente a chamou de "pseudo-hemofilia" (Castman *et al.*, 2003; Herculano, 2020). Essa condição é causada por uma deficiência quantitativa ou qualitativa do fator von Willebrand (FVW), uma glicoproteína plasmática produzida por megacariócitos e células endoteliais que desempenha um papel fundamental na hemostasia primária ao facilitar a adesão das plaquetas ao colágeno no subendotélio lesado, formando o tampão plaquetário responsável por interromper o sangramento (Cavalcanti; Brandão; Lima, 2016). Além disso, atua na cascata de coagulação, protegendo o fator VIII da degradação por enzimas proteolíticas no plasma, portanto, interferindo também na hemostasia secundária (REZENDE & FIGUEIREDO, 2021).

Com relação a sua etiologia, a DVW pode ser hereditária ou adquirida (Sabih; Babiker, 2023). A forma hereditária pode ser classificada em três tipos principais: Tipo 1, uma deficiência quantitativa do FVW, sendo a forma mais comum e autossômica dominante; Tipo 2, uma deficiência qualitativa na função do FVW, também autossômica dominante e dividido em 4 subtipos (A, B, M e N); e Tipo 3, uma forma rara onde homozigotos não têm FVW detectável, sendo de caráter autossômico recessivo (Punt *et al.*, 2020). Já a forma adquirida é menos frequente e ocorre quando condições secundárias, como cânceres, doenças autoimunes, distúrbios metabólicos e estados de alto fluxo vascular, comprometem o funcionamento do FVW (SABIH; BABIKER, 2023).

A DVW afeta cerca de 1% da população geral, com prevalência clinicamente significativa de aproximadamente 125 por milhão e formas graves afetando até cinco por milhão, sendo igualmente distribuída entre homens e mulheres, enquanto a prevalência adquirida, está estimada entre 1% e 5% de todos os casos (Sabih; Babiker, 2023). Embora o baixo FVW seja comum na população, muitos pacientes não apresentam sintomas hemorrágicos importantes, resultando em uma grande proporção de casos não diagnosticados até que ocorram problemas hemorrágicos mais graves (Sabih; Babiker, 2023). O quadro clínico é variável, dependendo do fenótipo, com as principais manifestações sendo hematomas recorrentes, sangramento menstrual intenso, epistaxe, sangramentos prolongados após traumas e cirurgias (especialmente após extrações dentárias) e sangramentos de mucosas. Além disso, pode apresentar sangramentos de tecidos moles, hemartroses e hematuria, mimetizando a hemofilia e, por vezes, confundindo o diagnóstico (CAVALCANTI; BRANDÃO; LIMA, 2016).

Apesar de homens e mulheres terem a mesma probabilidade de desenvolver DVW, as mulheres são desproporcionalmente mais afetadas pelos desafios hemorrágicos da menstruação, gravidez e parto (Eladly e Miesbach, 2022). Os efeitos da doença são especialmente importantes em pacientes gestantes e puérperas, as quais têm risco de hemorragia aumentado (Pacheco; Saade; James, 2023). De acordo com estudo de James e Jamison (2007) o sangramento anteparto, a hemorragia pós-parto (HPP) imediata e tardia, a HPP grave e os hematomas perineais aumentam em até 10 vezes em mulheres com DVW.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo é sistematizar as informações a respeito do manejo da hemorragia obstétrica em mulheres com DVW, a fim de identificar as melhores

práticas diagnósticas e estratégias terapêuticas, a partir de evidências científicas atualizadas. Dessa forma, os resultados podem melhorar a prática médica em cenários de obstetrícia e hematologia, oferecendo uma base consultiva para otimizar o atendimento e aprimorar os desfechos clínicos em pacientes com DVW durante a gestação e o parto.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que permite, por meio da análise dos estudos selecionados, alcançar o objetivo proposto pelos autores, servindo como base para consulta de informações, a partir da sistematização dos dados relativos aos aspectos terapêuticos da hemorragia obstétrica em mulheres com DVW. Além disso, tem a intenção de contribuir indiretamente para melhorar a abordagem e manejo desta condição por profissionais médicos, principalmente aqueles que atuam na obstetrícia.

Inicialmente, foi proposta uma pergunta norteadora: "Quais são as estratégias terapêuticas mais eficazes para o manejo da hemorragia obstétrica em mulheres com DVW?" Utilizando a estratégia PICO, onde P (Paciente) representa mulheres com DVW, I (Intervenção) representa estratégias de tratamento para hemorragia obstétrica, C (Comparação) não foi empregada e O (Outcomes - Desfechos) refere-se à eficácia e segurança das intervenções terapêuticas.

A seleção dos estudos foi realizada utilizando as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), através de pesquisa avançada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para ampliar o número de artigos, a pesquisa foi replicada na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos que

continham os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "complications", "pregnancy" e "von Willebrand Diseases", os quais foram combinados entre si utilizando o operador booleano AND.

Os critérios de inclusão utilizados foram: estudos completos e acessíveis gratuitamente, publicações entre 2014 e 2024, artigos em português, inglês ou espanhol, e estudos que tinham como objetivo principal ou secundário relatar o manejo da hemorragia obstétrica em pacientes com DVW. Por outro lado, foram excluídos artigos duplicados nas plataformas e estudos que não abordavam o tema proposto.

As informações coletadas foram então divididas na vertente principal dos aspectos terapêuticos, permitindo uma exploração mais organizada e aprofundada do conteúdo, de forma a facilitar a compreensão das estratégias de tratamento disponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A HPP consiste na "perda de sangue de 1000 mL ou mais dentro de 24 horas após o nascimento ou qualquer perda de sangue com potencial para produzir instabilidade hemodinâmica" (Connell *et al.*, 2021). É a maior causa de morbimortalidade entre mulheres no puerpério, responsável por cerca de 140.000 mortes maternas por ano; aquelas com DVW apresentam um risco aumentado desse evento (Pacheco; Saade; James, 2023). Um estudo observacional retrospectivo com 34 mulheres com DVW revelou que, em 59 partos, houve uma incidência de HPP primária em 44% dos casos, HPP primária grave em 20% e HPP secundária em 12%, com maior risco de HPP primária grave em mulheres com DVW tipo 3 (GOVOROV *et al.*, 2016).

Durante a gravidez, o corpo da mulher se adapta para reduzir o risco de sangramento no parto, aumentando os fatores de coagulação (fator VII, fator X, fibrinogênio, inibidor do

ativador do plasminogênio tipo 1, FVW e fator VIII), enquanto diminui a proteína S livre, criando um estado de hipercoagulabilidade (CASTAMAN & JAMES, 2019).

Em pacientes com DVW tipo 1, durante o terceiro trimestre, os níveis de FVW e FVIII tendem a se normalizar, especialmente em casos com reduções leves a moderadas, embora não atinjam os níveis observados em gestantes sem DVW. Em pacientes com DVW tipo 2, os níveis de FVW também aumentam, mas a proteína é anormal e disfuncional, oferecendo diferentes suportes hemostáticos que variam de bom a ruim, dependendo do subtipo (2A, 2B, 2M e 2N). Já em pacientes com DVW tipo 3, os níveis de FVIII ou FVW não aumentam durante a gravidez devido à falta de reservas endoteliais (Abou-Ismaïl *et al.*, 2023). Após o esvaziamento uterino, os níveis de fator VIII e FVW diminuem rapidamente, favorecendo a ocorrência de sangramentos; isso resulta, segundo estudos, em uma incidência de HPP de 18,5% no tipo 1 e 20% no tipo 2 (SOUSA *et al.*, 2021).

Todas as mulheres com DVW devem ter os níveis plasmáticos de FVW e FVIII avaliados entre 28 e 32 semanas para o planejamento do parto (Byrne *et al.*, 2021). Diferentes concentrações mínimas de FVW e FVIII são propostas na literatura para indicar a necessidade de tratamento da DVW na gestação, mas ainda prevalece o consenso de que valores inferiores a 50 U/dL predisõem a um risco elevado de sangramento (Abou-Ismaïl *et al.*, 2023). O tratamento requer a correção do defeito hemostático duplo, caracterizado por níveis de fator VIII e FVW baixos ou anormais. As opções de tratamento para uso durante a fase intraparto incluem desmopressina, terapia transfusional e antifibrinolíticos (Castaman e James, 2019; Abou-Ismaïl *et al.*, 2023; Roth e Syed, 2016). No entanto, não há estudos que demonstrem a superioridade

de uma dessas abordagens específicas durante a gestação (VARGAS *et al.*, 2024).

Desmopressina

A desmopressina é um análogo sintético da vasopressina (hormônio antidiurético) que funciona aumentando os níveis de fator VIII e FVW por meio de sua liberação das células endoteliais (Roth e Syed, 2016). É eficaz para pacientes com DVW tipo 1 e alguns casos de tipo 2, mas não é recomendada para tipo 3 devido à ausência de resposta, e para tipo 2B devido ao risco de desenvolver ou agravar trombocitopenia, ocasionando um aumento no risco de sangramentos (Castaman & James, 2019). Pode ser administrada de três formas: intravenosa (0,3 µg/kg diluído em 50–100 mL de solução salina e infundido durante 30 minutos), subcutânea (0,3 µg/kg), e intranasal (300 µg para adultos e 150 µg para crianças) (Castaman & James, 2019). A desmopressina é geralmente segura, bem tolerada e acessível. Apesar disso, seus principais efeitos colaterais incluem taquicardia leve, rubor, dor de cabeça e hiponatremia (Castaman & James, 2019; Roth & Syed, 2016).

De 30 a 60 minutos após a administração de desmopressina (seja intravenosa, subcutânea ou intranasal), as concentrações de FVIII e FVW no sangue aumentam de 3-5 vezes em comparação aos valores iniciais. No entanto, como nem todos os pacientes respondem à desmopressina, recomenda-se administrar uma dose de teste no momento do diagnóstico ou antes de um tratamento planejado, para avaliar a resposta e prever a eficácia clínica (ROTH & SYED, 2016).

A desmopressina deve ser evitada em pacientes com pré-eclâmpsia, doença arterial coronariana ativa, doença cerebrovascular, doença vascular periférica ou risco aumentado de trombose. Como alternativa, concentrados de

FVW podem ser administrados nesses pacientes (PACHECO; SAADE; JAMES, 2023).

Terapia transfusional

Para pacientes que não podem usar desmopressina ou quando as concentrações alcançadas após o uso dessa droga são inadequadas, os concentrados de FVW e fator VIII, derivados do plasma ou recombinantes, a dose de ataque de 40-60 UI/kg são uma alternativa segura e eficaz para corrigir déficits de coagulação. A dose de ataque recomendada é de 40-60 UI/kg (Vargas *et al.*, 2024). Vários concentrados estão disponíveis (Alfanato, Fator 8Y, Fanhdi, Haemate P, Humate, Talate, Wilate, Wilfactin, entre outros), todos com perfil satisfatório de eficácia e segurança, embora diferenciem no conteúdo de fator VIII e FVW (CASTAMAN & JAMES, 2019; ELADLY & MIESBACH, 2022).

Antifibrinolíticos

Os antifibrinolíticos, como o ácido ϵ -aminocapróico (EACA) e o ácido tranexâmico, retardam a dissolução dos coágulos ao impedir a ligação do plasminogênio à fibrina, sendo eficazes no controle de sangramentos orais, epistaxes, menorragias e após extrações dentárias (Brasil, 2008; Vargas *et al.*, 2024). Eles podem ser administrados oralmente, intravenosamente ou topicamente, e são usados sozinhos para sangramentos menores ou em combinação com desmopressina ou concentrados de fator para casos mais graves (Roth e Syed, 2016). No entanto, são contraindicados em casos de hematúria e podem aumentar o risco de eventos vasculares em pacientes com predisposição pró-trombótica (BRASIL, 2008; CASTAMAN & JAMES, 2019).

Em mulheres grávidas com DVW, os níveis de FVW e FVIII retornam aos valores basais logo após o parto (Abou-Ismael *et al.*, 2023). Dessa forma, recomenda-se o uso de ácido tra-

nexâmico oral, 1 g a cada 8 horas, por 10 a 14 dias, ou EACA na dose de ataque de 100-150 mg/kg, seguida de infusão de 10-15 mg/kg/hora após o parto, para prevenir sangramentos tardios em todos os tipos de DVW (PACHECO; SAADE; JAMES, 2023).

Outras medidas

O parto idealmente deve ocorrer em centros de alta complexidade com avaliação multidisciplinar envolvendo ginecologia, medicina materno-fetal, serviço de hematologia, anestesia e transfusão, garantindo a disponibilidade de FVW, fator VIII, uterotônicos, antifibrinolíticos e hemoderivados (VARGAS *et al.*, 2024).

Além disso, é importante evitar o uso de instrumentos como fórceps, ventouse ou pinça rotativa durante o parto devido ao elevado risco de sangramento tanto para a mãe quanto para o recém-nascido, principalmente em casos mais graves como o tipo III da DVW, considerando a natureza hereditária da doença (VARGAS *et al.*, 2024).

O AAS pode duplicar o tempo de sangramento (TS) e exacerbar hemorragias, por isso não deve ser usado por pacientes com DVW. Da mesma forma, a maioria dos anti-inflamatórios não hormonais deve ser evitada, salvo algumas exceções. Medicamentos que podem ser usados incluem antitérmicos (dipirona, acetaminofeno, paracetamol), analgésicos (ácido mefenâmico, morfina, oxicodona, codeína), anti-inflamatórios (ibuprofeno, propoxifeno, cloridrato de benzidamina) e anti-histamínicos (dicloridrato de cetirizina, dextroclorfeniramina) (BRASIL, 2008).

CONCLUSÃO

O manejo materno DVW requer a monitorização rigorosa dos fatores de coagulação (FVW e FVIII) e a aplicação adequada de tratamentos como desmopressina, terapia de transfusão e

antifibrinolíticos para minimizar o risco de hemorragias. Além disso, técnicas obstétricas menos invasivas e uma abordagem multidisciplinar são ferramentas importantes para otimizar o prognóstico.

O presente estudo indica que futuras políticas de saúde devem incluir protocolos específicos para gestantes com DVW, de forma a abordar não apenas a monitorização e o tratamento durante a gravidez e o parto, mas também o cuidado pré-concepcional e o acompanhamento pós-parto. A implementação de tais medidas pode reduzir o risco de complicações hemorrágicas e melhorar os desfechos clínicos nessa população.

Além disso, sugere-se novos estudos que investiguem intervenções terapêuticas e preventivas alternativas. Algumas possibilidades de pesquisa podem ser: substitutos à desmopressina para pacientes com contraindicações; novas formulações de concentrados de FVW que possam proporcionar benefícios adicionais; estudos comparativos entre diferentes abordagens multidisciplinares; eficácia de diversos antifibrinolíticos e sua integração ao regime de tratamento, a fim de identificar as práticas mais eficazes no manejo da DVW durante a gravidez.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOU-ISMAIL, M. Y. *et al.* Beyond the guidelines: how we approach challenging scenarios in the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 21, n. 2, p. 204-214, 2023. DOI: 10.1016/j.jtha.2022.11.042
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
- BYRNE, B. RYAN, K; LANVIN, M. Desafios atuais na gestão periparto de mulheres com doença de von Willebrand. *Semin Thromb Hemost*, v. 47, n. 2, p. 217-228, 2021. DOI: 10.1055/s-0041-1723797
- CASTAMAN, G.; JAMES, P. D. Gravidez e parto em mulheres com doença de von Willebrand. *Revista Europeia de Hematologia*, v. 103, n. 2, p. 73-79, 2019.
- CASTMAN, G. *et al.* Von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica*, v. 88, n. 1, p. 94-108, 2003.
- CAVALCANTI, J. A. S; BRANDÃO, J. O. C.; LIMA, M. B. P. L. V. Aspectos fisiopatológicos da Doença de von Willebrand. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina), Recife: FACIPE, 2016.
- CONNELL, N. T. *et al.* Doença de von Willebrand: propondo definições para pesquisas futuras. *Sangue Adv*, v. 5, n. 2, p. 565-569, 2021. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003620
- ELADLY, F.; MIESBACH, W. Von Willebrand Disease Specific Aspects in Women. *Hämostaseologie*, v. 42, n. 05, p. 330-336, 2022. DOI: 10.1055/a-1891-9976
- GOVOROV, I. *et al.* Postpartum hemorrhage in women with von Willebrand disease: a retrospective observational study. *PLoS ONE*, v. 11, n. 10, p. e0164683, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0164683
- HERCULANO, M. M. S. *et al.* Doença de Von Willebrand na gestação: um relato de caso. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 6, n. 8, p. 57749-57759, ago. 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n8-255
- JAMES, A. H.; JAMISON, M. G. Eventos hemorrágicos e outras complicações durante a gravidez e o parto em mulheres com doença de von Willebrand. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 5, p. 1165-1169, 2007.
- PACHECO, L. D.; SAADE, G. R.; JAMES, A. H. Von Willebrand Disease, Hemophilia, and Other Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, v. 141, n. 3, p. 493-504, mar. 2023. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005083
- PUNT, M. C. *et al.* Maternal and neonatal bleeding complications in relation to peripartum management in women with Von Willebrand disease: A systematic review. *Blood Reviews*, v. 39, p. 100633, 2020. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100826
- REYNEN, E.; JAMES, P. Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, v. 42, n. 7, p. 717-723, 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1587686
- REZENDE, B. M.; FIGUEIREDO, A. M. Diagnóstico Laboratorial da Doença de Von Willebrand: Uma Revisão de Literatura. *Salusvita*, Bauru, v. 40, n. 2, p. 123-135, 2021. Disponível em: <<https://revistas.unisagrado.edu.br/index.php/salusvita/article/view/176/116>>. Acesso em: 07 jul. 2024.
- ROTH, C. K.; SYED, L. J. von Willebrand disease in pregnancy. *Nursing for Women's Health*, v. 20, n. 5, p. 501-505, 2016. DOI: 10.1016/j.nwh.2016.08.002
- SABIH, A.; BABIKER, H. M. Von Willebrand Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083708/>>. Acesso em: 07 jul. 2024.
- SOUSA, L. V. *et al.* Relato de Caso: Gestação de Portadora da Doença de von Willebrand subtipo 2B. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 7, n. 5, p. 48718-48731, maio 2021. DOI:10.34117/bjdv7n5-327
- VARGAS, B. A. M. *et al.* Von Willebrand Disease and Pregnancy: Management Protocol From Labor to the Postpartum Period. *Cureus*, v. 16, n. 2, e53465, 2024. DOI: 10.7759/cureus.53465

Capítulo 11

ABORDAGEM MÉDICA EM CASOS DE VIOLÊNCIA CONTRA A MULHER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BRENDA AMANDA RODRIGUES LOPES¹
CAIO VIEIRA CAETANO¹
DAYANE MILAGRE BITTENCOURT¹
MARIA EDUARDA PAPINI DE MAGALHÃES PINTO¹

1. Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH.

Palavras-Chave: Violência contra a mulher; Cuidados médicos.

DOI:10.59290/978-65-6029-139-3.11

INTRODUÇÃO

A violência contra as mulheres é uma violação dos direitos humanos e uma questão universal, com grande impacto nas vítimas, famílias e comunidades (VIERO *et al.*, 2021). Mais de um terço (30%) das mulheres no mundo relataram ter sofrido alguma forma de violência física e/ou sexual durante a sua vida (SHARIFI *et al.*, 2022). Trata-se de um fenômeno global que afeta mulheres de diversas faixas etárias, classes sociais e etnias, trazendo consequências negativas em várias áreas da vida e da saúde da mulher, seja ela psicológica, física ou econômica. Segundo Sharifi *et al.* (2022), a violência contra a mulher pode estar relacionada a vários contextos, como vulnerabilidade social, abuso de álcool e outras drogas, abuso infantil e histórico de violência na família ou em relacionamentos íntimos. Outro fator de risco para a exposição à violência inclui períodos de restrição social, como foi evidenciado durante a pandemia da Covid-19, quando houve um aumento significativo nos casos de violência contra a mulher (VIERO *et al.*, 2021). Os prestadores de cuidados de saúde desempenham um papel fundamental na identificação, prevenção e atendimento às mulheres vítimas dessa violência, sendo essencial uma assistência médica adequada, capaz de acolher, ouvir e estabelecer vínculos, a fim de criar um ambiente seguro e confortável para que a vítima possa expressar sua experiência, com foco na saúde e no bem-estar mental da mulher.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura realizada de maio a junho de 2024. O estudo reuniu, ordenou e sistematizou pesquisas de diferentes enfoques metodológicos, permitindo a avaliação de dados teóricos e empíricos para melhor

compreensão do tema abordado. A busca dos estudos utilizou a base de dados Medline/PUB-MED, sendo a última busca no dia 11/05/2024. Os descritores utilizados foram "Violence Against Women" e "Medical care", sendo seus similares pesquisados no Mesh e Decs. A busca inicial resultou em 559 textos, originalmente confeccionados na língua inglesa, publicados entre os anos 1979 e 2024. A revisão se limitou a publicações feitas entre o ano de 2020 e 2024, tendo como resultado um total de 242 textos publicados. Os critérios de inclusão utilizados foram: "Clinical Trial", "Randomized Controlled Trial", "Review" e "Systematic Review", excluindo-se textos do tipo "Books and Documents" e "Meta-Analysis", restando, assim, 35 referências finais para uma análise detalhada, levando em consideração título, conteúdo e resultados de cada um.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

A violência contra as mulheres, especialmente a violência sexual e entre parceiros, é uma das preocupações de saúde pública mais prementes que afetam as mulheres atualmente. Infelizmente, mais de um terço (30%) das mulheres no mundo relataram ter sofrido alguma forma de violência física e/ou sexual durante a sua vida por parte do seu parceiro/não parceiro (SHARIFI *et al.*, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a taxa de violência doméstica em vários países mostrou uma prevalência de 13 a 71 por cento (PURBARRAR *et al.*, 2023). De acordo com Barbara *et al.* (2022), estima-se que cerca de 35,6% das mulheres tenham vivenciado algumas formas de abuso sexual, com estimativas de prevalência variáveis mundialmente. Resultados de uma pesquisa nacional italiana conduzida pelo Instituto Nacional de Estatística revelaram que, em uma amostra de 24.000 mulhe-

res com idade entre 16 e 70 anos, 6.788.000 mulheres foram vítimas de violência física ou sexual durante suas vidas (ou seja, 31,5% da amostra).

Fatores de risco

Vários fatores de vulnerabilidade, que colocam uma mulher em maior risco de violência sexual, foram descritos na literatura. Como o perpetrador da violência na maioria dos casos é representado pelo parceiro ou pelo ex-parceiro, estar ou ter estado em um relacionamento íntimo representa um primeiro e importante fator de vulnerabilidade (BARBARA *et al.*, 2022). Outros fatores de risco para violência contra mulher incluem baixos níveis de escolaridade, ter uma mãe com histórico de violência, idade jovem, status socioeconômico, baixa renda, desemprego, abuso infantil, abuso de álcool, desigualdade de gênero, domínio masculino sobre uma mulher em um relacionamento e uma atitude geral de aceitação da violência (SHARIFI *et al.*, 2022).

Violência doméstica

De acordo com Purbarrar *et al.* (2023), a violência doméstica inclui comportamentos agressivos e repressivos, incluindo ataques físicos (corporais), sexuais e psicológicos, bem como pressão econômica exercida por um adulto sobre uma pessoa com quem ele ou ela tem uma relação estreita. A violência doméstica é dividida em quatro categorias de acordo com o tipo de comportamento, incluindo violência física (como empurrar, atirar, morder, esbofetear, queimaduras, etc.), violência psicológica (como ameaças, assédio emocional, restrições ao trânsito, privação de acesso à informação à mulher), violência sexual (relações sexuais com ameaças e coerção, solicitar sexo em horário inapropriado e fazê-lo em uma forma desagradável para a mulher) e violência econômica (recusa de pagar trânsito, alimentação, vestuário, etc.).

Entre estes, a violência psicológica está mais intimamente relacionada ao suicídio.

Violência sexual

A violência sexual é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como "qualquer ato sexual, tentativa de obter um ato sexual ou outro ato direcionado contra a sexualidade de uma pessoa usando coerção, por qualquer pessoa, independentemente de seu relacionamento com a vítima, em qualquer contexto", é uma questão crucial em todo o mundo, com sérias consequências físicas, mentais, éticas e sociais. A Convenção do Conselho da Europa "Convenção sobre a Prevenção e o Combate à Violência contra as Mulheres e a Violência Doméstica" (mais conhecida como a Convenção de Istambul), que visa prevenir qualquer forma de violência de gênero, define violência sexual como "qualquer penetração vaginal, anal ou oral não consensual de natureza sexual no corpo de outra pessoa com qualquer parte do corpo ou objeto, quaisquer outros atos não consensuais de natureza sexual com uma pessoa, ou qualquer tentativa de forçar outra pessoa a se envolver em atos não consensuais de natureza sexual com uma terceira pessoa" (BARBARA *et al.*, 2022).

Consequências físicas e psicológicas

A violência doméstica (abuso físico, emocional, sexual e comportamento controlador por parte de um parceiro ou ex-parceiro) é comum em todo o mundo e causa problemas de saúde emocionais e físicos duradouros. Estudos recentes estimaram a violência por parceiro íntimo (VPI) como a principal causa de morte, incapacidade e doença para mulheres em idade fértil, principalmente como resultado de problemas de saúde mental. As mulheres vítimas de abuso sofrem geralmente de problemas de saúde crônicos, recorrem com muita frequência aos serviços de saúde e necessitam de uma vasta

gama de serviços médicos. Os problemas de saúde mental mais prevalentes em mulheres expostas à VPI são depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtornos relacionados ao uso de álcool. As mulheres vítimas de abuso têm duas vezes mais probabilidade de sofrer de depressão em comparação com as mulheres que não foram vítimas de abuso, tendo um alto risco de pensamentos, tentativas e conclusão de suicídio (HAMEED *et al.*, 2020). Segundo White *et al.* (2024), outro ponto a se considerar são as consequências físicas dessa violência, além dos danos para a saúde mental, a VPI também está associada a uma ampla gama de sequelas físicas, como lesões, dor crônica, dores de cabeça, problemas gastrointestinais e ginecológicos.

Abordagem médica

Para algumas mulheres, um ambiente de saúde pode ser um dos poucos lugares onde as mulheres podem frequentar sozinhas. Os profissionais de saúde (como enfermeiros, médicos, parteiras, etc.) estão, portanto, numa posição ideal para identificar e prestar apoio às mulheres afetadas pela violência ou expostas a ela, sendo reconhecidos como o primeiro nível de encaminhamento (KALRA *et al.*, 2021).

Embora muitas mulheres encaminhem para receber cuidados médicos devido à violência doméstica, poucas delas são identificadas pelos prestadores de cuidados de saúde. Portanto, muitas organizações e especialistas relacionados com a saúde da mulher consideram que o rastreio da violência doméstica é obrigatório para todas as mulheres que visitam os centros de saúde (PURBARRAR *et al.*, 2023).

Ao oferecer cuidados clínicos para mulheres sobreviventes de violência sexual, a prioridade predominante deve ser sempre a saúde e o bem-estar mental da mulher. A mulher deve sentir que encontrou o lugar certo para contar

sua experiência e que pode confiar no profissional de saúde. A Organização Mundial da Saúde recomenda que os profissionais sejam não julgadores e solidários em relação à história de violência da mulher; fornecer assistência prática e apoio abordando todas as preocupações da mulher, sem, no entanto, se envolver em comportamentos intrusivos; pedir à mulher que conte sua história de violência, ouvindo com atenção, sem pressioná-la a falar; facilitar o acesso a informações importantes sobre recursos disponíveis, incluindo serviços legais/sociais; garantir confidencialidade, embora informando à mulher sobre o dever de relatório obrigatório ao sistema judicial nos casos especificados pela lei (BARBARA *et al.*, 2022).

Para identificar e triar possíveis vítimas de violência doméstica por familiares ou por parceiro íntimo, é válido utilizar protocolos objetivos, como o Hurts/Insults/Threatens/Screen (HITS). Este questionário, adaptado ao português, simples e eficaz, consiste em quatro perguntas diretas que abordam diferentes aspectos da violência doméstica, atribuindo uma pontuação de 1 a 5 para cada resposta. As perguntas abordam se a pessoa foi ferida, insultada, ameaçada ou se sentiu com medo de alguém próximo. Com base nas respostas, uma pontuação total é calculada, e uma pontuação igual ou superior a 10 indica um alto risco de violência doméstica. Esse método de triagem rápida e fácil pode ser implementado em diversos ambientes de saúde para identificar rapidamente indivíduos em situações de risco e encaminhá-los para apoio e intervenção adequados (MILLER *et al.*, 2021).

Segundo Barbara *et al.* os principais propósitos clínicos da primeira avaliação de mulheres vítimas de violência sexual são avaliar as necessidades psicológicas e oferecer suporte imediato, identificar e eventualmente tratar todas as lesões físicas agudas, avaliar o risco de conse-

quências adversas, como infecções sexualmente transmissíveis e gravidez, orientar a coleta de espécimes para fins forenses, fornecer documentação válida (como por exemplo, fotografias, descrição de lesões) a ser utilizada no contexto legal.

CONCLUSÃO

A violência contra a mulher se caracteriza como um problema de saúde universal, sendo uma violação direta dos direitos humanos e acarretando em consequências drásticas, tanto físicas quanto psicológicas, para as vítimas, podendo, por vezes, levar ao suicídio. Diante da prevalência desse tipo de violência, a pre-

venção, identificação e acolhimento às mulheres são imprescindíveis, a fim de evitar os desfechos desfavoráveis associados a este quadro. Nesse contexto, a assistência médica desempenha um papel primordial por se tratar de um ambiente buscado por muitas vítimas, sendo uma oportunidade de apoio e cuidado, com o propósito de realizar uma avaliação integral e multidisciplinar da mulher, identificando suas necessidades e fornecendo o suporte adequado para cada caso. A partir do entendimento dessa problemática, é possível concluir a importância de uma abordagem capaz de aprimorar e transformar os cuidados prestados às mulheres vítimas de violência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBARA, Giusy *et al.* Sexual violence in adult women and adolescents. *Minerva Obstetrics And Gynecology*, v. 74, n. 3, p. 261-269, jun. 2022. Edizioni Minerva Medica. <http://dx.doi.org/10.23736/s2724-606x.22.05071-0>.

HAMEED, M. *et al.* Psychological therapies for women who experience intimate partner violence. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 7, n. 7, jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>.

KALRA, N *et al.* Training healthcare providers to respond to intimate partner violence against women. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 5, n. 5, 31 mai. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>.

KHANI, Soghra *et al.* A review of the challenges of screening for domestic violence against women from the perspective of health professionals. *Journal Of Education And Health Promotion*, v. 12, n. 1, p. 183, 30 jun. 2023. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/jehp.jehp_733_22.

MILLER, Christopher J *et al.* Screening for intimate partner violence in healthcare settings: an implementation-oriented systematic review. *Implementation Research And Practice*, v. 2, 07 set. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/26334895211039894>.

SHARIFI, Farangis *et al.* Domestic Violence against Infertile Women. *Sultan Qaboos University Medical Journal [Squamj]*, v. 22, n. 1, p. 14-27, 28 fev. 2022. Sultan Qaboos University. <http://dx.doi.org/10.18295/squamj.5.2021.075>.

SPENCER, Cory N. *et al.* Health effects associated with exposure to intimate partner violence against women and childhood sexual abuse: a burden of proof study. *Nature Medicine*, v. 29, n. 12, p. 3243-3258, dez. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02629-5>.

VIERO, A. *et al.* Violence against women in the Covid-19 pandemic: a review of the literature and a call for shared strategies to tackle health and social emergencies. *Forensic Science International*, v. 319, p. 110650, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110650>.

WHITE, Sarah J. *et al.* Global Prevalence and Mental Health Outcomes of Intimate Partner Violence Among Women: a systematic review and meta-analysis. *Trauma, Violence & Abuse*, v. 25, n. 1, p. 494-511, 24 fev. 2023. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/15248380231155529>.

SAÚDE DA MULHER

EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS
CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

EDIÇÃO 18

Capítulo 12

CICLO MENSTRUAL NORMAL

ANA LUÍSA FERREIRA UTSCH¹
ALICE MARTINS COELHO¹
LAÍS BIRCHAL BRAGA BORGES¹

1. *Discente – Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.*

Palavras-Chave: *Ciclo menstrual; Regulação hormonal feminina; Ciclo reprodutivo.*

DOI:10.59290/978-65-6029-139-3.12

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

O ciclo menstrual normal é um importante processo fisiológico a ser entendido para que os recorrentes distúrbios nele ocorridos possam ser corretamente tratados e diagnosticados (LANGMAN, 2016). O sangramento derivado do descamamento do endométrio é o mais visível e conhecido evento clínico das fases do ciclo menstrual, e acompanha a mulher em toda a sua vida reprodutiva, marcada por dois importantes eventos. O primeiro deles é a menarca, a primeira menstruação, a qual ocorre, geralmente, entre os 10 e 14 anos de idade da menina. Já o seu fim, chamado de menopausa, se caracteriza pelo fim da reserva ovariana, fator que reduz a produção de estrógeno, o que cessa a ovulação e os ciclos. Ambos eventos são acompanhados por mudanças hormonais, físicas e psicológicas. Os ciclos são regulados por hormônios que fazem parte do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, importantes glândulas secretoras que fazem parte desse e de diversos processos corporais (CORLETA, 2011; FREITAS, 2011).

Os objetivos deste estudo são o esclarecimento da normalidade do ciclo menstrual e de suas diferentes fases. Dessa forma será possível esclarecer cada uma delas detalhadamente para que se compreenda os hormônios envolvidos e como eles são regulados quando o ciclo menstrual é apresentando em plena normalidade, se aprofundando nas referências tradicionais e na busca de novos referenciais para que elas sejam reunidas para uma melhor compreensão desse processo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de 18 de abril a 08 de maio de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Cochrane e Scielo. Foram utilizados os

descritores: Ciclo menstrual; Período reprodutivo feminino; Hormônios femininos. Desta busca foram encontrados 32 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de até 5 anos anteriores ao ano de 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, sendo o objetivo de tal análise aprofundar o conhecimento acerca das fases e a normalidade do ciclo menstrual. Foram selecionados estudos do tipo revisão, de caso-controle e metanálise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada ou que não apresentavam clareza e organização estrutural, estudos com amostras não significativas e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 6 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Fase Menstrual, Fase Folicular, Ovulação e Fase lútea.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontram-se na literatura vários conceitos sobre saúde da mulher e normalidade do ciclo menstrual, tanto em estudos e artigos publicados nas bases de dados conhecidas quanto nas referências tradicionais como o Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica e Ginecologia e Obstetrícia de Charles R.B. Beckmann. Diante dos estudos analisados há unanimidade, tanto dos estudos mais atuais em relação às bases tradicionais, que o desempenho normal do ciclo reprodutivo feminino é essencial para o funcionamento correto do organismo da mulher e que alterações desse processo são extremamente danosas e têm efeitos sistêmicos que podem possuir diferentes etiologias como desequi-

lábrios hormonais, causados por diversos fatores, como estresse, dieta ou exercício físico intenso. Esses desequilíbrios podem levar à irregularidades no ciclo menstrual, como períodos ausentes, o que é denominado de amenorreia, ou hipermenorréia e menorragia que tem relação com sangramentos menstruais abundantes, que superam 80ml, além disso podem ocorrer sintomas dolorosos ou alterações no padrão de fluxo. Nesse contexto, essas irregularidades podem afetar a saúde reprodutiva, emocional e até mesmo indicar problemas de saúde subjacentes, exigindo avaliação médica adequada.

Portanto, para determinar a prevalência da saúde feminina e garantir a normalidade da vida sexual e reprodutiva da mulher, assim como todos os aspectos de saúde relacionados ao sistema genital, é necessário compreender todas as etapas e fases que compõem o ciclo menstrual em sua normalidade.

Fase Menstrual

A fase menstrual, também conhecida como menstruação ou período menstrual, é um componente essencial do ciclo reprodutivo feminino. Este ciclo é coordenado por uma complexa interação de hormônios, que influenciam as mudanças fisiológicas no corpo da mulher ao longo de aproximadamente um mês. Essa etapa marca o início do ciclo menstrual e é caracterizada pelo sangramento vaginal, que geralmente ocorre a cada 21 a 35 dias. Esse sangramento é o resultado da descamação do endométrio, o revestimento interno do útero, que é espessado durante o ciclo anterior em preparação para a possível implantação de um embrião fertilizado. Quando não há fertilização do óvulo, os níveis de estrogênio e progesterona, dois hormônios envolvidos no ciclo, produzidos respectivamente pelos folículos ovarianos e pelo corpo lúteo, reduzem. Essa queda hormonal brusca desencadeia uma série de eventos, incluindo

contrações uterinas que têm como objetivo gerar a descamação do endométrio, resultando no sangramento menstrual, uma vez que não ocorreu fertilização.

Durante a fase menstrual, muitas mulheres experienciam uma variedade de sintomas, que podem alterar em gravidade e duração, dependendo da mulher. Cólicas abdominais intensas também denominadas dismenorreia, dores nas costas, fadiga, dores de cabeça, inchaço abdominal, irritabilidade e mudanças de humor são comuns durante essa fase. Esses sintomas são influenciados por fatores hormonais, geralmente associados à queda de estrogênio e progesterona e a descamação uterina, porém a percepção dessas manifestações é subjetiva e difere nos indivíduos, podendo ser agravada por outros fatores, como estresse, dieta e estilo de vida.

É importante observar que a duração e a regularidade do ciclo menstrual podem variar de mulher para mulher e até mesmo de ciclo para ciclo na mesma mulher. Ciclos menstruais curtos ou longos, períodos de sangramento mais curtos ou mais longos e variações na intensidade dos sintomas são normais até certo ponto e não indicam problemas relacionados. No entanto, alterações significativas no padrão menstrual, como períodos muito irregulares, sangramento excessivo ou ausente e sintomatologia dolorosa muito intensa podem indicar problemas de saúde subjacentes que requerem avaliação ginecológica ou endócrina mais avançada e específica, assim como exames para uma investigação mais profunda.

Além disso, a menstruação desempenha um papel importante na saúde reprodutiva da mulher. Ela fornece informações sobre a saúde do ciclo menstrual e pode ajudar a detectar problemas, como distúrbios hormonais, disfunção ovariana, síndrome dos ovários policísticos (SO-P), endometriose dentre outras condições que

afetam a fertilidade e o bem-estar geral da paciente. Desse modo, a fase menstrual é uma parte fundamental do ciclo reprodutivo feminino, influenciada por uma complexa interação de hormônios e processos fisiológicos. Embora os sintomas menstruais sejam comuns e geralmente normais, é importante estar ciente das mudanças no padrão menstrual próprio, uma vez que existem diferenças em cada ciclo feminino e procurar orientação médica se houver preocupações sobre a saúde menstrual ou reprodutiva.

Fase Folicular

A fase folicular, também chamada fase proliferativa é o estágio que se inicia no primeiro dia da menstruação e tem duração de aproximadamente duas semanas, dando origem a um novo ciclo. Durante esta fase, os folículos ovarianos começam a se desenvolver sob a influência de uma complexa interação de hormônios e sinais do sistema nervoso central, que é conhecida como eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovários.

Os folículos ovarianos são pequenas estruturas em forma de saco localizadas nos ovários, que contêm os ovócitos imaturos e se desenvolvem ao longo da vida da mulher. Durante a fase proliferativa, vários Folículos Primordiais, presentes no estroma cortical dos ovários desde o desenvolvimento intrauterino começam a se desenvolver e crescem em resposta à liberação de hormônios no sangue. Eles se tornam Folículos Primários após mais tempo de desenvolvimento em decorrência do hormônio folículo-estimulante (FSH), secretado pela glândula pituitária, divididos em unilaminar e multilaminar, sendo que este adquire dois estratos celulares, caracterizando a teca interna e a externa. Este hormônio estimula o crescimento e o desenvolvimento dos Folículos Primários, que após passarem pela fase multilaminar, adquirem presença de antro, também chamado de espaço folicular, gerado pela nutrição das células do folículo que

geram seu crescimento se transformando em Folículos Secundários. Como mencionado, a partir do estímulo do FSH secretado pela Hipófise, os folículos desenvolvidos iniciam a secreção em baixa escala do hormônio estrogênio, por meio das células da teca interna, que são precursoras de andrógenos, incluindo ele.

Ao longo dessa etapa um folículo secundário se torna dominante e é selecionado para continuar seu desenvolvimento, enquanto os outros folículos são inibidos pelo crescimento adjacente e degeneram em um processo conhecido como atresia folicular. O folículo dominante denominado Maduro ou de Graaf continua a crescer e secretar estrogênio, um hormônio essencial para gerar a maturação do ovócito e estimular o desenvolvimento do revestimento uterino para uma possível gravidez, uma vez que tem como função gerar o espessamento do endométrio para a nutrição do óvulo e fixação do embrião na parede uterina.

Com o desenvolvimento dos folículos no ovário, o hipotálamo detecta os níveis séricos de estrógeno na circulação, que se apresentam altos e secreta o hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) como resposta. O GnRH estimula a glândula hipofisária a liberar o hormônio luteinizante (LH), que quando secretado e chega ao seu pico, desencadeia a ovulação, e assim ocorre a liberação do ovócito do folículo dominante. Assim, essa etapa é regulada por um sistema de feedback complexo entre o cérebro (hipotálamo e hipófise) e os ovários. Os níveis de estrógeno e progesterona produzidos pelos ovários influenciam a secreção de GnRH, FSH e LH. Portanto, altos níveis de estrógeno inibem a liberação de FSH e estimulam a liberação de LH, levando à ovulação, como foi visto, sendo esse sistema de resposta essencial para a cronologia do ciclo.

Conclui-se então que a fase folicular do ciclo menstrual é um período crucial marcado pe-

lo desenvolvimento dos folículos ovarianos e pela produção de estrógeno. O sistema hormonal, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, desempenha um papel fundamental na regulação deste processo, garantindo a ovulação e a preparação adequada do útero para a gravidez.

Ovulação

A ovulação é um evento crucial no ciclo menstrual feminino, marcado pela liberação de um ovócito maduro dos ovários para a cavidade abdominal, onde é captado pela tuba uterina e pode ser fertilizado por um espermatozóide, caso ocorra relação sexual durante os próximos a esse período. O processo é desencadeado por um aumento do hormônio luteinizante (LH), que ocorre aproximadamente no meio do ciclo menstrual, cerca de 24 a 36 horas antes da ovulação.

O pico de LH é o resultado do sistema de feedback hormonal que envolve o hipotálamo, a glândula hipófise e os ovários. Durante a fase folicular do ciclo menstrual, os níveis de estrogênio produzidos pelos folículos ovarianos em crescimento aumentam gradualmente e esse aumento de estrogênio exerce um efeito estimulante sobre a glândula pituitária, fazendo com que haja secreção de LH em resposta. Esse aumento de LH é o sinal que desencadeia a ovulação, pois quando os níveis de LH atingem seu ponto máximo, isso provoca uma série de eventos dentro do ovário.

Diante desse pico, o folículo dominante, conhecido como folículo maduro ou de Graaf, que contém o ovócito maduro, é estimulado a romper a parede folicular, gerando a lesão do córtex ovariano e a liberação do óvulo na cavidade abdominal, que será captado pelas fibras da tuba uterina. Esse processo é conhecido como ovulação, sendo essencial para a fertilidade e a reprodução, uma vez que o ovócito é liberado, ele

tem uma janela de tempo limitada para ser fertilizado, geralmente cerca de 12 a 24 horas. Portanto, a sincronização precisa dos eventos hormonais que levam à ovulação é crucial para maximizar as chances de concepção e consequentemente perpetuação da espécie.

Fase lútea

A fase lútea, também conhecida como fase secretora, é a segunda metade do ciclo menstrual feminino, que ocorre após a ovulação. Esta fase é marcada pela formação do corpo lúteo a partir do folículo de Graaf, o folículo ovariano dominante que liberou o ovócito maduro durante a ovulação, que colapsa e involui após a liberação do ovócito na luz abdominal. Depois desse processo, o folículo maduro colapsado se transforma em uma estrutura temporária chamada corpo lúteo.

O corpo lúteo é uma glândula endócrina que é responsável por secretar hormônios, principalmente progesterona, mas também quantidades menores de estrogênio. A progesterona estimula o aumento do espessamento endometrial e promove o desenvolvimento de glândulas secretoras no endométrio, tornando-o um ambiente receptivo e adequado para o embrião.

Nesse contexto, se houver fertilização, a progesterona ajuda a regular o ciclo menstrual, trabalhando em conjunto com o estrogênio para manter um equilíbrio hormonal adequado, o que auxilia a garantir a continuação da gravidez e a preparar o corpo para a menstruação, caso não ocorra a gravidez.

A secreção de progesterona pelo corpo lúteo é cuidadosamente controlada por uma complexa interação de hormônios, em que após a ovulação, os níveis de LH diminuem e o corpo lúteo começa a se desenvolver. Com o colapso do folículo de Graaf, ele atinge seu pico de produção de progesterona cerca de uma semana após a ovulação e continua a secretar o hormô-

nio até o final do ciclo menstrual, quando há queda dos dois hormônios envolvidos no ciclo e consequentemente o sangramento menstrual. Caso ocorra a gravidez, o corpo lúteo é mantido e os níveis de progesterona ficam estáveis para manutenção e fixação do óvulo na parede uterina, que também recebe nutrição estimulada por outros hormônios como o HCG, que sustenta a produção de estrogênio e progesterona durante a gravidez além de estimular o fluxo sanguíneo adequado para a manutenção do útero.

Portanto, se a fertilização não ocorrer e não houver implantação do embrião, o corpo lúteo começa a degenerar, levando a uma diminuição dos níveis de progesterona. Isso sinaliza o início da próxima fase do ciclo menstrual, a menstruação, que dá início a um novo ciclo. Assim, a fase lútea do ciclo menstrual é caracterizada pela formação do corpo lúteo e pela secreção de progesterona, que desempenha um papel crucial na preparação do útero para a gravidez e na regulação do ciclo menstrual. A regulação cuidadosa da produção de progesterona é essencial para manter a fertilidade e a saúde reprodutiva da mulher.

Além disso, as fases do ciclo menstrual têm sido discutidas através de uma perspectiva tradicional, baseada em observações clínicas e hormonais, e uma visão mais contemporânea, que considera também aspectos psicológicos e sociais. Tradicionalmente, o ciclo é dividido em menstruação, fase folicular, ovulação e fase lútea, cada uma associada a mudanças hormonais específicas e funções reprodutivas. No entanto, estudos recentes destacam a influência de fatores emocionais e ambientais em cada fase, como o estresse e a qualidade do sono, afetando não apenas a fertilidade, mas também o bem-estar geral da mulher. Essas novas perspectivas não negam, mas enriquecem o entendimento das fases do ciclo menstrual, evidenciando a in-

terconexão entre corpo, mente e ambiente. Em suma, as descobertas contemporâneas complementam e corroboram as observações tradicionais, oferecendo uma visão mais holística e integrada da saúde feminina, e consequentemente uma perspectiva mais ampla relacionada à normalidade do ciclo menstrual.

CONCLUSÃO

Nesse estudo foi observado o ciclo menstrual e todo seu mecanismo no funcionamento normal, processo muito bem regulado e importante para a saúde da mulher tendo intercorrências em diversos sistemas no corpo feminino. Por conseguinte o ciclo menstrual deve ser foco de estudos para compreender os processos adversos que podem ocorrer no ciclo gerando patologias. Para realizar esse estudo a respeito das desregulações do ciclo é necessário conceber plenamente esse processo na sua regularidade.

O ciclo menstrual é um processo complexo que envolve interações hormonais delicadas entre o sistema hipotalâmico, a hipófise e os ovários. Esse processo pode ser dividido em estágios, a menstruação dá início ao ciclo, seguida pela Fase Folicular, também conhecida como proliferativa, logo depois a Fase Lútea, também conhecida como secretora.

Desse modo, no capítulo foi abordado todo o processo de maneira clara e detalhada, por meio de uma análise minuciosa e abrangente do ciclo menstrual normal e fornecendo uma explicação detalhada e compreensível da sequência de eventos e dos fatores reguladores associados. Portanto, descreveu-se esse ciclo essencial para o corpo da mulher, enfatizando a significância vital desse processo para o desenvolvimento anatômico e fisiológico do corpo feminino.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update*. 2012 Jan-Feb;18(1):73-91. doi: 10.1093/humupd/dmr039. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22068695.

Buffet NC, Bouchard P. The neuroendocrine regulation of the human ovarian cycle. *Chronobiol Int*. 2001 Nov;18(6):893-919. PMID: 11777079.

Campero L, Suárez-López L, Cruz-Jiménez L. Intervention for the comprehension of menstrual cycle, body function and pregnancy in adolescents from rural context. *Salud Publica Mex*. 2019 Sep-Oct;61(5):572-581. English. doi: 10.21149/9988. PMID: 31661735.

Castro EC de, Monteiro Filho G, do Amaral WN. Variabilidade da contagem automática tridimensional de folículos ovarianos durante o ciclo menstrual [Variability of Three-dimensional Automatic Ovarian Follicle Count in Menstrual Cycle]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016 Jan;38(1):35-40. Portuguese. doi: 10.1055/s-0035-1570112. PMID: 26814692; PMCID: PMC10316949.

Chabbert Buffet N, Djakoure C, Maitre SC, Bouchard P. Regulation of the human menstrual cycle. *Front Neuroendocrinol*. 1998 Jul;19(3):151-86. doi: 10.1006/frne.1998.0167. PMID: 9665835.

Souza LB, Martins KA, Cordeiro MM, Rodrigues YS, Rafacho BPM, Bomfim RA. Do Food Intake and Food Cravings Change during the Menstrual Cycle of Young Women? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018 Nov;40(11):686-692. doi: 10.1055/s-0038-1675831. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30485899; PMCID: PMC10316899.

BEREK, Jonathan Sir. Berek & Novak's - Tratado de Ginecologia. 14a edição, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2008.

GUYTON, Arthur C.; HALL, Michael E.; HALL, John E.. Tratado de fisiologia médica. 14.ed RIO DE JANEIRO: Grupo GEN, 2021, 1121 p.

PAWLINA, Wojciech; ROSS, Michael H. Ross histologia texto e atlas. 8 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 1037 p.

CORLETA, H; FREITAS, F. Ciclo Menstrual Normal. In: MENKE, C; RIVOIRE, W; PASSOS, E et. al. Rotinas em Ginecologia: Artemed. 6. ed. Porto Alegre: p. 619-62

SAÚDE DA MULHER

EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS
CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

EDIÇÃO 18

Índice Remissivo

<i>Adenomiose.....</i>	<i>1</i>	<i>Infertilidade</i>	<i>65</i>
<i>Assistência pré-natal</i>	<i>38</i>	<i>Mama</i>	<i>4, 44</i>
<i>Câncer</i>	<i>4, 44</i>	<i>Mamografia</i>	<i>11</i>
<i>Câncer de colo de útero.....</i>	<i>19</i>	<i>Manejo</i>	<i>19</i>
<i>Câncer de mama</i>	<i>11</i>	<i>Menopausa</i>	<i>55</i>
<i>Ciclo menstrual.....</i>	<i>90</i>	<i>Neoplasias.</i>	<i>27</i>
<i>Ciclo reprodutivo.....</i>	<i>90</i>	<i>Papillomavirus Humano.....</i>	<i>27</i>
<i>Climatério.....</i>	<i>55</i>	<i>Pré-eclâmpsia.....</i>	<i>38</i>
<i>Colo uterino.....</i>	<i>4</i>	<i>Rastreamento</i>	<i>19</i>
<i>Complicações.....</i>	<i>77</i>	<i>Regulação hormonal feminina</i>	<i>90</i>
<i>Cuidados médicos.....</i>	<i>84</i>	<i>Terapia de Reposição Hormonal.....</i>	<i>55</i>
<i>Diagnóstico Precoce de Câncer</i>	<i>11</i>	Tratamento.....	1
<i>Doença de von Willebrand</i>	<i>77</i>	<i>Tratamentos de reprodução assistida</i>	<i>65</i>
<i>Fatores de risco</i>	<i>38</i>	<i>Tumor</i>	<i>44</i>
<i>Gravidez.....</i>	<i>77</i>	<i>Vacina.....</i>	<i>27</i>
<i>Impactos psicológicos.....</i>	<i>65</i>	<i>Violência contra a mulher</i>	<i>84</i>