



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/1

Adriani Oliveira Galão
Edison Capp
organizadores

Alunos

Abner G. K. Arais
Alice Brauwers
Amanda Cardoso
Amanda Goulart Moura Bento
Ana Caroline M. de Souza Silva
Ana Clara Silva Jaeger
Andrei Luís Battisti Archer Vechini
Arthur Carpeggiani Weber
Arthur Kapczinski Müller
Arthur Lacerda Tavares
Bárbara de Pinho Gonçalves
Beatriz Sena
Bruno Guimarães Scalco
Bruno Oliveira de Marchi
Camila Mourreira
Carolina Silva
Celina Borges Migliavaca
César M. P. Rodrigues
Danilo Fernando Santin
Eduarda Taís Schneider
Eduarda Wenzel
Emily Zambelli Cogo
Evandro G. Bernardes
Felipe S. Amaro
Fernanda Mambrini Só e Silva
Gabriel Pereira Bernd
Gabriela Gomes de Paula
Gabrielle Nunes Escher

Giulia de Bastiani Graziottin
Giúlia Freitas
Greicy Martini
Guilherme Bolson Bichoff
Guilherme da Silva Carvalho
Guilherme Schwärzler
Gustavo Torquato Ribeiro
Heizo Nakano Ismael
Igor Cho de Almeida
Isabella Fonseca Benati
João Paulo Elias da Silva
João Pedro A.A. Menegolla
Juliana Carla Gomes
Jullivan Käfer Pasin
Laís Helena Gomes Cordeiro
Larissa Ruela de Oliveira
Laura Sperotto Pessil
Leocir M. Ribeiro
Leonardo de Lima Cezimbra
Leonardo Krause Valter
Leonardo Luigi Adams Backes
Letícia Luísa Araújo de Souza
Liliane Salvador
Lucas da Silva B. da Cruz
Ludmilla C. Dall'Orto Thomazini
Maiara Cordeiro
Maria Eduarda Kaminski
Matheus Batista
Matheus Moreira Baumgardt

Pedro L. Freitas
Renato Ferraz de Almeida
Rômulo Felipe Auler
Samuel Afonso de Freitas Toledo
Thiago Brusa da Costa Linn
Thiago Santos da Rosa
Veronica Rossa Alt
Victor Matheus da Cruz
Vitoria Dall'Agnol Bouvier
Vitória Oliveira G. dos Santos
Wanderson Maia da Silva
Wiquinylson Franca de Oliveira

Monitores

Aurora Zamora Xavier
Felipe Jung Spielmann
Jordy Guimarães Costa
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça

Professores

Alberto Mantovani Abeche
Edimarlei Gonsales Valério
Helena von Eye Corleta
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino L. da Cunha Filho
Márcia Luíza M. Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Solange Garcia Accetta
Suzana Arenhart Pessini

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

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/1

Porto Alegre 2023
UFRGS

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

Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2026/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Adriani Oliveira Galão e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2023.

152p.

ISBN: 978-65-00-66831-5

E-Book: 978-65-00-66812-4

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

NLM: WA309

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

Endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

FAMED – UFRGS

Rua Ramiro Barcelos, 2400/4º andar

CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

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

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



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

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

Adriani Oliveira Galão

Edison Capp

Organizadores

Autores

Abner G. K. Arais
Alberto Mantovani Abeche
Alice Brauwert
Amanda Cardoso
Amanda Goulart Moura Bento
Ana Caroline Mendonça de Souza Silva
Ana Clara Silva Jaeger
Andrei Luís Battisti Archer Vechini
Arthur Carpeggiani Weber
Arthur Kapczinski Müller
Arthur Lacerda Tavares
Aurora Zamora Xavier
Bárbara de Pinho Gonçalves
Beatriz Sena
Bruno Guimarães Scalco
Bruno Oliveira de Marchi
Camila Moureira
Carolina Silva
Celina Borges Migliavaca
César M. P. Rodrigues
Danilo Fernando Santin
Edimárlei Gonsales Valério
Eduarda Taís Schneider
Eduarda Wenzel
Emilly Zambelli Cogo
Evandro G. Bernardes
Felipe Jung Spielmann
Felipe S. Amaro
Fernanda Mambrini Só e Silva
Gabriel Pereira Bernd
Gabriela Gomes de Paula
Gabrielle Nunes Escher
Giulia de Bastiani Graziottin
Giulia Freitas
Greicy Martini
Guilherme Bolson Bichoff
Guilherme da Silva Carvalho
Guilherme Schwärzler
Gustavo Torquato Ribeiro
Heizo Nakano Ismael
Helena von Eye Corleta
Igor Cho de Almeida

Isabella Fonseca Benati
Jaqueline Neves Lubianca
João Paulo Elias da Silva
João Pedro Arruda de Almeida Menegolla
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho
Jordy Guimarães Costa
Juliana Carla Gomes
Jullivan Käfer Pasin
Láís Helena Gomes Cordeiro
Larissa Ruela de Oliveira
Laura Sperotto Pessil
Leocir M. Ribeiro
Leonardo de Lima Cezimbra
Leonardo Krause Valter
Leonardo Luigi Adams Backes
Letícia Luísa Araújo de Souza
Liliane Salvador
Lucas da Silva Bittencourt da Cruz
Ludmilla Campo Dall’Orto Thomazini
Maiara Cordeiro
Márcia Luiza Montalvão Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Maria Eduarda Kaminski
Matheus Batista
Matheus Moreira Baumgardt
Pedro L. Freitas
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça
Renato Ferraz de Almeida
Rômulo Felipe Auler
Samuel Afonso de Freitas Toledo
Solange Garcia Accetta
Suzana Arenhart Pessini
Thiago Brusa da Costa Linn
Thiago Santos da Rosa
Veronica Rossa Alt
Victor Matheus da Cruz
Vitoria Dall’Agnol Bouvier
Vitória Oliveira Guedes dos Santos
Wanderson Maia da Silva
Wiquinylson Franca de Oliveira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Reitor: Prof. Carlos André Bulhões

Vice-Reitora: Profa. Patrícia Helena Lucas Pranke

Faculdade de Medicina

Diretora: Profa. Lúcia Maria Kliemann

Vice-Diretora: Profa. Andréia Biolo

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Chefe: Profa. Maria Lúcia Rocha Oppermann

Chefe Substituta: Profa. Helena von Eye Corleta

Regente MED 07707: Profa. Adriani Oliveira Galão

Regente MED 07708: Prof. Valentino Antônio Magno

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

PPG em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Coordenador: Prof. Edison Capp

Coordenadora Substituta: Profa. Andréa Pires Souto Damin

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Diretora Presidente: Profa. Nadine Clausell

Diretor Médico: Prof. Brasil Silva Neto

Diretora de Ensino: Profa. Luciana Paula Cadore Stefani

Diretora de Pesquisa: Profa. Patrícia Ashton Prolla

Diretora de Enfermagem: Profa. Ninon Girardon da Rosa

Diretor Administrativo: Jorge Luis Bajerski

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - HCPA

Chefe: Profa. Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Mastologia - HCPA

Chefe: Profa. Andréa Pires Souto Damin

Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia

Presidente: Profa. Janete Vettorazzi

Fundação Médica do Rio Grande do Sul

Presidente: Profa. Ana Luiza Maia

Autores

Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia FAMED, UFRGS

Alberto Mantovani Abeche
Edimárlei Gonsales Valério
Helena von Eye Corleta
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino Lahogue da Cunha Filho

Márcia Luiza Montalvão Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Solange Garcia Accetta
Suzana Arenhart Pessini

Monitores PPSM

Aurora Zamora Xavier
Felipe Jung Spielmann
Jordy Guimarães Costa

Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça

Alunos PPSM

Abner G. K. Arais
Alice Brauwers
Amanda Cardoso
Amanda Goulart Moura Bento
Ana Caroline Mendonça de Souza Silva
Ana Clara Silva Jaeger
Andrei Luís Battisti Archer Vechini
Arthur Carpeggiani Weber
Arthur Kapczinski Müller
Arthur Lacerda Tavares
Bárbara de Pinho Gonçalves
Beatriz Sena
Bruno Guimarães Scalco
Bruno Oliveira de Marchi
Camila Moureira
Carolina Silva
Celina Borges Migliavaca
César M. P. Rodrigues
Danilo Fernando Santin
Eduarda Taís Schneider
Eduarda Wenzel
Emily Zambelli Cogo
Evandro G. Bernardes
Felipe S. Amaro
Fernanda Mambrini Só e Silva
Gabriel Pereira Bernd
Gabriela Gomes de Paula
Gabrielle Nunes Escher
Giulia de Bastiani Graziottin
Giulia Freitas
Greicy Martini
Guilherme Bolson Bichoff
Guilherme da Silva Carvalho
Guilherme Schwärzler
Gustavo Torquato Ribeiro

Heizo Nakano Ismael
Igor Cho de Almeida
Isabella Fonseca Benati
João Paulo Elias da Silva
João Pedro Arruda de Almeida Menegolla
Juliana Carla Gomes
Jullivan Käfer Pasin
Laís Helena Gomes Cordeiro
Larissa Ruela de Oliveira
Laura Sperotto Pessil
Leocir M. Ribeiro
Leonardo de Lima Cezimbra
Leonardo Krause Valter
Leonardo Luigi Adams Backes
Letícia Luísa Araújo de Souza
Liliane Salvador
Lucas da Silva Bittencourt da Cruz
Ludmilla Campo Dall'orto Thomazini
Maiara Cordeiro
Maria Eduarda Kaminski
Matheus Batista
Matheus Moreira Baumgardt
Pedro L. Freitas
Renato Ferraz de Almeida
Rômulo Felipe Auler
Samuel Afonso de Freitas Toledo
Thiago Brusa da Costa Linn
Thiago Santos da Rosa
Veronica Rossa Alt
Victor Matheus da Cruz
Vitoria Dall'Agnol Bouvier
Vitória Oliveira Guedes dos Santos
Wanderson Maia da Silva
Wiquinylson Franca de Oliveira

Sumário

Apresentação	9
Investigando o panorama da anemia na gestação: uma revisão da literatura	15
Medicamentos com potencial teratogênico: prevenção de exposições	33
A utilização de aplicativos para dispositivos móveis para planejar gravidez e aumentar desfecho concepção: uma revisão	47
Impacto da vacinação contra COVID-19 na fertilidade feminina	57
Fatores de risco comportamentais para o câncer de colo uterino	69
Uso de implantes contraceptivos por adolescentes: uma síntese das evidências abordando adesão e padrões de sangramento	83
Efeito do exercício físico aeróbico sobre o risco cardiovascular e a saúde mental de mulheres pós-menopáusicas: revisão sistemática e metanálise	99
Efeitos dos fatores comportamentais e estilo de vida nas pacientes sobreviventes ao câncer ginecológico	127
Uso de metformina x anticoncepcional oral em adolescentes com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão da literatura de ensaios clínicos randomizados de 2012 a 2022	139

Apresentação

Em 2022, após a diminuição dos casos de COVID-19, a disciplina MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher retomou as atividades presenciais, seguindo todas as diretrizes de cuidado e prevenção da COVID-19. Alunos, monitores e docentes passaram a se reunir presencialmente, realizando encontros semanais, nos quais foram orientados quanto a busca da literatura, emprego de conhecimentos de disciplinas anteriores, ensinamentos sobre consultas em bases de dados, leitura e revisão de artigos científicos. A disciplina se mostrou uma janela de oportunidade para integração entre conhecimentos e aprendizados.

Os temas foram selecionados entre os alunos, monitores e professores orientadores, com base na prevenção da saúde da mulher. A formatação de uma monografia se mostrou um ótimo exercício prático para uma futura produção científica dos discentes. Os textos produzidos ficaram muito bons, e as apresentações frente às bancas formadas por professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia foram um excelente treinamento para os alunos participarem de futuros eventos e congressos.

Com grande mérito, os objetivos da disciplina de ensino e aprendizado foram atingidos, permitindo que o semestre acadêmico fosse, mais uma vez, bem-sucedido. O comprometimento e envolvimento coletivo entre discentes, monitores e docentes tornaram possível a produção deste livro, renovando nossa esperança de tempos melhores para a saúde. Parabéns à ATM 2026/1 por ter acreditado neste projeto e também àqueles que viabilizaram a confecção deste livro.

Prof. Adriani Oliveira Galão
Regente PPSM MED 07707

Apresentação DGO

O modo de ensino desenvolvido durante a pandemia do COVID-19 na disciplina MED 07707, Promoção e Proteção da Saúde da Mulher, com a confecção de monografias, também se mostrou adequado no atual modo presencial da disciplina.

Sob a liderança da regente, Profa. Adriani Oliveira Galão, os alunos e monitores tiveram a oportunidade de escolher os temas a serem aprofundados, praticar estratégias e desenvolver o processo de aprender a aprender. A busca pela melhor evidência científica para a tomada de decisão, escolha de textos, leitura, reflexão e redação foram exercitadas.

Os temas abordados pelos alunos e seus respectivos docentes orientadores foram selecionados com o objetivo de atender à ideia de promoção e proteção da saúde da mulher e exercitar as estratégias aprendidas. A disciplina também proporcionou a integração de aprendizados e habilidades adquiridos previamente em disciplinas como anatomia, fisiologia, semiótica, patologia geral, introdução à teoria clínica e epidemiologia, interligando vários aspectos do cuidado integral da saúde das mulheres em suas diferentes etapas da vida.

Com o acompanhamento ativo dos monitores e docentes, a disciplina resultou em uma excelente coletânea de textos sobre a promoção e proteção da saúde da mulher, demonstrando o engajamento dos estudantes na disciplina.

Parabéns a todos os autores: discentes e docentes!

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

Apresentação FAMED

Com a diminuição da incidência e dos casos graves de COVID-19, a Faculdade de Medicina retomou progressivamente as atividades presenciais em consonância com as diretrizes da UFRGS e de acordo com as medidas sanitárias preconizadas pelas instituições científicas. A disciplina MED 07707 - Promoção e Proteção da Saúde da Mulher, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, sob a regência da Profa. Adriani Oliveira Galão, manteve o modelo de monografias sob o acompanhamento de monitores e professores. Com a possibilidade de encontros presenciais, professores e alunos puderam dar continuidade ao processo ensino-aprendizagem.

A realização das monografias permitiu a integração de conhecimentos de disciplinas anteriores, como epidemiologia, consulta a base de dados, análise crítica da literatura e redação de textos técnicos e científicos. Os temas foram escolhidos pelos alunos juntamente com monitores e professores orientadores. Com uma proposta de metodologia ativa centrada no aluno, a disciplina seguiu as Diretrizes Curriculares do Curso de Medicina e permitiu o exercício de atividades e o desenvolvimento de habilidades indispensáveis para uma boa formação médica. É possível perceber que, antes da redação dos textos, houve muita leitura, discussão e integração de conhecimentos e aprendizado, resultando em uma coleção de textos com alto nível acadêmico e facilmente acessíveis para leitura.

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

Parabéns aos alunos, monitores e professores!

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

Investigando o panorama da anemia na gestação: uma revisão da literatura

*Alice Brauwers
Bruno Oliveira de Marchi
Danilo Fernando Santin
Gabriel Pereira Bernd
Guilherme Schwärzler
Igor Cho de Almeida
João Pedro Arruda de Almeida Menegolla
Wanderson Maia da Silva
Aurora Zamora Xavier
Edimárlei Gonsales Valério*

A anemia afeta, segundo a OMS (2019) cerca de 30% das mulheres em idade reprodutiva (15 a 49 anos) globalmente. Quando se trata do período gestacional, o problema é ainda maior, pois atinge cerca de 36,5% das mulheres grávidas em todo o mundo, tornando essa doença uma das maiores preocupações para as mulheres vivendo esse período tão importante e um dos maiores desafios para profissionais da saúde e gestores em saúde na assistência pré e pós-natal em todo o mundo.

No geral, a anemia é definida como uma baixa concentração de hemoglobina (Hb). No entanto, conforme as recomendações das mais diversas diretrizes e a progressão da gravidez da mulher, os parâmetros variam. Segundo a OMS (2016), no primeiro trimestre, a anemia na gravidez se definiria como $Hb < 11 \text{ g/dL}$; no segundo trimestre, como $10,5 \text{ g/dL}$; e no terceiro trimestre, novamente como $Hb < 11 \text{ g/dL}$. Para o período pós-parto, as diretrizes britânicas sobre o gerenciamento da deficiência de ferro na gravidez (PAVORD *et al.*, 2019) caracterizam a anemia como $Hb < 10 \text{ g/dL}$.

Fadiga, cefaleia, irritabilidade, síndrome das pernas inquietas e alotriofagia são alguns dos muitos sintomas que a anemia gestacional pode apresentar, de acordo com a FEBRASGO

(2021). No entanto, é importante lembrar que nem sempre a anemia apresenta sintomas óbvios, tornando fundamental o acompanhamento médico adequado para o diagnóstico e tratamento oportuno.

A hemodiluição é um dos processos que podem levar à queda da hemoglobina durante a gravidez. Este é um processo fisiológico próprio desse período; no entanto, há diversos fatores que podem causar a anemia patológica, sendo o mais prevalente deles a deficiência de ferro, sendo, portanto, o assunto que priorizaremos nesta revisão.

Métodos

A revisão narrativa apresentada neste trabalho se concentra na anemia gestacional por deficiência de ferro, abrangendo sua prevalência, etiologia, fisiopatologia, fatores de risco, impactos, diagnóstico, prevenção, rastreamento, tratamento e prognóstico. A revisão foi realizada com base em artigos originais publicados entre 2012 e 2023, disponíveis nas bases de dados PubMed e LILACS e incluindo artigos escritos em português, inglês e espanhol. A seleção dos artigos foi baseada na utilização dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) relacionados à anemia gestacional. Prioridade foi dada a estudos que apresentassem metodologias rigorosas, incluindo ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas.

Além dos artigos, foram considerados materiais complementares, como diretrizes e manuais do Ministério da Saúde, publicações da Organização Mundial da Saúde (OMS), Biblioteca de Saúde da Universidade Johns Hopkins, Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), Diretrizes britânicas sobre o gerenciamento da deficiência de ferro na gravidez, FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia) e obras da bibliografia básica da disciplina de Promoção e Proteção da Saúde da Mulher.

Revisão da literatura

Epidemiologia

Segundo estimativas da OMS, 1,62 bilhão de pessoas são afetadas pela anemia, o que equivale a 24,8% da população mundial (OLIVEIRA; BARROS; FERREIRA, 2015). Além disso, a deficiência de ferro, etiologia da anemia sobre a qual iremos focar nesta revisão, causa anualmente 591.000 mortes perinatais e 115.000 mortes maternas (EZZATI *et al.*, 2004). A anemia pode afetar todas as faixas etárias, mas é mais comum no grupo materno-infantil. Fatores como baixa ingestão de ferro, infecções, perda de sangue menstrual e hábitos alimentares ruins contribuem para a alta prevalência de anemia.

Ainda de acordo com dados da OMS, globalmente, 3.962.000 (36,5%) mulheres tiveram anemia gestacional em 2019, enquanto no Brasil, a prevalência foi de cerca de 19% (342.400 gestantes), apesar de haver divergências. Estudos demonstram variações nesses números, como um estudo realizado em Maceió (Brasil) com uma amostra de 428 participantes, que identificou uma prevalência de 28,3%. Esse índice é considerado moderado, segundo a OMS, mas ainda está longe de ser considerado desimportante. A prevalência de anemia pode ser influenciada por fatores como o acompanhamento pré-natal ou a localização urbana ou rural (OLIVEIRA; BARROS; FERREIRA, 2015).

Etiologia e fisiopatologia

Fisiologicamente, há, na gravidez, uma expansão do volume plasmático, que começa no primeiro trimestre e estabiliza no terceiro (COSTANTINE, 2014 apud PAVORDI *et al.*, 2019). Essa expansão acaba excedendo o aumento da produção de glóbulos vermelhos e hemoglobina - que também aumentam, mas em menor escala -, resultando em hemodiluição e contribuindo para a queda da Hb durante a gravidez (PAVORDI, 2019). Usualmente, essas modificações na diluição resultam em anemia leve (Hb de 10 a 11 g/dL), embora não exista um valor específico que possa distinguir uma anemia dilucional fisiológica de outras etiologias (AUERBACH e LANDY, 2023).

Além do estado fisiológico, a anemia na gravidez pode ser causada por vários outros fatores, incluindo hemoglobinopatias como talassemia e doença falciforme, distúrbios da membrana

das hemácias e anemias adquiridas, como deficiência de vitamina B12 e folato, distúrbios inflamatórios, hemólise, hipotireoidismo, doença renal crônica e perda de sangue (AUERBACH e LANDY, 2023; PAVORDI, 2019). No entanto, a anemia causada pela deficiência de ferro é a causa patológica - portanto, exclui-se dessa listagem, a anemia de causa fisiológica - mais comum de anemia na gravidez (AUERBACH e LANDY, 2023).

Além das alterações fisiológicas que acontecem como adaptação para a recepção fetal e preparação para o parto citadas anteriormente, durante a gestação, há também um aumento considerável na demanda metabólica pelo mineral ferro - já que a hematopoiese aumenta -, o que contribui para o maior risco de anemia ferropriva nesse grupo populacional (OLIVEIRA; BARROS; FERREIRA, 2015).

Vários são os motivos que levam à deficiência de ferro em mulheres grávidas. Em algumas partes do mundo, por exemplo, com recursos limitados, o consumo de ferro pode ser insuficiente. Um curto intervalo entre partos e perdas de sangue e/ou menstruação também podem contribuir. Além disso, como já comentado anteriormente, a demanda por ferro aumenta significativamente durante a gestação graças à expansão do volume sanguíneo da mãe e da necessidade de ferro tanto para a produção de hemácias como para o crescimento fetoplacentário. Para fins de exemplificação, no primeiro trimestre necessita-se cerca de 1 a 2 mg/dia de ferro devido à descamação gastrointestinal e ao aumento precoce da massa de hemácias relacionado à gravidez. Já no segundo trimestre, essa demanda se amplia para 4 a 5 mg/dia em virtude do aumento da produção materna e fetal de hemácias e do crescimento fetoplacentário. No terceiro trimestre, a demanda aumenta para aproximadamente 6 mg/dia. Além disso, o próprio parto, por si só, tem como consequência uma perda de aproximadamente 250 mg. Existem ainda outras condições subjacentes - como náuseas e vômitos da gravidez, doença inflamatória intestinal, cirurgia bariátrica, etc - que podem prejudicar a ingestão ou absorção de ferro, principalmente se a gestante não recebe a suplementação necessária (AUERBACH e LANDY, 2023).

Fatores de risco

A anemia durante a gravidez é conhecida por estar associada a uma ampla gama de fatores, incluindo baixo nível socioeconômico, grande número de partos, idade materna avançada, reservas insuficientes de ferro na mãe, ausência de suplementação de ferro e dietas inadequadas em ferro (OLIVEIRA; BARROS; FERREIRA, 2015).

Como aponta Elsharkawy et al (2022), outros fatores de risco incluem intervalos curtos entre gestações, gravidez na adolescência, baixo nível de escolaridade, multiparidade, baixo consumo de carne, sangramento menstrual intenso (com ou sem coágulos), histórico pessoal ou familiar de anemia e o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e antiácidos.

De acordo com Lin et al., (2018), outros fatores de risco para a anemia na gestação estão relacionados à renda familiar per capita. Foi observado que a maior prevalência de anemia ocorre em mães com baixo poder aquisitivo, especialmente aquelas residentes em áreas rurais. Essa associação pode estar relacionada à falta de informação sobre nutrição adequada durante a gravidez, questões econômicas e inacessibilidade aos serviços de saúde. Além disso, pesquisas anteriores também encontraram uma associação entre anemia na gestação, baixa escolaridade e multiparidade.

Impactos e riscos

A anemia na gestação está associada a diversos desfechos obstétricos desfavoráveis, como maiores taxas de hemorragia, prematuridade, baixo peso ao nascer e mortalidade perinatal e neonatal. No pós-parto, há uma redução da qualidade de vida, além de casos de depressão, prejudicando, por exemplo, o seguimento da amamentação - dificuldade para amamentar, menor produção de leite e dificuldade de interação da mãe com o bebê - e do cuidado com o recém-nascido como um todo, o que pode ter consequências diretas para o seu desenvolvimento (FEBRASGO, 2021).

Como evidência desses impactos no recém-nascido, o estudo de Wiergersma et al., (2019) examinou a relação entre a anemia materna durante a gravidez e o risco de desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA), do Transtorno de Déficit de

Atenção/Hiperatividade (TDAH) e do Déficit de Desenvolvimento Cognitivo (DDC). O estudo acompanhou crianças nascidas na Suécia entre 1987 e 2010, envolvendo 532.232 indivíduos e 299.768 mães.

A análise revelou que a anemia diagnosticada nas primeiras 30 semanas de gravidez, mas não posteriormente, foi associada a um aumento no risco de TEA (odds ratio 1,44), TDAH (odds ratio 1,37) e DDC (odds ratio 2,20) na prole, levando em consideração fatores socioeconômicos, maternos e relacionados à gravidez. Além disso, o diagnóstico precoce de anemia também foi associado a um maior risco de TEA (odds ratio 2,25) e desenvolvimento neurocognitivo (odds ratio 2,59) em comparação com os irmãos. A associação mais forte entre anemia e distúrbios de desenvolvimento sem TEA concomitante foi observada (odds ratio 2,72). As associações com anemia diagnosticada mais tarde na gravidez foram significativamente menores.

Tabela 1. Análise da associação da anemia materna pré-natal com distúrbios do neurodesenvolvimento em diferentes períodos gestacionais.

Anemia/Desfecho	<30 semanas (OR)	≥30 semanas (OR)	>37,5 semanas (OR)
TEA/ASD	1,44	1,02	*
TDAH/ADHD	1,37	1,01	*
DDC/ID	2,20	0,96	*

Fonte: elaborada pelos autores com base na revisão sistemática de Wieggersma *et al.*, 2019.

Tabela 2. Avaliação da associação entre o padrão de gravidade da anemia em gestantes e o desfecho clínico.

Anemia/Desfecho	Leve (OR)	Moderada (OR)	Grave (OR)
Data provável do parto (DPP)	1,36	1,98	3,35
Trabalho de parto prematuro (TPP)	1,08	1,18	1,36
Hemorragia pós-parto (HPP) grave	*	1,45	15,65
Choque	*	1,50	14,98
UTI	*	1,08	2,88
Morte	*	*	*

Fonte: Elaborada pelos autores com base na revisão sistemática de Shi *et al.*, 2022.

Diagnóstico

O diagnóstico pode iniciar pela suspeita de anemia ferropriva devido aos sintomas relatados pelo paciente, que podem incluir fraqueza, síndrome das pernas inquietas, irritabilidade, cefaléia, vários graus de fadiga e intolerância aos exercícios ou alotriofagia (perversão do apetite por terra, papel, gelo - este último sendo o mais específico para carência de ferro). No entanto, existem muitos pacientes que são assintomáticos, e que só reconhecem os sintomas após o tratamento. Em razão disso, é importante salientar que o diagnóstico não pode ser feito através das manifestações clínicas, que são muito inespecíficas.

O diagnóstico de anemia ferropriva, quase sempre, é feito a partir da análise do hemograma, exame obrigatório durante a gestação. A avaliação dos índices hematimétricos, especialmente o VCM, é crucial para o diagnóstico. Anemia por deficiência de ferro geralmente se apresenta com microcitose (VCM <80 fL) e hipocromia (HCM <26 pg), mas em fases iniciais pode se apresentar com normocitose e normocromia.

A ferritina só é usada quando a etiologia da anemia não é clara: valores abaixo de 30 mcg/L indicam baixa reserva de ferro, e valores abaixo de 12 mcg/L estão associados à anemia ferropriva. Como a ferritina é um marcador de fase aguda, o aumento dos seus valores na presença de doenças inflamatórias, infecciosas, malignas ou hepáticas pode estar falsamente elevado e haver deficiência de ferro concomitante. A redução da saturação de transferrina para valores abaixo de 15% e ferro sérico abaixo de 60 mg/mL também sugerem o diagnóstico. É recomendado realizar exame parasitológico de fezes na presença de anemia microcítica, pois parasitoses intestinais podem estar relacionadas à perda crônica de sangue e anemia por deficiência de ferro.

Prevenção

É recomendada a suplementação rotineira de ferro elementar com a dose de 40-60 mg de ferro elementar por dia como medida profilática para a maioria das gestantes, exceto aquelas com doenças que apresentam excesso de ferro, como anemias hemolíticas e hemocromatose. É comum recomendar a suplementação de 40 mg de ferro diariamente ou em dias alternados, após 20 semanas de gestação. Em casos de baixa hemoglobina, a suplementação sobe para 60 mg por dia. Para garantir a eficácia da suplementação, é recomendado que o ferro seja consumido fora das refeições ou antes de dormir. É importante ressaltar que existem interações com alimentos que aumentam (jejum, vitamina C, frutas cítricas) ou que diminuem (leite, chás, café, complexos vitamínicos e antiácidos) a absorção do ferro no trato gastrointestinal (LOPEZ *et al.*, 2016).

Em consonância com o ACOG, gestantes com doença celíaca devem ingerir uma dose diária de 60-120 mg de ferro elementar de acordo com a gravidade da anemia e da doença celíaca.

Rastreamento

É consenso universal o rastreamento de anemia durante a gestação. Na primeira visita do pré-natal, todas as gestantes realizam hemograma completo, assim como outros testes pré-natais recomendados, de acordo com as diretrizes da ACOG, do CDC (Centros de Controle e Prevenção de Doenças), e das Diretrizes britânicas sobre o gerenciamento da deficiência de

ferro na gravidez (2019). O rastreamento universal de deficiência de ferro, não só nas gestantes sintomáticas, entretanto, ainda é um tema controverso na literatura (CANTOR *et al.*, 2015). Ainda assim, um estudo retrospectivo envolvendo 44.552 gestantes que realizaram teste pré-natal realizado em um período de 5 anos trouxe resultados que corroboram com a realização do rastreamento geral por deficiência de ferro (TEICHMAN *et al.*, 2021).

O rastreamento de deficiência de ferro é recomendado para gestantes não-anêmicas que apresentem um ou mais fatores de risco: diagnóstico prévio de deficiência de ferro; tabagismo; doença inflamatória intestinal; diabetes; vegetarianas; múltiplos partos, especialmente em um intervalo menor que 6 meses (intervalo ideal é de 2 anos); histórico de sangramento uterino anormal; IMC abaixo ou acima dos valores da normalidade; infecção por HIV (AUERBACH e LANDY, 2023).

Para o rastreamento de deficiência de ferro, é utilizado os valores da ferritina sérica, devido à sua alta sensibilidade e especificidade (HURT, 2012). No entanto, em alguns casos os níveis de ferritina séricos podem estar normais, sendo necessário, também, os valores de saturação da transferrina para diagnosticar a deficiência de ferro (AUERBACH *et al.*, 2019). O rastreamento é indispensável, considerando que, no momento do diagnóstico de deficiência de ferro, podem já ter ocorrido danos irreversíveis ao feto.

Tratamento e prognóstico

Em relação ao tratamento da anemia ferropriva em gestantes, segundo a FEBRASGO (2021), o melhor e mais difundido meio de reposição de ferro, principalmente em casos leves, segue sendo aquele por via oral. O período de tratamento deve ser suficiente para que se normalizem os valores da Hb (leva de um a dois meses) e dos estoques de ferro do organismo (leva de dois a seis meses, ou uma ferritina sérica > 30 ng/mL), sendo, normalmente, necessários pelo menos 90 dias de tratamento (CANÇADO, 2010 apud FEBRASGO, 2021). Na prática, a dose para indivíduos adultos costuma ser de 30 a 100 mg de ferro elementar por dia (salvo algumas considerações de estudos recentes que serão abordadas em seguida), mas é extremamente necessário estar atento às dosagens de ferro elementar prescritas, que mudam bastante dependendo do composto utilizado.

Apesar das recomendações acima, já há evidências para o tratamento via oral em dias alternados (ou, na segunda, quarta e sexta-feira) ao invés do regime diário. Essa recomendação é baseada em evidências que sugerem que a dosagem em dias alternados melhora a tolerabilidade e a absorção do ferro oral (STOFFEL *et al.*, 2021). Além disso, outro estudo mostrou que doses mais altas e mais frequentes de ferro VO aumentam os níveis circulantes de hepcidina, o que, conseqüentemente, reduz a absorção de ferro e a efetividade do tratamento diário quando comparado com o tratamento em dias alternados (MORETTI *et al.*, 2015).

Tabela 3. Principais formulações de ferro VO com suas respectivas quantidades de ferro elementar por unidade ingesta.

Tipos	Doses
Sulfato Ferroso (disponível via SUS)	40 mg elementar ferro / comprimido
Fumarato Ferroso	30-60 mg elementar ferro / comprimido
Ferripolimaltose	100 mg elementar ferro / comprimido
Gluconato Ferroso	36 mg ferro / comprimido
Ferro Quelato Glicinato	30-100mg / comprimido

Fonte: Elaborada pelos autores com base no capítulo *Anemia por deficiência de ferro na mulher: diagnóstico e tratamento* de BARROS; IGAI; ORSI in FEBRASGO, 2021; PAVORD *et al.*, 2019; STOFFEL *et al.*, 2021 e MORETTI *et al.*, 2015.

Para gestantes com níveis de hemoglobina entre 9,0 ou 10 g/dL e 11,0 g/dL, a primeira escolha de tratamento é o ferro por via oral - embora isso varie com a literatura - com uma dose de ferro elementar de 30 a 100 mg por dia (PAVORD *et al.*, 2019), aumentada gradualmente para prevenir efeitos colaterais. Com essa dose, espera-se causar um aumento de 1 g na hemoglobina a cada 4 semanas. A resposta ao tratamento pode ser avaliada após 2 a 3 semanas e é importante para identificar precocemente aquelas gestantes que não respondem à terapia oral. As formulações de ferro incluem sulfato ferroso, fumarato ferroso e gluconato ferroso, e a equivalência entre elas deve ser considerada.

Os efeitos colaterais mais comuns são distúrbios gastrointestinais e podem afetar a adesão ao tratamento. Além disso, a gestante deve ser orientada a incluir carne vermelha, vegetais verde-escuros, leguminosas e cereais integrais na dieta e evitar alguns alimentos que podem prejudicar a absorção de ferro, como café, chá e leite (LOPEZ *et al.*, 2016).

A não eficácia do tratamento oral de reposição de ferro pode ter várias causas, como a não adesão à terapia devido aos seus efeitos colaterais (náuseas, vômitos, constipação, diarreia etc), à falta de absorção intestinal de ferro devido ao alto estado inflamatório (como na Doença Inflamatória Intestinal e na Colite Ulcerativa), ou até devido a procedimentos, como a cirurgia bariátrica. Em uma meta-análise sobre ferro VO na gravidez, os efeitos colaterais gastrointestinais foram inaceitavelmente altos: até 70% das pacientes relataram perturbações gastrointestinais significativas (TOLKIEN *et al.*, 2015).

Grávidas com mais de 30 semanas de gestação, bem como aquelas com anemia grave (Hb <7g/dL), ou que apresentam intolerância ou dificuldade na absorção de ferro por via oral, ou as que sofrem de doença celíaca ou são pós-bariátricas, são elegíveis para receber tratamento de ferro por via intravenosa (IV). Em casos de anemia grave (Hb <7g/dL) com iminência de parto nos próximos 15 dias e/ou instabilidade hemodinâmica, a administração de ferro por via intravenosa (IV) e/ou transfusão de sangue deve ser considerada. A eficácia do tratamento deve ser avaliada após, pelo menos, duas semanas, com o objetivo de atingir valores superiores a 10,0 g/dL de hemoglobina. Em caso de anemia ferropriva confirmada e intolerância ao ferro por via oral, a administração de ferro endovenoso deve ser considerada como alternativa (JUUL *et al.*, 2019).

Em relação às gestantes com níveis de hemoglobina inferiores a 9,0 g/dL e idade gestacional superior ou igual a 13 semanas, ou seja, no segundo e terceiro trimestres da gestação, o tratamento preferencial é o ferro endovenoso (PAVORD *et al.*, 2019). O ferro parenteral deve ser evitado no primeiro trimestre de gravidez devido à falta de estudos de segurança nessa fase.

A dose de sacarato de hidróxido férrico (sinônimos: ferro coloidal; hidróxido de ferro III; sacarato de hidróxido férrico; ferro sucrose) a ser administrada pode ser calculada usando a seguinte fórmula: peso (kg) x 2,3 x diferença da hemoglobina (Hb alvo - Hb encontrada) + reposição de estoque (15 mg de ferro/kg). A dose total deve ser dividida em 200 mg a cada 2 a 3 vezes por semana e administrada em instituições hospitalares por causa dos riscos de reações alérgicas e anafilactoides. A dose única máxima é de 7 mg/kg/semana, não excedendo 500 mg/dose (em 500 mL SF, em 3,5 h). Os efeitos colaterais mais frequentes são, em geral, autolimitados e incluem rash cutâneo, palpitações, tonturas, hipotensão, hipertensão, febre, mialgia e artralgia.

A administração de carboximaltose férrica, por via endovenosa, pode ser uma opção alternativa, se estiver disponível. É a forma de administração mais usada na saúde suplementar e privada. Pode ser administrada via endovenosa direta ou diluída: até 1.000 mg de ferro (20ml), uma vez por semana, diretamente na veia. Se for usada diluída: 20ml em 230mL de SF, em 15 minutos. Sua administração é muito mais simples, tomando menos tempo. Efeitos colaterais são semelhantes ao sacarato de hidróxido férrico.

A transfusão de concentrado de hemácias deve ser considerada apenas em casos graves de anemia resultante de perda aguda de sangue e, eventualmente, em situações onde há a possibilidade iminente de parto. Não se recomenda o uso da transfusão de concentrado de hemácias como terapia padrão para tratar anemia ferropriva (BRASIL, 2022).

Tabela 4 - Comparação dos benefícios e limitações do uso de ferro administrado por via oral e ferro administrado por via endovenosa:

	Vantagens	Desvantagens
Ferro VO	<ul style="list-style-type: none"> - Efetivo; - Baixíssimo risco de graves efeitos adversos; - Custo inicial baixo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos gastrointestinais são comuns; - Adesão pode ser baixa; - Inadequado para casos graves ou sangramento ativo; - Tratamento pode durar vários meses; - O custo total pode ser maior.
Ferro EV	<ul style="list-style-type: none"> - Efetivo; - Mais rápido em corrigir a anemia e os sintomas; - Possível de se administrar altas doses (carboximaltose férrica -1000mg, em uma única dose; sacarato de hidróxido férrico -máximo 500mg semanal e 7 mg/kg/semanal); - Melhor adesão; - Sem efeitos adversos gastrointestinais. 	<ul style="list-style-type: none"> - Requer monitorização da infusão endovenosa; - Hipotensão; - Hipertensão; - Custo inicial alto.

Fonte: Elaborada pelos autores com base no estudo de BREYMAN et al., 2017.

De acordo com o ACOG, após o parto, é importante realizar a continuação da suplementação de ferro por 6 a 8 semanas, a fim de aumentar os estoques de ferro e prevenir anemia após o parto, uma vez que é uma condição prevalente. Em casos de persistência da anemia ou grande perda de sangue no parto, a suplementação pode ser prolongada por períodos mais longos.

A suplementação rotineira de ácido fólico (forma sintética do folato) deve ser realizada em todas as gestantes, a fim de prevenir possíveis deficiências que acarretem defeitos no desenvolvimento do tubo neural. Todas as gestantes devem iniciar com a suplementação um mês antes da concepção com uma dose de 400 a 800 mcg de ácido fólico todos os dias até 12 semanas de gestação. Nos casos de pacientes que já tiveram filhos afetados por defeitos de tubo neural, a dose a ser prescrita é de 4mg/dia. Em pacientes em uso de anticonvulsivantes a dose deve ser de 4 a 5mg/dia. Outras situações, como pós-cirurgia bariátrica e paciente lúpica em uso de hidroxicloroquina (medicação de uso obrigatório na gestação de lúpicas), a suplementação deve ser mantida até o final da gestação em doses maiores.

A vitamina B12 deve ser suplementada em casos de diagnóstico de deficiência. Não é dosada de rotina mas tem indicação nos casos de não haver resposta ao tratamento da anemia ferropriva (o que demanda a dosagem de B12 e B9), anemia megaloblástica, caso a gestante seja vegetariana ou vegana e caso haja a constatação de anemia perniciosa.

Boas fontes alimentares de ferro, proteínas, vitamina B12 e ácido fólico são: carne bovina, suína, ovina, fígado e outros órgãos, especialmente órgãos escuros; legumes, como brócolis, frutas cítricas e cereais e outros alimentos enriquecidos em ferro e ácido fólico. Uma vez que é encontrado em alimentos de origem animal, as mulheres vegetarianas e veganas, que não consomem tais alimentos, frequentemente necessitam de reposição de vitamina B12.

Conclusão

A anemia gestacional é uma condição de grande importância para a saúde materna e fetal, afetando uma proporção significativa de mulheres grávidas em todo o mundo. A causa da anemia gestacional é multifatorial e pode estar relacionada a deficiências nutricionais de ferro, vitamina B12 e outros nutrientes, bem como a fatores próprios da gravidez, que podem predispor as mulheres a desenvolver anemia e outras complicações, especialmente quando o intervalo gestacional é curto.

A prevenção e o tratamento da anemia gestacional requerem políticas de saúde eficazes, acesso a serviços de saúde e educação sobre nutrição, especialmente para populações

vulneráveis. Estudos evidenciam que o diagnóstico, tratamento e prevenção da anemia são aspectos cruciais a serem considerados durante o acompanhamento pré-natal. Neste sentido, a avaliação e individualização do tratamento da anemia gestacional são essenciais para garantir a eficácia e segurança do tratamento para cada paciente. O tratamento deve ser adaptado às necessidades de cada gestante e levar em consideração fatores como a presença de outras comorbidades, a resposta da paciente ao tratamento escolhido e os possíveis efeitos colaterais da terapia selecionada.

Com uma abordagem individualizada e baseada em evidências, é possível otimizar o tratamento da anemia na gestação, reduzir as complicações associadas e melhorar os resultados de saúde tanto para a mãe quanto para o feto. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde avaliem cada caso de anemia gestacional de forma individualizada, considerando as particularidades da paciente, as causas da anemia e o perfil epidemiológico, a fim de escolher o tratamento mais adequado para cada caso. É essencial implementar medidas adequadas para prevenir, diagnosticar e tratar a anemia durante a gestação, a fim de garantir a saúde materna e fetal. Além disso, é crucial conduzir mais estudos para compreender melhor a anemia gestacional e desenvolver estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento.

Referências

1. AUERBACH, M. et al. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, p. 1–4, 3 jun. 2019.
2. AUERBACH, M.; LANDY, H. J. Anemia in pregnancy. ed. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2023.
3. BHAVI, S. B.; JAJU, P. B. Intravenous iron sucrose v/s oral ferrous fumarate for treatment of anemia in pregnancy. A randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 17, n. 1, 8 maio 2017.
4. BRASIL, 2022. Manual de gestação de alto risco / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/>

- manual_gestacao_alto_ris co. pdf. Acesso: 10 de fevereiro de 2023.
5. BREYMAN, C. et al. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *Journal of Perinatal Medicine*, v. 45, n. 4, 1 jan. 2017.
 6. CANTOR, A. G. et al. Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: A Systematic Review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, v. 162, n. 8, p. 566, 21 abr. 2015.
 7. CHANG S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e755-63. doi: 10.1542/peds.2011-3513. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23400604.
 8. ELSHARKAWY, N. B. , Abdelaziz, E. M. , Ouda, M. M. e Oraby, F. A. (2022). Effectiveness of Health Information Package Program on Knowledge and Compliance among Pregnant Women with Anemia: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 2724. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph19052724>.
 9. EZZATI, M. et al. Comparative quantification of health risks : global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. WHO, 2004.
 10. FEBRASGO, 2021. Desordens hemorrágicas e anemia na vida da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2021. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 4/Comissão Nacional Especializada em Tromboembolismo Venoso e Hemorragia na Mulher). iv, 172p. Disponível em: <https://www.febRASGO.org.br/media/k2/attachments/SerieZ4-2021Z-ZAnemiaZ-Web.pdf>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2023.
 11. FREEBORN, D. MD PhD; Trevino, H. M. MD PhD; Burd, I. MD PhD. Anemia in Pregnancy. The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Health Care Guidelines, 2021. Disponível em: <https://johnshopkinshealthcare.staywellsolutionsonline.com/Wellness/Stress/90,P02428>
 12. HURT, K. JOSEPH et al. Manual de Ginecologia e Obstetrícia do Johns Hopkins - 4 ed. [s. l.] Artmed Editora, 2012.
 13. IGLESIAS VÁZQUEZ, L. et al. The Effectiveness of Different

Doses of Iron Supplementation and the Prenatal Determinants of Maternal Iron Status in Pregnant Spanish Women: ECLIPSES Study. *Nutrients*, v. 11, n. 10, 10 out. 2019.

14. JUUL, S. E.; DERMAN, R. J.; AUERBACH, M. Perinatal Iron Deficiency: Implications for Mothers and Infants. *Neonatology*, v. 115, n. 3, p. 269-274, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000495978>. Acesso em: 09 fev. 2023. PMID: 30759449.

15. LIN, L. , Wei, Y. , Zhu, W. et al. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 18, 111 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1739-8>.

16. LOPEZ, A. et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet (London, England)*, v. 387, n. 10021, p. 907–16, 2016.

17. MORETTI, D. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*, v. 126, n. 17, p. 1981–1989, 19 ago. 2015.

18. NGUYEN, P. H.; Lowe, A. E.; Martorell, R. et al. Rationale, design, methodology and sample characteristics for the Vietnam pre-conceptual micronutrient supplementation trial (PRECONCEPT): a randomized controlled study. *BMC Public Health*, v. 12, p. 898, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-898>.

19. NGUYEN, P. H. et al. Impact of preconceptional micronutrient supplementation on maternal mental health during pregnancy and postpartum: results from a randomized controlled trial in Vietnam. *BMC Women's Health*, v. 17, n. 1, 17 jun. 2017.

20. OLIVEIRA, A. C. M. D.; BARROS, A. M. R. D.; FERREIRA, R. C. Fatores de associados à anemia em gestantes da rede pública de saúde de uma capital do Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 37, n. 11, p. 505–511, nov. 2015.

21. PAVORD, S. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British Journal of Haematology*, v. 188, n. 6, 2 out. 2019.

22. Shi H, Chen L, Wang Y, Sun M, Guo Y, Ma S, Wang X, Jiang H,

Wang X, Lu J, Ge L, Dong S, Zhuang Y, Zhao Y, Wei Y, Ma X, Qiao J. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2):e2147046. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47046. PMID: 35113162; PMCID: PMC8814908.

23. STOFFEL, N. U. *et al.* Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomized controlled trials. *The Lancet Haematology*, v. 4, n. 11, p. e524–e533, nov. 2017. *Anemia in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology*, v. 138, n. 2, p. e55–e64, ago. 2021.

24. TEICHMAN, J. *et al.* Suboptimal iron deficiency screening in pregnancy and the impact of socioeconomic status in a high-resource setting. *Blood Advances*, v. 5, n. 22, p. 4666–4673, 17 nov. 2021).

25. TOLKIEN, Z. *et al.* Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, v. 10, n. 2, p. e0117383, 20 fev. 2015.

26. WHO, 2016. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization; Luxembourg, 2016.

27. WHO, 2019. Number of pregnant women (aged 15-49 years) with anaemia (thousands). Disponível em: <[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/anaemia-in-pregnant-women-number-\(in-thousands\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/anaemia-in-pregnant-women-number-(in-thousands))>. Último acesso em: 14 fev 2023.

28. WHO, 2019. Prevalence of anaemia in pregnant women (%). Disponível em: <[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-pregnant-women-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-pregnant-women-(-))>. Último acesso em: 14 fev 2023.

29. WHO, 2019. Prevalence of anaemia in women of reproductive age (%). Disponível em: <[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-women-of-reproductive-age-(-))>. Último acesso em: 14 fev 2023.

30. WIEGERSMA AM, Dalman C, Lee BK, Karlsson H, Gardner RM. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2019 Dec 1;76(12):1294-1304. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2309 . PMID: 31532497; PMCID: PMC6751782.

Medicamentos com potencial teratogênico: prevenção de exposições

*Bárbara de Pinho Gonçalves
Gabrielle Nunes Escher
Laís Helena Gomes Cordeiro
Laura Sperotto Pessil
Leonardo de Lima Cezimbra
Liliane Salvador
Ludmilla Campo Dall'orto Thomazini
Rômulo Felipe Auler
Jordy Guimaraes Costa
Alberto Mantovani Abeche*

Em uma primeira análise, é necessário conceituar o termo substância teratogênica abordando a importância do seu estudo para a preservação do desenvolvimento fetal normal e da boa evolução da gravidez. Segundo Embiruçu *et al.* (2005), teratógenos constituem agentes ambientais, químicos, físicos e biológicos que podem causar anormalidades obstétricas e fetais. Sob a mesma perspectiva, Dicke (1989) os define como qualquer substância, organismo, agente físico ou estado de deficiência que, estando presente durante a vida embrionária ou fetal, produz alterações em estruturas ou funções da descendência.

Nesse contexto, com a descoberta dos efeitos adversos causados pela talidomida, fármaco muito prescrito na década de 1960 para tratamento de enjoo, emergiu a necessidade de pesquisas aprofundadas acerca de outros medicamentos que também pudessem estar relacionados a potenciais prejuízos para o desenvolvimento fetal. Por outro lado, é necessário haver uma escolha equilibrada – com base em dados epidemiológicos – entre a manutenção ou não da exposição a um agente possivelmente teratogênico e os cuidados com a progressão de eventuais doenças maternas ao longo da gestação, as quais também podem ameaçar o desenvolvimento fetal.

Ao encontro disso, apesar dos esforços nacionais e internacionais para a investigação de fármacos capazes de gerar impacto no desenvolvimento humano, ainda há muito a ser elucidado. Logo, devido à importância do tema como promotor de impacto social, foi feita uma revisão baseada na literatura existente, dando enfoque às substâncias teratogênicas tanto sob uma perspectiva clínica quanto sob um viés social e de saúde coletiva.

Objetivos e método

Objetivos

O principal objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre medicamentos com potencial teratogênico. Além da epidemiologia dessa exposição, foram apresentados um breve histórico do impacto da teratogênese e um compilado de exemplos relevantes à prática clínica. Por fim, foi debatida a necessidade do equilíbrio na indicação de medicamentos durante a gravidez e foram sugeridas algumas estratégias práticas de prevenção às complicações discutidas. Dessa forma, buscou-se educar a respeito dos riscos atrelados a essas medicações e propor estratégias práticas e acessíveis para evitá-los, permitindo, assim, uma gravidez segura à mãe e à criança.

Metodologia

Foram selecionados artigos publicados nas bases de dados PubMed e Scielo entre os anos de 1992 e 2022. Também foram utilizados livros técnicos da área de Ginecologia e Obstetrícia e informações do site Gravidez Segura mantido pelo SIAT – Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos.

Epidemiologia da exposição a medicamentos durante a gravidez

Segundo Ayad e Costantine (2015), as gestantes são consideradas órfãs terapêuticas, haja vista o limitado número de estudos que avaliam terapias medicamentosas nesse grupo populacional. Esse quadro decorre, dentre outros fatores, de

restrições éticas que limitam a inclusão de gestantes em ensaios clínicos. Como resultado, a maioria dos fármacos disponíveis atualmente seguem sem apresentar perfil de segurança avaliado para gestação e, portanto, os riscos de teratogenicidade, toxicidade fetal ou distúrbio do desenvolvimento embrionário permanecem desconhecidos (ZAFEIRI *et al.*, 2021).

Apesar dos riscos incertos, o uso de medicamentos por gestantes é uma prática cada vez mais comum: cerca de 25-90% das gestantes utilizam algum medicamento (BENEVENT *et al.*, 2019). Tal estimativa, contudo, supera os 90% em países como França, Estados Unidos, Alemanha e Brasil — neste último, é observada uma média de 4,1 medicamentos por gestante (BRUM *et al.*, 2011). Além disso, a tendência observada nas últimas 3-4 décadas por Mitchel *et al.* (2011) é de aumento dessa prática: em uma revisão norte-americana, foi constatado um aumento de 62,5% no número de fármacos utilizados por gestantes, em especial durante o primeiro trimestre da gestação — período crucial para os processos de organogênese e de desenvolvimento placentário.

Tal dinâmica pode ser atribuída a três elementos principais. Em primeiro lugar, à mudança do perfil epidemiológico das gestantes. Em segundo lugar, ao desenvolvimento de condições obstétricas que requerem tratamento farmacológico. E, em terceiro lugar, ao aumento da prevalência de comorbidades, o qual é refletido por evidências de que cerca de 10% das gestantes utilizam antidepressivos, 7,7% opioides — os quais representam risco para o desenvolvimento de síndrome de abstinência neonatal (BATEMAN *et al.*, 2014) — e 3,1% utilizam anti-hipertensivos. Por fim, o uso de medicamentos de venda livre também é uma preocupação: segundo estudo de Lacroix *et al.* (2000) com 250 gestantes, 80% estavam expostas a medicações e, destas, um quinto decorria de automedicação.

Breve histórico do impacto da teratogênese

A mortalidade infantil é utilizada atualmente como um importante indicador da qualidade das ações de serviços de saúde de um país, por refletir as condições socioeconômicas e as práticas de saúde pública e da mulher, sendo considerada uma variável importante para avaliação da evolução de indicadores sociais pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD),

instituído em 1965. Nesse cenário, estudos que identifiquem possíveis alterações no desenvolvimento fetal são de fundamental interesse para melhorarmos indicadores de saúde pública e de desenvolvimento humano.

Durante séculos, acreditou-se que a placenta exercia com eficácia a função de proteger o feto contra patógenos exógenos e teratogênicos. No ano de 1941, com a identificação da síndrome da rubéola congênita, essa crença começou a ser desmistificada (WEBSTER, 1998). No entanto, o fato mais marcante para o início dessa mudança de paradigma foi realmente a tragédia da talidomida no início da década de 1960, provocada pelo uso desse que, até então, era considerado um fármaco antiemético seguro para gestantes (LENZ, 1992).

Essa tragédia levou a outro questionamento na comunidade científica: se a validade de estudos experimentais feitos em animais era realmente útil para assegurar o comportamento desses fármacos em humanos. Até então, tais estudos eram considerados como uma boa base para a verificação de potenciais teratogênicos. No entanto, a talidomida, considerada segura por esses estudos, havia provocado efeitos teratogênicos na espécie humana, enquanto os corticosteroides, por exemplo, que demonstraram-se teratogênicos para roedores, foram considerados seguros para a espécie humana (SCHARDEIN, 1993).

Logo, a complexidade dos estudos sobre fármacos e substâncias que influenciam no desenvolvimento do embrião foi ampliada, havendo necessidade de se passar a considerar a diferença genética entre as espécies, o estágio da gestação em que ocorre essa interação e a relação entre a dosagem/posologia e o efeito observado, além de outros fatores.

Exemplos de medicamentos com potencial teratogênico

Talidomida

A talidomida é o teratógeno mais conhecido, tendo sido amplamente comercializada entre 1957 e 1961 para tratamento de enjoos matinais. Vargesson (2018) traz que a toxicidade embrionária da talidomida ocorre em uma janela de tempo curta, tendo seus efeitos principalmente entre os dias 20 e 36 após a concepção. Dentre os seus múltiplos efeitos, os mais marcantes sobre o embrião são aqueles nos membros. As deficiências dos

membros superiores são mais comuns e a apresentação varia de polegar trifalângico a displasia radial, focomelia e até amelia. Além disso, podemos observar danos a vários tecidos e órgãos, incluindo olhos, ouvidos, órgãos genitais, órgãos internos (incluindo trato gastrointestinal), nervos faciais, coração e sistema cardiovascular. Apesar disso, a talidomida hoje é usada com sucesso para tratar uma série de condições em adultos, incluindo mieloma múltiplo, hanseníase, câncer, bem como doença de Crohn e HIV. Seu uso deve ser cuidadosamente monitorado para garantir que as pacientes não estejam grávidas durante o tratamento.

Antidepressivos

Os principais antidepressivos associados aos efeitos teratogênicos são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), que incluem citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. O citalopram, um dos antidepressivos mais prescritos, tem como principais efeitos fetais o risco raro de hipertensão pulmonar persistente, que geralmente é autolimitada e tratada com sucesso; o risco muito pequeno da síndrome de adaptação neonatal autolimitada, que é maior com a exposição no final da gravidez; e o risco teórico de efeitos de neurodesenvolvimento de longo prazo (TEMMING et al., 2016).

Misoprostol

O misoprostol é um fármaco utilizado para prevenir desconforto epigástrico e sangramento endometrial, além da indução de parto e aborto. Nas gestantes, o misoprostol age na placenta e na membrana materno-fetal, gerando aprisionamento de sangue nesses tecidos e levando à hipoperfusão no embrião, o que pode causar hipóxia tecidual, danos às células endoteliais e perda tecidual. Dependendo do estágio de desenvolvimento em que ocorre a exposição, os defeitos podem resultar especialmente em hipoplasia do nervo craniano, anomalias vasculares terminais nos membros e defeitos transversais terminais nos braços e pernas, incluindo amputação terminal de membros e fusão de dedos. Além disso, o misoprostol pode estar associado à síndrome de Moebius, uma condição neurológica congênita que afeta principalmente os músculos que controlam a expressão facial e o movimento dos olhos (ALEXANDER et al., 2016).

Anticoagulantes

A varfarina é um potente anticoagulante utilizado no tratamento de distúrbios tromboembólicos com reconhecida toxicidade embrionária. Verificou-se que a exposição à varfarina entre 6 e 12 semanas de gestação confere um maior risco de teratogenicidade. Segundo Alexander *et al.* (2016), as manifestações são variadas, desde natimortos e abortos até graus variáveis de dismorfologia e malformações envolvendo diferentes sistemas de órgãos. Defeitos esqueléticos comuns incluem perfil facial distinto e osteogênese acelerada nas placas de crescimento. Durante a gestação, é indicada a mudança da terapia para um anticoagulante alternativo, como a heparina não fracionada e a heparina de baixo peso molecular, uma vez que são moléculas grandes que não atravessam a placenta, ao contrário da varfarina.

Antiepilépticos

A fenitoína é utilizada para o controle da epilepsia. Acredita-se que ela produza anomalias em 34% dos fetos aos quais é exposta, levando a restrição de crescimento intrauterino, desenvolvimento de características craniofaciais dismórficas e defeitos nos membros, incluindo hipoplasia das falanges distais, encurtamento dos metacarpos, epífises em forma de cone, movimentos limitados nas articulações interfalângicas e dedos afilados com hipoplasia ungueal. A exposição embrionária ao ácido valpróico, outra droga antiepiléptica, pode resultar em um espectro de anormalidades esqueléticas muito semelhantes àquelas produzidas pela exposição à fenitoína, conhecido como síndrome do valproato fetal (ALEXANDER *et al.*, 2016).

Antibióticos

As tetraciclina e seus derivados apresentam risco teratogênico para o feto, especialmente durante o segundo trimestre da gravidez. Os principais efeitos estão associados a defeitos do tubo neural, fenda palatina e inibição do crescimento ósseo, sendo seu uso contraindicado durante a gravidez. Já a exposição à doxiciclina aumenta o risco de malformação dos sistemas circulatório e cardíaco, além de defeito do septo ventricular/atricul (CROSS *et al.*, 2015). Em relação às quinolonas e fluoroquinolonas, estudos não revelaram aumento significativo no

risco de malformações congênitas após exposição, especificamente à ciprofloxacina, no primeiro trimestre. Entretanto, alguns estudos realizados em animais demonstraram efeitos adversos fetais após uso de quinolonas, como danos à cartilagem. Os aminoglicosídeos, como amicacina, gentamicina e estreptomicina, também devem ser evitados durante a gravidez, sendo substituídos por terapias alternativas. A estreptomicina deve ser evitada devido ao risco de perda de audição no feto (GOULD *et al.*, 2021). A exposição à clindamicina foi associada a um risco aumentado em 34% de malformações congênitas, incluindo um risco aumentado em 67% de malformação do sistema músculo-esquelético e um risco aumentado em 81% de defeito do septo ventricular/atriculor (MUANDA *et al.*, 2017).

Anti-inflamatórios não esteroides

Os salicilatos têm sido associados ao aumento da mortalidade perinatal, hemorragia neonatal, diminuição do peso ao nascer, gestação e trabalho de parto prolongados e possíveis defeitos congênitos. O uso de indometacina durante a gravidez pode resultar em oligoidrâmnio, fechamento prematuro do canal arterial fetal com subsequente hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, nefrotoxicidade fetal e hemorragia periventricular. Já o ibuprofeno não revelou nenhuma evidência de anormalidades fetais (DAS *et al.*, 2006).

Retinoides

A vitamina A (retinol) demonstrou ter importantes ações de direcionamento de diferenciação em tecidos normais. Vários de seus análogos (isotretinoína, etretinato) são teratogênicos poderosos, sugerindo que alteram o processo normal de diferenciação (DAS; JOSHI; PANT, 2006). As principais malformações induzidas pelo seu uso são craniofaciais, cardíacas, tímica e do sistema nervoso central, além de microcefalia, hidrocefalia e deficiências mentais. A isotretinoína, em especial, é um derivado natural da vitamina A muito utilizado para tratamento de acne, psoríase e outros distúrbios de queratinização. Sua propriedade teratogênica foi explicada pela superexpressão do fator de transcrição pró-apoptótico (p53), que exacerba a apoptose. O risco relativo de malformações congênitas devido à exposição à isotretinoína durante a gravidez é comparável ao risco relativo da talidomida,

ou seja, está entre os teratógenos mais potentes. Por isso, enfatiza-se a importância do uso concomitante de anticoncepcionais com isotretinoína devido ao risco potencial de defeitos congênitos enquanto as pacientes recebem a terapia.

Antineoplásicos

Agentes antineoplásicos são um grupo de medicamentos bastante conhecido por seus efeitos teratogênicos. Grande parte deles tem seu mecanismo de ação relacionado à inibição da replicação celular, interferindo em algum estágio da síntese de DNA ou RNA. Outras vezes, são responsáveis por interromper vias metabólicas fundamentais e por destruir macromoléculas. O fato de os agentes antineoplásicos agirem principalmente nos tecidos em maior replicação aumenta seu efeito teratogênico, uma vez que a maioria deles consegue atravessar a barreira placentária e acaba atingindo os tecidos embriônicos e fetais. Os agentes mais comumente associados a defeitos congênitos são os antagonistas de ácido fólico, sendo também potentes abortifacientes. Houve relatos quanto à aminopterina estar associada a anomalias congênitas caracterizadas por disostose, hipertelorismo, anomalias de pavilhão auditivo, micrognatia e palato fendido. Ademais, o metotrexato pode causar malformações semelhantes quando a dose administrada for maior do que 10mg por semana, da sexta à oitava semana de idade gestacional, porém não se pode descartar seu efeito teratogênico em potencial com doses mais baixas (FACCINI, et. al., 2011).

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Seu uso está contraindicado no período gestacional, uma vez que estão associados à fetotoxicidade. O maior risco ao feto aparenta estar ligado à exposição no terceiro trimestre, principalmente para os seguintes desfechos: oligoidrâmnio, persistência do ducto arterioso, restrição do crescimento intrauterino, hipoplasia pulmonar, hipocalvária (ossificação incompleta do crânio fetal), displasia tubular renal fetal e insuficiência renal neonatal (FACCINI, et. al., 2011). Estudos atribuem parcialmente essas anomalias tanto a uma ação direta dos inibidores da ECA no sistema renina-angiotensina fetal quanto a uma isquemia resultante de hipotensão materna e consequente redução do fluxo sanguíneo fetoplacentário.

Carbonato de lítio

As atuais evidências apoiam uma associação entre o uso de lítio durante o primeiro trimestre e anomalia de Ebstein entre 0,05 e 0,1%. Ademais, o uso do lítio no período final da gravidez pode resultar em toxicidade do recém-nascido, incluindo cianose, hipotonia, bradicardia, entre outros efeitos. Apesar disso, a maioria desses efeitos tóxicos parece ser autolimitada, desaparecendo até a completa excreção renal da droga, dentro de um período de 1 a 2 semanas.

Tionamidas

O hipertireoidismo é um dos distúrbios endócrinos mais comuns em mulheres grávidas e achados mostram que tal condição pode complicar gravemente o curso e o resultado da gravidez. Metimazol (MMI) e propiltiouracil (PTU) são os medicamentos antitireoidianos padrões usados no tratamento do hipertireoidismo na gravidez (HACKMON, *et al.*, 2012). Inúmeros estudos sistemáticos que analisaram os efeitos do PTU e do MMI durante a gravidez e a sua comparação com a segurança materna e fetal mostram que o MMI causa um padrão específico de efeitos teratogênicos raros após a exposição no primeiro trimestre, enquanto a terapia com PTU pode ser seguida por sequelas hepatotóxicas raras, porém graves. Dessa maneira, é apropriado usar PTU para tratar o hipertireoidismo materno durante o primeiro trimestre da gravidez e mudar para MMI no restante da gravidez.

Equilíbrio na indicação de medicamentos durante a gravidez: tratar de modo seguro

A indicação de medicamentos para gestantes representa um dos paradoxos da medicina moderna (SCHAEFER *et al.*, 2015). Ao passo em que devem ser evitadas substâncias com potencial efeito teratogênico, algumas doenças maternas pré-existentes, como diabetes mellitus, depressão e hipertensão, caso não tratadas, podem constituir risco tanto para o feto quanto para a mãe (ADAM *et al.*, 2011). Por conseguinte, devem ser analisados, de forma criteriosa, os riscos e os benefícios da prescrição de cada medicamento utilizado pela gestante, verificando sua essencialidade e visando à restauração da saúde materna, sem

colocar em risco o desenvolvimento fetal (SCHAEFER *et al.*, 2015). Para tanto, os autores sugerem a manutenção de medicamentos já utilizados pela paciente, evitando-se a indicação de agentes recentemente introduzidos, e a preferência pela monoterapia e pela utilização da menor dose efetiva, quando possível. Ademais, é preciso avaliar a possibilidade de alteração de prescrição por substância alternativa com função semelhante e com menor potencial teratogênico, e da realização de exames de rotina, como US morfológica, para identificar precocemente possíveis malformações fetais em casos de gestantes que não podem abandonar o tratamento com medicamentos possivelmente teratogênicos (FACCINI, *et al.*, 2017).

Deve ser notado, no entanto, que a ocorrência de danos ao feto depende não somente do contato com o medicamento, mas também da dose utilizada, do período de desenvolvimento embriofetal em que houve o contato com a substância e de características genéticas maternas e fetais (FACCINI, *et al.*, 2017). Sendo assim, uma abordagem diferenciada por parte do profissional da saúde é indispensável, devendo-se explicar o risco relacionado ao medicamento em questão, caso conhecido, e, ao mesmo tempo, esclarecer que a exposição prévia não implica obrigatoriamente em prejuízo fetal, com o objetivo de reduzir a ansiedade que tal fato pode proporcionar na paciente.

Em suma, infere-se que a gestação é um período que requer prescrição medicamentosa criteriosa. Assim, é dever do médico buscar as informações disponíveis na literatura e em serviços especializados, para que a prescrição à gestante ocorra da forma mais segura possível tanto para ela quanto para o feto.

Estratégias de prevenção - os sistemas de informação sobre agentes teratogênicos

Os serviços especializados em fornecer dados sobre agentes teratogênicos surgiram da necessidade de concentrar e manter atualizada a bibliografia sobre o tema. Eles se difundiram a partir da década de 1980, se dedicando ao fornecimento de informações atualizadas para profissionais da saúde e pacientes a respeito do risco reprodutivo relacionado a medicamentos, agentes químicos, físicos, biológicos ou outras substâncias potencialmente teratogênicas. Além disso, são bancos de dados

fundamentais para pesquisadores por representarem uma fonte de investigação confiável sobre agentes teratogênicos (FACCINI, *et al.*, 2017).

No Brasil, o Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) foi consagrado como pioneiro na América Latina após ser implantado em 1990, em Porto Alegre-RS, vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Atualmente, o SIAT também é o mantenedor do site “Gravidez Segura”, que é uma das principais ferramentas de pesquisa instantânea disponível para esse público-alvo e fornece informações atualizadas a fim de minimizar os riscos e danos que podem ocorrer ao bebê durante todo o período de gravidez.

Pode-se concluir, portanto, que prevenir a exposição a teratogênicos durante a gravidez envolve múltiplas medidas. Ela se inicia já na disponibilização de contracepção efetiva para pacientes em idade fértil que utilizam medicamentos com potencial teratogênico e se estende até a orientação tanto de pacientes que estão fazendo o pré-natal quanto daquelas que pretendem engravidar (consulta pré-concepcional). O acesso à informação também é de fundamental importância: a divulgação dos próprios sistemas de informação sobre agentes teratogênicos, além de materiais informativos nos meios de comunicação e nas escolas, tem como resultado a democratização do conhecimento, tornando-o disponível para a população geral. Por fim, também tem grande impacto para a melhora dos indicadores socioeconômicos a preparação dos profissionais da área da saúde durante sua formação e a atualização periódica dos já graduados, no sentido de estarem atentos e abordarem estratégias de prevenção no atendimento cotidiano de pacientes em idade reprodutiva.

A busca pela segurança da mãe e do feto durante a gravidez é uma tarefa complexa e com múltiplas frentes, as quais frequentemente não recebem atenção adequada dos profissionais de saúde. Nosso trabalho busca ser mais uma contribuição nesse sentido, de forma que estratégias práticas e acessíveis possam ser implementadas no cotidiano médico para promover uma gravidez com menos riscos.

Referências

ADAM, Margaret P; POLIFKA, Janine E; FRIEDMAN, J M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, v. 157C, n. 3, p. 175–82, 2011.

ALEXANDER, Peter G.; CLARK, Karen L.; TUAN, Rocky S. Prenatal exposure to environmental factors and congenital limb defects. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, v. 108, n. 3, p. 243–273, 2016.

AYAD, Martina; COSTANTINE, Maged M. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Seminars in Perinatology*, v. 39, n. 7, p. 508–511, 2015.

BATEMAN, Brian T.; HERNANDEZ-DIAZ, Sonia; RATHMELL, James P.; et al. Patterns of Opioid Utilization in Pregnancy in a Large Cohort of Commercial Insurance Beneficiaries in the United States. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, v. 120, n. 5, p. 1216–1224, 2014.

BENEVENT, Justine; ARAUJO, Mélanie; HURAUULT-DELARUE, Caroline; et al. Pharmacoepidemiology in pregnancy. *Therapies*, v. 74, n. 2, p. 289–300, 2019.

BRUM, Lucimar Filot da Silva; PEREIRA, Patricia; FELICETTI, Lilian Leticia; et al. Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema Único de Saúde no município de Santa Rosa (RS, Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, n. 5, p. 2435–2442, 2011.

CASTILLA, E. E.; ASHTON-PROLLA, P.; BARREDA-MEJIA, E.; et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology*, v. 54, n. 6, p. 273–277, 1996.

CROSS, Ruby; LING, Clare; DAY, Nicholas P. J.; et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 15, n. 3, p. 367–382, 2016.

DAS, B. P.; JOSHI, M.; PANT, C. R. An overview of over the counter drugs in pregnancy and lactation. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, v. 4, n. 4, p. 545–551, 2006.

DICKE, Jeffrey M. *Teratology: principles and practice*. Medical Clinics of North America, v. 73, n. 3, p. 567-582, 1989.

EMBIRUÇU, Emília Katiane; SORTE, Ney Boa; VIDAL, Renata; et

al. Risco teratogênico: a percepção em diferentes segmentos da população. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 4, n. 3, 2005.

FACCINI, L S; DA SILVA, A A; ABEICHE, A M; VIANNA, F S L; SANSEVERINO, M T V. Substâncias teratogênicas. In: MARTINS-COSTA, S H.; RAMOS, J G L; MAGALHÃES, J A; PASSOS, E P; FREITAS, F. (Org.). *Rotinas em Obstetrícia*. 7ed. Porto Alegre: Artmed, 2017, v., p. 97-108.

GOULD, Alyssa P; WINDERS, Hana R; STOVER, Kayla R; et al. Less common bacterial, fungal and viral infections: review of management in the pregnant patient. *Drugs in Context*, v. 22, n. 10, p. 1–17, 2021.

HACKMON, Rinat; BLICHOWSKI, Monica; KOREN, Gideon. Motherisk Rounds: The Safety of Methimazole and Propylthiouracil in Pregnancy: A Systematic Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, v. 34, n. 11, p. 1077–1086, 2012.

LACROIX, I; DAMASE-MICHEL, C; LAPEYRE-MESTRE, M; et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. *The Lancet*, v. 356, n. 9243, p. 1735–1736, 2000. Apud BENEVENT et al., 2019.

MITCHELL, A. A. et al. Medication use in pregnancy. *Pharmacoepidemiology Drug Safety*, v. 10, 2001.

MUANDA, Flory T.; SHEEHY, Odile; BÉRARD, Anick. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 83, n. 11, p. 2557–2571, 2017.

SCHAEFER, Christof; PETERS, Paul; MILLER, Richard K. *Drugs during pregnancy and lactation : treatment options and risk assessment*. Amsterdam: Academic Press, 2015.

SCHULER-FACCINI, Lavinia; SANSEVERINO, Maria Teresa Vieira; ABEICHE, Alberto Mantovani. *Manual de teratogênese em humanos*. Manual de teratogênese em humanos, p. 213-215 2011.

SITHISARN, Thitinart; GRANGER, Don T. ; BADA, Henrietta S. Consequences of prenatal substance use. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, v. 24, n. 2, 2012.

TEMMING, Lorene A.; CAHILL, Alison G.; RILEY, Laura E. Clinical management of medications in pregnancy and lactation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 214, n. 6, p. 698–702, 2016.

VARGESSON, Neil. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, v. 44, n. 1, p. 88–95, 2018.

ZAFEIRI, Aikaterini; MITCHELL, Rod T.; HAY, David C.; *et al.* Over-the-counter analgesics during pregnancy: a comprehensive review of global prevalence and offspring safety. *Human Reproduction Update*, v. 27, n. 1, p. 67–95, 2021.

A utilização de aplicativos para dispositivos móveis para planejar gravidez e aumentar desfecho concepção: uma revisão

*Felipe S. Amaro
Abner G. K. Arais
César M. P. Rodrigues
Evandro G. Bernardes
Leocir M. Ribeiro
Matheus Batista
Pedhro L. Freitas
Felipe Jung Spielmann
Helena von Eye Corleta*

Aplicativos de saúde foram desenvolvidos para facilitar o cuidado com a saúde e bem-estar da população. Aqueles relacionados à saúde feminina são amplamente difundidos e utilizados. Uma revisão sistemática de 2019 [1] encontrou 1558 aplicativos relacionados à fertilidade e infertilidade disponibilizados na Apple Store. Destes 140 foram analisados quanto à qualidade conforme avaliação da usuária e quanto aos recursos oferecidos. Os aplicativos foram categorizados como gratuitos, pagos ou pagos por assinatura, com os aplicativos pagos tendo maior probabilidade de possuir “clinical disclaimer”(a plataforma reconhece a falta de evidência clínica do seu uso), mas sem outras diferenças significativas nos recursos em comparação com os aplicativos gratuitos. Houve uma correlação entre o preço do aplicativo e a probabilidade de fazer previsões dinâmicas. Não houve diferença significativa no índice de qualidade entre aplicativos gratuitos e pagos, e 17,9% dos aplicativos incluíram pelo menos um recurso relacionado à infertilidade ou a técnicas de reprodução assistida. Neste estudo 22,1% dos aplicativos receberam pontuação zero por imprecisões no conteúdo ou nas ferramentas e tiveram uma pontuação média de qualidade de 32,5%. A conclusão desta revisão sistemática reforçou incertezas em relação ao conteúdo

e às promessas entregues por essas vias. Muitos dos aplicativos avaliados apresentaram erros em conteúdos, ferramentas ou em ambos, o que poderia levar tanto à gravidez indesejada como ao atraso na concepção. Contudo, apesar desses problemas, existem apps de qualidade que podem agregar ao cuidado tradicional novos patamares de coleta de dados e rastreamento dinâmico do ciclo, disponibilizando informações consistentes sobre a fertilidade.

Esse trabalho tem por objetivo revisar artigos que estudaram a possibilidade de concepção com o uso de aplicativos móveis a fim de que pacientes e profissionais de saúde conheçam os benefícios e limitações de seu uso.

Métodos

Estratégia de busca da literatura

Uma revisão das publicações de janeiro/2011 até novembro/2021 foi realizada na plataforma de dados MEDLINE/PubMed utilizando as palavras-chave "ciclo menstrual", "aplicativos móveis" e "fertilidade". A estratégia de busca, por meio de termos Medical Subject Headings (MeSH) e operadores booleanos, foi a seguinte:

```
((("Menstrual Cycle"[mh] OR "Menstrual Cycle"[tiab] OR "Endometrial Cycle"[tiab] OR "Ovarian Cycle"[tiab]) AND ("Mobile Applications"[mh] OR "Mobile Application*"[tiab] OR "Mobile App*"[tiab] OR "Portable Electronic Application*"[tiab] OR "Portable Electronic App*"[tiab] OR "Portable Software Application*"[tiab] OR "Portable Software App*"[tiab] OR "Smartphone App*"[tiab])) AND (Fertilization[mh] OR Fertilization[tiab] OR Conception[tiab])).
```

Além disso, foram selecionadas referências bibliográficas dos artigos incluídos.

Critérios inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos que fossem ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos observacionais ou prospectivos, cujo idioma fosse inglês ou português. A população deveria ser composta por mulheres em idade fértil, e a intervenção deveria ser o uso de aplicativos móveis para visando a concepção.

Pelo menos um dos desfechos deveria ser a avaliação do período fértil ou a gravidez com auxílio de aplicativos móveis. Foram excluídos resumos de artigos, revisões sistemáticas, teses e dissertações.

Seleção dos estudos e extração dos dados

A seleção dos estudos foi feita em duas etapas. Primeiramente, ocorreu a leitura de títulos e de resumos, a fim de selecionar artigos possivelmente elegíveis para a revisão. Na sequência, os trabalhos selecionados foram lidos na íntegra, com intuito de avaliar os critérios de inclusão. A primeira e a segunda etapas foram feitas por seis proponentes, que trabalharam independentemente e aos pares. Posteriormente, todos os artigos incluídos foram revisados por outros dois proponentes do grupo.

A extração dos dados foi feita por meio de uma tabela com as informações a serem coletadas de cada artigo. Foram incluídas nessa tabela todas as informações referentes a título do trabalho, autor, data de publicação, população (idade, tamanho e características demográficas), nome do aplicativo utilizado, desfecho e tipo de estudo.

Resultados

Seleção e composição dos estudos

Foram encontrados 8 artigos, dos quais 3 foram selecionados. Além disso, a busca por artigos nas referências bibliográficas dos estudos selecionados identificou 2 trabalhos elegíveis. Assim, foram analisados 1 ensaio clínico randomizado e 4 estudos de coorte.

Ao todo, 113.607 mulheres participaram dos estudos para avaliar o desfecho gravidez, e os aplicativos utilizados nos trabalhos revisados foram Ouvia Fertility, Natural Cycles, Clue, Fertility Friend, Glow, Kindara e Clearblue Connected Ovulation Test System (Quadro 1).

Características dos estudos

O estudo conduzido por Favaro, C e cols. avaliou 5.376 mulheres com média de idade de 31,8 anos da Suécia, do Reino Unido ou dos Estados Unidos utilizando o aplicativo Natural

Quadro 1. Lista dos artigos revisados.

Autor do Estudo, ano de publicação	Nº de Participantes	Idade Média (anos)	Apps	Delineamento	% de mulheres que engravidaram/ nº de ciclos avaliados	Desistente
Carlotta Favaro e cols, 2021	5.376	31,8	Natural Cycles	Estudo observacional	84,7/13	30,5% (1640)
Joseph B. Stanford e cols, 2020	8363	29,9	Clue, Fertility Friend, Glow, Kindara, Ovia Fertility	Estudo de coorte	60/3	15% (1255)
Sarah Johnson e cols, 2019	844	30	Clearblue Connected Ovulation Test System	Ensaio clínico randomizado controlado open-label	36,2/2	NR
Louis Faust e cols, 2019	98.903	25 - 34	Ovia Fertility	Estudo de coorte	29,5/10	43% (42.961)
Thomas P. Bouchard e cols, 2018	256	29,2	ClearBlue Fertility Monitor, CBFM	Estudo prospectivo	86/24	NR-

Cycles. 1.640 (30,5%) não concluíram o estudo, e entre as 3736 remanescentes 84,7% atingiram a concepção dentro de um prazo do estudo (13 ciclos menstruais). As chances cumulativas de atingir a concepção utilizando o aplicativo para acompanhamento foi de 61% (95% CI: 59–62) até o sexto mês e de 74% (95% CI: 73–76) até o décimo segundo mês. A mediana do tempo de gravidez do estudo foi o quarto mês. Os padrões comportamentais e fisiológicos que impactam as chances de concepção e o tempo para gravidez foram analisados. Participantes com idade menor do que 35 anos, com variação no ciclo menstrual menor do que 5 dias e com relações sexuais registradas em pelo menos 20% dos dias por ciclo demonstraram uma chance cumulativa de engravidar

de 88% (95% CI: 85–91) até o sexto mês de observação e de 96% (95% CI: 94–97) no décimo segundo mês. Por outro lado, as chances cumulativas de engravidar nas mulheres com idade superior a 35 anos foram de 54% (95% CI: 51–57) no sexto mês de observação e de 75% (95% CI: 73–78) no décimo segundo mês. Naquelas com variação de mais de cinco dias em seu ciclo menstrual, as chances cumulativas de engravidar foram de 58% (95% CI: 55–62) no sexto mês e de 79% (95% CI: 76–82) no décimo segundo. As taxas de gestação em pacientes com mais de 35 anos e variação de mais de cinco dias em seu ciclo menstrual não foram diferentes. O estudo também demonstrou que IMC abaixo de 18,5 kg/m² impacta negativamente na fecundidade.

No estudo de Stanford *et al.*, foram incluídas 8363 mulheres majoritariamente brancas (84,2%), das quais 8.363 (78,9%) concluíram o estudo. A média de idade foi de 29,9 anos, com um total de 31.572 ciclos menstruais avaliados. Ao fim do estudo 58% da população avaliada (4858) engravidou. As participantes foram divididas em três grupos: (1) mulheres que usavam os aplicativos selecionados Clue, Fertility Friend, Glow, Kindara, Ovia Fertility – mais prováveis de serem efetivos segundo os autores (40% da amostragem); (2) participantes que utilizavam outros aplicativos (33% da população do estudo); (3) mulheres que não usavam aplicativos (27% das participantes). O grupo 1 apresentou 2.028 concepções, obtendo uma taxa de 60% de gravidez, enquanto que o grupo 2 registrou 1.565 concepções, taxa de 57%. O grupo sem intervenção de aplicativos atingiu 1256 concepções, 55,3% do grupo. O artigo avaliou a probabilidade de concepção por ciclo (taxa de fecundabilidade) entre os distintos grupos. Os grupos com utilização de aplicativos obtiveram maiores taxa de fecundidade do que o grupo sem uso de apps: grupo de apps selecionados: 1,25 (95% CI 1,18 – 1,34); grupo de demais aplicativos: 1,22 (95% CI 1,14 – 1,31). Quando associados a outros marcadores de fertilidade, temperatura corporal, LH na urina, houve pequeno aumento na FR dos grupos usuários de aplicativos: apps selecionados: FR = 1.23 (95% CI 1.14 - 1.34); demais apps: 1.30 (95% CI 1.19 - 1.43), sendo a baseline utilização dos mesmos apps sem indicador de fertilidade.

O único ensaio clínico randomizado controlado open-label foi conduzido por Johnson *et al.* e arrolou 844 voluntárias que utilizaram o Clearblue Connected Ovulation Test System visando à concepção. A população do estudo apresentava uma

média de 30 anos, com ciclos de duração de 28 dias em média. O estudo comparou um sistema de teste de ovulação (Clearblue Connected Ovulation Test System) com o grupo controle. Após um ciclo, houve uma maior proporção de gravidezes no grupo intervenção (25,4%) em comparação com o grupo controle (14,7%) (valor $p < 0,001$). Depois de dois ciclos, a proporção de gravidezes foi maior no grupo intervenção (36,2%) em comparação com o grupo controle (28,6%) (valor $p = 0,026$). Os voluntários no grupo intervenção tiveram relações sexuais com menor frequência, mas perceberam ter tido um aumento dessa frequência quando comparado ao período anterior do estudo. A maioria dos voluntários do grupo intervenção relataram planejar o sexo em partes específicas do ciclo, sendo frequência de relações sexuais inversamente proporcional à probabilidade de gravidez. No fim do estudo, a maioria dos voluntários usou aplicativos para identificar a janela fértil.

Faust *et al.* avaliou um total de 225.526 ciclos em 98.903 mulheres residentes nos EUA, com a utilização do aplicativo Ovia Fertility. A maioria das pacientes eram brancas (78%) e com idade entre 25 e 34 anos. O principal desfecho analisado foi gestação, 29,5% das pacientes relataram gravidez, 27% relataram teste de gravidez negativo no último mês observado e 43% se abstiveram de responder. A probabilidade de gravidez conforme o dia da relação foi avaliada, sendo o dia anterior à ovulação aquele que resultou em maior índice de concepção, 41%. A mediana de relações sexuais por ciclo foi de 3,5, ajustado para o número de dados menstruais fornecido por cada uma das participantes do estudo. Com o aplicativo, sinais e sintomas presentes no ciclo menstrual podiam ser registrados, sendo os mais relevantes dores pélvicas (37%), cólicas (39%) e maior desejo sexual no dia anterior à ovulação (31%).

Em Bouchard *et al.*, 256 mulheres de etnia branca com uma média de idade de 29,2 anos identificavam suas janelas de fertilidade por monitoramento eletrônico de fertilidade hormonal (fita LH), monitoramento do muco cervical, ou ambos, e registravam os dados e observações em um sistema de rastreamento online (<https://nfp.marquette.edu>). Esses métodos garantiram uma taxa de concepção de 58% nos 3 primeiros meses de uso, com chances cumulativas de 73% aos 6 meses de uso, 75% aos 9 meses de uso, 78% aos 12 meses de uso e 86% aos 24 meses de uso do sistema online. Comparando o desfecho de gravidez segundo a

forma de identificação da janela fértil, o grupo que utilizou apenas um dispositivo (ClearBlue Fertility Monitor, CBFM) que detecta hormônio luteinizante e metabólitos na urina (80 participantes) obteve uma chance cumulativa de gravidez significativamente maior de 80% em 6 ciclos de uso, 83% em 12 ciclos de uso, e 100% em 24 ciclos de uso. O grupo utilizou apenas monitoramento pelo o muco cervical obteve taxas de 48% em 6 ciclos de uso, 72% em 12 ciclos, em 24 ciclos de uso pela desistência não pode ser avaliado. Participantes que utilizaram ambas estratégias obtiveram 69% de chances cumulativas de gravidez em 6 ciclos de uso do sistema, 75% em 12 ciclos de uso e 79% em 24 ciclos de uso. Houve diferença significativa na frequência de gestações entre os três subgrupos ($p = 0,028$). Assim, o uso do CBFM foi a melhor estratégia adotada no estudo.

Discussão

Os artigos incluídos nesta revisão buscam avaliar se as chances de concepção aumentam com o uso de aplicativos em mulheres de prognóstico para concepção: maioria das pacientes com menos de 35 anos e com ciclos predominantemente regulares. Os resultados demonstram que as taxas de gestação por ciclo são significativamente melhores nas usuárias de apps, sendo que as melhores taxas envolvem além do app o monitoramento hormonal (fita de LH urinário) [3,7]. Parece não haver diferença nas taxas de concepção entre os aplicativos analisados [2]. O desfecho de gravidez ou não, após um ano de uso dos aplicativos não pode ser avaliado devido ao número de pacientes desistentes, e quando avaliados durante período mais longo um ano foram similares a estudos prévios [8, 9,11], que demonstraram chances cumulativas de concepção em 12 meses de relações sexuais sem métodos contraceptivos de 85% [9], chegando a 92% [8] com relações a cada dois a três dias na janela fértil. Os dados descritos nesta revisão [2, 6, 7] aproximam-se de tais resultados, sendo que seria necessário avaliar se existe diferença clínica favorável ao uso de aplicativos para mulheres, com o desejo de conceber. Segundo Johnson et al [3], mesmo com uma menor frequência de relações sexuais, participantes que utilizaram aplicativo associados com teste de LH na urina com intuito de engravidar atingiram uma taxa de concepção discretamente maior do que o grupo controle. Todavia, houve também uma mudança comportamental nesses participantes, 30% relataram aumento

na frequência de relações sexuais por ciclo, enquanto apenas 20% do grupo controle referiu tal mudança. Ademais, 88% do grupo intervenção também afirmou que focou suas relações em determinada parte do ciclo menstrual, enquanto somente 57,8% dos participantes do grupo controle declararam este comportamento.

Os atuais aplicativos de dispositivos móveis são eficientes em fornecer ao médico assistente e a própria paciente o conhecimento do ciclo menstrual, aferindo a regularidade dos ciclos, o comprimento da fase lútea, fase folicular e dia provável da ovulação, bem como outros sinais e sintomas [5, 10]. Segundo Sohda e cols [10], quando as pacientes registram o primeiro dia da menstruação, por alguns ciclos a data provável da ovulação pode ser estimada através da média dos dias dos ciclos anteriores.

Limitações

A maioria dos estudos encontrados correspondem a estudos de coorte, não ensaios clínicos randomizados, impactando o nível de evidência. A maioria dos estudos foi conduzida com população de países desenvolvidos, comprometendo a validação externa. Ademais, é importante ressaltar as altas taxas de abstenção e de desistência das participantes [5, 6], bem como a curta duração de um dos estudos [3]. Vale ressaltar que as características das amostras (média de idade) não são fidedignas com a realidade populacional, e os estudos são dependentes de informações fornecidas pelo usuário, que podem ser distorcidas.

Conclusão

As evidências de que os aplicativos possam auxiliar no planejamento da gravidez e na concepção são fracas. Existe variabilidade entre as populações estudadas e os desfechos analisados. A razão das altas taxas de evasão também devem ser avaliadas. Mais estudos, em mulheres férteis e inférteis, avaliando o real impacto na concepção e os possíveis efeitos sobre a sexualidade do casal são importantes para que se recomende o uso de aplicativos. Sendo que a qualidade destes aplicativos é muito variável [1], associada à enorme acessibilidade de tais plataformas, é urgente que os aplicativos possam ser regulados pelas sociedades médicas, evitando que as mulheres realizem anticoncepção ou tratamentos de infertilidade baseado apenas em apps.

Referências

1. Zwingerman R, Chaikof M, Jones C. A Critical Appraisal of Fertility and Menstrual Tracking Apps for the iPhone. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020 May;42(5):583-590. doi: 10.1016/j.jogc.2019.09.023. Epub 2019 Dec 25. PMID: 31882289.
2. Stanford JB, Willis SK, Hatch EE, Rothman KJ, Wise LA. Fecundability in relation to use of mobile computing apps to track the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2020 Oct 1;35(10):2245-2252. doi: 10.1093/humrep/deaa176. PMID: 32910202; PMCID: PMC7518709.
3. Johnson S, Stanford JB, Warren G, Bond S, Bench-Capon S, Zinaman MJ. Increased Likelihood of Pregnancy Using an App-Connected Ovulation Test System: A Randomized Controlled Trial. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Jan;29(1):84-90. doi: 10.1089/jwh.2019.7850. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31483187; PMCID: PMC6983750.
4. Bradley D, Landau E, Jesani N, Mowry B, Chui K, Baron A, Wolfberg A. Time to conception and the menstrual cycle: an observational study of fertility app users who conceived. *Hum Fert (Camb).* 2021 Oct;24(4):267-275. doi: 10.1080/14647273.2019.1613680. Epub 2019 May 16. PMID: 31094573.
5. Faust L, Bradley D, Landau E, Noddin K, Farland LV, Baron A, Wolfberg A. Findings from a mobile application-based cohort are consistent with established knowledge of the menstrual cycle, fertile window, and conception. *Fertil Steril.* 2019 Sep;112(3):450-457.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.008. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31272722.
6. Carlotta Favaro, Jack T. Pearson, Simon P. Rowland, Anne Marie Jukic, Magda Chelstowska, Elina Berglund Scherwitzl, Raoul Scherwitzl, Kristina Gemzell Danielsson, and Joyce Harper. Time to Pregnancy for Women Using a Fertility Awareness Based Mobile Application to Plan a Pregnancy. *Journal of Women's Health.* Nov 2021.1538-1545.<http://doi.org/10.1089/jwh.2021.0026>
7. Bouchard TP, Fehring RJ and Schneider MM (2018) Achieving Pregnancy Using Primary Care Interventions to Identify the Fertile Window. *Front. Med.* 09/01/2018 4:250. doi: 10.3389/fmed.2017.00250

8. GNOTH, C.; GODEHARDT, D.; GODEHARDT, E. FRANK-HERRMANN, P.; FREUNDL, G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Human Reproduction Oxford Academic*, [S. l.], ano 2003, v. 18, n. 9, p. 1959 - 1966, 23 maio de 2003. DOI DOI: 10.1093/humrep/deg366. Disponível em: <https://academic.oup.com/humrep/article/18/9/1959/708200?login=false>. Acesso em: 12 fev. 2023.
9. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* (2011) 83(5):397–404. doi:10.1016/j.contraception.2011.01.021
10. Sohda S, Suzuki K, Igari I Relationship Between the Menstrual Cycle and Timing of Ovulation Revealed by New Protocols: Analysis of Data from a Self-Tracking Health App *J Med Internet Res* 2017;19(11):e391 URL: <https://www.jmir.org/2017/11/e391> DOI: 10.2196/jmir.7468
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive endocrinology and Infertility Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2022 Jan;117(1):53-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.007. Epub 2021 Nov 21. PMID: 34815068

Impacto da vacinação contra COVID-19 na fertilidade feminina

*Ana Clara Silva Jaeger
Arthur Kapczinski Müller
Eduarda Wenzel
Gabriela Gomes de Paula
Isabella Fonseca Benati
Thiago Brusa da Costa Linn
Thiago Santos da Rosa
Vitoria Dall’Agnol Bouvier
Rafael Lopes da Rosa
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho*

A pandemia iniciada no final de 2019 e provocada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) acarretou mais de 750 milhões de casos confirmados, levando a mais de 6,8 milhões de mortes em todo o mundo [1]. Ao longo do primeiro ano de disseminação da infecção, as medidas vigentes para seu combate eram resumidas ao distanciamento pessoal, ao uso de máscaras de proteção, à identificação precoce e ao isolamento de pacientes positivos, bem como de seus contatos. Posteriormente, desde dezembro de 2020, as vacinas passaram a ser oferecidas como principal forma de enfrentamento da pandemia [2].

A atenção à mulher em idade reprodutiva tem especial interesse também pelo aumento significativo da morbimortalidade da COVID-19 durante o período gravídico. Mulheres com a forma sintomática da doença chegam a ter risco de morte 22 vezes maior quando comparadas às mulheres sem COVID-19 durante a gestação, e mesmo aquelas assintomáticas com teste positivo para COVID-19 apresentam morbidade aumentada [3].

Verificou-se, desde o início da pandemia, significativa disseminação de desinformação e de teorias da conspiração, notadamente em relação às vacinas recém-desenvolvidas.

Ademais, à medida que o lançamento das vacinas ganhou impulso, questionamentos acerca do impacto da vacina na fertilidade começaram a surgir. As plataformas de mídias sociais foram palco de manchetes indagando os efeitos das vacinas, com pouca ou nenhuma evidência científica sustentando tais contestações [4].

Diversos estudos até o momento mostraram que a hesitação vacinal é maior entre a população mais jovem e feminina, sugerindo a possível influência da desinformação que relaciona a infertilidade à vacina [5], [6]. Um estudo [7] constatou que 58% dos entrevistados não vacinados estavam preocupados com efeitos adversos desconhecidos a longo prazo. Destes, 41% acreditavam que as vacinas contra COVID-19 podem afetar negativamente a saúde reprodutiva e/ou a fertilidade, e 38% não tinham certeza dos efeitos sobre a fertilidade. Além disso, o mesmo estudo demonstrou que o receio em relação aos efeitos adversos da vacina contra COVID-19, especialmente seu efeito negativo na fertilidade, seria uma das principais causas de hesitação em se vacinar nos Estados Unidos. Outrossim, a desinformação sobre a vacina contra COVID-19 correspondeu ao aumento das pesquisas na internet por tópicos relacionados à infertilidade nos EUA [8]. Outro estudo constatou que as pesquisas no Google relacionadas à infertilidade aumentaram aproximadamente 500% nos dias seguintes à autorização de uso de emergência (EUA) da vacina Pfizer-BioNTech contra o coronavírus, demonstrando a possível angústia do público durante esse período [9].

Nesse cenário, tendo em vista que o objetivo das vacinas é induzir a síntese de anticorpos e gerar células T contra a proteína spike do SARS-CoV-2, foram levantadas preocupações sobre um possível efeito adverso na fertilidade e no número de gestações. Tal suposição se deu em virtude de um compartilhamento de homologia entre a sincitina-1 (proteína responsável pela fusão de células essenciais para a formação da placenta) e a proteína spike SARS-CoV-2 (expressa após a administração da vacina contra COVID-19) [10], [11]. Com o objetivo de analisar essa possível reatividade cruzada, um estudo [12] recentemente realizado refutou essa hipótese, concluindo que não há perigo de infertilidade feminina, evidenciando perfis de segurança tranquilizadores.

Até o presente momento, não há evidências de que a vacinação contra COVID-19 tenha algum efeito futuro na fertilidade. Além disso, diversas importantes organizações de saúde, como "The British Fertility Society and Association of Reproductive and

Clinical Scientists”, “The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)”, “The American Society for Reproductive Medicine (ASRM)”, e “The Society for Maternal–Fetal Medicine (SMFM)”, publicaram declarações em 2021 negando qualquer relação entre as vacinas contra COVID-19 e a infertilidade, ao mesmo tempo em que estimularam a vacinação para a população em idade reprodutiva. Ainda, uma revisão sistemática com metanálise [2], com um número total de 9595 participantes (n), que avaliou possíveis alterações na fertilidade feminina (taxa de gravidez clínica e bioquímica) e masculina (motilidade e concentração de espermatozoides), com divisão em subgrupos baseados no tipo de vacina, mostrou resultado não significativo entre os vacinados e os não vacinados.

Dentro desse contexto, sabendo que a hesitação vacinal não é restrita à COVID-19, mas, sim, contempla a grande variedade de vacinas no mercado, estudos anteriores, como o Vaccines - safety in pregnancy [13], demonstraram que as tecnologias antigas de vacinação não apresentavam impacto nas gestações ou na fertilidade das mulheres vacinadas.

Nesse panorama, uma vez que novas técnicas foram empregadas no enfrentamento da COVID-19 (como o uso de RNA mensageiro), e levando em consideração esse receio histórico frente à vacinação e seus possíveis efeitos na fertilidade, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a relação da taxa de vacinação contra COVID-19 e a taxa de natalidade em diferentes países.

Materiais e métodos

Foi conduzido estudo ecológico avaliando a relação entre a taxa de vacinação contra COVID-19 (número de doses aplicadas por 100.000 habitantes) e a taxa de natalidade de diferentes países. Para o desenvolvimento da análise, foram escolhidos 100 países por conveniência, com representatividade dos 5 continentes, sendo 38 países da Europa, 11 da América do Sul, 11 da América Central, 3 da América do Norte, 3 da Oceania, 32 da Ásia e 3 da África. Além disso, foi avaliada a correlação entre essas duas taxas de interesse e o índice de Gini, que representa a desigualdade na distribuição de renda, considerando que fatores socioeconômicos são potenciais confundidores na relação avaliada.

Para esses países, foram coletados dados de natalidade, de doses de vacina contra COVID-19 e o índice de Gini. Os dados

de taxas de natalidade dos anos de 2010 a 2019 e do ano de 2022 foram extraídos do documento World Population Prospects produzido pela divisão de população do departamento de assuntos econômicos e sociais da ONU [14]. Não foram utilizados dados dos anos de pico da pandemia (2020-2021), devido a possíveis discrepâncias nas taxas de natalidade causadas pelo isolamento social que estava instituído mais rigorosamente nesse período. Já os dados de 2022 foram utilizados, pois já teriam sido reduzidos os possíveis fatores confundidores e a vacinação já estava em voga. Os dados relacionados à quantidade de doses de vacina aplicadas em cada país foram extraídos do site da OMS, com acesso em 20/01/2023 [1]. Os índices de Gini mais recentes disponíveis de cada país foram extraídos do site World Bank [15].

A diferença entre a taxa de natalidade média para os países selecionados ao longo dos anos 2010 e 2019 foi realizada com o teste estatístico ANOVA para medidas repetidas ao longo do período avaliado. A avaliação da correlação entre as variações nas taxas de natalidade entre 2019 e 2022 e as taxas de vacinação, e também entre as taxas de natalidade e as de vacinação com o índice de Gini, foram realizadas com a correlação de Pearson. Para todas as análises, resultados foram considerados como significativos se $P < 0,05$. As análises foram realizadas no software JASP.

Resultados

Taxa de natalidade

Entre os países avaliados, a média das taxas de natalidade em 2010 foi 16,40 (desvio padrão [DP] 6,36), em 2019, foi 14,14 (DP 5,61) e, em 2022, foi 13,43 (DP 5,51). Na avaliação da tendência da taxa de natalidade dos países incluídos no estudo, foi observado, entre 2010 e 2022, uma redução anual persistente de cerca de 1,66%, conforme observado na Figura 1. Essa variação se mostrou significativa ($P < 0,01$) na comparação com teste de ANOVA para medidas repetidas ao longo do período analisado.

Analisando separadamente os períodos, de 2010 a 2019, temos uma queda anual de 1,65%. Entre os anos de 2019 e 2022, a queda foi próxima de 5%, resultando em uma média anual de redução de 1,68%. Assim, entende-se que não há diferença entre as taxas de natalidade ao comparar os períodos pré e pós-pandemia.

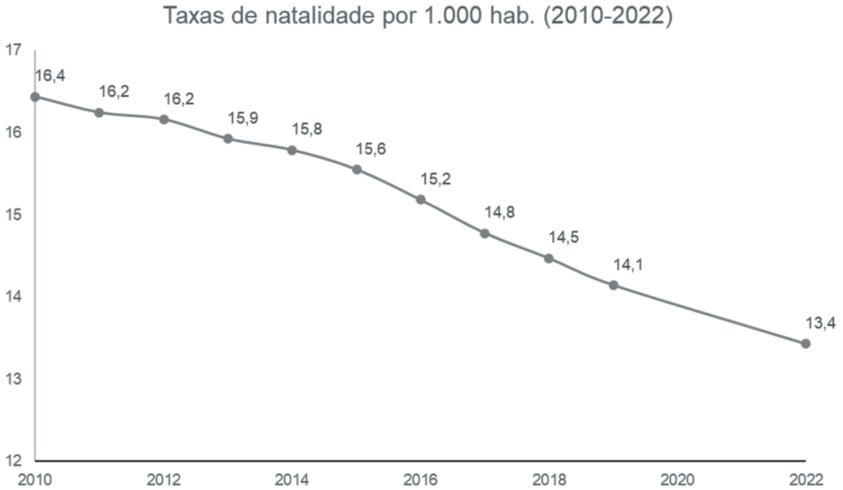


Figura 1. Taxas de natalidade nos países selecionados entre os anos de 2010 e 2022.

Correlação entre a taxa de vacinação contra COVID-19 e a variação na taxa de natalidade entre 2019 e 2022

Entre os países selecionados, até dezembro de 2021, a média de doses de vacina aplicadas foi 137 (DP 52) por 100 habitantes. Cabe ressaltar que houve diferença importante na comparação entre os diferentes países avaliados (Tabela 1). No Brasil, por exemplo, a média foi de 153 doses por 100 habitantes, acima da média entre os países analisados. Os países com as maiores médias de vacinação foram Malta, Emirados Árabes Unidos, Chile, Singapura e Uruguai, com médias acima de 200. Já os países com as menores médias foram Bósnia e Herzegovina, África do Sul, Egito, Jamaica e Iraque, com menos de 50 doses por 100 habitantes.

Não foi observada correlação entre a diferença da taxa de natalidade por mil habitantes entre os anos de 2019 (antes da pandemia de COVID-19) e 2022 (após a exposição às diferentes vacinas) e o número de doses de vacinas aplicadas nos diferentes países (Pearson's $r=0,075$; $P=0,455$; Figura 2).

Tabela 1. Países com as maiores e menores médias de vacinação em 2022, com suas respectivas variações nas taxas de natalidade e índice de Gini. *ND: não disponibilizado.

	País	Doses por 100 hab. (até 31/12/2021)	Variação na taxa de natalidade entre 2019 e 2022	Índice de Gini (mais recente)
Maiores taxas de vacinação	Cuba	275,36	0,91151	ND*
	Malta	248,60	1,05096	0,310
	Emirados Árabes Unidos	237,33	1,01415	0,260
	Chile	226,05	0,99156	0,449
	Singapura	209,25	1,03063	ND*
	Uruguai	203,78	0,96276	0,402
	Dinamarca	203,32	1,04449	0,277
	Coreia do Sul	200,63	0,93159	0,314
	Brunei	200,09	0,92513	ND*
	Reino Unido	197,47	0,94378	0,351
Menores taxas de vacinação	Bangladesh	62,26	0,95259	0,324
	Myanmar	58,80	0,95301	0,307
	Armênia	58,51	0,90754	0,252
	Bulgária	54,57	0,95637	0,403
	Bósnia e Herzegovina	48,06	0,93866	0,330
	África do Sul	47,59	0,90760	0,630
	Egito	46,59	0,93801	0,315
	Jamaica	42,75	0,96140	0,455
	Iraque	31,78	0,96285	0,295
Afeganistão	12,27	0,96372	ND*	

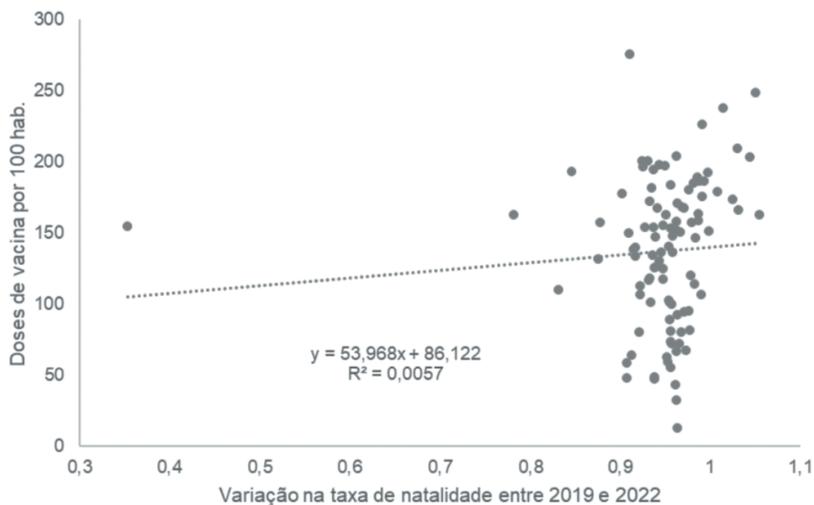


Figura 2. Correlação entre a variação na taxa de natalidade entre 2019 e 2022 e a vacinação contra COVID-19.

Correlação entre a natalidade, taxa de vacinação e o índice de Gini

Foi verificada a existência de uma correlação entre o índice de Gini e a taxa de natalidade, considerando o ano base de 2022 na ordem de Pearson's $r=0,376$ ($P<0,01$)(Fig. 3A). Essa correlação se mantém constante para todos os demais anos ($0,365 \leq r \leq 0,375$; gráficos não apresentados). Na comparação entre os valores das taxas de vacinação com o índice de Gini foi encontrada uma correlação negativa para um Pearson's $r=-0,219$ ($P=0,040$) (Figura 3B).

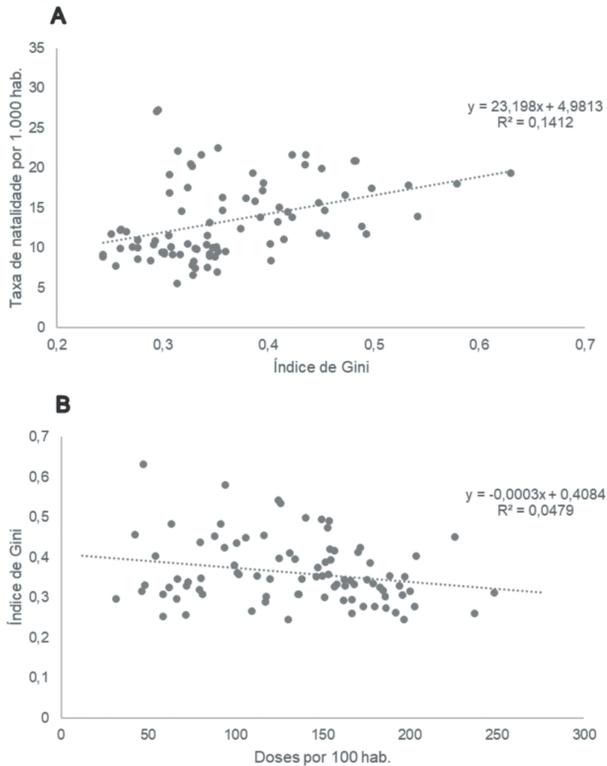


Figura 3. Correlação do índice de Gini com a taxa de natalidade e com a adesão da vacinação. (A) Correlação do índice de Gini com a taxa de natalidade em 2022. (B) Correlação do índice de Gini com as doses de vacina por 100 habitantes em 2022.

Discussão

No presente estudo, foi avaliada a correlação entre a vacinação contra COVID-19 e a fertilidade feminina. Tal análise foi feita, pois há estudos que relatam o impacto da desinformação acerca dessa correlação, por motivos que vão desde a homologia com a proteína sincitina, até crenças mais genéricas sobre a vacinação.

Conforme observado neste estudo, houve manutenção da tendência de redução da taxa de natalidade em diferentes países ao longo da última década, sem associação com a vacinação contra COVID-19. Há uma tendência histórica de queda da taxa de natalidade, que não se alterou com o início da pandemia e as campanhas de vacinação contra COVID-19 (2019-2022) até o presente momento. Dessa forma, tem-se como viés conservador o fato que historicamente existe uma queda na taxa de natalidade geral na ordem de 14% ao longo de 2010 até 2019, com média de 1,6% ao ano. Ou seja, mesmo que essa queda fosse acentuada em 2022, ainda assim poderia ser atribuída à tendência histórica e não à vacina. Entretanto, a queda de 2019 para 2022 foi semelhante à diminuição histórica dos anos anteriores, o que corrobora os achados desse estudo de que a vacinação é segura e eficaz, não trazendo prejuízo à fertilidade.

A redução da taxa de natalidade deve-se principalmente à implementação e disseminação de métodos contraceptivos na sociedade, bem como à inserção da mulher no mercado de trabalho. Tais fatores são mais presentes em países desenvolvidos e, portanto, é esperado que tenham menores taxas de natalidade [16]. Ademais, um estudo realizado no início da pandemia, acerca da aplicação das primeiras doses da vacina contra COVID-19, identificou que os países que apresentam índices socioeconômicos desfavoráveis - como o IDH e PIB per capita - têm acesso reduzido à vacinação [17]. A fim de demonstrar isso, foi relacionado o índice de Gini a outras duas variáveis, sendo observada uma associação positiva com a taxa de natalidade, e uma associação negativa com a taxa de vacinação da população. Isso induz ao pensamento de que uma menor taxa de natalidade, bem como uma maior taxa de vacinação da população, são variáveis intrinsecamente dependentes do nível de desenvolvimento socioeconômico de um país. Portanto, a taxa de natalidade menor nos países com maior taxa de vacinação, na verdade, tem como caráter fundamental o grau de instrução e acesso da população a medidas de contracepção e não devido a maiores níveis de vacinação.

No que se refere à literatura publicada acerca da correlação entre a vacinação contra COVID-19 e a infertilidade, pode-se afirmar que não foram encontradas diferenças significativas entre grupos de vacinadas e não vacinadas no que se refere à gravidez bioquímica e clínica. Em um primeiro estudo [2], os níveis de estradiol também não diferiram significativamente entre os dois grupos e, além disso, nessa metanálise, na qual também foi avaliado o possível efeito das vacinas contra COVID-19 na fertilidade feminina e masculina, não é referida piora significativa de nenhum indicador de fertilidade avaliado. Ademais, outras referências, que abordam essa correlação da vacinação em pacientes submetidos à fertilização *in vitro*, encontraram resultados semelhantes, não sendo observada nenhuma diferença significativa no número médio de oócitos coletados por ciclo entre pacientes vacinadas e não vacinadas, na taxa de fertilização e na qualidade dos embriões transferidos; além disso, alterações tanto na resposta ovariana quanto nas taxas de gravidez no tratamento de fertilização *in vitro* não foram observadas [10], [11], [18]. Com esse panorama em vista, tais artigos corroboram o que foi apresentado neste estudo, uma vez que analisam desfechos relacionados à fertilidade, ainda que através de variáveis diferentes, também não observam uma correlação a nível populacional entre a vacinação contra COVID-19 e a fertilidade feminina. Dessa forma, os resultados deste estudo corroboram com a segurança das vacinas e vão ao encontro das recomendações para vacinação contra COVID-19 antes da concepção, uma vez que a infecção por SARS-CoV-2 pode ter efeitos negativos na fertilidade [19].

Os resultados deste estudo devem ser considerados à luz de algumas limitações. A principal limitação se dá a respeito de ser um estudo ecológico, em que há o risco de falácia ecológica, ou seja, as associações observadas a nível populacional podem não ser as mesmas presentes a nível individual. Em contrapartida, por se tratar de um estudo que trabalha com dados populacionais de milhões de indivíduos, o *n* do presente estudo é significativamente maior se comparado ao *n* de metanálises que estudam correlações semelhantes entre vacinação e fertilidade, como em *The impact of COVID-19 vaccines on fertility - A systematic review and meta-analysis* [2], com menos de 10 mil participantes, o que traz robustez ao estudo. Ademais, outra limitação corresponde à seleção dos países, que foi feita de modo a aumentar a confiança nos dados, porém pode restringir a generalização dos resultados, ainda que tenham sido incluídos países de todos os continentes. A respeito

do índice de Gini, valores baixos podem não corresponder ao nível de desenvolvimento de um país, mas sim a uma maior homogeneidade na renda da população, ou seja, países pobres podem apresentar valores similares aos países desenvolvidos. Além disso, não foi realizada divisão por tipos de vacina, assim como não houve divisão por número de doses no esquema vacinal, o que não permite diferenciar se uma pessoa que recebeu mais doses teria algum desfecho diferente em relação à natalidade quando comparada a outra que recebeu menos doses. Aliado a isso, a heterogeneidade dos esquemas vacinais faz com que o número de doses não necessariamente reflita a quantidade total de pessoas vacinadas. Por fim, foram utilizados dados com base na população total, e não especificamente relativos à população em idade fértil, o que permite fazer observações acerca da análise geral da população, e não especificamente em relação às mulheres em idade reprodutiva. Sendo assim, são necessários estudos com delineamentos mais robustos, com critérios de inclusão mais precisos e uma população mais representativa, discriminando os diferentes tipos e esquemas de vacinas que foram empregados, para permitir uma análise mais global.

Conclusão

As associações presentes no estudo indicam a segurança das vacinas para a saúde reprodutiva e contribuem para reduzir a hesitação vacinal entre a população em idade fértil. Portanto, recomenda-se considerar a vacinação contra COVID-19 antes da concepção, com o objetivo de reduzir o risco de infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez, uma vez que tal infecção pode representar uma ameaça à saúde reprodutiva humana [2], [3], [18], [19].

Referências

1. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 8 February 2023. [cited 13 Feb 2023]. Available: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-february-2023>
2. Zaçe D, La Gatta E, Petrella L, Di Pietro ML. The impact of COVID-19 vaccines on fertility-A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2022;40: 6023–6034.

3. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175: 817–826.
4. Schaler L, Wingfield M. COVID-19 vaccine—can it affect fertility? *Ir J Med Sci.* 2022;191: 2185–2187.
5. Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. *Public Health.* 2021;194: 245–251.
6. Dror AA, Eisenbach N, Taiber S, Morozov NG, Mizrahi M, Zigron A, et al. Vaccine hesitancy: the next challenge in the fight against COVID-19. *Eur J Epidemiol.* 2020;35: 775–779.
7. Diaz P, Zizzo J, Balaji NC, Reddy R, Khodamoradi K, Ory J, et al. Fear about adverse effect on fertility is a major cause of COVID-19 vaccine hesitancy in the United States. *Andrologia.* 2022;54: e14361.
8. Sajjadi NB, Nowlin W, Nowlin R, Wenger D, Beal JM, Vassar M, et al. United States internet searches for “infertility” following COVID-19 vaccine misinformation. *Int J Osteopath Med.* 2021;121: 583–587.
9. Diaz P, Reddy P, Ramasahayam R, Kuchakulla M, Ramasamy R. COVID-19 vaccine hesitancy linked to increased internet search queries for side effects on fertility potential in the initial rollout phase following Emergency Use Authorization. *Andrologia.* 2021;53: e14156.
10. Markert UR, Szekeres-Bartho J, Schleußner E. Adverse effects on female fertility from vaccination against COVID-19 unlikely. *J Reprod Immunol.* 2021;148: 103428.
11. Avraham S, Kedem A, Zur H, Youngster M, Yaakov O, Yerushalmi GM, et al. Coronavirus disease 2019 vaccination and infertility treatment outcomes. *Fertil Steril.* 2022;117: 1291–1299.
12. Prasad M, Lin JL, Gu Y, Gupta R, Macary P, Schwarz H. No crossreactivity of anti-SARS-CoV-2 spike protein antibodies with Syncytin-1. *Cell Mol Immunol.* 2021;18: 2566–2568.
13. Arora M, Lakshmi R. Vaccines - safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021;76: 23–40.
14. World Population Prospects - Population Division - United Nations. [cited 13 Feb 2023]. Available: <https://population.un.org/wpp/>

15. Gini index. [cited 13 Feb 2023]. Available: <https://data.worldbank.org/indicator/SI.POV.GINI>
16. Nargund G. Declining birth rate in Developed Countries: A radical policy re-think is required. *Facts Views Vis Obgyn.* 2009;1: 191–193.
17. Sobral MFF, Bezerra de Oliveira BR, Gomes da Penha Sobral AI, Monteiro Marinho ML, Duarte GB, de Souza Melo A. SARS-COV-2 Vaccines: What Indicators are Associated with the Worldwide Distribution of the First Doses. *Inquiry.* 2021;58: 469580211060184.
18. Xu Z, Wu Y, Lin Y, Cao M, Liang Z, Li L, et al. Effect of inactivated COVID-19 vaccination on intrauterine insemination cycle success: A retrospective cohort study. *Front Public Health.* 2022;10: 966826.
19. Carp-Veliscu A, Mehedintu C, Frincu F, Bratila E, Rasu S, Iordache I, et al. The Effects of SARS-CoV-2 Infection on Female Fertility: A Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19. doi:10.3390/ijerph19020984

Fatores de risco comportamentais para o câncer de colo uterino

*Amanda Goulart Moura Bento
Ana Caroline Mendonça de Souza Silva
Guilherme Bolson Bichoff
Gustavo Torquato Ribeiro
Juliana Carla Gomes
Larissa Ruela de Oliveira
Lucas da Silva Bittencourt da Cruz
Renata Fogaça
Suzana Arenhart Pessini*

O câncer de colo uterino é o quarto câncer mais comum entre as mulheres e está associado, principalmente, à infecção do Papilomavírus Humano (HPV). HPV é considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST) que acomete as mucosas (oral, genital e anal) podendo ocasionar desde verrugas ao câncer uterino e em homens e mulheres. A prevenção é através da vacinação dos adolescentes de ambos os sexos, cuja adesão no Brasil é inferior à esperada, devido à falta de informação [1]. Mulheres com o sistema imunológico comprometido, como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças que comprometam o sistema imune, ou em uso de imunossupressores, apresentam maiores prevalência e persistência de infecção pelo HPV, portanto maior risco de lesão precursora e câncer [2]. Fatores comportamentais influenciam, de forma direta ou indireta, o aparecimento desse tipo de câncer entre as mulheres, como o tabagismo, hábitos e comportamento sexuais e uso de anticoncepcionais orais (ACO) [3,4]. O cigarro contém aproximadamente 4.700 substâncias tóxicas, onde 300 delas são potencialmente cancerígenas.

Desta forma, temos como objetivo apresentar dados que norteiam os estudos referente ao câncer de colo uterino e os fatores comportamentais relacionados ao seu desenvolvimento no Brasil e no Mundo.

Métodos

A busca pelos estudos selecionados para revisão foi realizada na base de dados PubMed, a partir dos seguintes descritores: (Uterine Cervical Neoplasms[mh] OR Uterine Cervical Neoplasm*[ti]) AND (Risk Factors[mh] OR Risk*[ti]) AND (Smoking[mh:noexp] OR Tobacco Smoking[mh] OR Tobacco Use Disorder[mh] OR Tobacco*[ti] OR Cigarette*[ti] OR Smoking[ti]), (Uterine Cervical Neoplasms[mh] OR Uterine Cervical Neoplasm*[ti]) AND (Risk Factors[mh] OR Risk*[ti]) AND (Contraceptive Agents, Female[mh] OR Contraceptive Devices, Female[mh] OR Contraceptive*[ti]) e (Risk Factors[mh] OR Risk Factor*[tw] OR Health Correlates[tw] OR Population at Risk[tw] OR Populations at Risk[tw] OR Risk Factor Scores[tw] OR Risk Score*[tw] OR Social Risk Factors[tw]) AND (Uterine Cervical Neoplasms[mh] OR Uterine Cervical Neoplasms[tw] OR Cancer of Cervix[tw] OR Cancer of the Cervix[tw] OR Cancer of the Uterine Cervix[tw] OR Cervical Cancer[tw] OR Cervical Neoplasms[tw] OR Cervix Cancer[tw] OR Cervix Neoplasms[tw] OR Uterine Cervical Cancer[tw]) AND (Sexual Partners[mh] OR Sexual Partners[tw] OR Multiple Partners Sexual[tw] OR Multiple Sex Partners[tw] OR Multiple Sexual Partners[tw] OR Multiple Sex Partners[tw] OR Multiple Sexual Partners[tw] OR Sex Partners[tw]). Posteriormente, com a intenção de ampliar a busca foi utilizado o Portal Regional da BVS - informação e conhecimento para a saúde, com os seguintes descritores: (mh:("Comportamento sexual" AND adolescente) OR ti:(início AND sexual) OR ti:(início AND sexuais) OR ti:(adolescenc* AND sexual) OR ti:(adolescenc* AND sexuais)) AND (mh:Brazil OR tw:(Brazil* OR Brasil*)) AND (db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2018 TO 2023]). Foram encontradas 1.312 publicações referentes ao período de abril de 1990 a 20 de janeiro de 2023. A primeira etapa para seleção buscou eliminar artigos que não abordassem fatores de risco comportamentais para o câncer de colo uterino. Na segunda etapa, foram avaliados os 112 artigos restantes e selecionados aqueles que envolvessem exclusivamente os fatores de riscos (infecção pelo papilomavírus, tabagismo, anticoncepção e fatores de risco sexuais, socioeconômicos, multiparidade e não vacinação). Destes, foram filtrados e selecionados 14 dos artigos com maior significância clínica e informativa para os fatores propostos.

Epidemiologia

A taxa de incidência global é de 15,6/100.000 mulheres, variando de 7,2/100.000 na Austrália a 34,3/100.000 na Tanzânia, sendo que 85% dos novos casos e 90% das mortes ocorrem em países em desenvolvimento, onde o câncer de colo é o segundo mais prevalente e o terceiro em mortalidade [5]

No Brasil é o terceiro tumor em incidência e, para o ano de 2023, foram estimados 17.010 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres[6]. Porém, é o segundo em incidência nas regiões menos desenvolvidas no Brasil (Norte, Nordeste e Centro-Oeste, com taxas de 21,20, 17,62 e 15,92 casos por 100.000 mulheres, respectivamente), o quarto maior no Sul (17,48 casos por 100.000 mulheres) e o quinto maior no Sudeste (12,01 casos por 100.000 mulheres). As disparidades entre estados de uma mesma região são ainda mais alarmantes, com o coeficiente de incidência por 100.000 mulheres variando de 17,22 a 33,50 no Norte, e de 5,93 a 13,67 no Sul e Sudeste [7].

No estudo de Vargas et al, realizado no Brasil, foram analisados 90.856 óbitos por câncer de colo uterino de 1996 a 2015 em mulheres de 15 a >80 anos. Observou-se que 43,8% das mulheres eram brancas e 76% tinham menos de oito anos de estudo formal. Este estudo apontou uma tendência crescente na mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil para mulheres de 15 a 24 anos. As taxas de mortalidade para mulheres de 25 a 64 anos e 65 anos ou mais permaneceram constantes, mas com taxas elevadas de 6,9% e 22,1% respectivamente. Fato importante observado que na região Nordeste houve uma tendência crescente entre todas as faixas etárias, enquanto que nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, apesar das taxas elevadas, foram observadas tendências decrescentes deste mesmo câncer [8].

Fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de colo uterino

Infecção pelo Papilomavírus Humano

O HPV é a principal causa para o câncer cervical. Não obstante, a infecção por subtipos oncogênicos de HPV mostrou-se também como desencadeante de outras neoplasias malignas, a exemplo do câncer de vulva, vagina, anus e orofaringe[9].

Em relação à epidemiologia, a infecção genital pelo HPV é a doença sexualmente transmissível mais frequente no mundo. A prevalência varia de 2 a 44% na população feminina, de acordo com a região[10]. Em estudos realizados no Brasil, a positividade do HPV varia de 21 a 48% na população em geral, sendo o HPV de alto risco encontrado em 48 a 53% [11][12].

Os subtipos virais podem ser divididos em alto risco (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82) e baixo risco (mais comuns 6, 11). A infecção persistente por HPVs de alto risco, em especial os dos subtipos 16 e 18, está associada a lesões precursoras e câncer [13].

A carcinogênese induzida pelo HPV desenvolve-se através de um processo com múltiplas etapas, que resulta em um acúmulo de alterações genéticas celulares, incluindo instabilidade genética, deficiência imune, sinalização contínua de proliferação celular, evasão de supressores de crescimento, replicação continuada, resistência a apoptose celular, entre outros. Na infecção crônica, proteínas E6 e E7 do vírus são incorporadas ao genoma humano e assim a E6 passa a inativar a proteína p53, agente supressor tumoral, resultando em proliferação celular viral após instabilidade cromossômica e inibição da apoptose [13].

A maioria das infecções pelo HPV são transitórias, não persistindo por mais de 1-2 anos. Sabe-se que as infecções pelos subtipos de alto risco persistem mais tempo do que as de baixo risco e essa persistência está relacionada ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical e sua progressão para câncer. Conceitualmente, a persistência viral é definida como permanecendo por mais de 2 anos [14].

Atualmente, como método de prevenção contra o HPV dos subtipos 6, 11, 16, e 18, tem-se a vacina quadrivalente que é disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) desde 2014. Esta vacina é administrada em crianças/adolescentes (ambos os sexos), de 9 a 14 anos. São realizadas 2 doses com 6 meses de intervalo entre as doses. O esquema é diferenciado em casos de portadores de HIV, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), transplantados e oncológicos, sendo necessário três doses para meninas/mulheres de 9 a 45 anos[9][15].

Tabagismo

No Brasil, 6,7% da população são mulheres com mais de 18 anos e fumantes, segundo dados do VIGITEL em 2021[16]. Esse fato é preocupante já que o cigarro está associado ao câncer de colo de útero. O cigarro contém 4.700 substâncias tóxicas, entre elas 300 são cancerígenas. Diante disso, é necessário relatar que as consequências do tabagismo não acontecem somente com o fumante ativo, mas também nas pessoas ao seu redor, chamados de fumantes passivos, que estão expostos às toxinas da fumaça.

Sobre esses, foi comprovado que o tabagismo passivo é um dos fatores de risco comportamentais para o câncer de colo uterino, uma vez que a fumaça do cigarro compromete a função imunológica e em consequência disso, aumenta o risco de infecção por HPV[17], que é considerado o principal fator para câncer cervical.

Sabe-se que há um aumento no risco de câncer associado a tabagistas de longa duração e número de cigarros fumados por dia, já que o tabaco apresenta papel imunossupressor, pois danifica os mecanismos de defesa imunológica do colo uterino por alteração das concentrações de linfócitos T4 e T8. Conforme estudos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) o consumo diário de 15,8 cigarros diários por mais de seis anos, aumenta o risco de câncer do colo uterino[18]. O que daria uma carga tabágica de 4,74 maços por ano. Para fazer o cálculo da carga tabágica é realizada a divisão do número de cigarros consumidos por dia por 20 e depois multiplicado pelos anos de tabagismo. Além disso, nesse mesmo estudo foi feito uma avaliação de dados de 23 estudos epidemiológicos que foram realizados no Reino Unido e foi constatado concentrações elevadas de cotinina e nicotina no muco do canal cervical, sugerindo que essas substâncias exercem efeito carcinogênico direto.

Nesse ínterim, a absorção da nicotina pelos órgãos, devido ao fumo constante, enfraquece a função imunológica e isso tem como consequência o aumento de riscos de desenvolvimento neoplásico, entre eles o do colo uterino. Estudos epidemiológicos realizados no Reino Unido, mostraram que o número de cigarros consumidos diariamente e a idade precoce em que a mulher começou a fumar influenciaram o tempo de sobrevivência após o diagnóstico do câncer uterino. Doenças crônicas causadas pela dependência a nicotina, classificadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no grupo

de transtornos mentais e de comportamento, com CID F17.1, são conhecidas como mortes evitáveis.

Depreende-se, portanto, que o tabagismo é considerado fator de risco comportamental para o câncer de colo uterino. Desse modo, recomenda-se o cessamento do fumo, bem como consulta ao ginecologista para exames preventivos.

Fatores de risco sexuais, reprodutivos e socioeconômicos

Considera-se relação sexual segura a que agrega medidas de prevenção de IST e de gestação. A adolescência é o período de várias mudanças físicas, cognitivas, emocionais e comportamentais, momento em que geralmente inicia o uso de álcool e tabaco e a vida sexual. O comportamento sexual de risco é o que compromete a saúde, tanto sexual e reprodutiva, como a saúde de uma forma global, emocional e física. O uso de preservativos e o início precoce de atividade sexual são marcadores para IST, HIV e câncer de colo.

No Brasil houve um aumento de IST's nos últimos anos e, nos Estados Unidos da América o aumento foi de 30% nos anos de 2015 a 2019 [19].

A United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) considera como início precoce de atividade sexual quando ocorre antes dos 15 anos, seja ela vaginal, anal ou oral, com pessoas do mesmo sexo ou oposto [14]. Já o National Cancer Institute (NCI), refere como risco para câncer de colo o início de atividade sexual antes dos 18 anos [20].

O início precoce de atividade sexual e a multiplicidade de parceiros aumentam o risco de infecção persistente pelo HPV e, portanto, de lesões precursoras e invasoras do colo uterino [20].

Na América Latina, 22% dos adolescentes relatam ter tido a primeira relação sexual antes dos 15 anos, ou seja, provavelmente nem sempre de forma segura e consciente, e expostos a IST e gravidez não planejada [21].

Em pesquisa nacional realizada pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) em 2019 e publicada em 2022, sobre o comportamento sexual dos brasileiros, foi avaliada a idade de início de atividade sexual conforme faixas etárias. Entre os 18 e 24 anos, a prevalência de início precoce de atividade sexual

foi de 28,5% entre o sexo masculino e de 19,9% no feminino. Entre 25 e 29 anos foi de 24,1% e 17%, de 30 a 39 anos 25,7% e 9,2%, de 40 a 49 anos 23,2% e 9,2%, de 50 a 59 anos 22,6% e 6,1% e, por fim, acima de 60 anos 20,7% e 6,3% respectivamente, para homens e mulheres. Estes dados mostram que, ao longo do tempo, houve uma tendência de início de atividade sexual mais cedo, principalmente entre as mulheres.[14] Já em 2006, a pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher, do Ministério da Saúde, confirmou uma tendência a maior precocidade do início da relação sexual, demonstrando uma queda de mais de meio ano na idade de iniciação sexual, ao comparar dados de 1996 [22].

Conforme a UNESCO, a idade média da primeira relação sexual no Brasil foi, em 2004 em torno de 15 anos, variando entre as cidades estudadas. Em Porto Alegre, essa idade média foi de 15,2 anos, sendo que 39% das meninas iniciaram a vida sexual entre 10 e 14 anos [23].

No estudo de coorte da Universidade Federal de Pelotas, que acompanha os nascidos em 1993 na cidade, resultou um percentual de 18,6% de atividade sexual entre 10 e 14 anos no grupo de 4.325 adolescentes entrevistados (20,9% dos adolescentes do sexo masculino e 16,4% do sexo feminino), sendo que 1,1% relataram ter iniciado antes dos 10 anos de idade [24].

Multiplicidade de parceiros, que caracteriza-se por relações sexuais com mais de um parceiro[16], paridade precoce, aumento na paridade, e baixo nível socioeconômico aumentam o risco de desenvolver infecção pelo HPV, e o posterior surgimento de carcinoma de colo [25, 26, 27].

A imaturidade biológica e fisiológica atuam como um importante gatilho para o desenvolvimento de câncer de colo uterino, pois as células colunares, escamosas e metaplásicas na ectocérvice, ao experimentarem mudanças repentinas durante a puberdade, e quando expostas a patógenos como o HPV, são mais vulneráveis a infecções[28, 29].

A influência da experiência precoce da primeira relação sexual e da primeira gravidez no risco de desenvolvimento de câncer cervical pode ser explicada pelo papel dos hormônios esteróides, na infecção pelo HPV e na resposta imunológica do hospedeiro ao HPV durante a pré-adolescência e adolescência. A zona de transformação do epitélio cervical é conhecida como o

local onde a infecção pelo HPV pode levar ao câncer e acredita-se que a suscetibilidade dessa área esteja relacionada com a exposição do epitélio basal do colo do útero ao HPV. Durante a adolescência e a gravidez, o colo do útero é exposto a níveis aumentados de alterações hormonais, o que facilita a acidificação da cavidade vaginal, que é um determinante para metaplasia escamosa. Quando essa transformação metaplásica ocorre na presença do HPV, a probabilidade de transformação celular aumenta, resultando em alterações neoplásicas. Esse fenômeno é mais provável de ocorrer durante a primeira gravidez e é influenciado pela multiparidade, onde ocorre dano ao epitélio cervical, por repetidas vezes a depender da quantidade de partos. Além disso, a imaturidade biológica durante a adolescência também pode ser um fator adicional de suscetibilidade.[30][26]

Sobre o uso de preservativo, os dados da PNS são os seguintes: entre as mulheres que não coabitam com a parceria, 39,1% não usaram preservativo na última relação sexual, variando de 26 a 67% dependendo da faixa etária. Entre as que coabitam, o não uso é de 75%, com uma variação de 56 a 94% (quanto maior a idade, maior o percentual de não uso). Em ambas as situações, o não uso é maior em mulheres com baixa escolaridade, moradoras rurais e da região norte do país [31].

Existem alguns pontos que ainda constituem certa barreira no enfrentamento da infecção pelo HPV. Mulheres homossexuais compõem um grupo de pessoas potencialmente vulneráveis, devido à crença inverídica que o HPV não é transmitido entre mulheres durante a relação sexual. Ademais, a higidez de pessoas bissexuais também é acometida, devido à dificuldade ao acesso de serviços de saúde e também à suscetibilidade social a qual estão submetidas. Estudos apontam que mulheres cisgênero bissexuais apresentam maiores índices de cânceres em relação à população geral, e maior índice de condutas sexuais que apresentam risco de infecção pelo HIV. Por outro lado, homens bissexuais têm menor procura pela testagem por HIV e apresentam maiores índices de infecção por papilomavírus humano (HPV). Em 2018, no Brasil, foi realizado um estudo multicêntrico com mulheres cis que mantem relações sexuais com mulheres cis, no qual demonstrouse que uma pequena parcela dessas mulheres emprega métodos de barreira nas relações sexuais. Isto as expõe a maior risco de contaminação por IST, inclusive HPV [32].

Os fatores de risco citados anteriormente são somados e complementares à baixa cobertura vacinal e ao baixo nível socioeconômico. Segundo Zhang *et al.*, o câncer do colo do útero ocupa o segundo lugar em incidência e mortalidade em países com baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)[25]. O baixo nível socioeconômico está diretamente associado à falha no acesso a programas de prevenção e planejamento familiar, à vacinação contra o HPV e exames de rastreamento para diagnósticos precoce de lesões pré-malignas [33, 34].

O conhecimento acerca dos fatores comportamentais auxilia na elucidação da história natural da infecção pelo HPV e o surgimento de câncer de colo uterino, bem como na montagem de estratégias de prevenção e tratamento[33, 29].

Anticoncepcionais orais

Em maio de 1960 a pílula anticoncepcional foi lançada nos Estados Unidos, sendo comercializada no Brasil em 1962. Essa invenção trouxe uma revolução, já que proporcionou as mulheres separar o sexo por prazer do sexo para procriação, dando a elas o poder de controlar seus corpos e sonhos. Devido a isso, hoje cresce o índice de mulheres que se tornam mães dos 30 aos 39 anos, e para isso muitas delas utilizam o anticoncepcional como método contraceptivo.

Diante do exposto, pesquisadores têm se dedicado há anos em estudos sobre o uso de pílulas anticoncepcionais orais e seus possíveis riscos. Acredita-se que a infecção por HPV seja causa necessária para maioria, senão todos, os casos de carcinoma de colo de útero. Associado a isso, uma reanálise com 24 estudos epidemiológicos[35], descobriu que iniciando o uso de contraceptivos aos 20 anos de idade, e sendo usado em um período de dez anos, aumenta a incidência de risco para câncer invasivo de colo de útero de 7,3 para 8,3 por 1000 pessoas em países menos desenvolvidos e de 3,8 para 4,5 por 1000 pessoas em países mais desenvolvidos. Entretanto, dez anos após cessamento do uso, o risco diminui, tendo um risco relativo semelhante ao de mulheres que nunca usaram. Isso mostra a importância do anticoncepcional como fator de risco comportamental para o câncer de colo uterino.

Outrossim, uma revisão sistemática e metanálise[36] chegou à conclusão que o uso de pílulas anticoncepcionais associado à positividade ao HPV, foi fator importante para o câncer cervical, mas são necessários novos estudos para especificar os tipos de pílulas.

Conclusão

A infecção pelo HPV (principalmente 16 e 18) é a principal causa de câncer cervical e também promotora de outras neoplasias malignas que podem afetar parte do trato genital. Por esta infecção viral ser a maior desencadeadora de câncer de colo uterino, também acaba por ser a maior aposta do sistema de saúde no quesito prevenção. O tabagismo se mostrou importante fator de risco como imunossupressor facilitador de infecção pelo HPV, onde a carga tabágica, o tempo e a precocidade de exposição ao cigarro estão fortemente relacionados à expressão neoplásica. Há evidências que o uso de anticoncepcionais hormonais está conexo como fator de risco para câncer cervical [35, 36] quando o seu uso é por tempo prolongado (>10 anos) e, principalmente, quando associado à infecção por HPV. E por fim, fatores de risco sexuais, como início precoce de atividade sexual [21, 31], gravidez precoce, multiparidade[30], mulher cis homossexual ou bissexual [32] e baixo nível socioeconômico.

O comparecimento habitual da paciente nas unidades de saúde, torna-se excelente oportunidade para investigar e identificar possíveis lesões pré-malignas, pois uma vez detectadas, podem ser precocemente tratadas, prevenindo então o desenvolvimento de câncer cervical [10].

A OMS lançou, em 2022, a Iniciativa de Eliminação do Câncer de Colo Uterino[38]. O objetivo é que os países devam chegar e manter uma incidência de até 4/100.000 mulheres. Os três pilares dessa iniciativa, são: vacinação de 90% das meninas até 15 anos, rastreamento de 70% das mulheres com exames de alta performance aos 35 e 45 anos, e o tratamento de 90% das mulheres com doença pré-invasora e invasora. A proposta é que os países atinjam a meta 90-70-90 até 2030 para se eliminar o câncer de colo uterino no próximo século.

Referências

1. Silva GA e., Alcantara LL de M, Tomazelli JG, Ribeiro CM, Girianelli VR, Santos EC, et al. Avaliação das ações de controle do câncer de colo do útero no Brasil e regiões a partir dos dados registrados no Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2022;38(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311xpt041722>.
2. National Cancer Institute. Cervical Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention Capturado em 09 fev 2023. Disponível em <https://www.cancer.gov/types/cervical/causes-risk-prevention>.
3. Wang Z, Liu T, Wang Y, Gu Y, Wang H, Liu J, et al. Risk of cervical lesions in high-risk HPV positive women with normal cytology: a retrospective single-center study in China. *Infect Agent Cancer*. 2020;15(1):34.
4. Kombe AJ. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Frontiers in Public Health*. 2021.
5. International Agency for Research on Cancer. Globocan. Capturado em 09 fev 2023. Disponível em: <https://www.gco.iarc.fr/today>
6. 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/ptbr/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.
7. Meira KC, Magnago C, Mendonça AB, Duarte SFS, de Freitas PHO, Dos Santos J, et al. Inequalities in temporal effects on cervical cancer mortality in states in different geographic regions of Brazil: An ecological study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19095591>
8. Vargas AC, Dell Agnolo C, Melo WA de, Pelloso FC, Santos LD, Carvalho MD de B, et al. Trends in Cervical Cancer Mortality in Brazilian Women who are Screened and Not Screened. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(1):55–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.55>.
9. Duncan BB, Schmidt MI. *Medicina Ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseada em Evidências*. Vol. 1. Porto Alegre - Brasil; 2022.
10. Burchell NA, Winer RL, Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24(S3):52-61
11. Fedrizzi EN, Schlup CG, Menezes ME, Ocampos M. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. *J Bras Doenças Sex Transm*.2008;20(2):73-9.
12. Fernandes JV, Meissner RV, Carvalho MGF, Fernandes TAAM, Azevedo PRM, Villa LL. Prevalence of HPV infection by cervical cytologic status in Brazil. *Int J Gynecol Obstet*.2009;105:21-4

13. Lima MAP, Silva CGL, Rabenhorst SHB. Role of the Human Papillomavirus Early Proteins in the Carcinogenesis El papel de las Proteínas Tempranas del Virus del 42 Papiloma Humano en la Carcinogénesis. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 59(4): 565-573.
14. Hinten et al. HPV-related (pre) malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2012; 84:161-180
15. Ministério da Saúde (BR). Saúde amplia vacinação contra meningite e HPV, entenda o que muda. Brasília: Ministério da Saúde (BR); Nov 2022.
16. Vigitel Brasil 2021 : vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2021.
17. Su B, Qin W, Xue F, Wei X, Guan Q, Jiang W, et al. The relation of passive smoking with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46): e13061.
18. Tabagismo associado às lesões precursoras para o câncer de colo uterino Cássia Caroline Garcia Dalbem Teles, Marisol Costa Viegas Muniz. *Rogério Ferrari Rev enferm UFPE on line*. 2013;7(9): 5427–34.
19. Gomes NL, Lopes C de S. Panorama dos comportamentos sexuais de risco na população adulta brasileira - PNS 2019. *Rev Saúde Pública*. 2022;56:61. Available from: <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004007>.
20. Cervical cancer causes, risk factors, and prevention. (2022, October 13). National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/cervical/causes-risk-prevention>
21. Negri M, Souza E de, Torloni MR, Ribeiro MC, Araújo Júnior E, Guazzelli CAF. Sexual function in Brazilian female adolescents and young adults: a cross-sectional study. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(9): 1210–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.20220232>.
22. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher PNDS 2006 Dimensões do Processo Reprodutivo e da Saúde da Criança.
23. Castro MG, Abramovay M, da Silva LB. Juventudes e sexualidade. Brasília : UNESCO; 2004. 426 p.
24. Gonçalves, H., Machado, E. C., Soares, A. L. G., Camargo-Figuera, F. A., Seerig, L. M., Mesenburg, M. A., Guttier, M. C., Barcelos, R. S., Buffarini, R., Assunção, M. C. F., Hallal, P. C., & Menezes, A. M. B. (2015). Início da vida sexual entre adolescentes (10 a 14 anos) e comportamentos em saúde. *Revista brasileira de epidemiologia [Brazilian journal of epidemiology]*, 18(1), 25–41. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500010003>.

25. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res.* 2020; 32(6): 720–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>.
26. Murta EFC, Franca HG, Carneiro MC, Caetano MSSG, Adad SJ, Souza MAH de. Câncer do Colo Uterino: Correlação com o Início da atividade Sexual e Paridade. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999; 21(9): 555–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-72031999000900009>.
27. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GYF, Burk RD. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection. *Pediatrics.* 2002; 109(1): E5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.109.1.e5>.
28. Moscicki AB, Winkler B, Irwin CE Jr, Schachter J. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. *J Pediatr.* 1989; 115(3): 487–93. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80863-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80863-7).
29. Carcinoma C, Behavior S. Cervical Carcinoma and Sexual Behavior: Collaborative Reanalysis of Individual Data on 15,461 Women with Cervical Carcinoma and 29,164 Women without Cervical Carcinoma from 21 Epidemiological Studies.
30. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X, Herrero R, Meijer CJ, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer.* 2009; 100(7): 1191–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604974>.
31. Gomes NL, Lopes C de S. Panorama dos comportamentos sexuais de risco na população adulta brasileira - PNS 2019. *Rev Saúde Pública.* 2022;56:61. Available from: <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004007>.
32. Duncan BB, Schmidt MI. *Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseada em Evidências. Vol. 1. Porto Alegre - Brasil; 2022.*
33. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006; 367(9518): 1247–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68439-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68439-0).
34. Singh GK, Azuine RE, Siahpush M. Global inequalities in cervical cancer incidence and mortality are linked to deprivation, low socioeconomic status, and human development. *Int J MCH AIDS.* 2012;1(1): 17–30. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21106/ijma.12>.

35. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61684-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61684-5).
36. Uso de anticoncepcionais orais e risco de câncer cervical – uma revisão sistemática e metanálise - Smita Asthana, Vishal Busa, Satyanarayana Labani* Cientista E, Divisão de Epidemiologia e Bioestatística, Instituto Nacional de Prevenção e Pesquisa do Câncer, Conselho Indiano de Pesquisa Médica, Índia
37. Meira KC, Magnago C, Mendonça AB, Duarte SFS, de Freitas PHO, Dos Santos J, et al. Inequalities in temporal effects on cervical cancer mortality in states in different geographic regions of Brazil: An ecological study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9).
38. Cervical cancer elimination initiative. (n.d.). Who.int. Retrieved February 15, 2023, from <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.

Uso de implantes contraceptivos por adolescentes: uma síntese das evidências abordando adesão e padrões de sangramento

*Giulia De Bastiani Graziottin
Fernanda Mambrini Só e Silva
Emilly Zambelli Cogo
Heizo Nakano Ismael
João Paulo Elias da Silva
Vitória Oliveira Guedes dos Santos
Matheus Moreira Baumgardt
Victor Matheus da Cruz
Aurora Zamora Xavier
Jaqueline Neves Lubianca*

○ implante anticoncepcional subdérmico, disponível sob as marcas Implanon e Nexplanon, consiste em uma haste única de 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro que contém 68 mg do progestagênio etonogestrel, forma sintética do hormônio progesterona. O etonogestrel é liberado lentamente na corrente sanguínea pelo implante em uma concentração diária progressivamente menor entre os três anos de uso do método contraceptivo, sem afetar sua eficácia.

○ etonogestrel provoca alterações desfavoráveis à migração espermática no muco cervical e na motilidade tubária, impedindo, dessa forma, a fertilização. Ademais, também inibe a secreção de gonadotrofinas, inibindo a maturação folicular e a ovulação. A soma de ambos os efeitos contribui para a eficácia desse método anticoncepcional.

Portanto, o implante subdérmico de etonogestrel é um dos métodos contraceptivos mais efetivos disponíveis, apresentando taxas de falha de 0,1% e sem necessidade de procedimentos invasivos ou cirúrgicos para sua inserção. Nesse contexto, o implante de etonogestrel está aprovado para uso durante três

anos consecutivos, mas algumas evidências [1, 2, 3] apontam que o método pode seguir sendo tão efetivo quanto dispositivos intrauterinos em até cinco anos de uso.

Os possíveis efeitos adversos podem ser locais ou sistêmicos. No ensaio clínico de aprovação do Nexplanon [4], reações no local do implante foram registradas em aproximadamente 9% das mulheres. Essas reações incluem eritema (3%), hematoma (3%), contusões (2%), dor (1%) e inchaço (0,7%). Em relação aos efeitos sistêmicos, podem ocorrer mudanças no padrão de sangramento da paciente: duração maior ou menor ou amenorreia. O efeito adverso mais comum é o sangramento não previsto ou irregular, reportado em 11% das usuárias nesse estudo, e descrito como a causa primária de descontinuação dos implantes. Além disso, outros possíveis efeitos adversos incluem: dores de cabeça, ganho de peso, acne, mastalgia, labilidade emocional e dor abdominal.

Para mulheres saudáveis, não são necessários exames físicos ou laboratoriais para a inserção do implante. Embora algumas condições médicas representem contraindicações para o uso de hormônios, a baixa prevalência dessas condições em mulheres de idade reprodutiva descarta a necessidade de teste para essas condições pelo exame físico ou laboratorial. O implante pode ser inserido a qualquer momento, contanto que o médico tenha certeza que a paciente não esteja grávida. A possibilidade de gravidez precoce pode ser avaliada segundo o histórico menstrual, sexual e contraceptivo da mulher. Um teste de gravidez de pelo menos duas semanas depois da última atividade sexual só é necessário em caso de dúvida. No caso de inserção inadvertida em gestante, não há evidência que o implante possa causar desenvolvimento fetal anormal.

Portanto, as contra-indicações claras para a inserção do implante anticoncepcional de etonogestrel são suspeita de gravidez ou gravidez conhecida, além de tumor hepático ou doença hepática ativa, história de câncer de mama ou de outros cânceres sensíveis a progesterona, sangramento genital anormal não diagnosticado e alergia a qualquer um dos componentes do método. Há controvérsias em relação a contraindicação para pacientes com história de eventos tromboembólicos, visto que grandes estudos epidemiológicos não identificaram aumento de risco desses eventos em usuários de anticoncepcionais de progesterona [5, 6, 7] e estes são, inclusive, recomendados pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos para pacientes com

risco tromboembólico. Contudo, a bula do Nexplanon contraindica o uso nessa situação clínica, visto a falta de estudos que envolvam especificamente o implante anticoncepcional.

O tempo de procedimento de inserção costuma ser curto; um médico treinado pode realizar o implante dentro de dois minutos. O implante subdérmico deve ser colocado de 8 a 10 centímetros acima do epicôndilo medial do braço não dominante e dominante, subdérmico, na topografia do tríceps. O médico deve ter cuidado para evitar inserir o dispositivo no sulco entre o bíceps e o tríceps, uma vez que essa região contém um grande feixe neurovascular.

Os pacientes podem receber alta imediatamente após o procedimento. Uma rotina de follow up não é necessária, sendo mantido o seguimento usual para cada paciente.

O implante anticoncepcional tende a ser bem aceito pelas pacientes. Um ensaio randomizado prospectivo sobre a aceitação de métodos de longa ação, incluindo o implante de etonogestrel, em pacientes que inicialmente preferiam anticoncepcionais orais ou injetáveis (métodos de curta ação) demonstrou que, em um período de dois anos, a aceitação e as taxas de continuidade de uso eram maiores nas pacientes que usavam LARCs e inicialmente preferiam métodos de curta ação em comparação às que utilizavam contraceptivos orais e injetáveis assim como preferiam de início [8].

A maioria das mulheres são candidatas ao uso de implantes anticoncepcionais de etonogestrel, especialmente aquelas com alto risco de gravidez indesejada e com maior chance de descontinuar ou usar incorretamente outros métodos, como as adolescentes (recomendado pela OMS). Porém, apesar da eficácia e da segurança estabelecidas desses implantes na idade reprodutiva, não se pode afirmar que esses aspectos sejam os mesmos em adolescentes. Devido à falta de estudos relativos ao uso desse método contraceptivo nessa população, o uso do Implanon e do Nexplanon não é indicado em adolescentes pelo fabricante, mesmo com liberação da OMS para uso nessa faixa etária (categoria 2 da menarca aos 18 anos). Nesse contexto, realizamos essa revisão da evidência disponível nos últimos 10 anos a fim de analisar o padrão de adesão e sangramento de adolescentes em uso off-label de Implanon ou Nexplanon para avaliar a eficácia e segurança do método.

Métodos

Crítérios de inclusão dos estudos

Tipos de Estudos

Foram considerados para essa revisão: ensaios clínicos, estudos transversais e estudos de coorte publicados entre 2013 e 2022.

Crítérios de exclusão: estudos envolvendo mulheres com 25 anos ou mais, relatos de caso ou séries de casos, artigos de revisão e opiniões de especialistas.

Tipos de participantes

Foram consideradas mulheres até os 24 anos. Não foi definida uma idade mínima para a inclusão, no entanto os estudos considerados aplicam-se a adolescentes pós menarca e possivelmente pós sexarca pois avaliam um método contraceptivo.

Tipos de desfechos avaliados

Os estudos foram analisados quanto aos resultados no uso de implante contraceptivo em adolescentes, no que tange ao tempo de utilização, taxas de desistência e motivos para interrupção do método e padrões de sangramento com o método.

Métodos de busca para a identificação dos estudos 2.1

Buscas eletrônicas

Foi feita uma lista de termos de acordo com o "Medical Subjects Headings" (MeSH), a partir de buscas preliminares de artigos relevantes. Posteriormente, foram consultadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (PubMed), EMBASE e Cochrane Library. As estratégias de busca para as três bases foram desenvolvidas com os termos booleanos adequados e estão descritas no Apêndice I, sendo que cada base de dados exigiu adaptações específicas da estratégia às suas normas.

Após a exclusão das duplicatas, os estudos foram divididos entre os 8 autores para a leitura dos títulos e resumos e seleção conforme os critérios de inclusão descritos acima. Todos os estudos com divergência quanto aos critérios de inclusão foram avaliados por outros dois autores de forma independente.

Extração dos dados

Após a leitura dos títulos e dos resumos, 22 estudos foram considerados para leitura integral e extração de dados. Destes, 10 não apresentavam dados sobre nenhum dos tipos de desfecho avaliados (adesão e tempo de utilização, taxa de desistência e motivos para interrupção ou padrões de sangramento), outros 4 estudos se mostraram trabalhos não originais. Sendo assim, 8 estudos foram selecionados para a revisão e extração de dados relativos a esses desfechos e principais resultados acerca do uso de implante contraceptivo em adolescentes.

Análise de dados

Foi feita uma síntese qualitativa dos estudos incluídos, a qual está descrita em texto e apresentada na Tabela 1. Uma vez que há certa heterogeneidade de desfechos avaliados referente ao uso de implante contraceptivo em adolescentes e haja vista a escassez de ensaios clínicos randomizados com grande número de participantes avaliando o uso de implante anticoncepcional, não foi conduzida uma metanálise.

Resultados

O resumo da pesquisa é apresentado no fluxograma da figura 1. A pesquisa nas 3 bases de dados resultou em 334 títulos. Após a exclusão das duplicatas, 298 resumos foram analisados, dos quais 22 estudos preenchem os critérios de seleção, sendo analisado o texto integral dos mesmos. Ainda, foi feita uma nova seleção, sendo excluído o restante da literatura que não fosse proveniente de trabalhos originais, ou que não tivesse dados sobre padrão de sangramento e/ou adesão. Por fim, restaram 8 artigos que foram de fato aqui incluídos, cujos resultados principais encontram-se descritos abaixo.

Adesão ao implante subdérmico de etonogestrel

A análise realizada por Fei *et al.* demonstrou que 162 (76.4%) das 212 mulheres que participaram do estudo mantiveram a adesão por pelo menos 12 meses [9]. Green e colaboradores encontraram uma taxa de adesão por pelo menos 12 meses de 80% (960 mulheres) em um estudo com 1200 participantes [10].

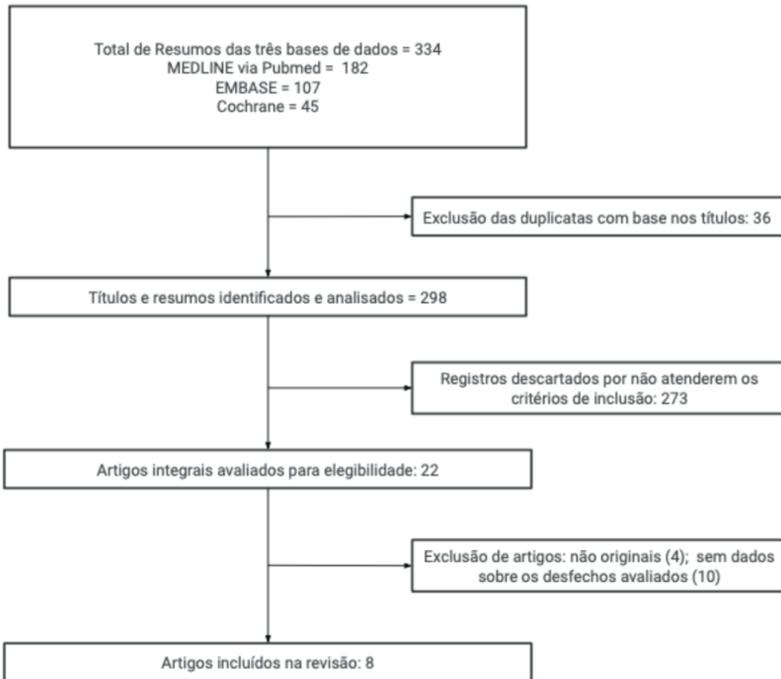


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção de estudos para esta revisão. Esse fluxograma segue o modelo PRISMA para revisões sistemáticas e mostra o número de artigos em cada etapa desta revisão. Fonte: Desenvolvido pelos autores.

O artigo de Friedman *et al.* (n = 67), com objetivo de analisar o uso de tamoxifeno para tratamento de sangramento incômodo secundário ao implante de etonogestrel, reportou uma taxa de adesão em 12, 24 e 36 meses de 81,7%, 54,7% e 22,5% respectivamente [11]. Qasba *et al.*, reportaram que 9,7% das 227 mulheres que participaram de seu estudo sobre contracepção pós-parto imediata escolheram utilizar o implante subdérmico como método anticoncepcional; 19,1% utilizaram a injeção de acetato de depo-medroxiprogesterona (DMPA); 16,7% utilizam outro método contraceptivo de curta ação; e 54,5% saíram do hospital sem escolher nenhum método anticoncepcional. Vinte e uma das adolescentes que escolheram o implante subdérmico mantiveram a adesão por 18 meses, representando 95,5% delas [12].

Sznajder e colaboradores mostraram uma taxa de escolha diferente: 74% das 160 mulheres que participaram do estudo optaram por utilizar o implante subdérmico como método

contraceptivo, e as 26% restantes por inserir o DIU levonorgestrel. Dentre as mulheres que escolheram o implante subdérmico, 98 (83,1%) mantiveram a adesão por pelo menos 12 meses [13]. O estudo de Tyson et al (n = 540) reportou que 78,6% (424) das mulheres que participaram do estudo mantiveram o implante por pelo menos 12 meses, 44,3% (239) em 33 meses e 26,2% (141) em 36 meses, sendo que a indicação mais comum de remoção foi a expiração do dispositivo (após os 3 anos de uso aprovados pela maioria das diretrizes, como a do FDA, citada no artigo) [14].

No estudo de Buyers et al., que analisou adolescentes com diagnóstico de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) que inseriram implantes contraceptivos, 74 (77%) das 96 participantes mantiveram a adesão durante pelo menos 12 meses, ou seja, uma taxa similar a de outros estudos envolvendo pacientes sem SOP, sugerindo que é um método bem tolerado por esse subgrupo [15]. No artigo publicado por Cohen et al, sobre contracepção pós parto, 162 das 244 participantes escolheram utilizar o implante subdérmico (66,4%) como método anticoncepcional e o restante escolheu utilizar algum tipo de DIU/SIU (33,6%). Das mulheres que escolheram utilizar o implante como método contraceptivo, 139 (86%) mantiveram o implante durante pelo menos 12 meses [16].

Descontinuação do implante por alteração no padrão de sangramento

A análise de Fei et al (n = 212) reportou uma taxa de 23,6% de descontinuação do implante (50 mulheres) em 12 meses. 67,8% (34 participantes) dessas descontinuações foram atribuídas a alterações no padrão de sangramento. Este estudo foi o único que detalhou os padrões de sangramento que ocorreram nas pacientes pós inserção de implantes, tendo reportado 169 (79,7%) pacientes com sangramento uterino anormal (SUA, sendo qualquer forma de sangramento que não amenorreia) após a colocação. 27% de todas as pacientes com SUA eventualmente atingiram amenorreia. Em média, o sangramento foi manejado de forma expectante por 11 meses antes do paciente desejar remover ou tentar algum tipo de medicação para tratamento (cuja taxa de sucesso no tratamento de SUA foi de 27,7%, sem método marcadamente superior). A média de tempo para remover era de 22,1 meses (desvio padrão 13 meses) e isso não dependia da presença de SUA ($p = 0,83$). No entanto, adolescentes que tiveram

sangramento frequente ou prolongado eram mais propensas a ter remoção precoce do implante do que as com outros padrões de sangramento ($p = 0.003$). Ainda, as que reportaram SUA como motivo para remoção eram mais propensas a terem remoção precoce do que as que não reportaram ($p < 0.001$) [9].

Ainda no estudo de Fei *et al.*, o padrão de sangramento na análise final, em relação ao período dos últimos 3 meses, foi categorizado conforme as definições da OMS: 40 (27,0%) das pacientes atingiram amenorreia, ou seja, sem sangramento ou escape (das quais 7 removeram e 33 mantiveram o implante dentro de 12 meses), 18 (12,2%) tinham sangramento infrequente (menos de 3 episódios de sangramento ou escape, das quais 3 removeram e 15 mantiveram), 33 (22,3%) com sangramento mensal (3-5 episódios, das quais 2 descontinuaram e 31 continuaram o implante), 32 (21,6%) com sangramento frequente (mais de 5 episódios, das quais 13 removeram e 19 continuaram com o dispositivo), 25 (26,9%) tiveram sangramento prolongado (qualquer episódio com duração maior do que 14 dias, resultando em 10 remoções e 15 implantes mantidos) e, ainda, reportaram 21 participantes com padrão desconhecido (12,4%) [9].

Green e colaboradores, por meio de uma revisão retrospectiva de 1200 prontuários de pacientes que inseriram implante de etonorgestrel em uma clínica de cuidados especializados em planejamento familiar para adolescentes, registraram 268 (22,3%) pacientes queixando-se de sangramento durante as consultas após um ano de inserção do implante anticoncepcional, principalmente adolescentes mais jovens e com menor IMC. A primeira consulta para abordar esse incômodo com o sangramento ocorria em média entre 4 e 5 meses após a inserção do implante no serviço. Além disso, das 240 retiradas de implantes em 12 meses (20% de taxa de descontinuação), 144 (60%) foram por alterações no padrão de sangramento. Esse estudo de coorte também avaliou o impacto de medidas temporárias (como pílulas hormonais para evitar sangramentos de escapes) na continuação do implante, concluindo que pacientes que receberam alguma dessas intervenções para conter o sangramento eram mais propensas a continuação do uso do implante em 12 meses do que as que não utilizaram (67,1% vs 40%, $P < 0,001$). Ainda, denotaram que pacientes mais jovens e com menor IMC foram mais associadas a queixas de SUA [10].

Na coorte de Friedman *et al.*, ocorreram 18,3% de

descontinuações do implante (12 adolescentes) durante os 12 meses iniciais desde a sua colocação, e 8 (68,6%) dessas descontinuações foram por causa de alterações no padrão de sangramento. Ressalta-se que o objetivo desse estudo era avaliar o uso do tamoxifeno para tratar queixas de sangramento em pacientes em uso de implante, sendo que incluiu pacientes com sangramento prolongado (com uma média de 30 dias de sangramento consecutivo) [11].

No artigo de Qasba *et al.*, apenas 1 adolescente (representando 4,5% da população analisada) removeu o implante dentro dos 18 meses seguintes à inserção (que foi imediata pós parto, assim como das outras participantes do estudo), tendo justificado remoção por sangramento intermitente, e resultando em uma nova gestação [12].

Sznajder e colaboradores mostraram uma taxa de 16,9% de descontinuação dos LARCs (20 mulheres) em 12 meses, sendo 12 (59%) dessas interrupções relacionadas a alterações no padrão de sangramento [13].

No artigo de Tyson *et al.*, ocorreram 116 adolescentes (21,4%) descontinuaram o uso do implante dentro de 12 meses desde a sua colocação, atribuindo 34 (29%) dessas descontinuações a alterações no padrão de sangramento [14].

No estudo de Buyers *et al.*, em que 22 mulheres (23%) descontinuaram o implante durante os 12 meses iniciais desde a sua colocação, 9 participantes (41%) o retiraram devido a alterações no padrão de sangramento [15].

O artigo de Cohen *et al.* [16] não reportou dados sobre alterações no padrão de sangramento nas pacientes em uso de implantes.

Efeitos adversos e outras questões relacionadas à descontinuação

A coorte de Fei *et al.* demonstrou que os principais motivos para a descontinuação do implante anticoncepcional no estudo foram alterações no padrão de sangramento (80%), mudança de humor (10%), percepção de ganho de peso (9%), sendo que houve aumento de IMC em 64% das adolescentes em uso de implante subdérmico de Etonorgestrel [9].

Em Green et al, os principais motivos para a retirada do implante foram sangramentos, alterações de humor (25,8%), preocupação com ganho de peso (14,6%) e desconforto no local do dispositivo (12,5%) [10].

O estudo de Friedman et al. reportou que foram sangramentos, preocupações com o ganho de peso, alteração de humor, preocupações sobre amenorreia, desconforto no local do implante e desejo de fazer testes de fertilidade os principais motivos para interrupção do uso de implantes. Ressalta-se, ainda, que esse estudo de coorte analisou o uso de tamoxifeno para tratar queixas de SUA, concluindo que foi uma opção bem tolerada pelas adolescentes em estudo, podendo ser considerada para controlar esse efeito adverso do implante [11].

Qasba e colaboradores, em seu estudo sobre contracepção imediata pós parto, não avaliaram outros efeitos adversos dos métodos anticonceptivos além da alteração de sangramento, e este foi apenas analisado em pacientes que escolheram utilizar o implante subdérmico. Ressalta-se ainda que, nesse estudo sobre adolescentes, o uso de implantes de etonogestrel foi significativamente associado a uma menor taxa de gravidez precoce de repetição (em comparação à injeções de DMPA e métodos de curta ação). Além disso, não houve abortos documentados no grupo que optou por implantes de etonogestrel [12].

No estudo de Sznajder et al, os principais motivos para a remoção dos implantes subdérmicos foram sangramentos (59%), ganho de peso (22%), dor pélvica (15%), desejo de engravidar (15%), mudanças de humor (11%). O estudo também noticiou uma alta taxa de gestações dentro de um ano após a descontinuação do uso dos LARCs em estudo, mesmo para pacientes que trocaram para um método de curta ação após remover o uso do contraceptivo. Não foi reportado nenhum episódio de gravidez durante o uso do método [13].

Tyson et al denotaram sangramentos, ganho de peso, alteração do humor, desejo de engravidar, dor de cabeça, alergias, e sensibilidade mamária como principais motivos para a descontinuação, excluindo-se as remoções por expiração do dispositivo [14].

Buyers e colaboradores, analisando o uso de implantes em pacientes com SOP, também encontraram sangramento (41%), preocupação de ganho de peso (23%), e alteração de humor (18%)

como razões para remoção [15].

Cohen et al não citam dados sobre motivos para a descontinuação do uso de implantes. Ressalta-se que as taxas de nova gestação foram significativamente mais altas no grupo com DIU do que com o implante (respectivamente 7,6% vs 1,5%), mas essas taxas não foram devido a falhas dos dispositivos, e sim associadas à descontinuação dos LARCs sem a adoção de um novo método contraceptivo [16].

Nenhum dos estudos incluídos na análise relatou gestação nas adolescentes devido à falha na eficácia do dispositivo anticoncepcional implantável.

Discussão

Em nossa revisão de literatura coletamos informações sobre adesão e padrão de sangramento em adolescentes com o uso de Implanon e Nexplanon. São poucos estudos com essas informações, mas eles existem, mesmo que ainda não esteja oficialmente liberado para uso pelo fabricante em bula.

Observa-se que os implantes anticoncepcionais apresentam uma boa aceitação por parte das pacientes, com uma porcentagem de adesão maior que 70% em pelo menos 12 meses em todos os oito artigos analisados. Isso deixa claro que as taxas de continuação são altas em adolescentes e que o método contraceptivo analisado pode ser uma boa opção para pacientes dessa faixa etária.

Além disso, em sete dos estudos analisados, as pacientes que não aderiram ao implante justificaram a descontinuação principalmente devido às alterações no padrão de sangramento. Essas alterações podem englobar desde irregularidades até mudanças na duração dos sangramentos. Outrossim, um dos estudos especificou a população que mais sofria com os efeitos das alterações, relatando que pacientes mais jovens e com menor índice de massa corporal apresentaram mais alterações no padrão de sangramento, levando a uma maior procura de assistência médica para resolução do caso. Também foi relatado em quatro estudos que houve percepção de ganho de peso e mudanças de humor como efeitos adversos.

Tabela 1. Descrição das principais características dos estudos incluídos na revisão

Autores, País e Ano da Publicação	Tamanho da Amostra	Tipo de estudo	População em Estudo	Padrão de Sangramento	Adesão	Número da Referência
Fei et al, EUA, 2021	n = 212	Estudo de coorte retrospectivo	Pacientes com menos de 18 anos que tiveram a colocação do implante subdérmico em qualquer Michigan Medicine outpatient clinic entre janeiro de 2013 e dezembro de 2018.	67,8% das descontinuações em 12 meses foram por causa de alterações no padrão de sangramento	76,4% das mulheres mantiveram a adesão por pelo menos 12 meses.	[9]
Green et al, EUA, 2021	n = 1200	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres entre 12 e 24 anos que receberam o implante subdérmico em 3 outpatient clinics dentro do sistema do Children's Hospital Colorado entre 1 de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2016.	60% das descontinuações em 12 meses foram por causa de alterações no padrão de sangramento.	80% das mulheres mantiveram a adesão por pelo menos 12 meses	[10]
Friedman et al, EUA, 2021	n = 67	Revisão retrospectiva de prontuários	Mulheres entre 12 e 21 anos que receberam implante de etonogestrel (ENG) e receberam prescrição de tamoxifeno para sangramento associado ao implante, e que foram atendidas no Children's Hospital Colorado entre agosto de 2016 e agosto de 2019	68,6% das descontinuações em 12 meses foram por causa de alterações no padrão de sangramento	81,7% das mulheres mantiveram a adesão por pelo menos 12 meses, 54,7% em 24 meses, e 22,5% em 36 meses	[11]
Qasba et al, EUA, 2020	n = 227	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres entre 12 e 18 anos que deram a luz no Estado de Indiana entre 1 de janeiro de 2010 e 1 de julho de 2012	4,5% das pacientes (= 1 paciente) que receberam o implante de ENG descontinuaram o tratamento. 100% das descontinuações foram por alteração no padrão de sangramento (intermitente).	9,7% das pacientes receberam implante subdérmico. 95,5% dessas mulheres que receberam o implante mantiveram a adesão por 18 meses	[12]
Sznajder et al, EUA, 2018	n = 160	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres entre 12 e 24 anos que receberam DIU ou implante subdérmico por meio do programa das clínicas acadêmicas de cuidado primário pediátrico e de adolescentes em Baltimore, Maryland, entre 10 de dezembro de 2012 e 10 de dezembro de 2015.	59% das descontinuações em 12 meses foram por causa de alterações no padrão de sangramento.	74% das mulheres escolheram o implante subdérmico. Dessas, 83,1% mantiveram a adesão por pelo menos 12 meses	[13]
Tyson et al, EUA, 2020	n = 540	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres entre 13 e 19 anos com colocação do implante subdérmico entre 2008 e 2014 dentro do grande e integrado sistema de saúde KPNC (Kaiser Permanente Northern California)	29% das descontinuações em 12 meses foram por causa de alterações no padrão de sangramento.	78,6% das mulheres mantiveram a adesão por pelo menos 12 meses, 44,3% em 33 meses, 26,2% em 36 meses.	[14]
Buyers et al, EUA, 2020	n = 96	Estudo de coorte retrospectivo	Mulheres entre 12-23 anos com o diagnóstico de síndrome do ovário policístico pelo critério do National Institutes of Health (NIH) e uso do implante de etonogestrel que foram cuidadas no Children's Hospital Colorado e centros de saúde escolares associados, entre 1 de julho de 2008 e 30 de agosto de 2019	41% das descontinuações em 12 meses foram por causa de alterações no padrão de sangramento	77% das mulheres mantiveram a adesão durante pelo menos 12 meses	[15]
Cohen et al, EUA, 2015	n = 244	Estudo de coorte prospectivo observacional	Pacientes de 13 a 22 anos no momento da inscrição no Programa de Maternidade para Adolescentes do Colorado (CAMP) no Children's Hospital Colorado.	Não avaliou sangramentos	66,4% das mulheres (162) escolheram o implante subdérmico. Dessas, 86% mantiveram a adesão ao implante durante pelo menos 12 meses.	[16]

Embora o estudo de Sznajder e colaboradores tenha mostrado resultados interessantes sobre a descontinuação do método contraceptivo, salienta-se que essa literatura trata-se de um manuscrito.

Nos oito artigos analisados, os autores declararam não possuir conflitos de interesse. Porém, um dos estudos recebeu uma doação de uma companhia, na qual um dos autores é conselheiro consultivo de uma empresa farmacêutica que visa o tratamento de doenças endócrinas e distúrbios hemorrágicos.

A nossa revisão apresenta limitações devido a sete dos estudos serem coortes retrospectivos, nos quais as informações são obtidas a partir de prontuários pgressos e sem o pesquisador estar presente na coleta de dados, permitindo possíveis erros na informação e na coleta de dados do paciente do prontuário. Apenas um dos estudos é um coorte prospectivo observacional, mas é o único dentre os selecionados que não coletou dados sobre padrão de sangramento. Ademais, outra limitação é a falta de representação de outros países nos estudos, uma vez que todos eles são dos EUA. Isso deve ser contemplado, haja vista que as condições socioeconômicas de inúmeros outros países, o que poderia trazer mais informações valiosas para o entendimento da adesão e o padrão de sangramentos de adolescentes. Outrossim, dois estudos apresentam um tamanho de amostra muito baixo, apresentando uma amostra menor que cem. Apenas um dos estudos apresenta uma amostra superior a mil.

Em nossa revisão, não analisamos especificamente todos os motivos de descontinuação, uma vez que nosso objetivo é apenas avaliar a adesão e o padrão de sangramentos para analisar a eficácia e segurança do método em adolescentes. Porém, fazemos um apelo à pesquisa para obter mais informações sobre os motivos da descontinuação das pacientes e como isso pode estar relacionado aos efeitos adversos apresentados por elas.

Conclusão

A conclusão deste estudo é baseada na análise de 8 artigos relevantes que avaliaram o uso de implante contraceptivo em adolescentes com idade até 24 anos. Os resultados mostram que o uso do implante é geralmente bem aceito por essa população, com taxas de adesão relativamente altas e tempo de uso prolongado. No entanto, algumas mulheres interromperam o método devido a sangramentos irregulares ou dores. Em geral, os

resultados sugerem que o implante é uma opção segura e eficaz de contracepção para adolescentes, mas é importante destacar que o acompanhamento médico adequado e a possibilidade de tratamento para o sangramento irregular ou a realização de mudanças no método são fundamentais para garantir a satisfação e continuidade do uso.

Infelizmente, não há muita literatura disponível sobre o uso de implantes anticoncepcionais em adolescentes e, aqueles que englobam o tópico, são geralmente limitados em sua abrangência e tamanho da amostra, o que torna difícil extrair informações precisas sobre os riscos e benefícios deste método.

Pode-se concluir que a falta de informação é um fator limitante para a avaliação deste método contraceptivo nesta população. Embora este método de contracepção seja amplamente utilizado entre mulheres adultas e entre adolescentes de forma off-label, inclusive com recomendação da OMS para estas, ainda são poucos os estudos em jovens. De qualquer forma, a eficácia e os efeitos adversos relatados nessa revisão não parecem diferir daqueles encontrados em adultas.

É importante destacar que, antes de optar por qualquer método de contracepção, é importante consultar um profissional para avaliar as necessidades e riscos individuais de cada pessoa. Além disso, é essencial continuar investindo em pesquisas para aprimorar o conhecimento sobre o uso de contracepção em adolescentes, valorizando especialmente o uso dos LARCS, e garantir que tenham acesso a opções seguras e eficazes para controlar a fertilidade.

Referências

1. Bárbara C. Ribeiro, Cristina Nogueira-Silva, Hermínia Afonso, Pedro O. Silva & Isabel D. Reis (2018) Use of etonogestrel implant beyond approved duration: prolonged contraceptive effectiveness, *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 23:4, 309-310, DOI: 10.1080/13625187.2018.1501799
2. McNicholas C, Maddipati R, Zhao Q, Swor E, Peipert JF. Use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device beyond the U.S. Food and Drug Administration-approved duration. *Obstet Gynecol*. 2015 Mar;125(3):599-604.

3. Moazzam Ali, Ayse Akin, Luis Bahamondes, Vivian Brache, Ndema Habib, Sihem Landoulsi, David Hubacher, for the WHO study group on subdermal contraceptive implants for women, Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant, *Human Reproduction*, Volume 31, Issue 11, 21 November 2016, Pages 2491–2498, <https://doi.org/10.1093/humrep/dew222>
4. Nexplanon- etonogestrel implant. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised July, 2021. US National Library of Medicine. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b03a3917-9a65-45c2-bbbb-871da858ef34> (Accessed on February 9, 2023).
5. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception*. 1998 May;57(5):315-24. PMID: 9673838.
6. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1999 Jun;4(2):67-73. doi: 10.3109/13625189909064007. PMID: 10427481.
7. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 11;164(18):1965-76. doi: 10.1001/archinte.164.18.1965. PMID: 15477430.
8. Hubacher D, Spector H, Monteith C, Chen PL. Not seeking yet trying long-acting reversible contraception: a 24-month randomized trial on continuation, unintended pregnancy and satisfaction. *Contraception*. 2018 Jun;97(6):524-532. doi: 10.1016/j.contraception.2018.02.001. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29470950; PMCID: PMC6331179.
9. FEI, Y. Frances *et al.* Considerations in Adolescent Use of the Etonogestrel Subdermal Implant: A Cohort Study. *Frontiers in Reproductive Health*, v. 3, p. 106, 2021.

10. GREEN, Sarah; SHEEDER, Jeanelle; RICHARDS, Molly. The Etonogestrel implant in adolescents: factors associated with removal for bothersome bleeding in the first year after insertion. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, v. 34, n. 6, p. 825-831, 2021.
11. FRIEDMAN, Julie *et al.* 8. Tamoxifen for the treatment of etonogestrel implant associated bleeding in an adolescent gynecology practice. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, v. 34, n. 2, p. 242, 2021.
12. QASBA, Neena T. *et al.* Informing policy change: a study of rapid repeat pregnancy in adolescents to increase access to immediate postpartum contraception. *Journal of Women's Health*, v. 29, n. 6, p. 815-818, 2020.
13. SZNAJDER, Katharine K. *et al.* Incidence of discontinuation of long-acting reversible contraception among adolescent and young adult women served by an urban primary care clinic. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, v. 30, n. 1, p. 53-57, 2017.
14. TYSON, Nichole *et al.* Subdermal contraceptive implant insertion trends and retention in adolescents. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, v. 34, n. 3, p. 348-354, 2021.
15. BUYERS, Eliza *et al.* Twelve-month continuation of the etonogestrel implant in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, v. 34, n. 1, p. 33-39, 2021.
16. COHEN, Rebecca *et al.* Twelve-month contraceptive continuation and repeat pregnancy among young mothers choosing postdelivery contraceptive implants or postplacental intrauterine devices. *Contraception*, v. 93, n. 2, p. 178-183, 2016.

Efeito do exercício físico aeróbico sobre o risco cardiovascular e a saúde mental de mulheres pós-menopáusicas: revisão sistemática e metanálise

*Arthur Carpeggiani Weber
Arthur Lacerda Tavares
Celina Borges Migliavaca
Guilherme da Silva Carvalho
Jullivan Käfer Pasin
Leonardo Krause Valter
Maria Eduarda Kaminski
Veronica Rossa Alt
Felipe Jung Spielmann
Maria Celeste Osório Wender*

O período climatérico, que compreende os últimos anos pré-menopausa e os primeiros anos pós-menopausa, representa importantes mudanças fisiológicas no funcionamento do organismo feminino, sobretudo hormonais, e expressa importantes repercussões na saúde física, mental e social da mulher.[1] Tal período está associado com aumento do risco cardiovascular, associado à queda dos níveis de estrogênio - fator protetor de vasos sanguíneos.[2] Além disso, grandes estudos observacionais demonstraram associação entre o climatério e maior incidência de depressão e ansiedade.[3,4] Diante desse cenário, a população climatérica se torna alvo de investigação e ação médica, principalmente pela busca de estratégias que possam reduzir o possível impacto negativo dessa transição na vida das mulheres.

Em diferentes populações, a prática regular de exercícios aeróbicos possui benefícios comprovados naquilo que tange a redução de diversos fatores de risco cardiovascular já bem estabelecidos, como a redução de peso, redução da pressão arterial sistêmica, e redução do colesterol LDL com aumento

relativo do colesterol HDL.[5] Além disso, a liberação de endorfina, serotonina e outros neuro-hormônios, estimulada durante a prática de exercícios físicos, está atrelada à melhora do humor.[6]

Em vista do exposto, o objetivo desta revisão sistemática é avaliar o efeito do exercício aeróbico em parâmetros de risco cardiovascular - como pressão arterial sistêmica (sistólica e diastólica), colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos séricos - e psicológicos - como depressão e ansiedade, a fim de determinar se a prática dessa modalidade de atividade física pode alterar positivamente a qualidade de vida e saúde de mulheres pós-menopáusicas.

Metodologia

A questão de pesquisa da presente revisão sistemática, estruturada no formato PICOS, é: População = mulheres pós-menopáusicas, com menopausa natural ou cirúrgica, com ou sem comorbidades ou fatores de risco; Intervenção = exercício físico aeróbico, independente da modalidade, frequência, intensidade e supervisão; Controle = ausência de exercício físico; Desfechos = fatores de risco

cardiovasculares (pressão arterial sistólica [PAS], pressão arterial diastólica [PAD], colesterol total [CT] e frações HDL e LDL, triglicerídeos), depressão e ansiedade; Delineamento = ensaios clínicos randomizados (ECR), com tempo de seguimento igual ou superior a quatro semanas.

No dia 26 de dezembro de 2022 foi realizada busca nas bases de dados PubMed, Embase, SportDiscus e PsyclINFO. As estratégias de busca foram sensíveis, utilizando termos relacionados à população e à intervenção de interesse, além de filtros validados para ECR nas bases PubMed e Embase. As estratégias de busca completas são apresentadas na Tabela S1 do Material Suplementar. As referências foram então combinadas e as duplicatas foram excluídas com auxílio do software EndNote 20.

O processo de seleção de estudos foi realizado em duas etapas: primeiramente, os títulos e resumos de todas as referências únicas identificadas em busca na literatura foram avaliadas; em seguida, os textos completos das referências potencialmente elegíveis foram analisados na íntegra. A avaliação das referências por títulos e resumos foi conduzida por dois

revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por terceiro revisor. A seleção de textos completos foi realizada por um revisor, com dúvidas resolvidas em discussão com segundo revisor. Foram incluídos estudos que avaliaram a questão PICOS de interesse publicados em formato de artigo completo ou resumo de congresso, em inglês, português ou espanhol. Foi realizado contato com os autores de estudos cujos textos completos não foram identificados.

De cada artigo incluído, foram extraídos dados relacionados às principais características do desenho do estudo (como local e ano de condução, critérios de elegibilidade, características da intervenção e tempo de seguimento), da população incluída (como idade, tempo após menopausa, índice de massa corporal [IMC] e comorbidades) e desfechos de interesse. A extração de dados foi realizada por um revisor, com dúvidas resolvidas em discussão com segundo revisor.

Para sumarizar os resultados dos estudos incluídos, foi realizada metanálise. As metanálises foram realizadas utilizando o modelo de efeitos aleatórios, com o método do inverso da variância para a ponderação dos estudos e estimador de máxima verossimilhança restrita para cálculo da variância. Para os desfechos relacionados a risco cardiovascular, a medida de efeito utilizada foi a diferença de médias (DM); para os desfechos psiquiátricos, foi a diferença de médias padronizadas (DMP), considerando que os estudos utilizaram ferramentas distintas para avaliar esses desfechos. Todos os resultados são apresentados com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). A heterogeneidade foi avaliada com o I². As análises foram realizadas no software R versão 4.1.0, pacote meta versão 5.2-0.

Resultados

Em busca na literatura, foram identificados 5.510 artigos únicos. Desses, 42 artigos, reportando 43 estudos, atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão, totalizando 2.736 mulheres (1.603 nos grupos de exercício físico aeróbico e 1.133 nos grupos controle).[7-48] A Figura 1 apresenta o processo de seleção dos estudos.

O quadro 1 apresenta as principais características de cada estudo incluído. Os estudos identificados foram conduzidos entre 1995 e 2017, em diferentes países, com representatividade de todos os continentes. O tempo de seguimento variou entre 4 e 52 semanas, com mediana de 12 semanas. Em 22 estudos (51%), foram avaliadas mulheres saudáveis, enquanto os demais estudos incluíram mulheres com alguma comorbidade, sendo as principais sobrepeso ou obesidade (12 estudos, 29%) e pressão arterial elevada (9 estudos, 21%). Terapia de reposição hormonal e tabagismo foram critérios de exclusão na maior parte dos estudos; entre todos os estudos, foram incluídas 220 mulheres (8%) em uso de terapia de reposição hormonal e 80 tabagistas (3%). Apenas um estudo avaliou mulheres previamente ativas, sendo as participantes dos outros estudos previamente sedentárias. A média de idade das mulheres incluídas variou entre 50 e 69 anos; a média do tempo após menopausa variou entre 4 e 14 anos; e o IMC variou entre 21,4 e 35,8 kg/m².

Os resultados das metanálises conduzidas são sumarizados na Figura 2 (a: fatores de risco cardiovascular e b: saúde mental). No material suplementar, são apresentadas as metanálises individualmente (Figuras S1 a S8).

Pressão arterial sistólica e diastólica

Vinte e nove estudos, totalizando 1.679 mulheres (1.075 no grupo exercício e 604 no grupo controle) avaliaram o efeito da intervenção sobre a pressão arterial sistólica e diastólica. Nas mulheres pós-menopáusicas, o exercício físico aeróbico foi associado a uma redução de 4,5 mmHg da pressão arterial sistólica (IC95% -6,8 a -2,2; $p < 0,01$) e 2,2 mmHg da pressão arterial diastólica (IC95% -3,6 a -0,9; $p < 0,01$).

Perfil lipídico - colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos

Vinte e três estudos, totalizando 856 mulheres (504 no grupo exercício e 352 no grupo controle) avaliaram o efeito do exercício físico aeróbico sobre o colesterol total. Não foi observado efeito da intervenção sobre esse desfecho em mulheres pós-menopáusicas (DM -4,4 mg/dL; IC95% -9,1 a 0,2; $p = 0,06$).

Entretanto, houve efeito positivo do exercício físico aeróbico sobre as frações de colesterol HDL e LDL, desfechos que foram avaliados por 27 estudos (totalizando 1.568 mulheres avaliadas para o desfecho HDL [1.026 no grupo exercício e 542 no grupo controle] e 1.341 para o desfecho LDL [876 no grupo exercício físico e 465 no grupo controle]). Com o exercício, foi observado aumento de 1,9 mg/dL no colesterol HDL (IC95% 0,5 a 3,3; $p < 0,01$) e redução de 4,0 mg/dL no colesterol LDL (IC95% -6,8 a -1,3; $p < 0,01$) em mulheres pós-menopáusicas.

Também foi observado efeito significativo do exercício físico sobre os níveis séricos de triglicerídeos, com redução de 9,1 mg/dL (IC95% -13,8 a -4,3; $p < 0,01$), observada em metanálise composta por 25 estudos, totalizando 1.470 mulheres (941 no grupo exercício aeróbico e 529 no grupo controle).

Ansiedade e depressão

Três estudos, totalizando 311 mulheres (128 no grupo exercício e 183 no grupo controle) avaliaram o efeito do exercício físico aeróbico sobre a depressão, mostrando uma redução média de 0,5 desvios padrões dos escores utilizados (IC95% -0,9 a -0,1; $p = 0,02$). Todavia, não houve efeito significativo sobre a ansiedade (DMP -0,5; IC95% -1,2 a 0,2; $p = 0,15$), avaliada por três estudos com 254 mulheres (101 no grupo exercício e 153 no grupo controle).

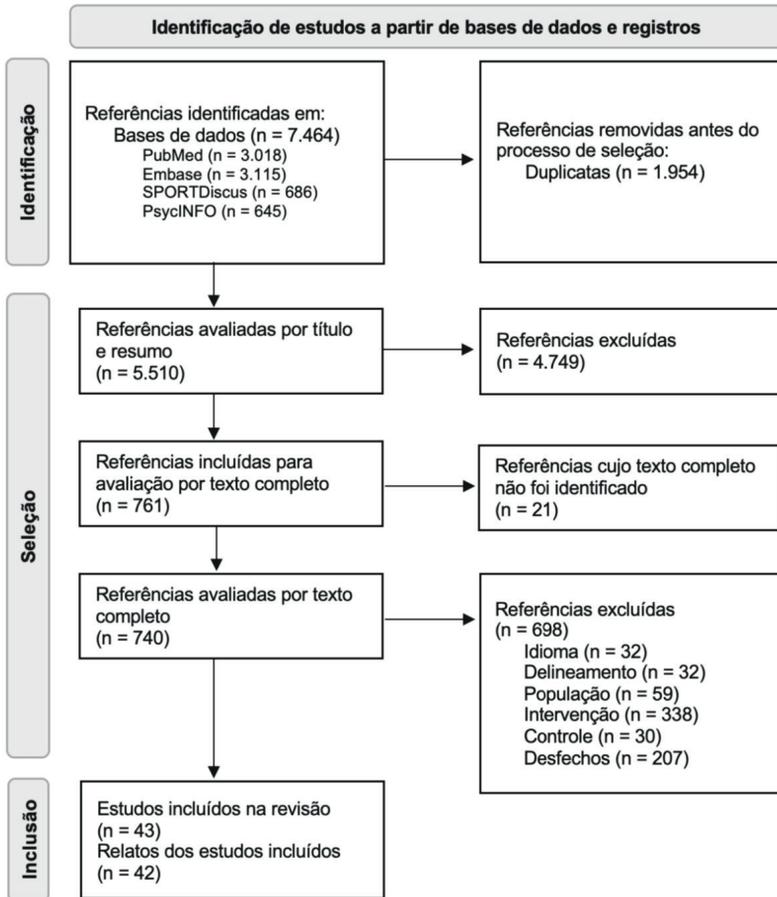


Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.

Quadro 1. Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	País e ano de condução	Principais características da população	Tempo de seguimento (semanas)	n intervenção	n controle	Idade (anos)	Tempo após a menopausa (anos)	IMC (kg/m ²)
Akazawa et al., 2012 (1) [7]	Japão, NR	Saudáveis	8	13	12	58,5 ± 1,6	NR	21,8 ± 0,7
Akazawa et al., 2012 (2) [8]	Japão, NR	Saudáveis	8	10	10	60,5 ± 1,4	NR	NR
Akwa et al., 2017 [9]	Gana, NR	Saudáveis	8	10	10	61,5 ± 9,5	NR	31,2 ± 5,7
Ammar, 2015 [10]	Egito, 2014	Com sobrepeso e hipertensão	13	A: 15 B: 15	15	52,8 ± 1,9	NR	29,4 ± 1
Anek et al., 2015 [11]	Tailândia, NR	Saudáveis, eutróficas	4	26	26	50,8 ± 2	NR	23,7 ± 2,5
Arca et al., 2013 [12]	Brasil, NR	Com hipertensão	12	A: 19 B: 19	14	64 ± 7	NR	28,5 ± 4,8
Asbury et al., 2006 [13]	Inglaterra, NR	Saudáveis	6	9	8	NR	NR	NR
Asikainen et al., 2003 (1) [14]	Finlândia, 1995	Saudáveis	15	A: 46 B: 43	45	57,6 ± 3,5	NR	NR
Asikainen et al., 2003 (2) [14]	Finlândia, 1996-1997	Saudáveis	24	A: 21 B: 21 C: 18 D: 21	40	55,4 ± 3,8	NR	NR
Azadpour et al., 2017 [15]	Turquia, NR	Com obesidade e pré-hipertensão	10	12	12	57 ± 4,1	NR	31,7 ± 1,6
Boutcher et al., 2019 [16]	Austrália, NR	Com sobrepeso	8	20	20	53,7 ± 3,4	NR	26,9 ± 2,9
Cardoso et al., 2011 [17]	Brasil, 2002 - 2008	Histerectomizadas, não obesas, normotensas	24	12	12	50 ± 0,9	NR	25,7 ± 0,7

Quadro 1. Principais características dos estudos incluídos (continuação).

Estudo	País e ano de condução	Principais características da população	Tempo de seguimento (semanas)	n intervenção	n controle	Idade (anos)	Tempo após a menopausa (anos)	IMC (kg/m ²)
Dalleck et al., 2009 [18]	Estados Unidos da América, NR	Saudáveis Terapia de reposição hormonal: 4 (17%)	12	A: 11 B: 11	11	57,5 ± 4	NR	29,2 ± 6,6
Diniz et al., 2015 [19]	Brasil, 2013	Saudáveis	8	12	12	61,1 ± 8	NR	25,7 ± 2,7
Estudo DREW (Church et al., 2007) [20]	Estados Unidos da América, 2001 - 2005	Com sobrepeso ou obesidade e PAS elevada Terapia de reposição hormonal: 209 (45%) Tabagistas: 25 (5%)	26	A: 155 B: 104 C: 103	102	57,3 ± 6,4	NR	31,8 ± 3,8
Estudo FIERCE (Adams-Campbell et al., 2021) [21]	Estados Unidos da América, NR	Com obesidade e alto risco de câncer de mama Tabagistas: 16 (11%)	26	A: 73 B: 69	71	NR	NR	35,8 ± 7
Estudo MsFLASH (Sternfeld et al., 2014) [22]	Estados Unidos da América, NR	Com sintomas vasomotores Tabagistas: 24 (10%)	12	106	142	54,8 ± 3,6	NR	26,8 ± 4,3
Frank et al., 2012 [23]	Estados Unidos da América, 1997	Com obesidade	52	87	86	60,6 ± 6,7	NR	30,4 ± 3,8
He et al., 2022 [24]	China, NR	Saudáveis	12	15	15	57,9 ± 11,8	4,7 ± 4,3	24,2 ± 2,4
Hu et al., 2017 [25]	China, 2014	Saudáveis	16	40	40	53,3 ± 3,4	1	21,4 ± 2,2
Keyhani et al., 2020 [26]	Irã, 2016 - 2017	Saudáveis	8	12	11	55,7 ± 0,9	NR	27,7 ± 1
Kim et al., 2012 [27]	Coreia do Sul, 2012	Com obesidade	16	15	15	54,5 ± 2,8	NR	25 ± 1,3
Latosik et al., 2014 [28]	Namíbia, 2013	Com hipertensão (PAS elevada)	8	19	19	NR	NR	28,2
Matsubara et al., 2013 [29]	Japão, NR	Saudáveis	12	11	8	62 ± 7,8	NR	23,4 ± 2,6

Quadro 1. Principais características dos estudos incluídos (continuação).

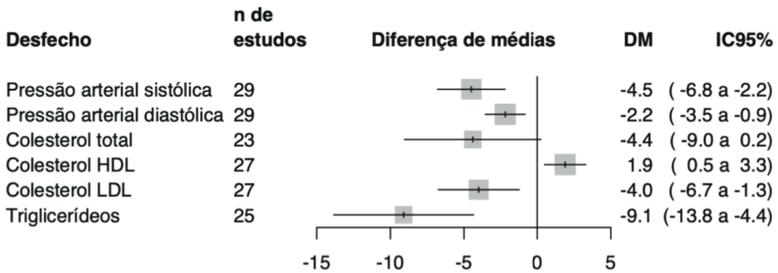
Estudo	País e ano de condução	Principais características da população	Tempo de seguimento (semanas)	n intervenção	n controle	Idade (anos)	Tempo após a menopausa (anos)	IMC (kg/m ²)
Miyaki et al., 2012 [30]	Japão, NR	Saudáveis	8	11	11	60 ± 6,3	NR	22,3 ± 2,2
Oneda et al., 2013 [31]	Brasil, NR	Histerectomizadas	24	15	15	50 ± 2,9	8 ± 6	25,4 ± 2,5
Paolillo et al., 2017 [32]	Brasil, NR	Saudáveis	24	15	15	55 ± 1,9	8 ± 5,9	NR
Ready et al., 1996 [33]	Canadá, NR	Saudáveis	24	A: 27 B: 27	25	61,3 ± 5,8	11,5 ± 7,3	26,5 ± 3,5
Rezende et al., 2016 [34]	Brasil, 2013 - 2014	Com doença hepática gordurosa não alcoólica	24	21	23	55,3 ± 8,0	NR	33 ± 4,8
Rossi et al., 2016 [35]	Brasil, 2013	Com sobrepeso ou obesidade	16	35	34	61,5 ± 6,6	NR	29,4 ± 3,7
Rossi et al., 2017 [36]	Brasil, NR	Saudáveis	16	20	20	61,7 ± 6,9	NR	NR
Rossi et al., 2018 [37]	Brasil, 2013	Saudáveis	16	15	15	62,6 ± 7,6	NR	NR
Santa-Clara et al., 2003 [38]	NR, 2003	Com pressão arterial normal ou elevada	24	32	28	57,4 ± 5,9	NR	27,3 ± 5,4
Seo et al., 2010 [39]	Coreia do Sul, NR	Saudáveis	12	7	7	56,5 ± 4,6	NR	25,7 ± 3,4
Serrano-Guzman et al., 2016 [40]	Espanha, 2012 - 2014	Com pré-hipertensão ou hipertensão Tabagistas: 11 (21%)	8	27	25	69,2 ± 3,8	NR	28,9 ± 3,6
Shen e Wen, 2013 [41]	Taiwan, NR	Saudáveis	10	32	30	58,4 ± 3,9	NR	22,7 ± 3,6
Soori et al., 2017 [42]	Irã, NR	Com obesidade	10	8	8	Variação: 45-60 anos	NR	30,8 ± 1,3

Quadro 1. Principais características dos estudos incluídos (continuação).

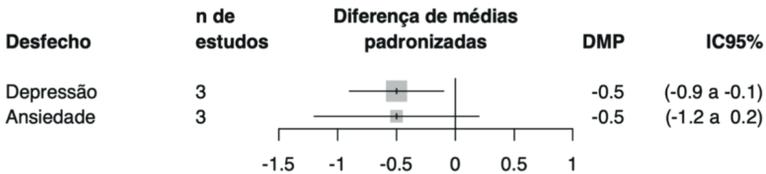
Estudo	País e ano de condução	Principais características da população	Tempo de seguimento (semanas)	n intervenção	n controle	Idade (anos)	Tempo após a menopausa (anos)	IMC (kg/m ²)
Staffileno et al., 2001 [43]	Estados Unidos da América, 1996 - 1997	Com obesidade, sem tratamento farmacológico Terapia de reposição hormonal: 7 (39%) Tabagistas: 4 (22%)	8	9	9	59,7 ± 8,8	14 ± 11	31,5 ± 5,1
Stefanick et al., 1998 [44]	NR	Com baixos níveis de HDL e altos níveis de LDL	52	44	46	56,8 ± 5,1	NR	NR
Sugawara et al., 2012 [45]	Japão, NR	Saudáveis	8	14	13	59 ± 10,3	NR	22,5 ± 26,5
Turky et al., 2013 [46]	Egito, 2011	Com sobrepeso e hipertensão	8	15	15	52,8 ± 2,4	NR	34,3 ± 3,7
Wong et al., 2018 [47]	Coreia do Sul, NR	Com hipertensão estágio 2	12	21	23	59 ± 6,6	NR	23,9 ± 3,3
Zhang et al., 2019 [48]	Austrália, NR	Sobrepeso	8	15	15	53,2 ± 3,3	4,2 ± 0,3	27,5 ± 2,8

Dados são apresentados como média ± desvio padrão ou número de pacientes (%), a não ser quando indicado.
IMC: índice de massa corporal; NR: não reportado; PAS: pressão arterial sistólica.

A



B



DM: diferença de médias; DMP: diferença de médias padronizadas; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 2. Efeito do exercício físico aeróbico sobre fatores de risco cardiovascular (a) e saúde mental (b) de mulheres pós-menopáusicas.

Discussão

Nessa revisão sistemática com metanálise, o conjunto de evidências demonstrou que a prática de exercícios aeróbicos - como ciclismo, caminhadas, corridas ou circuitos - proporciona efeitos positivos na saúde de mulheres no período pós-menopáusico, com redução de fatores de risco cardiovascular, tais como diminuição significativa da pressão arterial sistêmica sistólica e diastólica, redução dos níveis séricos de colesterol LDL, elevação do colesterol HDL e redução dos triglicerídeos. Além disso, os achados corroboram a visão de que o hábito da atividade física influencia também na saúde psicológica da população feminina estudada, intervindo positiva e significativamente nos sintomas de depressão.

O efeito do exercício físico aeróbico sobre a saúde de mulheres no período climatérico já fora previamente descrito na literatura a partir de estudos observacionais. Uma metanálise que

avaliou tanto estudos de coorte quanto estudos de caso-controle demonstrou redução no risco de desenvolvimento de câncer de mama nessa população.[49] Outro estudo transversal, avaliando a prática do exercício e o seu impacto na experiência da menopausa, demonstrou que a presença desse hábito estava associada a melhor autoavaliação de saúde, a menor IMC, a um consumo mais moderado de álcool e a uma maior prática de autoexame das mamas. Contudo, não demonstrou associação significativa entre os níveis de atividade física, bem-estar psicológico e a experiência de sintomas das mulheres durante a transição natural da menopausa [50].

Além do exercício aeróbico, outras formas de exercício físico já foram avaliadas como intervenções para essa população em estudos prévios, os quais também demonstraram benefício. Sá e colaboradores realizaram uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados avaliando os benefícios do exercício baseado em treino de resistência na população em questão, os quais parecem estar relacionados com a melhora dos sintomas pós-menopausa – os fogachos, principalmente – e da capacidade funcional.[51] Quando combinado ao exercício aeróbico, Xi e colaboradores observaram em metanálise que o treino de resistência pode reduzir significativamente as pressões sistólica e diastólica em mulheres pós-menopáusicas.[52] Resultado semelhante foi observado em uma metanálise realizada por Cornelissen e Smart, que avaliou os efeitos dos treinos de resistência dinâmica e de resistência isométrica nos desfechos de pressão arterial. No entanto, a população deste estudo era composta por adultos no geral, incluindo tanto homens quanto mulheres.[53] Outras formas de exercício também podem ter efeitos benéficos sobre a saúde de mulheres em pós-menopausa, como demonstrado por um ensaio clínico randomizado que utilizou o pilates como intervenção nessa população, a qual se mostrou útil em promover melhora das habilidades funcionais e cognitivas desses indivíduos [54].

Por fim, outros desfechos importantes também já foram analisados e descritos na literatura. A densidade mineral óssea, por exemplo, é bastante citada por diversos estudos. Uma metanálise realizada por Hejazi Askari e Hofmeister demonstrou que o exercício físico, independente de seu formato – levantamento de peso, resistência dinâmica ou misto, nesse estudo em particular –, possui efeito positivo e significativo sobre esse desfecho, o

qual é um importante determinante para o risco de fraturas nessa população.[55] Contudo, são necessários mais estudos como esse avaliando o efeito mais específico do exercício aeróbico isolado. A qualidade da vida sexual em mulheres no período climatérico e pós-menopausa também pode ser encarada como um desfecho relevante. Nesse sentido, exercícios aeróbicos apresentaram resultados inconsistentes e o treinamento de resistência não pareceu trazer benefícios, conforme revisão sistemática realizada por Carcelén-Fraile e colaboradores.[56] Estudos que avaliem desfechos duros nessa população – morte ou cirurgia de revascularização miocárdica, por exemplo –, tendo o exercício aeróbico como intervenção, infelizmente são escassos na literatura e podem ser bastante úteis no sentido de basear melhor as recomendações a nível individual.

É importante ressaltar que este estudo apresenta algumas limitações. Entre elas, podemos citar a heterogeneidade entre os grupos estudados, uma vez que, apesar de todas as mulheres avaliadas estarem no período de climatério pós-menopáusicos, havia diferenças em seus estados de saúde, visto que a análise incluiu tanto pessoas saudáveis quanto outras que apresentavam comorbidades ou realizaram histerectomia. Ademais, os estudos analisados apresentavam diferenças no tempo de acompanhamento e na modalidade de exercício aeróbico. Além disso, por não terem sido feitas análises detalhadas de sensibilidade, como resultados específicos para cada subgrupo e meta-regressão, os valores encontrados em cada desfecho podem apresentar variações caso haja um direcionamento específico para um determinado subgrupo populacional presente nos estudos examinados. Outro fator limitante deste trabalho é a ausência de observação de desfechos duros, como a ocorrência de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, dentre as participantes dos ensaios clínicos randomizados incluídos, uma vez que, para isso, seriam necessários estudos com maior tempo de seguimento, comumente obtidos apenas em estudos observacionais, os quais foram excluídos.

Em contrapartida, destaca-se a realização de uma busca ampla em diferentes bases de dados, o que possibilitou a inclusão de um grande número de artigos e, conseqüentemente, uma análise mais abrangente das alterações causadas pela intervenção nos desfechos analisados. Além disso, a seleção de artigos a serem incluídos foi realizada por dois revisores e, quando na ocorrência de conflitos, por

um terceiro revisor, permitindo uma maior confiabilidade de que, de fato, estudos com os desfechos de interesse foram incluídos. Somado a isso, tem-se o fato de ter sido usada uma metodologia robusta para a extração e análise de dados.

Conclusões

Com base nos achados desta revisão sistemática, é possível concluir que o exercício físico aeróbico tem efeito positivo sobre a saúde cardiovascular e psíquica de mulheres no climatério pós-menopáusica. Esses resultados reforçam a necessidade de maior incentivo e encorajamento à prática de atividade física entre a população estudada, tendo em vista a redução dos impactos negativos do período climatérico na saúde geral das mulheres.

Referências

1. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, *et al.* The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2019;26(10):1213-1227. doi:10.1097/GME.0000000000001424
2. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, *et al.* Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532. doi:10.1161/CIR.0000000000000912
3. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):385-390. doi:10.1001/archpsyc.63.4.385
4. Bromberger JT, Epperson CN. Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):663-678. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.007
5. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, *et al.* Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):731-743.
6. Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:525-539.
7. Akazawa N, Choi Y, Miyaki A *et al.* Effects of curcumin intake and aerobic exercise training on arterial compliance in postmenopausal women. *Artery Research*. 2012;7 20(1):67-72.

8. Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Sugawara J, Ajisaka R, Maeda S. Aerobic exercise training increases cerebral blood flow in postmenopausal women. *Artery Research*. 2012;6(3):124-129.
9. Gwendoline Akwa L, Omoniyi Moses M, Omowumi Emikpe A *et al*. Lipid profile, cardiorespiratory function and quality of life of postmenopausal women improves with aerobic exercise. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2017;12(3):698-709.
10. Ammar T. Effects of aerobic exercise on blood pressure and lipids in overweight hypertensive postmenopausal women. *J Exerc Rehabil*. 2015;11(3):145-150.
11. Anek A, Bunyaratavej N. Effects of Circuit Aerobic Step Exercise Program on Musculoskeletal for Prevention of Falling and Enhancement of Postural Balance in Postmenopausal Women. *J Med Assoc Thai*. 2015;98 Suppl 8:S88-S94.
12. Arca EA, Martinelli B, Martin LC, Waisberg CB, Franco RJ. Aquatic exercise is as effective as dry land training to blood pressure reduction in postmenopausal hypertensive women. *Physiother Res Int*. 2014;19(2):93-98.
13. Asbury EA, Chandruangphen P, Collins P. The importance of continued exercise participation in quality of life and psychological well-being in previously inactive postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2006;13(4):561-567.
14. Asikainen TM, Miilunpalo S, Kukkonen-Harjula K, *et al*. Walking trials in postmenopausal women: effect of low doses of exercise and exercise fractionization on coronary risk factors. *Scand J Med Sci Sports*. 2003;13(5):284-292.
15. Azadpour N, Tartibian B, Koşar ŞN. Effects of aerobic exercise training on ACE and ADRB2 gene expression, plasma angiotensin II level, and flow-mediated dilation: a study on obese postmenopausal women with prehypertension. *Menopause*. 2017;24(3):269-277.
16. Boutcher YN, Boutcher SH, Yoo HY, Meerkin JD. The Effect of Sprint Interval Training on Body Composition of Postmenopausal Women. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(7):1413-1419. doi:10.1249/MSS.0000000000001919
17. Cardoso CG Jr, Rosas FC, Oneda B, *et al*. Aerobic training abolishes ambulatory blood pressure increase induced by estrogen therapy: a double blind randomized clinical trial. *Maturitas*. 2011;69(2):189-194.
18. Dalleck LC, Allen BA, Hanson BA, Borresen EC, Erickson ME, De Lap SL. Dose-response relationship between moderate-intensity exercise duration and coronary heart disease risk factors in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(1):105-113.
19. Diniz, T.A., A.C.S. Fortaleza, F.E. Rossi, L.M. Neves, E.Z. Campos, and I.F. Freitas Junior. Short-term Program of Aerobic Training Prescribed Using Critical Velocity Is Effective to Improve Metabolic Profile in Postmenopausal Women. *Science & Sports*. 2016; 31.2: 95-102.

- 20.Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(19):2081-2091.
- 21.Adams-Campbell LL, Taylor T, Hicks J, Lu J, Dash C. The Effect of a 6-Month Exercise Intervention Trial on Allostatic Load in Black Women at Increased Risk for Breast Cancer: the FIERCE Study. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2022;9(5):2063-2069.
- 22.Sternfeld B, Guthrie KA, Ensrud KE, et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2014;21(4):330-338.
- 23.Frank LL, Sorensen BE, Yasui Y, et al. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obes Res*. 2005;13(3):615-625.
- 24.He H, Wang C, Chen X, et al. The effects of HIIT compared to MICT on endothelial function and hemodynamics in postmenopausal females. *J Sci Med Sport*. 2022;25(5):364-371.
- 25.Liang Hu a, Li Zhu a, Jiaying Lyu b, Wenjun Zhu c, Yaping Xu d, Lin Yang. Benefits of Walking on Menopausal Symptoms and Mental Health Outcomes among Chinese Postmenopausal Women, *International Journal of Gerontology*. 2017;11: 166-170.
- 26.Keyhani D, Tartibian B, Dabiri A, Teixeira AMB. Effect of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Aerobic Continuous Training on Galectin-3 Gene Expression in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *J Aging Phys Act*. 2020;1-9.
- 27.Kim JW, Kim DY. Effects of aerobic exercise training on serum sex hormone binding globulin, body fat index, and metabolic syndrome factors in obese postmenopausal women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10(6):452-457.
- 28.Latosik E, Zubrzycki IZ, Ossowski Z, et al. Physiological Responses Associated with Nordic-walking training in Systolic Hypertensive Postmenopausal Women. *J Hum Kinet*. 2014;43:185-190.
- 29.Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, et al. Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(3):H348-H355.
- 30.Miyaki A, Maeda S, Choi Y, Akazawa N, Tanabe Y, Ajisaka R. Habitual aerobic exercise increases plasma pentraxin 3 levels in middle-aged and elderly women. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(5):907-911.
- 31.Oneda B, Cardoso CG Jr, Forjaz CL, et al. Effects of estrogen therapy and aerobic training on sympathetic activity and hemodynamics in healthy postmenopausal women: a double-blind randomized trial. *Menopause*. 2014;21(4):369-375.
- 32.Paolillo FR, Borghi-Silva A, Arena R, Parizotto NA, Kurachi C, Bagnato VS. Effects of phototherapy plus physical training on metabolic profile and quality of life in postmenopausal women. *J Cosmet Laser Ther*. 2017;19(6):364-372.

33. Ready AE, Naimark B, Ducas J, *et al.* Influence of walking volume on health benefits in women post-menopause. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(9):1097-1105.
34. Rezende RE, Duarte SM, Stefano JT, *et al.* Randomized clinical trial: benefits of aerobic physical activity for 24 weeks in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Menopause.* 2016;23(8):876-883.
35. Rossi FE, Fortaleza AC, Neves LM, *et al.* Combined Training (Aerobic Plus Strength) Potentiates a Reduction in Body Fat but Demonstrates No Difference on the Lipid Profile in Postmenopausal Women When Compared With Aerobic Training With a Similar Training Load. *J Strength Cond Res.* 2016;30(1):226-234.
36. Rossi FE, Diniz TA, Neves LM, *et al.* The beneficial effects of aerobic and concurrent training on metabolic profile and body composition after detraining: a 1-year follow-up in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(5):638-645.
37. Rossi FE, Diniz TA, Fortaleza ACS, *et al.* Concurrent Training Promoted Sustained Anti-atherogenic Benefits in the Fasting Plasma Triacylglycerolemia of Postmenopausal Women at 1-Year Follow-up. *J Strength Cond Res.* 2018;32(12):3564-3573.
38. Santa-Clara H, Szymanski L, Fernhall B. Effect of exercise training on blood pressure in postmenopausal Caucasian and African-American women. *Am J Cardiol.* 2003;91(8):1009-A8.
39. Seo DI, Jun TW, Park KS, Chang H, So WY, Song W. 12 weeks of combined exercise is better than aerobic exercise for increasing growth hormone in middle-aged women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2010;20(1):21-26.
40. Serrano-Guzmán M, Aguilar-Ferrándiz ME, Valenza CM, Ocaña-Peinado FM, Valenza-Demet G, Villaverde-Gutiérrez C. Effectiveness of a flamenco and sevillanas program to enhance mobility, balance, physical activity, blood pressure, body mass, and quality of life in postmenopausal women living in the community in Spain: a randomized clinical trial. *Menopause.* 2016;23(9):965-973.
41. Shen TW, Wen HJ. Aerobic exercise affects T-wave alternans and heart rate variability in postmenopausal women. *Int J Sports Med.* 2013;34(12):1099-1105.
42. Soori, Rahman & Rezaeian, Najme & Khosravi, Nikoo & Ahmadizad, Sajad & Taleghani, H.M. & Jourkesh, Morteza & Stannard, Stephen. Effects of water-based endurance training, resistance training, and combined water and resistance training programs on visfatin and ICAM-1 levels in sedentary obese women. *Science & Sports.* 2017;32.
43. Staffileno BA, Braun LT, Rosenson RS. The accumulative effects of physical activity in hypertensive post-menopausal women. *J Cardiovasc Risk.* 2001;8(5):283-290.
44. Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med.*

1998;339(1):12-20.

45.Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, *et al.* Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *Am J Hypertens.* 2012;25(6):651-656.

46.Khalid T, Nesreen E, Ramadhan O. Effects of exercise training on postmenopausal hypertension: implications on nitric oxide levels. *Med J Malaysia.* 2013;68(6):459-464.

47.Wong A, Figueroa A, Son WM, Chernykh O, Park SY. The effects of stair climbing on arterial stiffness, blood pressure, and leg strength in postmenopausal women with stage 2 hypertension [published correction appears in *Menopause.* 2021 Feb 1;28(2):230]. *Menopause.* 2018;25(7):731-737.

48.Zhang D, Janjgava T, Boutcher SH, Boutcher YN. Cardiovascular response of postmenopausal women to 8 weeks of sprint interval training. *Eur J Appl Physiol.* 2019;119(4):981-989.

49.Gonçalves AK, Dantas Florencio GL, Maisonnette de Atayde Silva MJ, Cobucci RN, Giraldo PC, Cote NM. Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *J Phys Act Health.* 2014;11(2):445-454.

50.Guthrie JR, Smith AM, Dennerstein L, Morse C. Physical activity and the menopause experience: a cross-sectional study. *Maturitas.* 1994;20(2-3):71-80.

51.Sá KMM, da Silva GR, Martins UK, *et al.* Resistance training for postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2023;30(1):108-116.

52.Xi H, He Y, Niu Y, *et al.* Effect of combined aerobic and resistance exercise on blood pressure in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Gerontol.* 2021;155:111560.

53.Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e004473. 54.García-Garro PA, Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, *et al.* Effectiveness of A Pilates Training Program on Cognitive and Functional Abilities in Postmenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):3580.

55.Kemmler W, Shojaa M, Kohl M, von Stengel S. Effects of Different Types of Exercise on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(5):409-439.

56.Carcelén-Fraile MDC, Aibar-Almazán A, Martínez-Amat A, *et al.* Effects of Physical Exercise on Sexual Function and Quality of Sexual Life Related to Menopausal Symptoms in Peri- and Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):2680.

Material suplementar: Efeito do exercício físico aeróbico sobre o risco cardiovascular e a saúde mental de mulheres pós-menopáusicas: revisão sistemática e metanálise

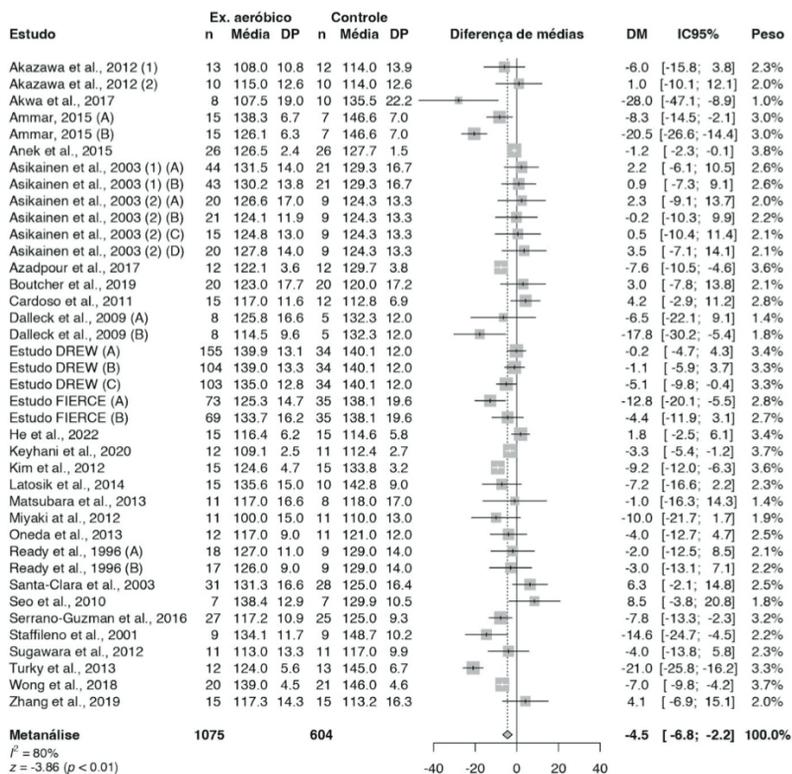
Tabela S1: Estratégias de buscas completas.

Identificação	Estratégia de busca
MEDLINE (via PubMed):	
#1: Climatério	"Climacteric"[MeSH] OR "Climacteric" OR "Climacterics" OR "Climaterium" OR "Perimenopause"[MeSH] OR "Perimenopause" OR "Perimenopausal" OR "Menopause"[MeSH] OR "Menopause" OR "Menopause" OR "Menopause" OR "Menopausal" OR "Postmenopause"[MeSH] OR "Postmenopause" OR "Postmenopausal" OR "Post-Menopause" OR "Post Menopause" OR "Post-menopausal" OR "Post menopausal"
#2: Exercício físico	Exercise[MeSH] OR "Exercise"
#3: ECR	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
#4: Climatério, exercício físico e ECR	#1 AND #2 AND #3
Embase	
#1: Climatério	'climacterium'/exp OR 'climacteric' OR 'climacterium' OR 'perimenopausal' OR 'perimenopause' OR 'menopause'/exp OR 'menopause' OR 'menopause' OR 'menopausal' OR 'postmenopause'/exp OR 'postmenopause' OR 'post menopause' OR 'postmenopausal'
#2: Exercício físico	'exercise'/exp OR 'exercise'
#3: ECR	('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/exp OR 'intermethod comparison' OR placebo:ti,ab OR compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab) OR crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab) OR assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab) OR volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab OR 'human experiment'/de OR trial:ti) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'randomly assigned':ti,ab)) NOT ('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'control group':ti,ab OR 'control groups':ti,ab)) NOT ('case control*':ti,ab AND random*:ti,ab AND NOT ('randomized controlled

Identificação	Estratégia de busca
MEDLINE (via PubMed):	
	<p>trial/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab)) NOT ('systematic review':ti NOT (trial:ti OR study:ti)) NOT (nonrandom*:ti,ab NOT random*:ti,ab) NOT 'random field':ti,ab NOT ('random cluster' NEAR/4 sampl):ti,ab NOT (review:ab AND review:it NOT trial:ti) NOT ('we searched':ab AND (review:ti OR review:it)) NOT 'update review':ab NOT (databases NEAR/5 searched):ab NOT ((antelope:ti OR bat:ti OR bats:ti OR herd:ti OR herds:ti OR bull:ti OR bulls:ti OR cow:ti OR cows:ti OR bovine:ti OR bovid:ti OR bullock*:ti OR calf:ti OR calves:ti OR buffalo*:ti OR cattle:ti OR beetle*:ti OR 'bat'/exp OR 'beef cattle'/de OR 'bullock'/de OR 'livestock'/exp OR 'insect'/exp NOT 'firefly'/exp) OR bird:ti OR birds:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR chick:ti OR chicks:ti OR poultry:ti OR goose:ti OR geese:ti OR pigeon*:ti OR columbid*:ti OR columbiforme*:ti OR camel:ti OR camels:ti OR canine:ti OR canis:ti OR wolf:ti OR wolves:ti OR coyote*:ti OR dingo*:ti OR jackal*:ti OR 'bird'/exp OR 'poultry'/exp OR 'juvenile animal'/exp OR 'carnivora'/exp OR 'camelid'/exp OR 'canis'/exp OR fish:ti OR fishes:ti OR caterpillar*:ti OR cricket*:ti OR snake*:ti OR cobra:ti OR deer:ti OR deers:ti OR donkey*:ti OR horse*:ti OR duck:ti OR ducks:ti OR duckling:ti OR earthworm*:ti OR 'earth worm':ti OR 'cock roach':ti OR cockroach*:ti OR 'fish'/exp OR 'decapoda (crustacea)'/exp OR 'insect larva'/exp OR 'squamate'/exp OR 'reptile'/exp OR 'ruminant'/exp OR 'equidae'/exp OR elephant*:ti OR foxes:ti OR frog*:ti OR gecko*:ti OR goat*:ti OR 'guinea pig':ti OR hedgehog*:ti OR kangaroo*:ti OR koala*:ti OR kestrel*:ti OR lamb*:ti OR leopard*:ti OR lion*:ti OR tiger*:ti OR jaguar*:ti OR lynx*:ti OR lizard*:ti OR mice:ti OR mouse:ti OR murine*:ti OR 'paenungulata'/exp OR 'anura'/exp OR 'rodent'/exp OR 'hedgehog'/exp OR 'marsupial'/exp OR 'larva'/exp OR 'lizard'/de OR primate*:ti OR monkey*:ti OR 'orang utan':ti OR orangutan*:ti OR ovine:ti OR pig:ti OR pigs:ti OR suid:ti OR suidae:ti OR porcine*:ti OR rabbit*:ti OR leporid*:ti OR rat:ti OR rats:ti OR nematode*:ti OR ruminant*:ti OR pinniped*:ti OR sheep:ti OR shark*:ti OR silkworm*:ti OR snail*:ti OR slug*:ti OR gastropod*:ti OR 'primate'/exp OR 'mussel'/exp OR 'octopus'/exp OR 'oyster'/exp OR 'suid'/exp OR 'leporidae'/exp OR 'nematode'/exp OR 'pinnipedia'/exp OR 'gastropod'/exp OR spider*:ti OR arachnid*:ti OR arachnoid*:ti OR tortoise*:ti OR turtle*:ti OR whale*:ti OR dolphin*:ti OR cetacea*:ti OR 'arachnid'/exp OR 'squid'/exp OR 'turtle'/exp OR 'cetacea'/exp OR 'worm'/exp) NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de OR 'allergen'/exp OR ('health care facilities and services'/exp NOT 'veterinary clinic'/exp) OR human*:ti OR patient:ti OR patients:ti OR children:ti OR man:ti OR men:ti OR women:ti OR woman:ti OR pediatric*:ti OR paediatric*:ti OR meeting:ti OR abstracts:ti OR conferences:ti OR person:ti OR persons:ti OR people:ti OR discharge:ti OR 'mental health':ti OR inpatient*:ti,ab,kw OR outpatient*:ti,ab,kw OR anopheles*:ti,ab,kw OR culex*:ti,ab,kw OR aedes:ti,ab,kw OR mosquito*:ti,ab,kw)) NOT ('cochrane database of systematic reviews'/t OR 'cochrane database of systematic reviews (online)'/t)</p>
#4: Climatério, exercício físico e ECR	#1 AND #2 AND #3
SPORTDiscus	
#1: Climatério	"Climacteric" OR "Climacterics" OR "Climaterium" OR "Perimenopause" OR "Perimenopausal" OR "Menopause" OR "Menopause" OR "Menopause" OR "Menopausal" OR "Postmenopause" OR "Postmenopausal" OR "Post-Menopause" OR "Post Menopause" OR "Post-menopausal" OR "Post menopausal"
#2: Exercício físico	"Exercise"

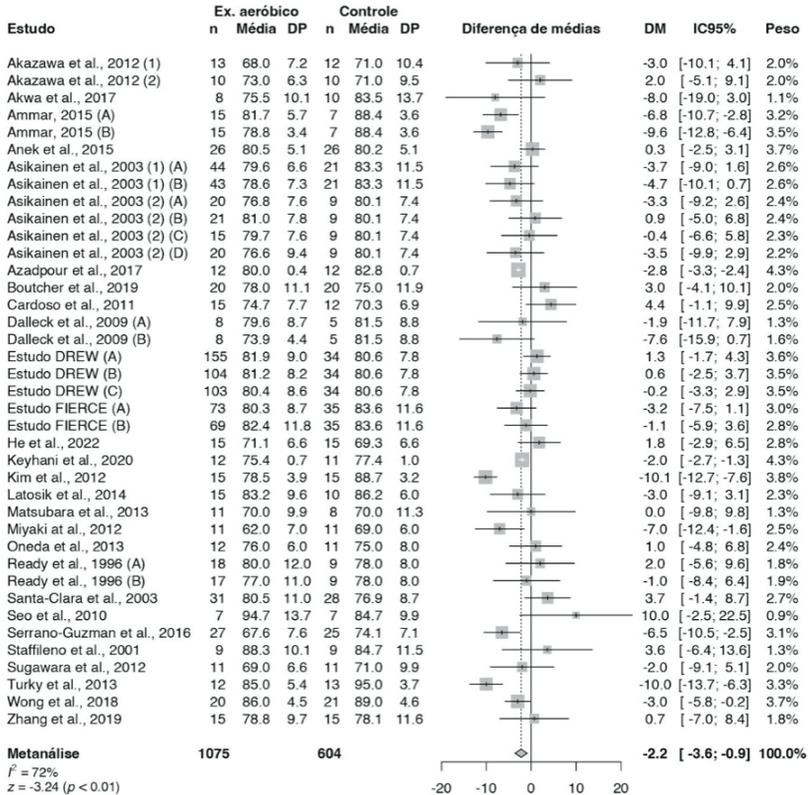
Identificação	Estratégia de busca
#3: <u>Climatério e exercício físico</u>	#1 AND #2
PsycINFO	
#1: <u>Climatério</u>	"Climacteric" OR "Climacterics" OR "Climaterium" OR "Perimenopause" OR "Perimenopausal" OR "Menopause" OR "Menopauze" OR "Menopausal" OR "Postmenopause" OR "Postmenopausal" OR "Post-Menopause" OR "Post Menopause" OR "Post-menopausal" OR "Post menopausal"
#2: <u>Exercício físico</u>	"Exercise"
#3: <u>Climatério e exercício físico</u>	#1 AND #2

Figura S1: Efeito do exercício físico aeróbico sobre a pressão arterial sistólica.



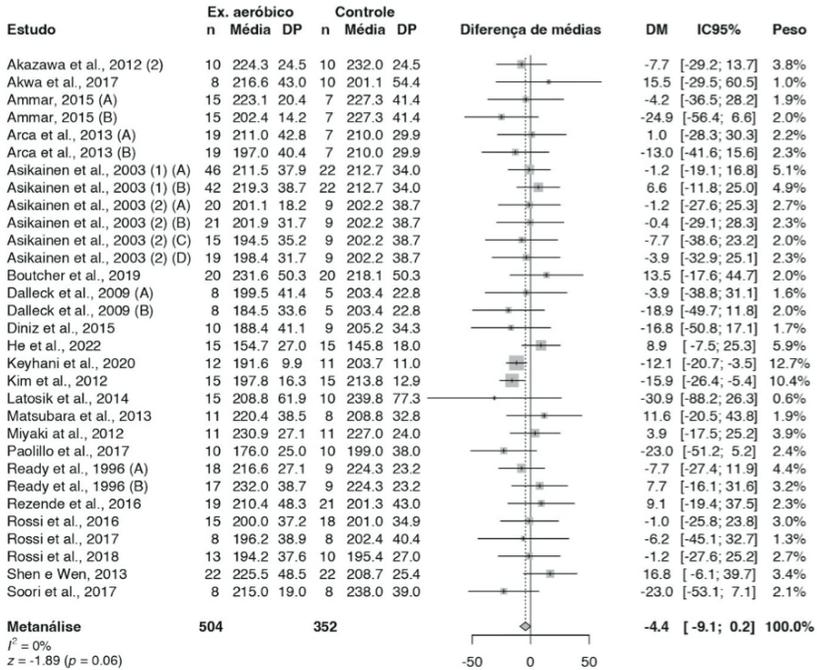
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura S2: Efeito do exercício físico aeróbico sobre a pressão arterial diastólica.



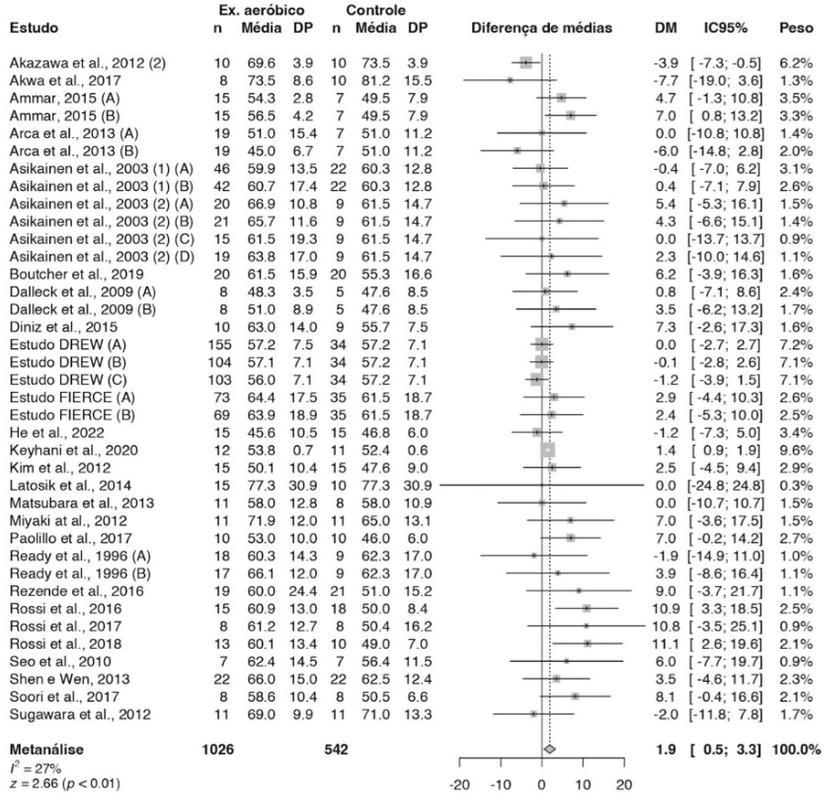
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura S3: Efeito do exercício físico aeróbico sobre os níveis de colesterol total.



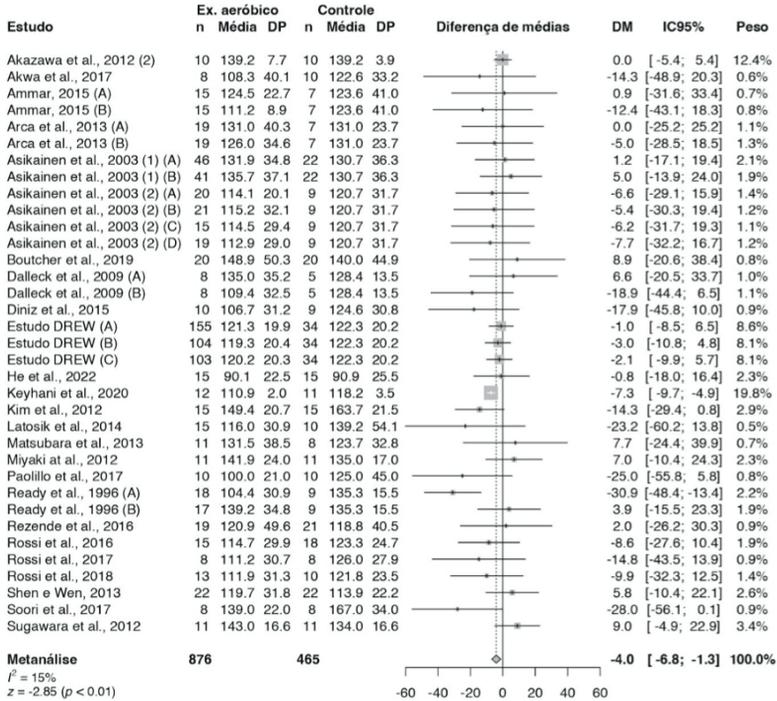
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura S4: Efeito do exercício físico aeróbico sobre os níveis de colesterol HDL.



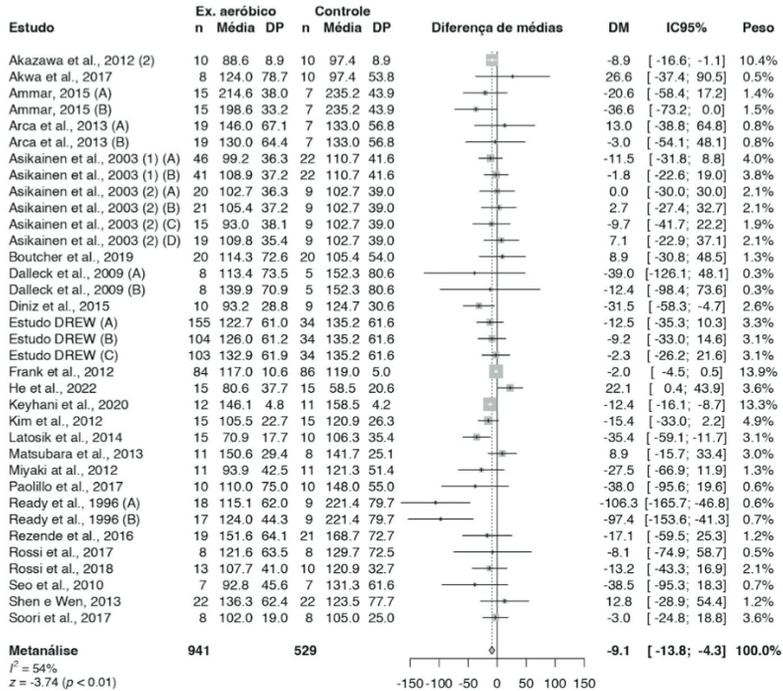
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura S5: Efeito do exercício físico aeróbico sobre os níveis de colesterol LDL.



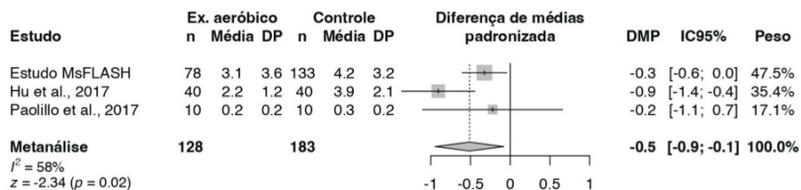
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura S6: Efeito do exercício físico aeróbico sobre os níveis de triglicerídeos.



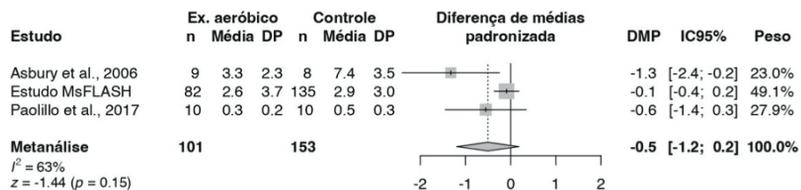
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura S7: Efeito do exercício físico aeróbico sobre escores de depressão.



DMP: diferença de médias padronizadas; DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura S8: Efeito do exercício físico aeróbico sobre escores de ansiedade.



DMP: diferença de médias padronizadas; DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Efeitos dos fatores comportamentais e estilo de vida nas pacientes sobreviventes ao câncer ginecológico

*Amanda Cardoso
Beatriz Sena
Camila Moureira
Carolina Silva
Giulia Freitas
Greicy Martini
Maiara Cordeiro
Jordy Guimarães Costa
Márcia Luiza Montalvão Appel Binda*

Apesar de controverso, o termo sobrevivente de câncer define “qualquer pessoa com câncer desde o momento do diagnóstico até a sua morte”. Nos EUA em 2019, haviam 17 milhões de sobreviventes, número que pode chegar a 20 milhões em 2026 (CAMPBELL *et al.*, 2019). Não há estimativas mundiais.

O aumento crescente do número de sobreviventes é resultado da diminuição de 32% verificada na taxa global de morte por câncer ao longo dos últimos 30 anos (American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. ROCK *et al.*, 2022b). Várias são as razões que explicam esse fato, entre elas, o diagnóstico precoce da doença, resultado dos programas de prevenção e rastreamento; a introdução de medicamentos mais efetivos que atuam em alvos biomoleculares (terapia-alvo) e imunoterapia; fatores comportamentais e de estilo de vida, tais como boa dieta e nutrição, atividade física regular e redução do consumo de álcool e tabagismo que parecem impactar na incidência do câncer (CAMPBELL *et al.*, 2019; PAEPKE *et al.*, 2021; American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. ROCK *et al.*, 2022b). No entanto, apesar do

papel bem definido destes fatores na prevenção de diferentes tipos de câncer, não está claro qual seria sua influência sobre o risco de recorrência e morte após o diagnóstico.

Os tumores ginecológicos (tumores do colo e corpo uterino, ovário, vagina e vulva), representam um número significativo de diagnósticos de câncer, colocando-se entre os 10 tumores mais incidentes em mulheres. Nos EUA, o câncer de endométrio é o tumor mais prevalente e o de ovário, o de maior taxa de mortalidade. (American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. ROCK *et al.*, 2022b). Em relação às sobreviventes ao câncer ginecológico, constitui-se no segundo maior grupo de mulheres (16%) (CAMPBELL *et al.*, 2019). No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), os tumores de colo uterino, corpo uterino (endométrio) e ovário ocupam o terceiro, sétimo e oitavo lugares, respectivamente, em incidência. O número de sobreviventes é bastante significativo, uma vez que a taxa de mortalidade anual varia de 3,6 a 6,1% conforme o tumor e estadiamento (ESTATÍSTICAS DE CÂNCER, [s. d.]

O aumento do número de pessoas que sobrevivem ao câncer representará um novo desafio para a saúde pública e privada. Pacientes diagnosticadas terão de conviver com efeitos colaterais imediatos e tardios relacionados ao tratamento, tanto físicos como emocionais, assim como terão chances maiores de apresentar outras doenças concomitantes que precisarão ser tratadas (doença cardiovascular, um novo câncer, p.e.). Será preciso garantir que esses pacientes tenham vidas longas, saudáveis e produtivas, através de informação e orientação sobre quais medidas são efetivas e oferecer suporte multidisciplinar para resolução dos problemas.

O objetivo deste estudo é fazer uma revisão narrativa sobre as pacientes sobreviventes do câncer ginecológico, especificamente endométrio e ovário, e o impacto dos fatores comportamentais (estilo de vida, dieta e atividade física) no risco de recidivas e no aumento de sobrevida.

Metodologia

Estratégia para localizar e selecionar informações

As bases de dados consultadas para a seleção de artigos foi o PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) e baseou-se em revisões sistemáticas entre os anos de 2010 e

2023. O grupo revisou a literatura para análises de fatores antes, durante ou após o diagnóstico que podem prever resultados de sobrevida, sendo o estilo de vida (por exemplo, atividade física e dieta) o principal fator modificável analisado.

As palavras-chave utilizadas foram: câncer de ovário; câncer de endométrio; sobreviventes; estilo de vida; dieta; atividade física; tabagismo.

Tabela 1. Resultado das Buscas de Referências Bibliográficas na Base de Dados PubMed para palavras-chave.

BUSCA PARA CÂNCER DE OVÁRIO

PALAVRAS-CHAVE	RESULTADOS
Ovary cancer	8,848
AND (survivor)	220
AND (lifestyle)	7
AND (Physical activity)	4

BUSCA PARA CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

PALAVRAS-CHAVE	RESULTADOS
Cancer endometrium	6.632
AND (survivor)	98
AND (lifestyle)	14
AND (physical activity)	7

Revisão de literatura

Câncer de Endométrio

O carcinoma de endométrio é uma das neoplasias ginecológicas mais prevalentes. Nos Estados Unidos, é a neoplasia do trato genital feminino mais comum. A taxa de incidência anual é de 25,3 casos/100 mil mulheres e a taxa de morte é 4,4 casos/100 mil mulheres. No Brasil, estima-se para o cálculo anual do triênio de 2023 a 2025, cerca de 7.840 casos novos, correspondendo ao risco estimado de 7,08 casos novos a cada 100 mil mulheres. (Estimativa | 2023 Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Go, 2023. Acesso em: 12 de fevereiro de 2023.) Existe uma diferença na incidência regional da doença. As taxas variam de 1,71 casos novos para cada 100 mil mulheres na Região Norte e Nordeste a 7,64 casos, na Região Sudeste. Isso reflete uma diferença significativa na exposição aos fatores de risco, especialmente aos que se referem a índice de desenvolvimento econômico, como expectativa de vida longa, mudanças no padrão alimentar, aumento do consumo de gorduras e obesidade (ESTATÍSTICAS DE CÂNCER, [s. d.]).

São dois os grupos principais no modelo dualístico de classificação do câncer de endométrio, os adenocarcinoma tipo 1, estrogênio-dependente e os adenocarcinomas tipo 2, sem associação com estrogênio. No tipo 1, o principal fator de risco é a exposição prolongada e sem oposição ao estrogênio em razão de obesidade -, sendo que o IMC igual ou superior a 25 é considerado sobrepeso e IMC entre 30 e 34,9 é uma obesidade grau I. A menarca precoce, menopausa tardia, anovulação, nuliparidade, terapia de reposição hormonal sem progesterona e uso de modulador seletivo de receptor de estrogênio para tratamento de câncer de mama também apresentam-se como fatores. Além disso, outros fatores de risco podem ser encontrados, como a síndrome metabólica, a diabetes e a síndrome do ovário policístico. A exposição ao estrogênio promove a proliferação endometrial, a hiperplasia benigna e a hiperplasia atípica, sendo essa última, a entidade histopatológica precursora do câncer. A obesidade aumenta a biodisponibilidade do estrogênio porque promove hiperinsulinemia, diminuição das proteínas carreadoras de hormônio sexual e conversão periférica (tecido adiposo) de androstenediona em estrona (PASSOS *et al.*, [s. d.]).

O câncer de endométrio tem taxa de sobrevida alta, uma vez que o diagnóstico segue-se a sintomatologia clínica precoce, o que inclui sangramento vaginal anormal na pós-menopausa. A maioria das pacientes (75 – 88%) com carcinoma endometrial apresenta-se diagnosticado com doença em estágio (Est.) I (tumor restrito ao corpo uterino), com taxa de sobrevida de 80 a 85%. Em estudo conduzido no HCPA, a taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 78% para todos os estádios (PASSOS *et al.*, [s. d.]).

Conhecendo-se os fatores de risco da doença, é possível considerar que intervenções efetivas para reduzir a prevalência de obesidade e aumentar os níveis de atividade física poderiam impactar as taxas de incidência e mortalidade. Entretanto, os estudos sobre o papel da obesidade no prognóstico do câncer endometrial são limitados e inconclusivos.

Uma revisão sistemática da Cochrane que incluiu três ensaios clínicos randomizados (ECR), com um total de 161 mulheres com sobrepeso e obesidade e câncer de endométrio, mensurou o impacto das intervenções, tais como a perda de peso, dieta e atividade física na melhora prognóstica. Concluiu-se que essas intervenções podem melhorar a sobrevida global das pacientes com câncer, influenciando a patogênese da doença e também reduzindo o risco de doenças cardiovasculares (KITSON *et al.*, 2018). A segunda revisão sistemática, incluindo 4 estudos transversais, 1 estudo retrospectivo, 1 estudo prospectivo e 2 ECR, reuniu sobreviventes de carcinoma endometriíode estádios I-IV, com o objetivo principal de avaliar características como obesidade, dieta de baixa qualidade e sedentarismo, associadas à qualidade de vida, sendo essas características comuns em pessoas que sobreviveram ao câncer de endométrio. Os estudos demonstraram uma melhora da fadiga e da dor nas sobreviventes que conseguiram manter uma dieta saudável e que realizavam exercícios físicos de acordo com as recomendações da American Cancer Society (ACS) para uma melhor qualidade de vida. Entretanto, condições socioeconômicas e ambientais, como o custo de dietas mais saudáveis, os sintomas associados ao câncer como fadiga, falta de motivação e incerteza a respeito das orientações, permanecem como desafios aos sobreviventes do câncer para melhorar a adesão às intervenções. (KOUTOUKIDIS; KNOBF; LANCELEY, 2015). Na revisão sistemática de Arem e col, dos 05 estudos que avaliaram a sobrevida livre de doença e 02, que avaliaram a mortalidade doença-específica, nenhum encontrou associação com obesidade (AREM; IRWIN, 2013). Na meta-análise

de Petrelli e col, encontrou-se um risco 20% maior de morte por todas as causas associado a obesidade ao diagnóstico (IMC ≥ 30 kg/m²), mas nenhuma associação com recorrência ou mortalidade relacionada ao câncer (PETRELLI et al., 2021).

Em relação ao tipo de dieta alimentar e câncer de endométrio não foram encontradas revisões sistemáticas ou meta-análises que avaliaram o seu papel no prognóstico. O mesmo ocorre para o consumo de álcool (American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. ROCK et al., 2022b).

Em relação à atividade física, não existem estudos específicos para avaliar o impacto sobre o prognóstico do câncer de endométrio (American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. ROCK et al., 2022b). No estudo de Friedenreich e col. sobre sobreviventes de câncer, entre eles, pacientes femininas com câncer de órgãos reprodutivos, não demonstrou impacto da atividade física, antes ou após o diagnóstico, na mortalidade por câncer. Vale ressaltar, no entanto, que as sobreviventes de câncer ginecológico que foram fisicamente mais ativas após o diagnóstico, alcançaram uma redução de cerca de 30% na mortalidade por todas as causas se comparadas às não ativas (FRIEDENREICH et al., 2020).

Estudos ainda são necessários para entender o papel de cada um dos fatores comportamentais e seu impacto prognóstico no câncer de endométrio.

Câncer de Ovário

O câncer de ovário é o nono mais incidente entre as mulheres no mundo, correspondendo a 3,60% de todos os cânceres femininos em 2020. A taxa de incidência foi de 6,60 casos a cada 100 mil mulheres. As maiores taxas de incidência estimadas foram observadas no continente europeu. O número estimado de novos casos de câncer de ovário no Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 7.310 casos, correspondendo a um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres. Em termos de mortalidade no Brasil, ocorreram, em 2020, 3.920 óbitos por câncer de ovário, equivalente a 3,62 mortes para cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2022; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2020a).

A doença ocorre predominantemente na pós-menopausa. Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são observadas em até 15% das pacientes com câncer de ovário. Mulheres com história familiar de câncer de ovário em parente de primeiro grau apresentam risco três vezes maior para o desenvolvimento da doença. A história familiar de câncer de mama também está associada a um risco aumentado de câncer de ovário. Outros fatores reprodutivos e hormonais são considerados de risco, como menarca precoce, menopausa tardia, terapia de reposição hormonal, ou protetivos, como multiparidade, uso prolongado de contraceptivos orais, ligadura tubária. Sobrepeso e obesidade estão associados a aumentos modestos do risco. A prevenção do câncer de ovário representa um desafio, dado que poucos fatores de risco modificáveis são conhecidos até o momento. (Câncer de Ovário. Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2023 - MINISTÉRIO DA SAÚDE LANÇA PUBLICAÇÃO SOBRE INDICADORES DE PRÁTICA DE ATIVIDADES FÍSICAS ENTRE OS BRASILEIROS, 2022).

A maior qualidade da dieta pré-diagnóstico está associada à redução da mortalidade em sobreviventes de câncer de ovário (YEGANEH *et al.*, 2018), mais especificamente o consumo de vegetais e outros alimentos ricos em vitamina E foi significativamente relacionado com uma menor taxa de mortalidade. Esse mesmo resultado, associado a atividade física vigorosa, foi encontrado em outros estudos (ZHOU *et al.*, 2014) (GEORGE *et al.*, 2014; MUKA *et al.*, 2016). Na revisão sistemática de (BAE *et al.*, 2014) um ensaio clínico randomizado encontrou redução no risco de desenvolvimento de câncer epitelial de ovário com uma dieta com baixo teor de gordura a longo prazo (08 anos), mas estudos de coorte da mesma revisão não encontraram associação significativa com teor lipídico da dieta e risco de câncer (BEAVIS; SMITH; FADER, 2016). Dietas ricas em vegetais e frutas antes do diagnóstico da doença foram associadas a maior sobrevida por câncer de ovário, efeito inverso foi verificado com a ingestão de laticínios e proteínas que mostraram maior risco de morte. No entanto, não se verificou qualquer influência no prognóstico pós-diagnóstico (THOMSON *et al.*, 2014).

O estudo de BAE e col., ao avaliar câncer de ovário, observou que a obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) na adolescência e cinco anos antes do diagnóstico, foi o principal fator de risco de morte (HR = 1,67, 95% IC = 1,29–2,16 e HR = 1,35, IC 95% = 1,03–1,76, respectivamente). Isso ocorre, pois pacientes obesos geralmente têm mais comorbidades, como hipertensão,

diabetes e infarto do miocárdio (BAE *et al.*, 2014; YEGANEH *et al.*, 2018). Isso também foi evidenciado no estudo de Nagle e col., mulheres obesas 1 a 5 anos antes do diagnóstico ou no momento do diagnóstico tiveram um risco de 12% maior de morrer (HR = 1,12, IC 95% = 1,01–1,25) (NAGLE *et al.*, 2015).

Poucos estudos avaliaram o impacto do tabagismo na sobrevida do câncer de ovário. No estudo dinamarquês MALOVA (MALignant OVArrian cancer) (n = 295 casos, 245 mortes) e no estudo australiano de Nagle e col. (676 casos, 419 mortes), as mulheres que relataram fumar no momento ou dentro de um ano após o diagnóstico tiveram maior risco de morrer (HR = 1,65, IC 95% 1,22 - 2,24 e HR=1,36, IC 95% 1,01 - 1,84, respectivamente) (POOLE; KONSTANTINOPOULOS; TERRY, 2016). No entanto, no estudo sueco de Yang *et al* (635 casos, 396 mortes), não houve associação com tabagismo atual (HR=0,94, IC 95% 0,70 - 1,26) (POOLE; KONSTANTINOPOULOS; TERRY, 2016). Um pequeno estudo recente (n = 37 casos, 23 mortes) realizado por Kelemen e col. relatou que mulheres com câncer de ovário mucinoso que fumaram durante o tratamento tiveram um risco aumentado de morrer (HR=8,56, IC 95% 1,50 - 48,7) e a associação foi maior entre as pacientes que estavam em quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante (KELEMEN *et al.*, 2016).

Dessa forma, percebe-se que mais estudos devem ser realizados a respeito dos fatores de risco modificáveis para a prevenção e melhor prognóstico de câncer de ovário, visto que as evidências sobre dieta, atividade física e tabagismo são inconclusivas.

Discussão

À medida que os tratamentos para o câncer tornam-se mais efetivos, um número cada vez mais significativo de sobreviventes terá vivenciado experiências físicas e emocionais relacionadas à doença, assim como demandará sobre informações de autocuidado e de quais fatores comportamentais e de estilo de vida poderão impactar na sua chance de cura.

As medidas de prevenção para os tipos de câncer mais prevalentes em adultos são, de modo geral, relacionadas ao controle dos principais fatores de risco, como tabagismo, consumo excessivo de álcool, alimentação inadequada e obesidade. Evidências a partir de estudos observacionais sugerem que modificar esse fatores

também poderia diminuir o risco de recorrência e morte. Baseado nisso, a American Cancer Society publicou em 2022 um protocolo de orientações sobre dieta e atividade física para sobreviventes de câncer. Conforme analisado recomenda-se: dieta rica em vegetais verde escuro, vermelho e laranja; leguminosas ricas em fibras (feijão e ervilha); frutas e grãos integrais; praticar de 150 a 300 minutos de atividade física de intensidade moderada por semana ou 75 - 150 minutos de atividade física de intensidade vigorosa e evitar tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas (American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors ROCK *et al.*, 2022a).

Contudo, existem inúmeros desafios na implementação de mudanças de comportamento e estilo, especialmente em países em desenvolvimento, como o Brasil, cuja população possui uma grande heterogeneidade quanto ao acesso aos sistemas de saúde e prevenção de doenças. De fato, populações mais pobres, com menor acesso aos sistemas de saúde e menor informação a respeito da doença e seus sintomas, assim como, quais medidas preventivas adotar, sofrem impacto negativo sobre as taxas de controle e cura. Além disso, desconhece-se o número de pacientes que realmente buscam mudanças de estilo de vida (PAEPKE *et al.*, 2021). Segundo, Mayer e col. (WEBSITE, [s. d.]), 58% dos sobreviventes de câncer mantém sobrepeso, 25% mantém o tabagismo, 50% não se exercitam e somente 20%, conseguem ter um consumo adequado de frutas e verduras.

A obesidade parece um fator de risco importante na redução de sobrevida após o diagnóstico de câncer de endométrio e ovário. Portanto, medidas que visam reduzir o peso corporal, como dieta saudável e prática de atividade física, trazem benefícios a médio e longo prazo, inclusive sobre outros riscos à saúde, como a doença cardiovascular (DCV) e osteoporose (GUIDOZZI, 2013). No entanto, ter acesso a uma dieta saudável e de alta qualidade nutricional determina um custo financeiro elevado, sendo um fator limitante para a adesão à recomendação. Além disso, o estilo de vida contemporâneo, com alta carga de trabalho, dificulta a manutenção de uma alimentação equilibrada e que siga diretrizes nutricionais, contribuindo para o sobrepeso e a obesidade.

A atividade física, apesar de amplamente recomendada, como adjuvante ao tratamento e pós-tratamento, não é uma realidade prevalente entre a população brasileira. Dados do Ministério da Saúde demonstram que somente 31,3% das mulheres

brasileiras praticam 150 minutos de atividade física moderada. Esse cenário social ocorre devido ao perfil sócio-econômico e cultural da população brasileira, que não dispõe de políticas públicas efetivas, que estimulem as pacientes sobreviventes de câncer a realizarem atividades físicas. (SILVA *et al.*, 2021).

Embora o álcool e o tabagismo estejam associados a fatores de risco para diversas neoplasias, não foram encontradas evidências robustas de que esses fatores influenciam na saúde e bem estar de pacientes sobreviventes ao câncer de endométrio e ovário.

Conclusão

Existe uma probabilidade de que fatores modificáveis de estilo de vida possam estar associados à incidência do câncer ginecológico; no entanto, faltam evidências significativas de que mudanças no hábito de vida, contribuam para a melhora do prognóstico e sobrevida.

A obesidade parece ser um dos fatores de risco mais importantes e intervenções para redução de peso são recomendadas. Assim como atividade física regular e diminuição do consumo de álcool e cigarro.

Uma limitação dos estudos relacionados a fatores de risco câncer-específicos é o número de pacientes incidentes e sobreviventes. Em neoplasias de baixa incidência e alta mortalidade, como as de ovário, o número pequeno de pacientes não permite conclusões claras e recomendações assertivas. Contudo, à medida que ampliam-se os conhecimentos a respeito das doenças hereditárias, relacionadas a mutações gênicas, como mutações em BRCA e nas proteínas de reparo de DNA (MMR), um número maior de pacientes sobreviverá à doença, aumentando de forma significativa a demanda por orientações sobre estilo e hábito de vida mais saudável.

Referências

AREM, H.; IRWIN, M. L. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *International journal of obesity*, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 634–639, 2013.

BAE, H. S. *et al.* Obesity and epithelial ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. [S. l.: s. n.], 2014: <http://dx.doi.org/10.1186/1757-2215-7-41>.

BEAVIS, A. L.; SMITH, A. J. B.; FADER, A. N. Lifestyle changes and the risk of developing endometrial and ovarian cancers: opportunities for prevention and management. *International journal of women's health*, [s. l.], v. 8, p. 151–167, 2016.

CAMPBELL, G. *et al.* Caring for Survivors of Gynecologic Cancer: Assessment and Management of Long-term and Late Effects. *Seminars in oncology nursing*, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 192–201, 2019.

ESTATÍSTICAS DE CÂNCER. [S. l.], [s. d.]: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer>. Acesso em: 14 fev. 2023.

FRIEDENREICH, C. M. *et al.* Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI cancer spectrum*, [s. l.], v. 4, n. 1, p. kz080, 2020.

GEORGE, S. M. *et al.* Comparing Indices of Diet Quality With Chronic Disease Mortality Risk in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Observational Study: Evidence to Inform National Dietary Guidance, 2014: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwu173>.

GUIDOZZI, F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. [S. l.: s. n.], 2013: <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2013.806471>.

KELEMEN, L. E. *et al.* Smoking may modify the association between neoadjuvant chemotherapy and survival from ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, [s. l.], v. 140, n. 1, p. 124–130, 2016.

KITSON, S. *et al.* Interventions for weight reduction in obesity to improve survival in women with endometrial cancer. [S. l.: s. n.], 2018: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012513.pub2>.

KOUTOUKIDIS, D. A.; KNOBF, M. T.; LANCELEY, A. Obesity, Diet, Physical Activity, and Health-Related Quality of Life in Endometrial Cancer Survivors. [S. l.: s. n.], 2015: <http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuu063>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE LANÇA PUBLICAÇÃO SOBRE INDICADORES DE PRÁTICA DE ATIVIDADES FÍSICAS ENTRE OS BRASILEIROS. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/agosto/ministerio-da-saude-lanca-publicacao-sobre-indicadores-de-pratica-de-atividades-fisicas-entre-os-brasileiros>. Acesso em: 14 fev. 2023.

MUKA, T. *et al.* Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality. [S. l.: s. n.], 2016: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415>.

NAGLE, C. M. *et al.* Obesity and survival among women with ovarian

cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. [S. l.: s. n.], 2015: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.245>.

PAEPKE, D. *et al.* Lifestyle modifications after the diagnosis of gynecological cancer. *BMC women's health*, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 260, 2021.

PASSOS, E. P. *et al.* *Rotinas em Ginecologia*. [S. l.]: Artmed Editora, [s. d.].

PETRELLI, F. *et al.* Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer. [S. l.: s. n.], 2021: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3520>.

POOLE, E. M.; KONSTANTINOPOULOS, P. A.; TERRY, K. L. Prognostic implications of reproductive and lifestyle factors in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, [s. l.], v. 142, n. 3, p. 574–587, 2016.

ROCK, C. L. *et al.* American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. [S. l.: s. n.], 2022a: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21719>.

ROCK, C. L. *et al.* American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA: a cancer journal for clinicians*, [s. l.], v. 72, n. 3, p. 230–262, 2022b.

SILVA, L. E. S. da *et al.* Data Resource Profile: Surveillance System of Risk and Protective Factors for Chronic Diseases by Telephone Survey for adults in Brazil (Vigitel). [S. l.: s. n.], 2021: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyab104>.

THOMSON, C. A. *et al.* Diet Quality and Survival After Ovarian Cancer: Results From the Women's Health Initiative. [S. l.: s. n.], 2014: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju314>.

WEBSITE. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: Mayer D, Terrin N, Menon U, Kreps G, McCance K, Parsons S, Mooney K. Health behaviors in cancer survivors. *Onkol Nurs Forum*. 2007;34(3):643– 51. <https://doi.org/10.1188/07.ONF.643-651>. .

YEGANEH, L. *et al.* Effects of lifestyle modification on cancer recurrence, overall survival and quality of life in gynaecological cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, [s. l.], v. 111, p. 82–89, 2018.

ZHOU, Y. *et al.* Body mass index, physical activity, and mortality in women diagnosed with ovarian cancer: Results from the Women's Health Initiative. [S. l.: s. n.], 2014: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.033>.

Uso de metformina x anticoncepcional oral em adolescentes com síndrome dos ovários policísticos: uma revisão da literatura de ensaios clínicos randomizados de 2012 a 2022

*Samuel Afonso de Freitas Toledo
Renato Ferraz de Almeida
Andrei Luís Battisti Archer Vechini
Bruno Guimarães Scalco
Eduarda Taís Schneider
Leonardo Luigi Adams Backes
Letícia Luísa Araújo de Souza
Wiquinylson Franca de Oliveira
Rafael Lopes da Rosa
Solange Garcia Accetta*

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença hormonal complexa e prevalente, que afeta de 4% a 21% das mulheres em idade reprodutiva [1]. Apesar de poucos estudos sobre essa condição em adolescentes, quando comparado com a população adulta, os dados disponíveis apontam que sua prevalência é semelhante em ambas as populações. Em 2011, Hickey et al estudaram uma população de 244 meninas com idades entre 14 e 16 anos e reportaram uma prevalência de SOP de 18,5%, segundo os critérios do Consenso de Rotterdam [4].

A SOP é uma condição caracterizada pelo crescimento de múltiplos cistos nos ovários e por uma perturbação no equilíbrio normal de hormônios, incluindo andrógenos, estrógenos e insulina [5]. O desequilíbrio hormonal leva a uma ampla gama de sintomas, incluindo ciclos menstruais irregulares, hirsutismo, acne e aumento de peso, entre outros [5]. Além de seus sintomas físicos, a SOP também tem um profundo impacto no bem-estar psicológico e social das adolescentes afetadas. Os desequilíbrios hormonais e os sintomas físicos da SOP podem levar a uma diminuição da autoestima e preocupações com a imagem corporal, e podem

contribuir para o sofrimento psicológico, ansiedade e depressão [2 e 3]. Além disso, a SOP está associada a um risco aumentado de problemas de saúde a longo prazo, incluindo infertilidade, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica [6].

As causas subjacentes da SOP ainda não são completamente compreendidas, mas se acredita que resultem de uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. A resistência à insulina, a obesidade e a inflamação são todas consideradas contribuintes para o desenvolvimento da SOP [7].

O tratamento eficaz é crucial para gerenciar a SOP em adolescentes e melhorar o seu bem-estar geral. Órgãos brasileiros, como a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) [8], recomendam mudanças no estilo de vida, como manter um peso saudável, atividade física regular e uma dieta equilibrada, como componentes-chave do gerenciamento da SOP. O uso de tratamento medicamentoso, segundo a FEBRASGO, deve ser empregado para o tratamento de sintomas, como anticoncepcionais orais e metformina, usados para regular os ciclos menstruais, gerenciar a resistência à insulina e reduzir sintomas como hirsutismo e acne [8], sendo indicada a combinação de um antiandrogênico (acetato de ciproterona) associado a um anticoncepcional oral para o tratamento de casos moderados ou mais graves de hirsutismo [9].

Esta revisão literária tem como objetivo fornecer uma análise abrangente e aprofundada da SOP em adolescentes, avaliando criticamente a bibliografia mais recente e o conhecimento atual sobre opções de tratamento da SOP nesta população, buscando compreender a sua abrangência e impacto, bem como as implicações para a saúde e bem-estar de jovens, além de fornecer recurso abrangente e baseado em evidências para profissionais da saúde e pesquisadores de SOP e de saúde do adolescente.

Métodos

Estratégia de busca

O trabalho buscou analisar somente ensaios clínicos randomizados que abordassem o uso de metformina x anticoncepcionais orais no tratamento de síndrome dos ovários policísticos em adolescentes. Com base no nosso objetivo, desenvolvemos uma estratégia de busca para as bases eletrônicas

PubMed e Embase na qual foram combinados os principais termos e seus respectivos sinônimos para a identificação dos artigos. Foram identificados 247 artigos por meio de buscas nas bases supracitadas no dia 16/12/2022, utilizando as seguintes palavras-chaves: ("Polycystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovary Syndrome" OR "Polycystic Ovary Syndrome 1" OR "Sclerocystic Ovarian Degeneration" OR "Sclerocystic Ovarian" OR "Sclerocystic Ovarian Syndrome" OR "Stein-Leventhal Syndrome") AND ("Contraceptives, Oral" OR "Low-Dose Oral Contraceptive" OR "Oral Contraceptive") AND ("Adolescent" OR "Adolescence" OR "Adolescent" OR "Teenager" OR "Teen" OR "Youth") AND (2012:2022) e 1 artigo fora das bases de dados. Os artigos obtidos por meio dessa busca foram exportados para aplicativo Rayyan com objetivo de auxiliar na identificação e exclusão de duplicatas e na seleção dos artigos. Por fim, para metanálises que possuem atualizações, apenas a versão mais recente disponível no dia da busca foi utilizada.

Seleção dos artigos

Oito revisores divididos em 4 duplas, inicialmente, realizaram de modo independente a seleção de duas etapas, com estudos rastreados quanto ao título e aos resumos, seguidos da revisão do texto completo nos artigos selecionados na primeira etapa. Os casos de discordância foram decididos por um terceiro revisor.

Extração de dados

A extração de dados foi realizada pelos mesmos oito revisores, separados em 4 duplas, por meio uma tabela de extração de dados padronizada no Excel, extraindo as seguintes informações de cada artigo: título do artigo, DOI, autores, delineamento, objetivo do estudo, população, data de publicação, data do estudo, países do estudo, método utilizado, como foi feita a análise dos dados obtidos, critérios de exclusão, desfecho, resultados e cumprimento ou não dos critérios de seleção.

Análise estatística

Devido ao número final de artigos encontrados e aos seus diferentes métodos de análise de dados e diferentes desfechos, não foi possível fazer uma análise estatística significativa.

Resultados

Seleção de estudos

A busca resultou em um total de 248 artigos, 247 provenientes das bases de dados e 1 artigo adicionado que não estava nas bases de dados, dos quais foram removidos 13 duplicatas, permanecendo 235 artigos para análise de título e resumo. Após análise do texto completo, foram incluídos 27 artigos na síntese qualitativa, 21 artigos foram excluídos nessa etapa por não serem realizados com adolescente ou por incluírem adolescentes no estudo mas não apresentarem os dados referentes apenas a esse grupo, outro motivo de exclusão foi devido a alguns trabalhos não estarem concluídos ainda, tratando-se de resumos apresentados em congressos. Permanecendo 6 artigos que foram incluídos na revisão de literatura (Figura 1).

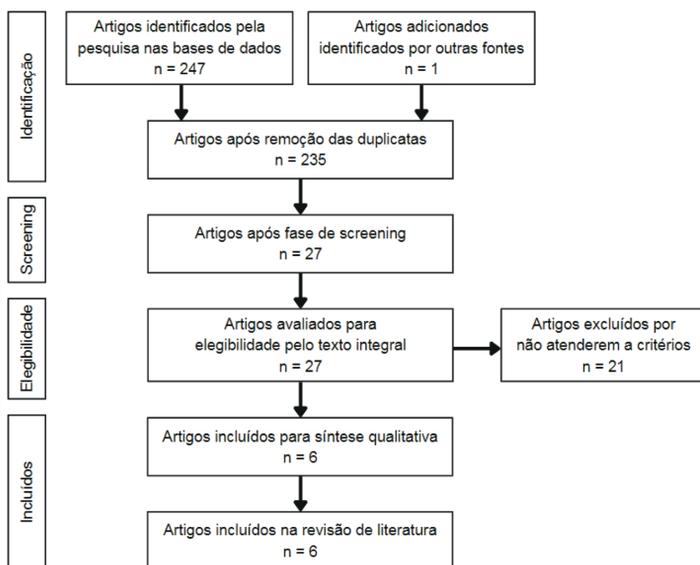


Figura 1 - Fluxograma da seleção de artigos

Estudo e característica das intervenções

Dentre os 6 estudos selecionados, todos eram ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2015 e 2020 e realizados em países como Espanha, Egito e Estados Unidos. Ao todo, 224 adolescentes participaram dos estudos, com uma faixa etária que variava de 12 a 20 anos. Dentre o número total de participantes,

85 fizeram uso de metformina, enquanto 83 fizeram uso de algum anticoncepcional oral. A diferença entre a soma de participantes do estudo e a soma dos grupos que utilizaram metformina e o anticoncepcional oral se deve ao fato de que, em alguns estudos, ocorreram perda de participantes após a avaliação primária e antes do processo de randomização.

Os artigos apresentaram algumas diferenças nas intervenções: alguns utilizaram apenas metformina e outros utilizaram uma combinação de espironolactona, pioglyazona e metformina (SPIOMET), com dosagens variadas dependendo do estudo. Em relação aos anticoncepcionais orais, as intervenções variaram entre ethinylestradiol e levogestrel ou acetato de norethidrona e ethinylestradiol (Loestrin).

Quadro 1. Artigos selecionados.

Artigo	Autor	País do estudo	Data de publicação	N	Desfecho primário	Desfechos secundários	Medicamentos utilizados
1	Al-Zubeidi et al. 2015	Estados Unidos	28 de Julho de 2015	34	Mudança nos níveis de FT e IMC após 6 meses	Mudança na qualidade de vida, nos níveis de insulina, no perfil lipídico.	Metformina 1000mg/d e Loestrin
2	El Maghra by et al.2015	Egito	01 de Setembro de 2015	119	Melhora do hirsutismo e da regularidade do ciclo menstrual	Perda de peso, redução dos níveis séricos de testosterona, melhora dos níveis de insulina em jejum e pós-prandial e da razão glicose/insulina.	Metformina 1700mg/d e Ethinyl estradiol 30µg + Progestin 15mg
3	Díaz et.al 2018*	Espanha	19 de Julho de 2018	35	Melhora do perfil endócrino-metabólico em relação aos níveis de fetuína-A.	Sem desfechos secundários	SPIOMET e Ethinyl estradiol + levogestrel**
4	Díaz et al. 2019*	Espanha	15 de Novembro de 2019	36	Taxa de ovulação e nível do miR-451a	Index de andrógenos livres, gordura visceral e hepática, HOMA-IR	SPIOMET e Ethinyl estradiol + levogestrel**
5	Ibáñez et al. 2020*	Espanha	14 de Março 2020	71	Taxa de ovulação	Perda de circunferência da cintura, insulina circulante, HMW-adiponectina e PCR, cIMT, gordura visceral e hepática	SPIOMET e Ethinyl estradiol + levogestrel**
6	Beltran et al. 2020*	Espanha	20 de Setembro de 2020	30	Taxa de ovulação	Análise da composição da microbiota intestinal	SPIOMET e Ethinyl estradiol + levogestrel**

* Os artigos correspondem ao mesmo grupo de pesquisa que contava com 71 participantes no total, sendo que algumas participaram de alguns estudos e outras não.

** A dosagem foi de 50 mg/dia de espironolactona, 7,5 mg/dia de pioglitazona e 850 mg/dia de metformina e 20 µg de Ethinyl Estradiol + 100 mg de levonorgestrel.

Qualidade dos artigos e risco de viés

Os artigos incluídos apresentam baixos vieses de associação e de performance, principalmente, porque o protocolo de tratamento, na maioria dos estudos, foi previamente estabelecido, registrado e aplicado de maneira padronizada aos pacientes. Na maioria dos artigos, o protocolo de pesquisa existia e encontrava-se indisponível para a leitura. Nenhum dos artigos relatou proteções contra outras fontes de viés. Em um artigo específico, realizado em uma população no Egito, foram selecionadas pacientes de acordo com as leis de maioria civil do país de 21 anos, sendo diferente dos demais artigos, que não ultrapassaram os 18 anos de idade. Nesse mesmo artigo, também foi identificado um viés de aferição na avaliação do hirsutismo e, para esse desfecho, as participantes relataram a melhora de forma subjetiva [10].

Síntese de dados

A análise quantitativa dos dados dos artigos selecionados para essa revisão sistemática da literatura não foi viável devido ao pouco número de estudos incluídos e às suas disparidades de dados, no sentido de que os estudos medem diferentes aspectos não comparáveis no tratamento da SOP, como a concentração sérica de determinado micro-RNA e glicoproteína e avaliação da microbiota intestinal.

Discussão

O tratamento atual da SOP no Brasil consiste em mudanças nos hábitos de vida que podem ser associadas com o uso de anticoncepcionais e/ou metformina. [8] Em relação aos anticoncepcionais é importante salientar que seu uso ainda é mais comum dentro da prática clínica, mesmo com efeitos adversos conhecidos como o aumento de risco de tromboembolismo venoso, dores de cabeça, náusea, enjoo e ganho de peso. Sendo que, por outro lado, a metformina tende a apresentar uma tolerância maior pelos pacientes, podendo apresentar efeitos adversos gastrointestinais, mas sem aumentar as chances de efeitos adversos como o tromboembolismo [22 e 23].

Apesar do número considerável de artigos encontrados nas bases de dados, poucos atendiam aos critérios de seleção do estudo, o que resultou em um número pequeno e heterogêneo

de artigos, sendo essa a principal limitação encontrada. Além disso, tendo em vista que os artigos 3, 4, 5 e 6, foram realizados na Espanha e utilizando parte da mesma população, é possível que os resultados obtidos possam destoar quando aplicados em populações de diferentes etnias e países.

Em relação aos desfechos analisados, podemos citar os principais desfechos primários como: redução do IMC, diminuição do hirsutismo, alterações nos níveis de testosterona livre, regulação do ciclo menstrual e concentração sérica de fetuína A, sendo que alguns desses também foram considerados como secundários em outros artigos. Outros desfechos secundários relevantes foram: insulina em jejum, perfil lipídico e composição da microbiota, sendo que o último chama muita atenção por tratar de uma relação ainda não muito bem estabelecida dentro da SOP [1].

Em uma comparação geral para todos os desfechos primários a metformina não apresentou uma diferença significativamente relevante em relação aos anticoncepcionais orais, com exceção da concentração de fetuína A, neste caso, apenas no grupo da metformina houve um aumento significativo após 12 meses de tratamento. Outro ponto a ser mencionado é que, apesar dos resultados semelhantes, um dos estudos recomendou a metformina em relação aos anticoncepcionais devido ao seu perfil mais seguro em relação ao desenvolvimento de Síndrome Metabólica [10]. Apesar das vantagens do tratamento de SOP com metformina em comparação ao tratamento com anticoncepcionais orais na adolescência, o Consórcio Internacional de Endocrinologia Pediátrica (ICPE) demonstra que as evidências existentes até então apresentam esses benefícios como sendo de curto prazo, pois a maioria dos estudos teve apenas 6 meses de duração e riscos moderados para vieses, além de confirmarem a eficácia de ambos os métodos de tratamento. É importante frisar que ainda não é possível afirmar que um tratamento é superior ao outro em decorrência da pequena quantidade de ensaios clínicos randomizados que comparam ambos os medicamentos nessa população [11].

Embora as alterações do ciclo menstrual na SOP em adolescentes sejam um fator importante da doença, o que se observou foram resultados conflitantes que no fim não conseguiam indicar uma relação de superioridade entre os tratamentos, sugerindo que ainda é necessário a realização de mais estudos na área para definir melhor essa relação [11,12,13]. Em estudos com a população adulta os resultados encontrados foram consonantes

com os estudos em adolescentes, demonstrando uma melhor regulação do ciclo menstrual em grupos tanto com metformina como com anticoncepcionais orais [14].

Outro desfecho primário analisado foi a alteração do IMC, a relação entre a SOP e o aumento de peso já é bem conhecida na literatura e é uma queixa frequente das pacientes com SOP. Entretanto, assim como na regulação do ciclo menstrual, os resultados apresentados pelos artigos 1, 3 e 4 foram conflitantes e não conseguiram estabelecer uma relação direta com a perda de peso das pacientes e o uso da metformina ou dos anticoncepcionais [10,15,16].

O hirsutismo, sintoma frequente em 70% a 80% das mulheres com SOP [17], foi analisado em apenas um estudo, de forma subjetiva pelas pacientes, apresentando resultado favorável tanto para a metformina como para o anticoncepcional oral, sem diferença significativa entre as medicações [10]. É importante dizer que, embora essa avaliação possa ser um importante viés de aferição, em estudos com a população adulta observou-se resultado semelhante, constatando-se uma melhora do hirsutismo da população com o uso tanto da metformina quanto do anticoncepcional oral. Entretanto, esses mesmos estudos não conseguiram definir se um dos medicamentos era significativamente melhor que o outro para esse desfecho [18].

Em relação às alterações hormonais, dois dos estudos se propuseram a observar as alterações nos níveis de testosterona, que se encontra aumentado em pacientes com SOP. No primeiro artigo, tanto o anticoncepcional quanto a metformina reduziram os níveis de testosterona ao final de 6 meses, sem diferenças significativas entre os grupos [15]. No outro estudo, porém, o acompanhamento foi maior (2 anos), apresentando uma diferença importante entre os grupos. Nesse caso, apenas o grupo com anticoncepcional oral demonstrou uma redução nos níveis de testosterona enquanto o grupo da metformina, ao final desse período, apresentou níveis semelhantes aos do início do tratamento [12].

A resistência à insulina, a qual corresponde a um achado comum em pacientes com SOP, foi avaliada em três estudos. No primeiro estudo [12], a insulina e o HOMA-IR reduziram tanto no grupo que recebeu anticoncepcional oral quanto no grupo que recebeu metformina, não havendo diferença significativa entre

ambos. No segundo estudo, o grupo tratado com metformina apresentou um incremento significativo tanto na sensibilidade à insulina quanto na insulina em jejum e pós-prandial [10]. Já no grupo que recebeu anticoncepcional oral, houve um aumento significativo na insulina em jejum e pós-prandial, porém uma deterioração da sensibilidade à insulina. Vale ressaltar que no grupo controle, foi detectado um aumento da carga de insulina em jejum e pós carga de insulina não significativa, bem como redução do GRI (insulina responsiva à glicose), denotando um aumento da resistência à insulina. O terceiro estudo comparou os níveis de fetuína-A, que em altas concentrações está relacionada ao aumento da resistência à insulina [15]. Nesse estudo, apenas a população que recebeu SPIOMET aumentou sua concentração de fetuína-A para valores do grupo controle, o que se traduziu em melhora do status endócrino-metabólico, avaliado por redução dos níveis de insulina e de gordura ectópica, e, conseqüentemente, redução significativa do índice HOMA-IR. Entretanto, é importante ressaltar, que o papel da fetuína A ainda não está muito bem estabelecido, sendo necessários mais estudos para compreender melhor os efeitos dessa glicoproteína [15].

Outro desfecho secundário analisado no artigo 6 e que chama bastante a atenção é a disbiose em adolescentes com SOP e suas alterações após os tratamentos com SPIOMET e ACO. O objetivo era analisar se a disbiose estava intrinsecamente ligada à patogênese da SOP nos distúrbios como: obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2, sintomas frequentes em pacientes com SOP [19]. Os resultados demonstraram que mulheres com SOP possuem uma microbiota com redução da biodiversidade e com comunidades diferentes daquelas em controles saudáveis, principalmente de bactérias como *Senegalimassilia*, *Preyotellaceae* e bactérias da família XI, sendo que os desequilíbrios nesses grupos demonstraram relação com o excesso de androgênico, inflamação, aumento da insulina em jejum e gordura hepato-visceral, sugerindo que a disbiose pode estar relacionada com a patogênese da SOP e de alguns dos seus sintomas [20]. Além disso, os resultados observados nos grupos com SPIOMET e com anticoncepcional oral foram diferentes para esse desfecho [20]. Observou-se que no grupo com o uso de SPIOMET, ocorreu uma redução na abundância da Família XI, diferente do grupo com ACO, assim, especula-se que os benefícios metabólicos observados em pacientes tratada com SPIOMET podem ter uma relação com a redução dessa população de microorganismos.

Observa-se que os desfechos no geral apresentam resultados semelhantes para o uso de ambas as medicações ou com uma superioridade ainda não muito bem estabelecida na literatura para a metformina ou para os anticoncepcionais dependendo do desfecho. Segundo as diretrizes internacionais as pílulas anticoncepcionais são consideradas como o tratamento farmacológico de primeira linha para pacientes com SOP que apresentam irregularidade do ciclo menstrual e hiperandrogenismo, já a metformina é recomendada em adição ou isoladamente, principalmente para o gerenciamento de características metabólicas [21]. A Febrasgo (Federação brasileira de ginecologia e obstetrícia) também recomenda tanto o uso dos anticoncepcionais orais como da metformina, ressaltando que o uso dos anticoncepcionais orais ainda é mais comum [8].

Conclusão

A partir da análise feita dos artigos e do que já se tem estabelecido na literatura, podemos concluir que ambas as medicações são efetivas para o tratamento de SOP em adolescentes. Entretanto, não se pode afirmar ainda se alguma das medicações é superior a outra, para isso faltam mais estudos nessa população específica, com um número de participantes maior e que consigam demonstrar com clareza essa relação de superioridade para variados desfechos. Sendo assim é importante sempre considerar as diretrizes internacionais e nacionais ao optar por um determinado tratamento para uma paciente.

Referências

1. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016;106(1): 6–15.
2. Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Current Psychiatry Reports*. 2017;19(11).
3. Greenwood EA, Pasch LA, Cedars MI, Legro RS, Eisenberg E, Huddleston HG. Insulin Resistance is Associated with Depression Risk in Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and sterility*. 2018;110(1): 27–34.

4. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, et al. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Human Reproduction*. 2011;26(6): 1469–1477.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*. 2009;91(2): 456–488.
6. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine* 2010;8.
7. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(4): 219–231.
8. Yela DA. Particularidades do diagnóstico e da terapêutica da síndrome dos ovários policísticos na adolescência. In: *Síndrome dos ovários policísticos*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. Cap. 2. p. 16-28. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/Vol.Z47ZnZ9Z-Z2019.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2023.
9. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Ovários Policísticos. Brasília - DF, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_sndrome-ovrios-policsticos_isbn.pdf. Acesso em: 25 jan. 2023.
10. El Maghraby HA, Nafee T, Guiziry D, Elnashar A. Randomized controlled trial of the effects of metformin versus combined oral contraceptives in adolescent PCOS women through a 24 month follow up period. *Middle East Fertility Society Journal*. 2015;20(3): 131-137.
11. Ibáñez L, Oberfield Sharon E, Witchel S, Auchus Richard J, Chang R Jeffrey, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*. 2017;88(6): 371–395.
12. Al-Zubeidi H, Klein KO. Randomized clinical trial evaluating metformin versus oral contraceptive pills in the treatment of adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(7-8).
13. Ibáñez L, Díaz M, García-Beltrán C, Malpique R, Garde E, López-

Bermejo A, *et al.* Toward a Treatment Normalizing Ovulation Rate in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of the Endocrine Society.* 2020;4(5).

14. Fraison E, Kostova E, Moran LJ, Bilal S, Ee CC, Venetis C, *et al.* Metformin versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne, and menstrual pattern in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;2020(8).

15. Díaz M, Gallego-Escuredo JM, López-Bermejo A, de Zegher F, Villarroya F, Ibáñez L. Low-Dose Spironolactone-Pioglitazone-Metformin Normalizes Circulating Fetuin-A Concentrations in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Endocrinology.* 2018;2018(Article ID 4192940): 1–5.

16. Díaz M, Bassols J, López-Bermejo A, de Zegher F, Ibáñez L. Low Circulating Levels of miR-451a in Girls with Polycystic Ovary Syndrome: Different Effects of Randomized Treatments. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2019;105(3): e273–e281.

17. Spritzer P, Barone C, Oliveira F. Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Current Pharmaceutical Design.* 2016;22(36): 5603–5613.

18. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Human Reproduction.* 2007;22(5): 1200–1209.

19. Garcia-Beltran C, Malpique R, Carbonetto B, González-Torres P, Henares D, Brotons P, *et al.* Gut microbiota in adolescent girls with polycystic ovary syndrome: Effects of randomized treatments. *Pediatric Obesity.* 2020;16(4).

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

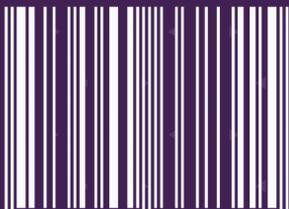
21. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2018;110(3): 364–379.

22. Black, A., Guilbert, E., Costescu, D., Dunn, S., Fisher, W., Kives, S., Whelan, A. M. Canadian Contraception Consensus Part 4 of 4 Chapter 9: Combined Hormonal Contraception. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada,* 2017 ;39(4), 229–268.e5.

23. Choi, E. J., & Yang, Y.-M. Efficacy and safety of metformin or oral contraceptives, or both in polycystic ovary syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2015; 1345.

ISBN: 978-65-00-66831-5

QR



9 786500 668315



FAMED
UFRGS



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS



Centro de Estudos do Serviço
de Ginecologia e Obstetria