



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

Manual de Gestão de Alto Risco

2011



Manual de Orientação
Gestão de Alto Risco



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

*Comissões Nacionais Especializadas
Ginecologia e Obstetrícia*

Gestão de Alto Risco

2011

Gestão de Alto Risco

Manual de Orientação



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

DIRETORIA

Presidente

Nilson Roberto de Melo

Secretário Executivo

Francisco Eduardo Prota

Secretária Executiva Adjunta

Vera Lúcia Mota da Fonseca

Tesoureiro

Ricardo José Oliveira e Silva

Tesoureira Adjunta

Mariângela Badalotti

Vice-Presidente Região Norte

Pedro Celeste Noleto e Silva

Vice-Presidente Região Nordeste

Francisco Edson de Lucena Feitosa

Vice-Presidente Região Centro-Oeste

Hitomi Miura Nakagava

Vice-Presidente Região Sudeste

Claudia Navarro Carvalho Duarte

Lemos

Vice-Presidente Região Sul

Almir Antônio Urbanetz

Manual de Orientação Gestão de Alto Risco

2011



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetria

Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetria

Gestão de Alto Risco

Presidente: Dênis José Nascimento (PR)

Vice-Presidente: José Carlos Peraçoli (SP)

Secretário: Fernando César de Oliveira Junior (PR)

MEMBROS

Alberto Carlos Moreno Zaconeta (DF)

Antonio Carlos Vieira Cabral (MG)

Breno José Acauan Filho (RS)

Carlos Henrique Esteves Freire (AM)

Luiza Emylce Pela Rosado Schmalz (GO)

Manoel Pereira Pinto Filho (SC)

Marcelo Burlá (RJ)

Marcelo Luis Nomura (SP)

Mauro Sancovski (SP)

Rosiane Mattar (SP)

Salvio Freire (PE)

Soubhi Kahhale (SP)

*Comissões Nacionais Especializadas
Ginecologia e Obstetrícia*

Gestação de Alto Risco

COLABORADORES

Marilza Vieira Cunha Rudge
Iracema de Mattos Paranhos Calderon
Belmiro Pereira
Rosângela Rea
Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez

PREFÁCIO DO MANUAL DE GESTAÇÃO DE ALTO RISCO DA FEBRASGO

Este manual oferece informações atualizadas por um grupo de especialistas, proporcionando uma base para a racionalização do emprego de mais e melhores conhecimentos, incluindo os métodos diagnósticos em situações específicas. Em sua essência, destina-se a facilitar o trabalho dos tocoginecologistas, para um atendimento mais racional às suas pacientes, respeitadas as diferenças de cada local onde a prática clínica é exercida.

Não temos a pretensão de exaurir todas as possibilidades existentes em cada tema abordado, tampouco de substituir o raciocínio clínico que, como se sabe, é o elemento decisório de maior importância na prática clínica. Nossa proposta é o encontro rápido de soluções práticas, baseadas em evidências científicas, portanto um documento normatizador e não um tratado acadêmico. Assim, elegemos, dentro do limite a nós estipulado, alguns assuntos de relevância na prática obstétrica, tais como as síndromes hipertensivas, o *diabetes mellitus*, a prematuridade, as infecções, entre tantos outros também muito importantes. Outros temas, como síndromes hemorrágicas da segunda metade da gestação e restrição de crescimento fetal, por serem também abordados pelas comissões de emergências obstétricas e medicina fetal, foram racionalizados ou suprimidos, para complementarem-se entre as referidas comissões.

Alguns temas, não contemplados nesta edição, poderão ser encontrados nos links de diretrizes da Associação Médica Brasileira, como exemplo, a diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para gravidez na mulher portadora de cardiopatia.

Finalizando, gostaria de agradecer ao Presidente da FEBRASGO, Dr. Nilson Roberto de Melo, e ao Secretário Executivo, Dr. Francisco Eduardo Prota, o honroso convite para presidir esta Comissão, pela confiança e todo o apoio que nos deram para que esse trabalho se efetivasse. Em especial, agradeço a todos os colegas que colaboraram na confecção de seus temas que, tenho certeza, farão parte do dia a dia do obstetra.

DÊNIS JOSÉ NASCIMENTO

**Presidente da Comissão Nacional de
Gestação de Alto Risco da FEBRASGO**

ÍNDICE

PRÉ-ECLÂMPسيا – ECLÂMPسيا – SÍNDROME HELLP	21
Introdução	21
Conceitos – Epidemiologia – Classificação	21
Pré-eclâmpسيا	23
Eclâmpسيا	24
Incidência	25
Prevenção	28
Tratamento	29
HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA.....	39
Introdução	39
Hipertensão crônica com pré-eclâmpسيا sobreposta	40
Classificação	40
Diagnóstico	40
Tratamento da hipertensão arterial crônica na gravidez	41
Conduta obstétrica	44

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	47
Introdução	47
Conceito	48
Incidência.....	49
Importância	49
Fisiopatologia.....	49
Rastreamento e diagnóstico	51
Proposta da FEBRASGO/2011	51
Conduta médica	54
Conduta obstétrica	58
Assistência ao puerpério	60
Níveis de evidência das principais recomendações e conclusões.....	60
DIABETES MELLITUS PREEEXISTENTE À GESTAÇÃO.....	65
Introdução	65
Conceito	65
Classificação	66
Epidemiologia.....	66
Diagnóstico	67
Influência do diabetes sobre a gestação	67
Influência da gestação sobre o diabetes	67
Conduta médica	67
Conduta obstétrica	70
Assistência ao puerpério	74
Níveis de evidência das principais recomendações e conclusões.....	75
PREMATURIDADE.....	77
Conceito	77
Epidemiologia.....	77

Fisiopatologia.....	78
Fatores de risco	78
Assistência pré-concepcional.....	80
Assistência pré-natal	80
Manifestações clínicas	86
Tratamento	86
Tratamento – Tocólise	86
Corticoterapia	89
Profilaxia da sepse neonatal.....	89
Profilaxia da hemorragia intracraniana	90
Assistência ao parto prematuro.....	90
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.....	93
Introdução	93
Conceito	93
Incidência	93
Etiologia.....	94
Diagnóstico e conduta	94
Profilaxia.....	100
Considerações finais.....	100
ISOIMUNIZAÇÃO MATERNA PELO FATOR RH	103
Introdução	103
Fisiopatologia.....	103
Diagnóstico	104
Acompanhamento da gestante fator Rh negativo não sensibilizada	105
Acompanhamento da gestante fator Rh negativo sensibilizada.....	106
Tratamento fetal	107
Comentários finais	109

HEPATITES B E C NA GESTAÇÃO	111
Introdução	111
Epidemiologia.....	111
Hepatite B	111
Diagnóstico laboratorial.....	112
Diagnóstico clínico	113
Diagnóstico diferencial	113
Conduta	114
Hepatite C	115
Alterações HCV na gestação.....	116
Diagnóstico clínico	116
Diagnóstico laboratorial.....	116
Conduta	117
Conclusões.....	118
CITOMEGALOVÍRUS	121
Introdução	121
Epidemiologia.....	121
Fisiopatologia.....	122
Manifestações clínicas	122
Diagnóstico	122
Tratamento	123
Prevenção.....	123
INFEÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NA GESTAÇÃO.....	125
Introdução	125
Conceito	125
Epidemiologia.....	126
Fisiopatologia.....	127

Manifestações clínicas	128
Diagnóstico	129
Transmissão vertical do HIV	132
Tratamento	133
Atenção pré-natal às gestantes infectadas pelo HIV	138
Assistência ao parto de gestantes infectadas pelo HIV	139
TOXOPLASMOSE NA GESTAÇÃO	143
Introdução	143
Epidemiologia	143
Diagnóstico	144
Conduta	145
Prevenção	145
Tratamento	146
Considerações sobre evidências do tratamento da toxoplasmose na gestação.....	146
TIREOIDE E GRAVIDEZ	149
Introdução	149
Alterações fisiológicas	150
Passagem placentária dos hormônios tireoidianos.....	150
Tireoide fetal	151
Considerações sobre o recém-nascido	151
Doenças maternas da tireoide	152
Efeitos da tireotoxicose na gravidez	153
Hipotireoidismo	155
Diagnóstico	155
Efeitos do hipotireoidismo na gravidez	156
Tratamento	156

EPILEPSIA E GRAVIDEZ.....	159
Considerações à respeito do binômio epilepsia e gestação.....	159
Novas drogas antiepilépticas.....	161
ESTEATOSE HEPÁTICA AGUDA DA GRAVIDEZ.....	163
Introdução	163
Conceito	163
Epidemiologia.....	163
Fisiopatologia.....	164
Manifestações clínicas	164
Diagnóstico	165
Tratamento	166
Prognóstico	166
Perspectivas.....	167
ANEMIAS NA GESTAÇÃO.....	169
Conceito	169
Incidência.....	169
Repercussões da anemia sobre o organismo materno.....	169
Principais causas de anemia na gestação	170
Anemia ferropriva.....	170
Diagnóstico clínico	170
Parâmetros laboratoriais.....	170
Consequências da anemia sobre a gestação.....	171
Conduta no pré-natal.....	171
Anemia megaloblástica.....	171
Causas	172
Efeitos sobre o feto e a mãe.....	172
Diagnóstico	172

Tratamento	172
Hemoglobinopatias (hereditárias).....	172
Anemia falciforme	173
Efeitos sobre a mãe e o feto	173
Avaliação laboratorial	173
Tratamento	174
Talassemias	174
Diagnóstico	174
Tratamento	174
Conclusões	175
TROMBOFILIAS	177
Introdução	177
Conceito	177
Classificação	177
Epidemiologia.....	178
Fisiopatologia.....	178
Fatores de risco associados	179
Manifestações clínicas	180
Diagnóstico	180
Avaliação laboratorial	181
Tratamento	182
Considerações para anestésias regionais.....	182
Conduta clínica pós-parto	183
DESCOLAMENTO PREMATURO DA PLACENTA	185
Conceito e incidência.....	185
Fisiopatologia.....	185
Classificação	186

Diagnóstico	186
Diagnóstico diferencial	186
Conduta	187
Complicações	187
PLACENTA PRÉVIA.....	189
Conceito e incidência	189
Fisiopatologia.....	189
Classificação	190
Diagnóstico	190
Diagnóstico diferencial	191
Conduta	191
Complicações.....	192
RUPTURA UTERINA.....	193
Conceito	193
Diagnóstico	194
Conduta	194
VASA PRÉVIA	195
Definição	195
Diagnóstico	195
Conduta	196
INFECÇÃO URINÁRIA NA GESTAÇÃO	197
Introdução	197
Complicações maternas associadas às infecções do trato urinário	198
Complicações perinatais associadas às infecções do trato urinário	198
Uso de antimicrobianos.....	199

Bacteriúria assintomática	201
Cistite	201
Pielonefrite aguda	202
Conclusões	204
DEPRESSÃO NA GESTAÇÃO.....	205
Introdução	205
Definição	205
Epidemiologia	206
Manifestações clínicas	206
Diagnóstico	206
Tratamento	206

PRÉ-ECLÂMPسيا – ECLÂMPسيا – SÍNDROME HELLP

Objetivos globais

- Saber a importância da doença hipertensiva específica da gestação como morbidade obstétrica.
- Identificar os fatores de risco para o desenvolvimento da doença.
- Fazer diagnóstico precoce e realizar o tratamento curativo (parto) no momento apropriado, reduzindo a morbimortalidade materno-perinatal.

Introdução

A hipertensão arterial complica cerca de 7 a 10% de todas as gestações, incidência que pode variar com a população estudada e os critérios utilizados para diagnóstico. É a complicação médica mais comum da gravidez e a principal causa de morbimortalidades materna e perinatal.

A gestação pode agravar a hipertensão existente antes da gravidez (hipertensão arterial crônica), bem como induzi-la em mulheres normotensas (hipertensão gestacional/pré-eclâmpسيا). Para o consenso do National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP), publicado em 1990¹ e reafirmado em 2000², é fundamental diferenciar a hipertensão que antecede a gravidez daquela que é condição específica da mesma. Na primeira, a elevação da pressão arterial é o aspecto fisiopatológico básico da doença, a última é resultado de má adaptação do organismo materno à gravidez, sendo a hipertensão apenas um de seus achados. O impacto dessas duas condições, sobre mãe e feto, é diferente, assim como o seu controle.

Conceitos – Epidemiologia – Classificação

Define-se como hipertensão arterial quando a pressão arterial sistólica atinge valor ≥ 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica atinge valor ≥ 90 mmHg, em duas medidas com intervalo de pelo menos quatro horas.

Recomenda-se que a aferição da pressão arterial seja feita após algum tempo de repouso, com a paciente sentada, utilizando manguito de tamanho adequado ao braço (circunferência do braço entre 27 e 34 cm – manguito de 16 a 30 cm de largura – adulto e circunferência do braço entre 35 e 44 cm – manguito de 16 a 36 cm de largura – obeso) e mantendo o braço na altura do coração. Na falta de manguito adequado, pode-se usar tabela de correção para os valores obtidos com manguito comum. A pressão arterial sistólica deve ser determinada na fase I de Korotkoff e a diastólica, na fase V de Korotkoff (correspondente ao desaparecimento da bulha). Nas situações em que persistem os batimentos até o nível zero, determinar a pressão diastólica na fase IV de Korotkoff (abafamento do som)³.

Define-se proteinúria como a excreção urinária de, pelo menos, 300 mg em urina colhida durante 24 horas ou uma + (≥ 30 mg/dL) em amostra de urina, desde que não haja evidência de infecção do trato urinário. Segundo a literatura não há necessidade de coleta de urina de 24 horas, que pode ser substituída por 12 horas e até seis horas, cujos resultados multiplicados por dois e quatro, respectivamente, correspondem às 24 horas^{4,5}. Esse procedimento facilita a coleta para as gestantes e agiliza o resultado.

Frente a diferentes e complexas classificações das formas de manifestação da hipertensão arterial na gravidez, encontradas na literatura, em 1990 o NHBPEP apresentou uma classificação, que atualizou em 2000² (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação das formas de manifestação da hipertensão arterial na gestação

Hipertensão arterial crônica
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia
Hipertensão arterial crônica superposta por pré-eclâmpsia
Hipertensão gestacional

A definição das diferentes formas de manifestação da hipertensão arterial, durante a gestação, segue os critérios a seguir:

- **Hipertensão arterial crônica:** definida como a hipertensão arterial que está presente antes da ocorrência da gestação ou diagnosticada antes da 20^a semana da mesma. A hipertensão arterial diagnosticada pela primeira vez durante a gestação (a partir da 20^a semana), e que se mantém além da 12^a semana após o parto, também é classificada como hipertensão arterial crônica.
- **Pré-eclâmpsia/eclâmpsia:** definida como a presença, após a 20^a semana de gestação (ou antes, nos casos de doença trofoblástica gestacional), de hipertensão arterial acompanhada de proteinúria, em gestante sem história de hipertensão arterial. Na ausência de proteinúria também se considera pré-eclâmpsia, quando o aumento da

pressão arterial é acompanhado de sintomas como cefaleia, borramento da visão e dor abdominal, ou por valores anormais de testes laboratoriais, especialmente contagem baixa de plaquetas e aumento de enzimas hepáticas.

• **Hipertensão arterial crônica superposta por pré-eclâmpsia:** definida pela ocorrência das seguintes situações:

– Gestante hipertensa crônica sem proteinúria antes da 20ª semana de gestação, que manifesta proteinúria na segunda metade da gestação.

– Gestante hipertensa crônica com manifestação de proteinúria na primeira metade da gestação e na qual, após a 20ª semana, verifica-se aumento repentino do valor da proteinúria ou da pressão arterial previamente controlada, presença de trombocitopenia ou aumento de enzimas hepáticas (alanina aminotransferase e/ou aspartato aminotransferase).

• **Hipertensão gestacional:** definida pela presença, após a 20ª semana de gestação, de hipertensão arterial sem proteinúria, em gestante sem história de hipertensão arterial. Doze semanas após o parto, gestantes classificadas como portadoras de hipertensão gestacional serão novamente avaliadas e esta renomeada como **hipertensão transitória**, se a pressão arterial retornou aos valores normais, ou como **hipertensão arterial crônica**, se os valores da pressão arterial permaneceram elevados^{2,6}.

Nos casos de pré-eclâmpsia é importante identificar a gravidade deles, pois os prognósticos materno e fetal dependem da conduta. Assim, a presença de um ou mais dos critérios a seguir identifica um caso de pré-eclâmpsia como grave^{2,7} (Quadro 2).

Quadro 2. Indicadores de pré-eclâmpsia grave

Pressão arterial $\geq 160 \times 110$ mmHg
 Proteinúria ≥ 2 g/24 horas (ou $> 2+$ em amostra de urina)
 Creatinina sérica $> 1,2$ mg%
 Sintomas de eclâmpsia iminente
 Eclâmpsia (crise convulsiva)
 Dor epigástrica ou no hipocôndrio direito
 Aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT)
 Plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$)
 Anemia hemolítica microangiopática

Pré-eclâmpsia

Entre os tipos de hipertensão, diagnosticados na gestação, merecem destaque as manifestações específicas da gestação, isto é, a pré-eclâmpsia, que ocorre como forma isolada ou associada à hipertensão arterial crônica, e a

hipertensão gestacional. Segundo a literatura, a pré-eclâmpsia, isolada ou superposta à hipertensão arterial crônica, é o tipo de hipertensão que determina os piores resultados maternos e perinatais⁶.

Apesar da sua importância em saúde pública, a etiologia da hipertensão que se manifesta na gestação (pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional) permanece desconhecida. Acredita-se haver uma combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais que determina o defeito na invasão trofoblástica das arteríolas espiraladas. Esse defeito causa redução na pressão de perfusão uteroplacentária, com conseqüente isquemia/hipóxia da placenta no decorrer da gestação. A isquemia placentária libera fatores, como citocinas pró-inflamatórias, que iniciam a cascata de eventos celulares e moleculares, determinando a disfunção endotelial dos vasos, com aumento da resistência vascular⁸. A pré-eclâmpsia compromete todos os órgãos e sistemas maternos, com maior intensidade nos sistemas vascular, hepático, renal e cerebral⁹.

Presente desde a implantação do ovo, a doença caracteriza-se, clinicamente, por aumento dos valores da pressão arterial após a 20ª semana de gestação, associado (pré-eclâmpsia) ou não (hipertensão gestacional) à proteinúria. Nessa fase, a doença é assintomática, dependendo seu diagnóstico unicamente do exame físico e de dados laboratoriais da gestante. A evolução natural da doença é o desenvolvimento para as formas graves, entre elas, a eclâmpsia e a síndrome HELLP^{2,10}.

Eclâmpsia

É definida pela manifestação de uma ou mais crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e/ou coma, em gestante com hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, na ausência de doenças neurológicas¹¹. Pode ocorrer durante a gestação, na evolução do trabalho de parto e no puerpério imediato. Metade dos casos acontece em gestações pré-termo¹² e 25%, no puerpério tardio (> 48 horas)¹³. Raramente se manifesta antes da 20ª semana de gestação e, quando acontece, deve ser afastado o diagnóstico de mola hidatiforme ou de síndrome dos anticorpos antifosfolípidos¹⁴.

Mesmo sendo uma complicação característica da pré-eclâmpsia, isto é, em que está presente a proteinúria, em 1985 Chesley¹⁵ já chamava a atenção para o fato de que 10% das convulsões ocorrem na ausência de proteinúria. Esse fato foi comprovado por outros autores ao mostrarem cifras que chegam a 22%¹⁶⁻²⁰.

A eclâmpsia é comumente precedida pelos sinais e sintomas de eclâmpsia iminente, isto é, distúrbios do sistema nervoso central (cefaleia frontal/occipital, torpor, obnubilação e alterações do comportamento), visuais (escotomas, fosfenas, visão embaçada e até amaurose) e gástricos (náuseas, vômitos e dor no hipocôndrio direito ou no epigástrico).

Duas teorias procuram explicar as alterações cerebrais que determinam a crise convulsiva: segundo a primeira teoria, em resposta à hipertensão grave, ocorreria vasoespasmismo com redução do fluxo sanguíneo cerebral, resultando em isquemia, edema citotóxico e eventual infarto tecidual. Pela segunda teoria, a elevação brusca da pressão arterial causaria perda da capacidade de autorregulação vascular cerebral. No capilar, ocorreria rotura da pressão distal causando aumento da pressão hidrostática, hiperperusão e extravasamento de plasma e hemácias, determinando edema angiogênico²¹.

Em gestante hipertensa, a ocorrência de crise convulsiva deve sempre ter como primeiro diagnóstico a eclâmpsia. Entretanto, outras causas de convulsão devem ser consideradas¹⁴ (Quadro 3).

Quadro 3. Eclâmpsia: diagnóstico diferencial

- Acidente vascular cerebral
 - Hemorragia intracerebral
 - Trombose arterial ou venosa
- Doenças hipertensivas
 - Encefalopatia hipertensiva
 - Feocromocitoma
- Lesão expansiva do sistema nervoso central
 - Tumor
 - Abscesso
- Distúrbios metabólicos
 - Hipoglicemia
 - Uremia
- Infecção
 - Meningites
 - Encefalites
- Púrpura trombocitopênica trombótica
- Epilepsia

Incidência

A incidência de eclâmpsia é variável, predominando em países em desenvolvimento. De modo geral essa incidência é de 1,3 para cada 1.000 partos, variando de 0,6 nos países desenvolvidos até 4,5 nos países em desenvolvimento²⁰.

Embora, a maioria (80%) das gestantes manifeste sintomas (iminência de eclâmpsia) que precedem a convulsão, um número significativo não os apresentará^{22,23}. É importante lembrar que, entre 20 e 38% das gestantes que apresentam convulsões, a pressão arterial tem valores inferiores a 140 x 90 mmHg, antes do primeiro episódio

convulsivo^{12,24}. Acredita-se que a alteração brusca do valor da pressão arterial, e não o seu valor isolado, seja o principal fator desencadeante da crise convulsiva²¹.

A associação de hemólise, plaquetopenia e disfunção hepática com eclâmpsia foi relatada na década de 1950²⁵. Em 1982, Weinstein²⁶ reuniu essas alterações sob o acrônimo de HELLP, representando a hemólise pelo *H*, o aumento de enzimas hepáticas pelo *EL* e a plaquetopenia pelo *LP*, e denominou-as *síndrome HELLP*. Identificou essa síndrome como uma complicação da pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia, sem estabelecer os padrões bioquímicos e hematológicos para o diagnóstico.

A literatura diverge em relação aos valores dos parâmetros que definem essa síndrome. Sibai *et al.*²⁸ propuseram uma sistematização dos padrões de valores laboratoriais para o diagnóstico de síndrome HELLP, que foram adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil²⁷ (Quadro 4).

Quadro 4. Síndrome HELLP: parâmetros laboratoriais

- Hemólise
 - Anemia
 - Desidrogenase láctica > 600 UI/L
 - Bilirrubina total > 1,2 mg%
 - Esquizócitos em grande quantidade em esfregação de sangue periférico
- Alteração de enzimas hepáticas
 - Aspartato aminotransferase > 70 UI/L
 - Oxalato aminotransferase > 70UI/L
 - Desidrogenase láctica > 600 UI/L
- Plaquetopenia
 - Contagem de plaquetas < 100.000/mm³

Também não existe consenso no diagnóstico de síndrome HELLP parcial, que alguns autores atribuem à presença de apenas uma ou duas das alterações hematológicas e/ou bioquímicas²⁸.

A incidência de síndrome HELLP varia entre 2 e 12% do total de mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia. Essa variação reflete tanto a falta de consenso nos parâmetros laboratoriais estabelecidos para o diagnóstico como a dificuldade para a identificação da doença, quando os sinais clínicos da pré-eclâmpsia estão ausentes. Em nosso meio, pautando-se pelos parâmetros laboratoriais definidos por Sibai *et al.*²⁴, Parpinelli *et al.*²⁹ relatam incidência de 2,13% do total de mulheres com diagnóstico de síndrome hipertensiva. Marchioli³⁰ encontrou 2,5% de casos em mulheres com síndrome hipertensiva. Em até um terço dos casos, a manifestação pode acontecer no período puerperal. Poucos trabalhos da literatura avaliam a incidência da síndrome HELLP parcial, referindo percentuais entre 12,9 e 24,1%³¹⁻³³.

A anemia hemolítica microangiopática é o marco da síndrome HELLP. É atribuída à deformidade (esquizócitos) e destruição das hemácias na microcirculação³⁴, secundárias ao dano endotelial, com subsequente vasoespasm e deposição de fibrina nas paredes vasculares, que também conduzem à ativação, agregação e ao maior consumo periférico das plaquetas (plaquetopenia)³⁵. Essas alterações são comuns à fisiopatologia da pré-eclâmpsia. A lesão hepática clássica é a necrose parenquimatosa focal ou periportal, com depósitos de material hialino nos sinusoides hepáticos. Essas alterações podem ser responsáveis pela elevação de enzimas hepáticas e pela dor, em quadrante superior direito do abdome, frequentemente identificadas nas mulheres com essa síndrome. Em raras ocasiões, pode ocorrer hemorragia intra-hepática com formação de hematoma subcapsular, complicação de elevada morbimortalidade, principalmente se ocorrer ruptura do mesmo.

O diagnóstico precoce é, eminentemente, laboratorial e deve ser pesquisado de maneira sistemática nas mulheres com pré-eclâmpsia grave/eclâmpsia e/ou dor em quadrante superior direito do abdome. Nos Estados Unidos, as complicações tardias, advindas da falta de diagnóstico, são as principais causas de processo por erro médico³⁶. O diagnóstico diferencial com outras entidades também deve ser aventado em mulheres com alterações sugestivas de síndrome HELLP (Quadro 5).

Quadro 5. Síndrome HELLP: diagnóstico diferencial

		Parâmetros laboratoriais						
	Parâmetros clínicos	Hemólise/anemia	Bilirrubina aumentada	Plaquetopenia	Creatinina aumentada	AST/ALT aumentados	CIVD	Hipoglicemia
PE	HA leve/grave Proteinúria Eclâmpsia iminente Convulsão	Comum, geralmente leve	Usualmente leve	Leve/moderada	Variável, leve/moderada	Variável, leve/moderado	Rara, leve	Ausente
FGAG	Náusea e vômito HA leve Insuficiência hepática	Comum, leve/moderada	Comum, moderada	Moderada/grave	Comum, moderada/grave	Comum, moderado	Comum, grave (hipofibrinogemia)	Comum moderada/grave
PTT	Hemólise grave Plaquetopenia Comprometimento do SNC HA casual	Comum, moderada/grave	Variável, leve/moderada	Comum, moderada/grave	Variável, leve/moderada	Raro, leve	Rara, leve	Ausente
LES	HA Proteinúria Sintomas exuberantes de lúpus	Ocasional, leve/moderada	Rara	Variável, leve/grave	Comum, leve/moderada	Raro, leve	Rara, leve	Ausente
SHU	HA casual	Comum, moderada/grave	Casual	Grave	Grave	Raro	Ausente	Ausente

Diferenciar a síndrome HELLP de outras entidades, clínicas e/ou cirúrgicas, com manifestações clínicas e/ou laboratoriais semelhantes não é tarefa fácil e, muitas vezes, esse objetivo não é atingido³⁷. Entretanto, o obstetra deve estar atento às nuances da história clínica (pielonefrite com septicemia, colecistopatas, pancreatopatas, intoxicação por cocaína) e ao comportamento das alterações laboratoriais (hepatites virais, coagulação intravascular), uma vez que, em alguns casos, a abordagem terapêutica pode divergir e o erro ou atraso diagnóstico pode agravar os prognósticos materno e perinatal. O diagnóstico diferencial é particularmente difícil para doenças como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), síndrome hemolítico-urêmica (SHU), fígado gorduroso agudo da gravidez (FGAG) e exacerbação de lúpus eritematoso sistêmico, devido à pobre história clínica e à semelhança dos aspectos fisiopatológicos³⁸. Alguns autores sugerem tratar-se de espectros diferentes da mesma doença³⁹.

Prevenção

A prevenção da pré-eclâmpsia deve ser uma das principais metas da assistência pré-natal. Segundo Dekker e Sibai⁴⁰, prevenir a doença significa atuar para evitar a ocorrência da doença, impedir as manifestações clínicas e prevenir suas complicações.

Para evitar a ocorrência da pré-eclâmpsia, teríamos que conhecer sua etiologia, entretanto o que sabemos são aspectos de sua fisiopatologia, como a falta ou inadequada invasão das arteríolas espiraladas pelas células citotrofoblásticas, que existe exacerbada resposta inflamatória e ativação inadequada da célula endotelial⁴¹. Porém, os mecanismos que antecedem esses achados são desconhecidos, o que não permite atuarmos para evitar a ocorrência da doença.

Para impedir as manifestações clínicas, existem proposições de suplementação de substâncias que atuariam na fisiopatologia da doença, como aspirina, cálcio, óleo de peixe e vitaminas C e E. Os estudos de metanálise da Biblioteca Cochrane revelam que o emprego de agentes antiplaquetários (principalmente baixa dose de aspirina) apresenta benefícios moderados na prevenção da pré-eclâmpsia e suas consequências. São necessárias mais informações para se definir qual população de mulheres apresenta maior chance desses benefícios, quando iniciar o tratamento e qual a dose⁴². O cálcio parece reduzir em quase 50% o risco de pré-eclâmpsia, assim como reduzir o desfecho de morbidade grave e morte⁴³. Porém, esse benefício parece ser mais evidente em populações cujo teor de cálcio na dieta é baixo. A administração de antioxidantes (vitaminas C e E), isolados ou associados, não reduz a incidência de pré-eclâmpsia⁴⁴. A administração de óxido nítrico ou seus precursores também não está indicada para a prevenção da pré-eclâmpsia⁴⁵. Não existem evidências para a administração de óleo de peixe ou outros precursores de prostaglandinas⁴⁶.

Na prática, em gestantes com antecedente de pré-eclâmpsia grave, principalmente restrição de crescimento fetal, eclâmpsia e síndrome HELLP, preconiza-se a administração precoce (a partir de 12 semanas de gestação) de aspirina (100 mg/dia) ou cálcio (1,5 a 2 g/dia) até o final da gestação.

Sem condições de prevenir a ocorrência de pré-eclâmpsia e suas manifestações clínicas é fundamental impedir a evolução da doença para as formas graves. Assim, o acesso de todas as gestantes à assistência pré-natal com qualidade tem sido a principal arma dos países desenvolvidos em diagnosticar precocemente a pré-eclâmpsia, reduzir a ocorrência de suas complicações e, conseqüentemente, as taxas de morbidade e mortalidade materna e perinatal decorrentes da mesma.

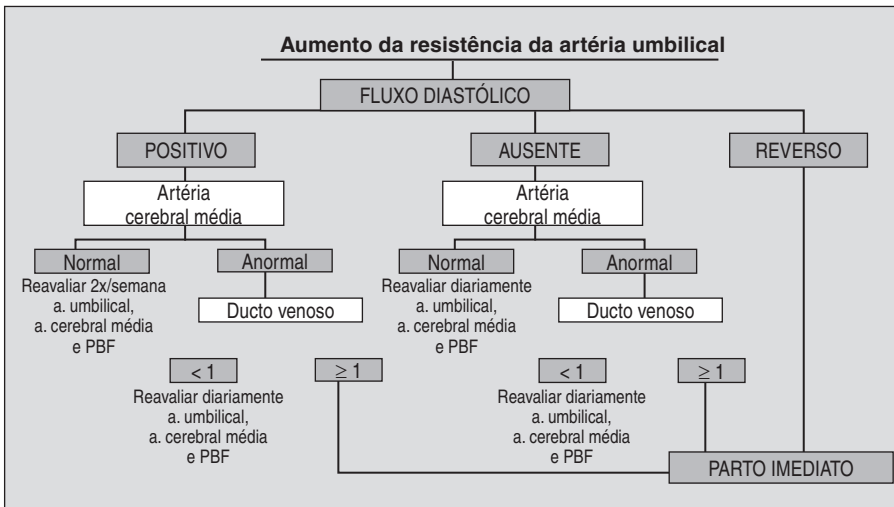
Tratamento

O tratamento clínico de mulheres com diagnóstico de pré-eclâmpsia leve, antes da 37ª semana, é controverso. Não há consenso quanto aos benefícios do repouso, domiciliar ou hospitalar⁴⁷, e do uso de anti-hipertensivos⁴⁸.

A hospitalização teria como objetivo reduzir a progressão para situações de gravidade e propiciar intervenção imediata nas ocorrências de descolamento prematuro de placenta, eclâmpsia, crise hipertensiva e síndrome HELLP². Entretanto, essas complicações são raras na hipertensão leve e na ausência de sintomas⁴⁹.

O bem-estar fetal deve ser avaliado durante a conduta expectante. Porém, não há consenso quanto ao teste e nem quanto à frequência do mesmo. A maioria dos autores recomenda contagem de movimentos fetais diários e cardiocotografia ou perfil biofísico semanal^{2,50}. Frente a resultado alterado se impõe avaliação por dopplerverlocimetria de vasos fetais, sugerindo-se o organograma de seguimento de gestações com insuficiência placentária proposto por Carvalho *et al.*⁵¹ (Quadro 6).

Quadro 6. Aumento da resistência da artéria umbilical



Monitorar o bem-estar materno, isto é, identificar evolução para caso grave, é fundamental, impondo-se avaliação contínua da pressão arterial e dos sintomas de disfunção dos órgãos (iminência de eclâmpsia), e semanal de parâmetros laboratoriais.

Quadro 7. Esquema de Zuspan

ESQUEMA DE ZUSPAN	
MgSO₄·7H₂O a 50%	
Dose inicial	
MgSO ₄ ·7H ₂ O 50% a 50%	8 mL (4 g)
Soro fisiológico a 0,9%	12 mL
	} via endovenosa – administração deve durar entre 10 e 20 minutos
Dose de manutenção	
MgSO ₄ ·7H ₂ O a 50%	10 mL (5 g)
Soro fisiológico a 0,9%	490 mL
	} via endovenosa – bomba de infusão (100 mL/h – 1 g/h)
MgSO₄·7H₂O a 10%	
Dose inicial	
MgSO ₄ ·7H ₂ O a 10%	40 mL (4 g)
	} via endovenosa – administração deve durar entre 10 e 20 minutos
Dose de manutenção	
MgSO ₄ ·7H ₂ O a 10%	50 mL (5 g)
Soro fisiológico a 0,9%	450 mL
	} via endovenosa – bomba de infusão (100 mL/h – 1 g/h)

A eclâmpsia pode ser evitada com assistência obstétrica adequada e resolução sensata da gestação, uma vez que é uma doença predominante na população de baixo nível socioeconômico e em países em desenvolvimento, variando a mortalidade materna com a qualidade do acesso aos cuidados de saúde^{52,53}. Geralmente, a convulsão é precedida pelos sinais de iminência de eclâmpsia, que, sob tratamento adequado (sulfato de magnésio), impede, em praticamente todos os casos, sua evolução para o estado de eclâmpsia⁵⁴.

Nos estudos de Sibai *et al.*^{24,55}, os fatores considerados parcialmente responsáveis pela falha na prevenção da eclâmpsia foram: erro médico (36%), falha do sulfato de magnésio (13%), ocorrência no puerpério (12%), ocorrência em idade gestacional precoce (3%), desencadeamento repentino (18%) e falta de assistência pré-natal (19%).

Pela impossibilidade de se prever com sucesso os casos que devem evoluir com eclâmpsia, é recomendada a profilaxia das convulsões nos casos de pré-eclâmpsia grave ou de valores da pressão arterial maiores que 160 x 105 mmHg^{49,50,54,56}. Em 2002, o Mag-

pie Trial⁵⁷ utilizou o sulfato de magnésio em gestantes ou puérperas com pré-eclâmpsia, sem sinais de eclâmpsia iminente, demonstrando que o uso dessa medicação reduz à metade o risco de eclâmpsia.

Em 1995, ficou demonstrado que a medicação mais efetiva para o tratamento da eclâmpsia é o sulfato de magnésio, quando comparado à fenitoína e ao diazepam⁵⁸, drogas também consagradas no tratamento da eclâmpsia.

O sulfato de magnésio pode ser utilizado em diferentes esquemas terapêuticos, sendo clássicos os esquemas de Pritchard⁵⁹ e de Zuspan⁶⁰. Esses dois esquemas foram utilizados no The Eclampsia Trial Collaborative Group⁵⁸ e no Magpie Trial⁵⁷, sendo recomendados pela metanálise da Biblioteca Cochrane⁶¹ e pelas normas técnicas do Ministério da Saúde do Brasil para prevenção e tratamento da eclâmpsia²⁷.

Os esquemas clássicos de administração do sulfato de magnésio (Zuspan e Pritchard) estão representados nos Quadros 7 e 8. Alguns cuidados devem ser observados durante essa terapêutica, a fim de se evitar efeitos colaterais indesejáveis.

Quadro 8. Esquema de Pritchard

ESQUEMA DE PRITCHARD	
Dose inicial	MgSO ₄ ·7H ₂ O a 50%
MgSO ₄ ·7H ₂ O a 50%	8 mL (4 g)
Água destilada	12 mL
	} via endovenosa – administração deve durar entre 10 e 20 minutos
	+
MgSO ₄ ·7H ₂ O a 50%	10 mL (5 g) em cada nádega – via intramuscular (agulha calibrosa)
Dose de manutenção (a cada 4 horas)	
MgSO ₄ ·7H ₂ O a 50%	10 mL (5 g) – via intramuscular (nádega – agulha calibrosa)

• Importante identificar a concentração do magnésio na ampola de sulfato de magnésio disponível, lembrando que:

MgSO₄·H₂O a 50% 1 ampola = 10 mL = 5 g

MgSO₄·H₂O a 20% 1 ampola = 10 mL = 2 g

MgSO₄·H₂O a 10% 1 ampola = 10 mL = 1 g

• O sulfato de magnésio atinge nível terapêutico na concentração entre 4 e 7 mEq/L, próxima dos níveis tóxicos, portanto durante sua administração deve-se:

- garantir diurese de 100 mL nas últimas quatro horas – droga de excreção renal;
- verificar sistematicamente sinais de intoxicação pelo magnésio*;
constatar reflexo profundo presente (patelar);
verificar frequência respiratória ≥ 16 mpm

* De hora em hora, no esquema de Zuspan, e antes da administração de cada dose de manutenção, no esquema de Pritchard.

Em caso de intoxicação pelo sulfato de magnésio, deve-se utilizar um antídoto – gluconato de cálcio a 10% – 1 ampola via intravenosa – administração lenta.

Deve-se manter a terapêutica com sulfato de magnésio até 24 horas após a resolução da gestação ou após a última crise convulsiva.

Durante o uso do sulfato de magnésio, alguns autores desaconselham o emprego simultâneo de bloqueador de canal de cálcio, pelo risco de potencializar o efeito do magnésio.

Sibai *et al.*⁶², considerando o nível sérico de magnésio obtido pelo esquema de Zuspan, propõem modificação desse esquema, aumentando a dose de ataque de 4 g para 6 g e a de manutenção de 2 g para 3 g/h de sulfato de magnésio, em infusão contínua, para atingir os mesmos níveis séricos do tratamento por via intramuscular, proposto por Pritchard.

Quando os valores da pressão arterial se mantêm acima de 160 x 110 mmHg, portanto com risco de acidente vascular cerebral, deve ser administrado anti-hipertensivo de ação rápida, como a hidralazina (5 mg, intravenosa, seguida, se necessário, de 5 mg a cada 20 minutos, até a dose total de 40 mg) (Quadro 9).

Quadro 9. Crise hipertensiva

Primeira escolha

Hidralazina (1 ampola = 1 mL = 20 mg)

Hidralazina (20 mg).....1 mL

Soro glicosado a 5%.....19 mL

Administrar 5 mL, IV, a cada 20 minutos, até seis doses se necessário.

- Reduzir a pressão arterial em 30% ou até valores de 90/100 mmHg de pressão arterial diastólica. Até estabilizar a pressão arterial, esta deve ser aferida a cada 5 minutos durante 20 minutos. Só então, na ausência de resposta adequada à medicação, deve-se repetir nova dose. Após cada nova dose, controlar PA a cada 5 minutos por 20 minutos.
- Caso haja queda indesejada da pressão arterial, infundir soro fisiológico e avaliar a frequência cardíaca fetal.

Segunda escolha

Nifedipina – 5 mg, VO, a cada 30 minutos até PAD 90-100 mmHg

O tratamento definitivo da eclâmpsia é a resolução da gestação, independentemente da idade gestacional. Após estabilização materna, avaliação laboratorial (afastar ou confirmar a concomitância da síndrome HELLP) e das condições de vitalidade fetal, define-se a via de parto mais apropriada.

Uma vez resolvida a gestação, o sulfato de magnésio deve ser mantido por mais 24 horas ou, se houver nova crise convulsiva após o parto, por mais 24 horas após sua ocorrência.

Diante do diagnóstico de síndrome HELLP, assim como para os demais casos de pré-eclâmpsia grave, a gestante deve ser conduzida em um centro de atenção terciário. O controle inicial não difere daquele estabelecido para a pré-eclâmpsia grave, ou seja, estabilização das condições clínicas maternas, profilaxia da convulsão (sulfato de magnésio), terapia anti-hipertensiva (se necessária) e avaliação do bem-estar fetal (monitorização fetal eletrônica, ultrassonografia com doppler-velocimetria)^{63,64}.

A corticoterapia em altas dosagens tem recebido destaque na literatura, por sua possível ação sistêmica de restauro da integridade microvascular e na prevenção da ativação e agregação plaquetária e da destruição das hemácias. São efeitos observados: aumento do número de plaquetas em 48 horas, aumento do intervalo de tempo para a resolução da gravidez e redução do período de internação da mulher, além de melhor controle da pressão arterial e aumento no volume de diurese. A utilização anteparto consiste na aplicação de 10 mg de dexametasona intravenosa, a cada 12 horas, até o momento do parto. Para o período após o parto, administram-se 10 mg de dexametasona intravenosa, com intervalo de 12 horas (duas doses), seguidos por 5 mg com intervalo de 12 horas (mais duas doses), totalizando 30 mg. Entretanto, não existe evidência suficiente para se afirmar que o uso de corticoide reduza as principais morbidades materna e perinatal, bem como as mortalidades materna e perinatal⁶⁵.

Assim como nos casos de eclâmpsia, frente ao diagnóstico de síndrome HELLP se impõe a resolução da gestação, independentemente da idade gestacional. Segundo Martin⁶⁶, 25% das gestantes com síndrome HELLP apresentam potencial de complicações fatais como coagulação intravascular disseminada, descolamento prematuro de placenta, síndrome de angústia respiratória do adulto, insuficiência hepática, edema pulmonar, hematoma subcapsular ou rotura hepática.

Nas situações mencionadas no quadro 10, deve-se interromper a gestação.

Tanto a eclâmpsia como a síndrome HELLP podem se manifestar em gestação subsequente. Esse risco parece diminuir com assistência pré-natal adequada e intervenção oportuna, se a gestante desenvolver pré-eclâmpsia. A administração de aspirina ou cálcio, desde o início do segundo trimestre, pode ser um mecanismo de redução da recorrência dessas complicações.

Quadro 10. Pré-eclâmpsia grave: indicações de resolução da gestação

Maternas	<p>Eclâmpsia</p> <p>Edema agudo de pulmão</p> <p>Hipertensão descontrolada</p> <p>Oligúria (< 500 mL/24 horas)</p> <p>Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL</p> <p>Plaquetopenia persistente</p> <p>Suspeita de descolamento prematuro de placenta</p> <p>Trabalho de parto espontâneo</p> <p>Rotura prematura de membranas</p>
Fetais	<p>RCIU (< percentil 5)</p> <p>Oligoâmnio persistente</p> <p>Sinais de hipóxia (Quadro 6)</p> <p>Óbito fetal</p>

Referências bibliográficas

1. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure in pregnancy. Consensus report: high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163:1689-712.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(1):S1-S22.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde/Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 58p. – Cadernos de Atenção Básica, 16 (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
4. Adelberg AM, Miller J, Doerzbacher M, Lambers DS. Correlation of quantitative protein measurements in 8-, 12-, and 24-hour urine samples for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185:804-7.
5. Costa RAA, Abbade JF, Martins AMVC, Magalhães CG, Rudge MVC, Peraçolli JC. The importance of 6 and 12-hour proteinuria measurements for the diagnosis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2006; 25(suppl1):227.
6. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension during Pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2003; 22:109-27.
7. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham et al. ed. *Williams Obstetrics.* 22 ed. edition. New York: McGraw-Hill, 2005. p. 761.
8. Kharfi A, Giguère Y, Sapin V, Massé J, Dastugue B, Forest J. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem.* 2003; 36:323-31.
10. Associação Médica Brasileira. Projetos diretrizes. Hipertensão na gravidez [homepage na internet]. 2003; <http://www.projetodiretrizes.org.br>.
9. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv.* 2002; 57:598-618.

11. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365:785-99.
12. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J*. 1994; 309:1395-400.
13. Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA, Nasreddine S, Ramadan MK, Sibai BM. Late postpartum eclampsia revisited. *Obstet Gynecol*. 1994; 83:502-5.
14. Norwitz ER, Hsu C, Repke JT. Acute complications of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 2002; 45:308-29.
15. Chesley LC. Diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1985; 65:423-5.
16. Cincotta R, Ross A. A review of eclampsia in Melbourne: 1978-1992. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1996; 36:264-7.
17. Conde-Agudelo A, Kafury-Goeta AC. Epidemiology of eclampsia in Colombia. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998; 61:1-8.
18. Ekholm E, Salmi MM, Erkkola R. Eclampsia in Finland in 1990-1994. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999; 78:877-82.
19. Begum MR, Begum A, Quadir E. Loading dose versus standard regime of magnesium sulfate in the management of eclampsia: a randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2002; 28:154-9.
20. Abbade JF. Esquema de Zuspan versus esquema alternativo com sulfato de magnésio na prevenção e tratamento da eclâmpsia – Comparação da concentração sérica de magnésio. [Tese de Doutorado]. Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2005.
21. Zeeman MD, Roberts JM, Cunningham FG. Cerebrovascular (patho) physiology in preeclampsia/eclampsia. In: Lindheimer et al. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 3. ed. San Diego, Academic Press, 2009. p. 227.
22. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertension Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158:80-3.
23. Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD (eds.). *Maternal fetal medicine: principles and practice*. Philadelphia: Saunders, 2004. pp. 859-99.
24. Sibai BM, Abdella TN, Spinnato JA, Anderson GD. Eclampsia. V. The incidence of nonpreventable eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1986; 154:581-6.
25. Pritchard JA, Weisman Jr R, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med*. 1954; 250:89-98.
26. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 142:159-67.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área técnica de saúde da mulher. Urgências e emergências maternas: guia para o diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna. 2ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área técnica de Saúde da Mulher, 2003.
28. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 162:311-6.
29. Parpinelli MA, Pinto e Silva JL, Pereira BG, Amaral E, Rodrigues F, Torres JLC. Distúrbio hipertensivo na gravidez acompanhado por síndrome HELLP. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1994; 16:129-34.
30. Marchioli M. Repercussões maternas e perinatais relacionadas à classificação da hipertensão na gravidez. [Dissertação de Mestrado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista, 1999.
31. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175:460-4.
32. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 week's gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180:221-5.

33. Abbade JF, Peraçolli JC, Costa RAA, Calderon IMP, Borges VTM, Rudge MVC. Partial HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *São Paulo Med J.* 2002; 120:180-4.
34. Cunningham FG, Lowe T, Guss S, Mason R. Erythrocyte morphology in women with severe pre-eclampsia and eclampsia. Preliminary observations with scanning electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153:358-63.
35. Arias F, Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia. Immunofluorescent evidence. *N Engl J Med.* 1976; 295:578-82.
36. Barton JR, Sibai BM. Management of severe hypertension in pregnancy - USA. In: Walker JJ, Gant NF (editors). *Hypertension in pregnancy.* London: Chapman & Hall Medical, 1997. pp. 281-309
37. Goodlin RC. Preeclampsia as the great impostor. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164:1577-80.
38. Cunningham FG, Roberts JM, Lindheimer MD. The clinical spectrum of preeclampsia. In: Lindheimer et al. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy.* 3rd ed. San Diego, Academic Press, 2009. p. 25.
39. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159:1043-7.
40. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001; 357(9251):209-15.
41. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179(5):1359-75.
42. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD004659, 2009.*
43. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD001059, 2009.*
44. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD004227, 2009.*
45. Meher S, Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD006490, 2009.*
46. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD003402, 2009.*
47. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 4, Art. No. CD003514, 2009.*
48. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD002252, 2009.*
49. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003; 102:181-92.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia.* ACOG Practice Bulletin no. 33. Washington, DC.: ACOG, 2002.
51. Carvalho MHB, Francisco RPV, Brizot ML. Pré-natal: avaliação da vitalidade fetal. In: Zugaib M. *Zugaib. Obstetrícia.* São Paulo: Editora Manole, 2008. p. 287
52. Walker JJ. Severe pre-eclampsia and eclampsia. *Balliere's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14:57-71.
53. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001; 97:533-8.
54. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:1520-6.

55. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for pre-eclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:642-8.
56. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004; 103:981-91.
57. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 359(9321):1877-90.
58. Duley L. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet.* 1995; 345(8963):1455-63.
59. Pritchard JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet.* 1955; 100:131-40.
60. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 1966; 9:954-72.
61. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD000025, 2009.
62. Sibai BM, Graham JM, McCubbin JH. A comparison of intravenous and intramuscular magnesium sulfate regimens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150:728-33.
63. Neme B, Parpinelli MA. Síndromes hipertensivas na gravidez. In: Neme B. *Obstetrícia básica.* 2 ed. São Paulo: Sarvier, 2000. pp. 282-322.
64. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv,* 2004, 59(12):838-45.
65. Matchaba PT, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD002076, 2009.
66. Martin D. HELLP syndrome A-Z: facing an obstetric emergency. *Air Med J.* 2009; 28:229-31.

HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA

Objetivos globais

- Saber a importância da hipertensão crônica como agravo ao binômio materno-fetal.
- Identificar com precisão as pacientes de alto risco e promover pré-natal especializado.
- Diagnosticar precocemente a interposição de pré-eclâmpsia.
- Saber o momento preciso para a decisão de realizar o parto.

Introdução

Hipertensão arterial crônica na gravidez é um termo descritivo que subentende qualquer doença hipertensiva anterior à gravidez. Também inclui a hipertensão essencial latente, que pode ser identificada, pela primeira vez, durante a gravidez¹.

A hipertensão crônica concomitante com a gravidez está associada a aumento da morbidade e mortalidade tanto materna quanto perinatal. Embora a mortalidade materna na hipertensão crônica seja estimada em taxas inferiores a 1%, vale lembrar que 45% das mortes maternas por eclâmpsia ocorrem em multíparas idosas com antecedentes de hipertensão crônica, na qual sabidamente a pré-eclâmpsia enxerta-se em alta frequência.

Sua incidência varia em diferentes populações e hospitais estudados. Em nossa Instituição (USP), que atende basicamente gestações de alto risco e baixo nível socioeconômico, a incidência é de aproximadamente 17% de todas as gestantes internadas, e 61,5% das pacientes hipertensas da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo².

A hipertensão essencial ou primária representa, de longe, a principal causa de hipertensão crônica na gravidez (93,2% dos casos em nosso material).

A causa secundária mais comum é a doença do parênquima renal. Sua verdadeira incidência pode ser maior que a esperada, com diagnóstico frequentemente perdido porque biópsias renais são pouco realizadas.

Apesar de suas baixíssimas incidências, o feocromocitoma e a coarctação da aorta são causas secundárias que merecem atenção quando sugeridas por história clínica, pois estão relacionadas a taxas de morte materna acima de 50%, quando não diagnosticadas e tratadas adequadamente e por se tratarem de doenças cirurgicamente corrigíveis.

Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta

A pré-eclâmpsia pode se sobrepor à hipertensão existente em 15 a 30% dos casos, e esse risco aumenta quando a gestante apresenta prejuízo da função renal. Esse fato tem importância prognóstica, pois a pré-eclâmpsia se associa à hipertensão crônica em sua forma mais grave e, em época mais precoce da gestação, quando o produto conceptual ainda é imaturo, acarretando desfecho mais sombrio para a mãe e seu feto.

Assim como no conceito de pré-eclâmpsia, o diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta é definido quando ocorre aumento dos níveis pressóricos associados a edema de mãos e face e/ou à proteinúria anteriormente ausentes. Aceita-se também esse diagnóstico quando a elevação da pressão arterial é acompanhada de aumento dos níveis sanguíneos de ácido úrico (> 6 ng/dL) anteriormente normais e em gestante sem uso de diuréticos.

Classificação

Classificamos a hipertensão crônica em complicada e não complicada. A hipertensão é dita complicada quando a gestante apresenta perda da função renal ou cardíaca, ou ainda pré-eclâmpsia sobreposta. É dita não complicada quando as funções renal e cardíaca estão normais.

Diagnóstico

Uma diferenciação entre hipertensão crônica e doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) pode, às vezes, ser difícil e baseia-se numa história bem documentada de hipertensão antes da 20ª semana de gestação.

Outros fatores que poderiam sugerir o diagnóstico de hipertensão crônica são multiparidade, hipertensão arterial sem edemas, sem proteinúria e sem hiperuricemia; alterações características nos exames de fundoscopia, eletrocardiograma ou radiografia de área cardíaca; função renal alterada; história de hipertensão em gestação anterior; hipertensão induzida por uso de anticoncepcionais orais e persistência de hipertensão arterial 6 semanas pós-parto (Tabela 1).

Tabela 1. Investigação laboratorial na hipertensão arterial crônica

<p>1 - Exames laboratoriais específicos realizados no primeiro, segundo e terceiro trimestres</p> <ul style="list-style-type: none">• Proteinúria de 24 horas• Ureia e creatinina• Hemograma completo com contagem de plaquetas• Urina tipo I• Ácido úrico
<p>2 - Exames realizados na forma complicada</p> <ul style="list-style-type: none">• Hemograma completo• Ureia e creatinina• Ácido úrico• Proteinúria de 24 horas• Aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)• Desidrogenase láctica (DHL)• Bilirrubinas totais e frações <p>Repetição semanal ou nas intercorrências clínicas</p>
<p>3 - Exames realizados na primeira consulta, na dependência do quadro clínico</p> <ul style="list-style-type: none">• Eletrocardiograma• Ecocardiografia• Fundo de olho• Ultrassonografia renal

Tratamento da hipertensão arterial crônica na gravidez

A paciente hipertensa crônica deve iniciar o controle pré-natal o mais precocemente possível. Deve ser estabelecido um bom relacionamento com a gestante, para que ela cumpra as orientações estabelecidas.

As consultas pré-natais devem ser mensais até a 30ª semana, quinzenais até a 34ª semana e semanais após essa idade gestacional até o parto. Em cada consulta pré-natal,

além do exame físico, medida cuidadosa da pressão arterial e proteinúria de fita devem ser feitas. A avaliação fetal inclui exame ultrassonográfico e dopplervelocimetria das artérias uterinas e umbilicais com 20, 26 e 32 e 36 semanas. A partir da 34ª semana ou anteriormente, quando necessário, é realizado, semanalmente com a consulta pré-natal, o perfil biofísico fetal que inclui a cardiocotografia.

Enfatizamos os benefícios do repouso físico em decúbito lateral, pelo menos 8 horas de sono à noite e por mais 2 horas após o almoço. O repouso no leito promove aumento do fluxo plasmático renal e a filtração glomerular, que favorece a natriurese. A perda de sódio altera sua quantidade na parede do vaso, diminuindo sua reatividade que, associada à redução da produção de aminas endógenas, auxilia no controle da pressão arterial. Por sua vez, o repouso aumenta o fluxo uteroplacentário incrementando o aporte de nutrientes para o feto (grau de recomendação C).

A dieta é hipossódica, de preferência própria da gestante, desencorajando o uso abusivo do sal e alertando reiteradamente para os perigos decorrentes de sua excessiva ingestão. A dieta habitual contém de 10 a 12 g/dia de sal. É saudável uma pessoa ingerir até 6 g de sal por dia. Para tanto, recomenda-se reduzir o sal adicionado aos alimentos, evitar o saleiro à mesa e reduzir ou abolir os alimentos industrializados, como enlatados, conservas, frios, temperos, molhos prontos e salgadinhos. Salienta-se que os alimentos contêm 2 a 3 g de sal/dia, aos quais pode-se adicionar 1 g de sal (uma colher de café) no almoço e no jantar, exemplificando uma dieta hipossódica (grau de recomendação D).

Entre os cuidados gerais, deve-se combater os fatores que pioram a hipertensão, como as infecções do trato urinário, obesidade, estresse emocional e o fumo.

Durante o pré-natal, a ocorrência de qualquer das situações descritas na Tabela 2, a seguir, é indicação para imediata internação da paciente.

Tabela 2. Critérios para internação na hipertensão arterial crônica

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico de pré-eclâmpsia sobreposta• Urgência ou emergência hipertensiva• Controle insatisfatório da pressão arterial após correta utilização de terapêutica anti-hipertensiva• Comprometimento do bem-estar fetal:<ul style="list-style-type: none">– Oligoidrâmnio ou líquido amniótico reduzido (ILA inferior a 8)– Dopplervelocimetria de artérias umbilicais anormal |
|---|

A terapêutica farmacológica anti-hipertensiva deve ser instituída na primeira consulta pré-natal. As indicações e as drogas usadas na gestação são as mesmas discutidas no capítulo 1 sobre pré-eclâmpsia.

Nas gestantes hipertensas crônicas, que iniciam o pré-natal antes da 20ª semana, utilizamos drogas hipotensoras sempre que a pressão arterial diastólica for igual ou superior a 90 mmHg. O objetivo terapêutico será, portanto, a normalização da pressão arterial.

Várias drogas podem ser utilizadas pelo clínico, entre as quais podemos citar a metildopa, pindolol (betabloqueador com atividade simpaticomimética intrínseca), hidralazina, prazosina, antagonistas dos canais de cálcio (grau de evidência C).

Nos casos em que a paciente, hipertensa crônica, inicia a gestação sob uso de terapia anti-hipertensiva, e esteja adequadamente tratada e controlada, somos da opinião que ela deva ser mantida mesmo se tal droga for um diurético, contrariamente a Zuspan e O'Shaughnessy (1979)¹ e Sibai (1991)³, que não concordam com a manutenção dos diuréticos na gestação (grau de recomendação D).

Por seus efeitos danosos ao feto, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), como captopril, e antagonistas da angiotensina II, como losartana, devem ser substituídos. Também a associação de propranolol e diurético pode ser substituída por pindolol ou metildopa com vantagens para os interesses fetais (grau de recomendação B).

O real valor da terapêutica anti-hipertensiva na gestação permanece controverso. Os argumentos envolvidos na questão e contrários à utilização são: seus efeitos teratogênicos no primeiro trimestre da gestação (inibidores da ECA); efeitos adversos consequentes à utilização inadequada dos hipotensores; por isso, quedas bruscas e graves da pressão arterial são acompanhadas de redução da perfusão placentária (dióxido); a hipotensão postural decorrente do uso de ganglioplégicos ou a diminuição do volume plasmático, pela utilização dos diuréticos, podem comprometer ainda mais o já reduzido fluxo do espaço intervuloso. Os primeiros trabalhos com hipotensores na gestação relatam resultados desfavoráveis. Nesses relatos, gestantes com quadro hipertensivo grave foram tratadas com drogas hipotensoras, enquanto aquelas com quadro leve e moderado, mantidas sem tratamento, serviram como grupo-controle.

Atualmente, todos esses argumentos não encontram fundamento na literatura e recentes estudos prospectivos, bem controlados e revisões sistemáticas, sugerem que a terapêutica anti-hipertensiva, adequadamente utilizada, melhora o prognóstico materno-fetal, previne a deterioração da hipertensão, protege a mãe contra crises hipertensivas ou hipotensivas durante atos anestésicos, prolonga a duração da gestação e diminui a permanência de internação hospitalar^{4,5} (grau de recomendação A).

A metildopa é a droga mais utilizada para tratamento da hipertensão durante a gestação em muitos países. O grupo de Oxford⁶ demonstrou a eficácia e a segurança da metildopa, acompanhando o desenvolvimento dos recém-nascidos até a idade de 7 anos. Novas drogas foram sendo utilizadas na gestação, como os betabloqueadores e os antagonistas dos canais de cálcio de ação lenta. A hipertensão arterial grave

deve ser tratada na gestação, e isto é unanimidade: o controle da hipertensão grave diminui a incidência de acidentes vasculares cerebrais, que estão entre as principais causas de mortalidade materna^{7,8} (grau de recomendação A). Quanto à hipertensão leve e moderada, recentes revisões sistemáticas^{4,5} concluem que o uso de drogas anti-hipertensivas é associado a 48% de redução do risco de desenvolver hipertensão grave, entretanto não houve diferença em relação aos resultados perinatais ou desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Concluem também que outros anti-hipertensivos parecem ser melhores do que a metildopa para reduzir o risco de morte fetal⁴. Quando comparado ao placebo, o uso de betabloqueadores orais diminui em 63% o risco de hipertensão grave e, em 56%, a necessidade de adicionar outros anti-hipertensivos. Outros achados são a diminuição do tempo de internação hospitalar, diminuição do desconforto respiratório neonatal e aumento da bradicardia neonatal. Gestantes recebendo betabloqueador (atenolol) têm aumento de 36 a 56% de restrição do crescimento fetal. Finalmente, concluem também que os betabloqueadores parecem ser efetivos e igualmente seguros, quando comparados com a metildopa⁵ (grau de recomendação A) (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Terapêutica anti-hipertensiva em emergências hipertensivas

- Hidralazina: 5 mg, EV, a cada 15 min até o controle da hipertensão
- Contraindicação
 - Nifedipina: 10 mg oral ou sublingual (risco de hipotensão grave)
 - Nitroprussiato de sódio: infusão endovenosa 2 a 10 µg/kg/min (toxicidade fetal por cianeto)

Tabela 4. Terapêutica anti-hipertensiva – Manutenção: primeira opção

- Betabloqueador - Pindolol: 10 a 30 mg/dia ou
- Metildopa: 0,5 a 2 g/dia
 - Com adição de:
- Amlodipina: 5 a 20 mg/dia

Conduta obstétrica

As gestantes com hipertensão arterial crônica não complicada são acompanhadas ambulatorialmente. Iniciamos a propedêutica da vitalidade fetal a partir da 34ª semana, repetindo-a semanalmente, realizando o perfil biofísico fetal, que inclui a cardiotocografia. Assegurada a vitalidade fetal, permitimos a evolução da gestação até a 40ª semana, porém nunca além. Quando a vitalidade fetal estiver comprometida,

indicamos o parto terapêutico. Nesse grupo de pacientes, prevalecem as gestantes múltiplas, o que facilita a indução do parto, particularmente com o favorecimento das condições cervicais.

Feito o diagnóstico de hipertensão arterial crônica complicada, que inclui a gestante com pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica, a paciente é imediatamente internada. Estando normal a vitalidade, aguardamos a evolução do quadro clínico materno. Controlado o quadro clínico, nas 48 horas subsequentes, permitimos a evolução da gestação até a 37ª semana de gestação com rigoroso controle da vitalidade fetal. Na piora do estado geral materno, interrompemos a gestação. Mostrando o feto sinais de sofrimento, a interrupção da gestação ficará na dependência do grau de comprometimento e da idade gestacional.

Referências bibliográficas

1. Zuspan FP, O'Shaughnessy R. Chronic hypertension in pregnancy. The year book of Obstetrics and Gynecologic. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1979. p.11-36.
2. Kahhale S, Zugaib M (eds.). Síndromes hipertensivas na gravidez. São Paulo: Atheneu, 1995.
3. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol.* 1983; 61:571.
4. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD002252.
5. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;
6. Redman CW, Ounsted MK. Safety for the child of drug treatment for hypertension in pregnancy. *Lancet.* 1982; 1:1237.
7. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 3, 2007. Oxford: Update Software.
8. Vega CEP, Kahhale S, Zugaib M. Maternal mortality due to arterial hypertension in São Paulo city (1995-1999). *Clinics.* 2007; 62:679-84.

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Objetivos globais

- Saber a importância do diabetes no determinismo da morbimortalidade perinatal.
- Saber identificar e rastrear as pacientes de risco de forma adequada.
- Fazer o diagnóstico fundamentado nas melhores evidências.
- Saber as medidas que podem ser tomadas para reduzir os agravos ao produto conceptual.
- Orientar as pacientes na prevenção quanto ao futuro desenvolvimento do diabetes.

Introdução

A hiperglicemia na gestação causa problemas à mãe, ao concepto e à placenta. Por essa razão, repercute em todas as fases da gestação e aumenta a morbimortalidade perinatal.

A teoria da hiperglicemia-hiperinsulinismo, postulada por Pedersen em 1952, valoriza a hiperglicemia fetal resultante da materna e estimulação das células beta do pâncreas fetal. Isso resulta em hipertrofia das células betapancreáticas, *in utero*, ocorrendo hiperinsulinismo fetal. Essa associação hiperglicemia-hiperinsulinemia fetal é a base fisiopatológica da macrosomia fetal e de todas as complicações perinatais associadas ao diabetes na gestação¹.

O diabetes gestacional está associado ao risco de resultados perinatais adversos. Entretanto, o conceito atual é de que não apenas o *diabetes mellitus* gestacional (DMG), mas também graus mais leves de intolerância à glicose devam ser detectados e tratados, para melhorar esses resultados¹⁻⁷.

Os critérios para o diagnóstico do DMG foram estabelecidos há mais de 40 anos e, com pequenas alterações, permanecem até os dias de hoje. Esses critérios foram estabelecidos com base no risco materno de desenvolvimento de diabetes tipo 2 após a gestação, mas não no risco de complicações perinatais¹.

Os resultados do estudo HAPO, realizado em mais de 20 mil gestantes, evidenciaram que há forte associação entre níveis mais baixos de intolerância à glicose com aumento do peso do recém-nascido (RN) e com níveis elevados do peptídeo C no sangue de cordão⁸. Também, há forte associação entre obesidade, diabetes gestacional e graus mais leves de intolerância à glicose, mostrando que a síndrome metabólica precisa ser entendida como parte de todo esse complexo metabólico⁸.

Estudos recentes têm demonstrado que não apenas o DMG, mas também a hiperglicemia gestacional leve, está associado a risco aumentado de hipertensão gestacional, doença cardiovascular, síndrome metabólica, cesárea e prematuridade⁹, além de síndrome metabólica no pós-parto em mulheres jovens¹⁰; e que o tratamento do DMG e da hiperglicemia gestacional melhora muitas das consequências negativas para a mãe, o feto e o recém-nascido^{4,5,7,9}.

Outro aspecto que deve ser considerado é o risco de desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2, nas mulheres que desenvolveram DMG ou graus mais leves de intolerância à glicose na gestação¹².

Em nossa atuação como obstetras e, depois, como ginecologistas dessas mulheres, deve estar claro que nossas ações precisam continuar após a gestação, pois medidas simples que aumentam a sensibilidade à insulina, como mudanças na dieta, exercício e estilo de vida, podem impedir ou, pelo menos, atrasar o desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2 nessas mulheres. Essa é a recomendação da 5ª Conferência Internacional de DMG publicada por Metzger *et al.*, em 2007¹³.

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), em sua comissão de gestação de alto risco, fundamentada nos graus de recomendação e na força de evidências científicas (comentadas no final deste capítulo), propõe essa padronização na assistência à gestante portadora de diabetes gestacional, diabetes preexistente (Capítulo 4) ou mesmo de graus mais leves de hiperglicemia detectados durante a gestação (hiperglicemia gestacional leve). O objetivo desta iniciativa é orientar a equipe assistencial a adotar a uniformidade de ações, particularmente no diagnóstico e conduta. Assim procedendo, os inúmeros serviços de nosso meio contribuiriam para melhor interação e coesão dos profissionais envolvidos, cujo resultado final é, além da uniformidade, a eficiência e qualidade na assistência materno-perinatal.

Conceito

***Diabetes mellitus* gestacional e hiperglicemia gestacional leve**

DMG é a intolerância à glicose que começa ou é diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez. Hiperglicemia gestacional leve refere-se a graus menores

de intolerância à glicose na gestação^{9,14}. Essa classe de gestantes, portadoras de hiperglicemia, mas sem critério diagnóstico para o DMG, já foi reconhecida em nosso meio há mais de duas décadas⁴. E, desde então, alguns autores recomendam que essas pacientes sejam tratadas como se fossem portadoras de DMG^{2,3}.

Incidência

O diabetes é uma das doenças mais encontradas em gestantes. É diagnosticado em 1 a 14% das grávidas, variando de acordo com a etnia e o método de diagnóstico utilizado. No Brasil, os levantamentos apontam para uma frequência de aproximadamente 7,6%^{15,16}. Estudos de Rudge *et al.* evidenciam que o diabetes associado à gestação ocorre em cerca de 7% e a hiperglicemia gestacional leve, em 13,8% das gestantes com rastreamento positivo para diabetes, elevando, assim, para 20% a ocorrência dos distúrbios hiperglicêmicos na gestação³.

Importância

Para o conceito, o diabetes gestacional determina maior índice de morbidade e mortalidade perinatais. Mulheres que tiveram DMG têm risco sete vezes maior de desenvolver diabetes tipo 2 no futuro, comparada às que não tiveram a doença. O mesmo acontece com as mulheres que apresentam hiperglicemia gestacional leve^{12,17}.

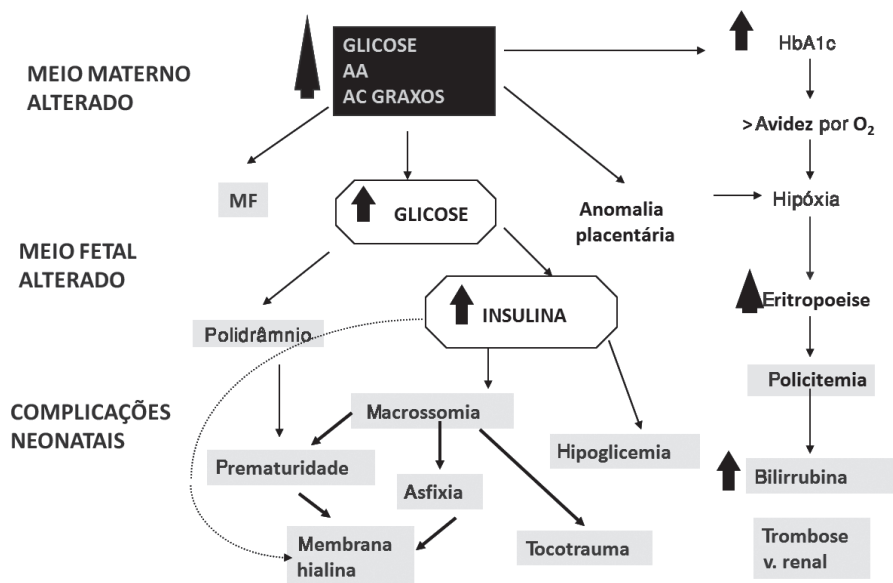
Fisiopatologia

A gestação é caracterizada por aumento da resistência periférica à ação insulínica e incremento na produção de insulina pelas células betapancreáticas. É considerado um estado de resistência à insulina, que pode levar à passagem do estado normal de tolerância à glicose ao de portadora de diabetes. Esse aumento da resistência ocorre em virtude da secreção placentária de hormônios antagônicos à ação da insulina (hormônio lactogênio placentário, de crescimento, cortisol, o estrogênio e a progesterona) e de enzimas, as insulinases, que quebram as cadeias de insulina (Quadro 1).

O metabolismo energético na gestação tem duas fases maternas bem distintas:

– A primeira é a anabólica, do início de gestação até a 24ª semana, na qual o aumento da produção dos hormônios placentários determina hiperplasia e hipertrofia das células beta, com conseqüente aumento da produção de insulina. Nesta fase, a glicemia das gestantes tende a diminuir, aumentando a reserva de glicogênio e de gordura e ocorre a inibição da gliconeogênese.

– A segunda é a catabólica, da 24ª semana até o final da gestação, na qual a placenta aumenta substancialmente a sua produção de hormônios hiperglicemiantes,

Quadro 1. Diabetes: fisiopatologia do comprometimento fetal e do recém-nascido

com consequente aumento da resistência periférica à insulina, hiperinsulinismo, diminuição da reserva de glicogênio e gordura e aumento da gliconeogênese¹⁸.

As gestantes que não têm reserva pancreática adequada para responder a essa necessidade de aumento da produção de insulina, requerida pela gestação, desenvolvem hiperglicemia de graus variáveis. É a partir dessa hiperglicemia que se dão as complicações para o concepto. A glicose passa para o compartimento fetal por difusão facilitada. Assim, quando as mães apresentam níveis altos de glicemia, os conceptos também terão hiperglicemia e serão estimulados a produzir mais insulina que, por ser um hormônio anabolizante, determinará macrossomia fetal e, conseqüentemente, maior risco de traumatismo fetal à parturição, entre outros efeitos.

Após a ligadura do cordão umbilical ao nascimento, o concepto com níveis elevados de insulina metaboliza rapidamente a glicose e desenvolve hipoglicemia neonatal. A hiperinsulinemia também retarda a produção do surfactante pulmonar, levando ao atraso na maturidade pulmonar fetal e, por esse motivo, ao risco aumentado da síndrome de desconforto respiratório no berçário¹⁹.

Além disso, a hiperglicemia fetal está associada ao aumento de radicais livres de oxigênio, que são os responsáveis pela maior ocorrência de malformações fetais nessa população.

Esses fetos com hiperglicemia ainda aumentam a produção de urina, levando ao aumento do volume de líquido amniótico e consequente polidrâmnio. O aumento da glicemia materna associa-se a aumento da produção de HbA1c, que tem alta afinidade pelo oxigênio e acarreta menor passagem de oxigênio ao feto, que desenvolve graus variáveis de hipóxia, aumentando a produção de glóbulos vermelhos e, consequentemente, a poliglobulia, responsável pela maior ocorrência de icterícia neonatal e trombose de veia renal. Dessa maneira, é óbvio que esses recém-nascidos (RN) tenham elevada incidência de resultado perinatal adverso e mortalidade^{20,21}.

Para evitar essas complicações, deve-se diagnosticar a hiperglicemia na gestação, seja na forma mais grave de DMG ou de hiperglicemia gestacional, e propor uma terapêutica que consiga manter a gestante euglicêmica^{11,21}.

Rastreamento e diagnóstico

Não há consenso entre escolas europeias e americanas que usam critérios diferentes para estabelecer o diagnóstico de DMG. A maior parte das recomendações advém de consensos de especialistas^{14,21}; também não há uniformidade entre as escolas nacionais, mas a maior parte delas leva em consideração a presença de fatores de risco, níveis de glicemia em jejum ou a glicemia ocasional, ou seja, avaliada a qualquer momento do dia, e os testes orais de tolerância à sobrecarga de glicose.

Fatores de risco para o *diabetes mellitus* gestacional

- Antecedentes familiares: história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau.
- Antecedentes pessoais: idade > 25 anos, hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade (índice de massa corporal – IMC pré-gravídico ou no primeiro trimestre > 25 kg/m²), antecedente de intolerância à glicose em gestação prévia.
- Antecedentes obstétricos: perdas gestacionais de repetição, diabetes gestacional, polidrâmnio, macrossomia, óbito fetal/neonatal sem causa determinada, malformação fetal, hipoglicemia neonatal e síndrome do desconforto respiratório.
- Gravidez atual: excessivos ganhos ponderais materno e fetal (macrossomia), polidrâmnio.
- Uso de drogas hiperglicemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, entre outros).
- Síndrome dos ovários policísticos²¹.

Proposta da FEBRASGO/2011

– O rastreamento e diagnóstico do DMG e da hiperglicemia gestacional leve deve ser universal (em todas as gestantes) e realizado por meio da glicemia de jejum (GJ)

associada a fator(es) de risco. O ponto de corte para a GJ é de 85 mg/dL, de acordo com pesquisas nacionais¹⁵.

– *As gestantes com glicemia de jejum inferior a esse ponto de corte e sem fatores de risco* seriam consideradas com rastreamento negativo e a pesquisa de DMG não precisaria prosseguir nessa população. Em outras palavras, a investigação de diabetes na gestação é interrompida nesse ponto e só será retomada caso surjam fatores de risco ao longo da evolução dessas gestações, como exemplos entre outros, a polidramnia, o excessivo ganho ponderal materno e a macrosomia do produto conceptual.

– *As gestantes com glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL* serão consideradas portadoras de DMG, devendo repetir o exame em outro momento para ratificar o diagnóstico.

– *Ainda, segundo a mesma proposta, as gestantes com $GJ \geq 85$ mg/dL e < 126 mg/dL, associada ou não a fatores de risco, e aquelas com $GJ < 85$ mg/dL, mas com fatores de risco,* são consideradas com rastreamento positivo e *devem ir para a segunda fase que é a de diagnóstico*, realizada pelo teste oral de sobrecarga à glicose (TOTG), entre 24 e 28 semanas de gestação, momento em que se inicia a fase catabólica, que perdurará até o final da gestação, com substancial aumento dos níveis dos hormônios placentários.

Até que novos estudos indiquem o contrário, não há evidência científica que dê suporte à realização do TOTG imediato, ou seja, antes de 24 semanas, em gestantes cujas glicemias de jejum encontrem-se entre 85 e 125mg/dL. Essa ação aumentaria sobremaneira os custos operacionais do sistema único de saúde.

Deve ser ressaltado que a imediata realização da curva glicêmica antes de 24 semanas é um direito e prática adotada por vários serviços, que deverão dispor dos recursos financeiros para a sua realização, sem o necessário grau de recomendação e força científica que amparam esse protocolo de assistência. Este grupo de gestantes, todavia, terá ênfase em sua orientação nutricional, adequada à sua realidade, e deverá ter uma assistência pré-natal mais atenta, até que realize o TOTG a partir de 24 semanas gestacionais.

Teste oral de tolerância à glicose ou curva glicêmica

– *O TOTG, também chamado de “curva glicêmica”,* pode ser realizado com a ingestão de 100 g ou de 75 g de glicose, sendo a sobrecarga de 75 g a nossa indicação e também a da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). A American Diabetes Association (ADA) aceita o TOTG 75 g como teste alternativo, mas recomenda que seja realizado com três amostras (jejum, 1 e 2 horas) e que sejam considerados os mesmos pontos de corte e critérios diagnósticos estabelecidos para o TOTG-100 g de três horas, que são, respectivamente, 95, 180, 155 e 140 mg/dL; dois valores atingidos ou ultrapassados fazem o diagnóstico de DMG. Para o TOTG de

75 g e de duas horas, os valores de corte são 95, 180 e 155 mg/dL, respectivamente, para o jejum, uma e duas horas após a sobrecarga glicídica e, da mesma forma, dois valores alterados confirmam o diagnóstico do DMG²¹ (Figura 1 e Quadro 2).

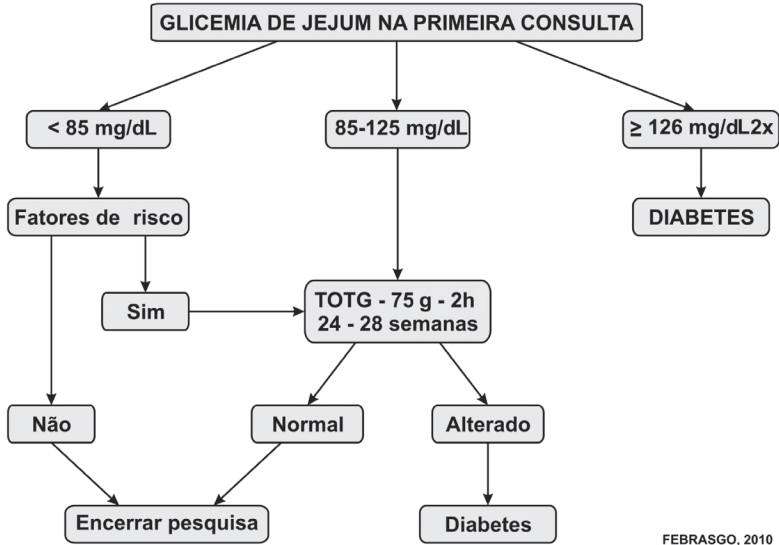


Figura 1. Rastreamento proposto para o *diabetes mellitus* gestacional.

Quadro 2. Diagnóstico de *diabetes mellitus* gestacional

	ADA * SBD FEBRASGO	International Workshop Conference on Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus (IADPSG 2009) (ADA 2009) dados não publicados)**
Jejum	95 mg/dl	92 mg/dL
1 hora	180 mg/dl	180 mg/dL
2 horas	155 mg/dl	153 mg/dL

* Dois valores alterados confirmam o diagnóstico.

** Um valor alterado já confirmaria o diagnóstico.

A proposta da FEBRASGO é que esse critério diagnóstico seja utilizado, ou seja, o TOTG 2 horas, com sobrecarga oral de 75 g, levando em conta o melhor custo-benefício, o mesmo critério da Organização Mundial da Saúde (OMS) para essa recomendação.

– *O diagnóstico de hiperglicemia gestacional leve* não é uniforme. Há referências sobre esse grupo de gestantes considerando-se: (1) a presença de fator de risco, mas sem critérios diagnósticos para o DMG⁸, (2) aquelas com apenas um valor alterado nos testes de tolerância à glicose¹⁴ ou (3) as gestantes que, apesar do TOTG normal, apresentam hiperglicemia no perfil glicêmico³. A literatura atual reconhece a importância de se diagnosticar e tratar a hiperglicemia na gestação, independentemente do diagnóstico de DMG, mas ainda não há consenso sobre a melhor forma de se fazer esse diagnóstico.

É importante que o TOTG seja realizado após 3 dias de dieta com 250 a 300 g de carboidratos ao dia, que a gestante cumpra 8 a 12 horas de jejum e, durante a realização do exame, permaneça em repouso e não fume.

Conduta médica

O controle metabólico, independentemente da estratégia empregada, é o preditor isolado mais importante do desfecho da gestação com diabetes.

Equipe multiprofissional

É fundamental que na assistência às gestantes diabéticas exista um serviço estruturado, com vários profissionais na orientação a essas pacientes: obstetra, enfermeira, assistente social, nutricionista, pediatra, anestesista, psicólogo, entre outros, para prover toda a informação e cuidados que esse binômio exige.

Objetivo

É a euglicemia, com as seguintes metas glicêmicas:

- Glicemia de jejum entre 70 e 90 mg/dL.
- Glicemia pós-prandial (medida 2 horas após o início da refeição) entre 100 e 120 mg/dL.

O tratamento baseia-se na tríade: dieta + atividade física + insulina.

O mais importante fator de sucesso do tratamento é a adesão da paciente e a

maioria (~ 70%) das gestantes com DMG/hiperglicemia gestacional leve responde adequadamente a dieta e exercícios.

Deve-se esclarecer de forma incisiva às pacientes com DMG sobre os riscos de sua doença e que o controle rigoroso de suas glicemias, durante toda a gestação, é que determinará o bom resultado perinatal, diminuindo as chances de macrossomia, tocotraumatismos, hipoglicemia e síndrome do desconforto respiratório neonatais, entre outros eventos mórbidos e, principalmente, a mortalidade perinatal. Instruí-las também sobre a frequência e as técnicas corretas de automonitorização de suas glicemias capilares, sendo os alvos glicêmicos a serem atingidos os mesmos das diabéticas pré-gestacionais²².

Dieta

Em condições ideais, as pacientes devem ser orientadas por nutricionista e o cálculo de calorias é baseado no índice de massa corporal. Seu fracionamento deve seguir algumas premissas:

Pacientes obesas: 25 kcal/kg/dia.

Pacientes não obesas: 30 kcal/kg/dia, no primeiro trimestre, 35 kcal/kg/dia no segundo e no terceiro trimestre.

Composição da dieta: 40 a 50% de hidratos de carbono, 15 a 25% de proteínas e 25 a 30% de lipídios e menos de 10% de gorduras não saturadas.

O aporte calórico diário deverá ser fracionado em três refeições principais (café, almoço e jantar) e três lanches (manhã, tarde, noite). É importante conscientizar a gestante para não pular nenhuma dessas refeições, especialmente o lanche noturno, no caso de pacientes em uso de insulina; salientar a necessidade de aumentar a ingestão de fibras que diminuem a absorção de glicose e, conseqüentemente, as excursões glicêmicas maternas. As gestantes não devem usar açúcar, mas podem usar adoçantes, em especial o aspartame, que é considerado classe B pela Food and Drug Administration (FDA)²³.

Atividade física

Auxilia no controle dos níveis glicêmicos pelo aumento da afinidade da insulina ao receptor, diminuindo a resistência periférica à sua ação e aumentando o consumo de glicose. Tem como consequência importante a diminuição da necessidade e dose de insulina a ser, eventualmente, utilizada.

É seguro recomendar que a gestante faça caminhadas de 30 minutos, três a cinco vezes por semana, se possível acompanhada também de exercícios para fortalecimento

dos membros superiores e inferiores. O horário dessa atividade deve ser estabelecido de acordo com os dados do perfil glicêmico, objetivando os horários de pico de glicemia e, idealmente, as atividades físicas de gestantes com diabetes deveriam ser orientadas e supervisionadas por um fisioterapeuta ou professor de educação física.^{24,25}

Insulina

Quando, mesmo após a adoção de dieta e exercícios por 7 dias, os níveis glicêmicos permanecerem elevados (jejum > 90 mg/dL e/ou pós-prandiais > 120 mg/dL), deve ser instituída a insulino terapia. A insulina não atravessa a barreira placentária, e todos os tipos podem ser utilizados, mas a insulina recombinante humana tem menos atividade imunogênica e deve ser preferida (Capítulo 4). Os análogos da insulina ainda não estão oficialmente recomendados.

Critério adicional de insulinização também poderá ser quando a medida da circunferência abdominal fetal à ultrassonografia, entre 29 e 33 semanas, for \geq percentil 75.

Devemos nos lembrar que: (1) a insulina regular tem ação rápida, que se inicia entre meia a uma hora após sua aplicação, atinge o pico de ação em 2 a 3 horas e dura de 3 a 6 horas; (2) a ação da insulina NPH inicia-se entre 2 e 4 horas após aplicação, atinge o pico de ação em 4 a 10 horas e permanece em ação por 10 a 16 horas.

Para manter euglicemia, frequentemente é necessário administrar insulina de ação rápida antes das refeições também para essas pacientes, além da insulina de ação mais lenta, a NPH, para simular um basal fisiológico. Dependendo da necessidade, a insulina NPH é administrada pela manhã (antes do café da manhã), ao meio dia e ao deitar. Durante a gestação, deve ser evitada, se possível, a administração de insulina NPH antes das 20 horas devido ao risco de hipoglicemia noturna.

O cálculo das quantidades total e inicial de insulina a ser administrada para uma gestante com DMG tem como base 0,3-0,5 UI/kg/dia, via subcutânea pela manhã, pois iremos iniciar o tratamento em gestantes virgens de tratamento insulínico, devendo-se ter todo o cuidado nessa administração, para evitar hipoglicemia. Além disso, elas deverão ser rigorosamente esclarecidas e instruídas a respeito da insulino terapia, cuidados com a aplicação e suas doses, monitorizações e eventuais complicações.

As adequações de doses serão ajustadas pelos perfis glicêmicos, sendo possíveis vários esquemas de insulinização. Na prática, associa-se, sempre que necessário, a insulina regular nos horários pré-prandiais, para cobertura das hiperglicemias pós-prandiais, de modo isolado ou em associação com a NPH.

Outra proposta de tratamento seria o cálculo total dividido em quatro aplicações:

– Manhã (30 minutos antes do café): insulina regular ($\frac{1}{4}$ da dose total calculada).

- Pré-almoço (30 minutos antes do almoço): insulina regular ($\frac{1}{4}$ da dose total calculada).
- Pré-jantar (30 minutos antes do jantar): insulina regular ($\frac{1}{4}$ da dose total calculada).
- Noite (22h): insulina NPH ($\frac{1}{4}$ da dose total calculada).

A insulina NPH noturna só deverá ser introduzida se a glicemia de jejum estiver > 99 mg/dL, em virtude dos riscos de hipoglicemia na madrugada já referidos.

Perfil glicêmico

Após iniciar a insulinoterapia, a gestante deverá continuar realizando exames de glicemia por punção digital, utilizando tiras reagentes e glicosímetros. Os horários propostos para a monitorização são o jejum, 2 horas pós-café, 2 horas pós-almoço, 2 horas pós-jantar e às 22 horas, e sugere-se a observação por 3 dias consecutivos, para então se reajustar as doses de insulina conforme esses resultados, visando obter a euglicemia. O horário de 1 hora pós-prandial também pode ser utilizado. Durante o tratamento com insulina, é importante sinalizar que deve ser mimetizado o aumento progressivo na secreção de insulina pelo pâncreas, que ocorre na gestação normal, ou seja, semanalmente as doses de insulina devem ser revistas e ajustadas. O ideal é que, semanalmente, haja necessidade de aumentar a dose de insulina, em especial após a 28ª semana de gestação. Esse comportamento fisiológico de aumento progressivo da necessidade de insulina tem relação direta com melhor prognóstico perinatal. A dose de insulina é importante, porém mais relevante é a necessidade de aumento semanal dela^{24,25}.

Anti-hiperglicemiantes ou hipoglicemiantes orais

São exemplos de antidiabéticos orais que vêm sendo propostos para uso durante a gestação a metformina e a glibenclamida (ou gliburida). Esta, ao contrário das outras sulfonilureias, atravessa a barreira placentária em doses mínimas e tem sido estudada no controle do DMG. Segundo estudos recentes, haveria segurança em seu uso, sendo alcançados níveis glicêmicos semelhantes àqueles observados com a insulina, e por essa razão vêm sendo considerados, por alguns autores, uma opção terapêutica útil^{26,27}. Em relação à metformina, as evidências ainda sob estudo não apoiam o seu uso, tampouco podem refutá-lo! A metformina cruza a barreira placentária e isso poderia ser prejudicial ao feto²⁸. Embora até o momento não existam relatos de efeitos adversos com os fármacos mencionados, é necessário cautela na indicação rotineira dessas medicações, e a insulina permanece a medicação de escolha para o tratamento do diabetes na gravidez. Os hipoglicemiantes

orais ainda não foram liberados pela FDA e são necessários grandes *trials*, controlados e randomizados, para clarificar sua real utilidade na gestação.

Conduta obstétrica

Controle fetal

Não existe um teste ideal para avaliar a vitalidade fetal na gestante diabética, sendo a euglicemia materna o melhor preditor da saúde do produto conceptual.

Exame ultrassonográfico o mais precoce possível para fiel datação da gravidez, seguido de outra avaliação para a translucência nucal entre 11 e 13 semanas gestacionais (exame morfológico de primeiro trimestre). O rastreamento ultrassonográfico de malformações fetais deve ser realizado em todas as gestantes com diagnóstico de diabetes, entre 22 e 25 semanas, particularmente nas pré-diabéticas, mais suscetíveis às dismorfoses, em particular as malformações cardíacas, cuja propedêutica impõe o exame ecocardiográfico.

A seguir, o ultrassom deve ser realizado a cada 4 a 6 semanas para acompanhamento da biometria fetal. As gestantes cujos fetos sejam macrossômicos devem ter a sua insulinização intensificada, em especial quando é feito o diagnóstico de macrossomia assimétrica. Esse diagnóstico é feito quando o polo cefálico é menor que o abdome. Também é necessária a avaliação do volume do líquido amniótico, sendo o polidrâmnio um dado indireto de mau controle glicêmico materno.

A hiperglicemia crônica aumenta os riscos de óbito fetal no terceiro trimestre e o melhor controle da vitalidade fetal é manter os níveis glicêmicos dentro da normalidade!

Os métodos de avaliação da vitalidade fetal devem ser seriados, orientados de acordo com cada caso, e serão mais necessários nas pacientes em que o controle glicêmico não for satisfatório²⁸⁻³¹.

A avaliação do bem-estar é feita por: mobilograma, cardiotocografia anteparto com estímulo vibroacústico, perfil biofísico fetal e perfil hemodinâmico (doppler-velocimetria) a partir de 28 a 30 semanas gestacionais e serão repetidos de acordo com cada caso, de forma personalizada^{22,29,30}.

Controle materno

A assistência pré-natal deve ter o seguinte calendário consultas mensais até a 24ª semana, quinzenais de 24 a 32 semanas e semanais até o parto. Serão mais frequentes, dependendo do controle glicêmico e da presença de complicações maternas

e fetais. Nas diabéticas pré-gestacionais o seguimento de consultas é ainda mais frequente, iniciado em fase precoce da gestação (capítulo 4).

Exames clínico e tocoginecológico na primeira consulta de pré-natal, seguidos da rotina laboratorial, incluindo a glicemia de jejum como rastreadora do diabetes, associada aos fatores de risco.

Ultrassonografia seriada, conforme relatado para o controle fetal.

Ácido fólico como prevenção dos defeitos abertos do tubo neural, especialmente nas diabéticas pré-gestacionais.

As últimas 12 semanas representam impacto importante para o bem-estar materno-fetal: há possibilidade de complicações (sinais de mau prognóstico), como infecção do trato urinário, trabalho de parto pré-termo, pré-eclâmpsia, polidrâmnio, macrossomia e óbito fetal, que são eventos particularmente frequentes nas diabéticas mal controladas^{22,29,30}. A prematuridade é frequente nas diabéticas e, em relação ao trabalho de parto pré-termo, o uso de tocolíticos e de corticosteroides é permitido, desde que a vitalidade fetal esteja preservada e haja rigorosa monitorização da glicemia e ajustes das doses de insulina, com a paciente internada em regime intensivo para esse controle, conduzido por equipe multiprofissional, pois ambos os fármacos induzem à hiperglicemia, com incremento importante nas doses de insulina simples, em torno de 16 U/h²³.

Momento e via de parto

A interrupção ou não da gravidez depende do controle dos níveis glicêmicos maternos e das eventuais intercorrências clínicas e obstétricas. O parto deverá acontecer:

- Parto espontâneo a termo em 40 semanas: nos casos de DMG sem complicações, em que houve bom controle glicêmico, o feto for adequado para idade gestacional e com boa vitalidade. Não se permite o pós-datismo em DMG.
- Parto eletivo com 37 a 38 semanas: nos casos de DMG com controle glicêmico irregular, feto tendendo a grande para a idade gestacional (GIG). Nesses casos, reduz a taxa de macrossomia em 44%.

A macrossomia é importante fator de morte fetal intraútero e a antecipação do parto deve ser aventada, mesmo em idade gestacional pré-termo.

- Parto eletivo prematuro, no momento em que for necessário: nos casos em que houver comprometimento da vitalidade fetal e/ou associação com intercorrências graves, como a pré-eclâmpsia, polidramnia/macrossomia, mau controle do diabetes, entre outros agravos.

Se o peso fetal estimado for > 4.000 g em qualquer momento da gestação, indica-se a sua interrupção, devendo-se preferir a via alta, para evitar a distocia de ombro. Em conceptos macrossômicos, o parto deverá ocorrer até a 37ª semana, em virtude do alto risco de morte fetal. Não há necessidade de realizar estudo da maturidade pulmonar, pois este não interferirá na conduta de antecipação do parto^{24,30}.

Não existindo macrosomia, a indicação da via de parto é preferencialmente pela via vaginal, com indução eletiva e extrema vigilância da vitalidade fetal, desde o seu início até o parto. O diagnóstico de diabetes gestacional NÃO é indicação de cesárea^{22,29,30}.

Controle metabólico intraparto

No trabalho de parto, deve-se suspender a dose usual de insulina. Deve-se administrar soro glicosado (SG) a 7,5% – 1.000 mL (50 mL de glicose a 50% + 1.000 mL de SG a 5%) IV em 8 horas.

A paciente será medicada com insulina simples IV: 1 a 2 UI/h em bomba de infusão (0,5 mL de insulina 40 UI/mL + 19,5 mL de soro fisiológico – SF).

A glicemia deve ser controlada a cada hora para eventuais correções^{24,25}.

Assistência ao puerpério

As pacientes deverão retornar após 6 semanas de puerpério para realização da curva glicêmica de 2 horas (TOTG-75), para serem reclassificadas em:

- Normais (jejum < 100 e 2 horas pós-carga < 140 mg/dL).
- Glicemia de jejum alterada (jejum 100 a 125 mg/dL).
- Intolerantes à glicose (2 horas pós-carga 140 a 199 mg/dL).
- Diabéticas (jejum ≥ 126 e/ou 2 horas pós-carga ≥ 200 mg/dL).

As pacientes que tiverem curva glicêmica pós-parto normal devem ser orientadas quanto ao seu risco aumentado para o desenvolvimento futuro de intolerância à glicose ou diabetes e incentivadas a manter seu peso sob controle (IMC < 25). Devem ainda ser orientadas para realizar, pelo menos, uma medida da glicemia de jejum anualmente, ao longo da vida. Todas as outras pacientes (curva alterada) deverão ser imediatamente encaminhadas ao endocrinologista para iniciar tratamento^{30,31}.

Níveis de evidência das principais recomendações e conclusões

Com a finalidade de simplificar o diagnóstico de DMG, uma glicemia de jejum deve ser realizada na primeira consulta de pré-natal. Se o valor for ≥ 85 mg/dL e/

ou a paciente apresentar fatores de risco, um TOTG com 75 g de glicose deve ser realizado entre 24 e 28 semanas: **nível A**.

O diagnóstico de DMG não deve ser feito com uma glicemia colhida ao acaso, com TOTG de 50 g de glicose e através de glicosúria: **nível B**.

Deve-se realizar um TOTG de 2 horas com 75 g de glicose 6 semanas após o parto, para avaliar a condição metabólica da paciente. Caso o teste seja normal, realizar ao menos uma glicemia de jejum anualmente: **nível B**.

Estudos recentes têm mostrado a segurança da metformina e glibenclamida em pacientes com DMG: **nível B**.

Recomendam-se a prática de atividade física na gestação promovendo melhor controle do DMG e o uso do ácido fólico antes da gestação e até a 12ª semana gestacional: **nível A**.

A insulina para o tratamento do DMG, quando indicada, é a recomendação oficial. Se a paciente fazia uso do hipoglicemiante oral, este deverá ser substituído pela insulina, antes da gravidez, ou imediatamente após o seu diagnóstico. A insulina NPH é a primeira escolha dentre as de ação intermediária. O uso de análogos de insulina de ação rápida é seguro durante a gravidez, pois eles promovem melhor controle dos níveis glicêmicos pós-prandiais e menor ocorrência de hipoglicemia, comparados à insulina regular: **nível A**.

Referências bibliográficas

1. Pedersen J (1952), citado por Bertini-Oliveira AM Camano, L, Delascio D. Diabetes e gravidez: aspectos básicos do metabolismo, rastreamento e diagnóstico. São Paulo: Sarvier, 1984. pp. 23-66
2. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Abbade JF, Rugolo LM. Perinatal outcome of pregnancies complicated by diabetes and by maternal daily hyperglycemia not related to diabetes. A retrospective 10-year analysis. Gynecol Obstet Invest. 2000; 50(2):108-12.
3. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD, Brasil MAM, Rugolo LMSS, Bossolan G, et al. Hiperglicemia materna diária diagnosticada pelo perfil glicêmico: um problema de saúde pública materno e perinatal. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005;11.
4. Rudge MVC, Peraçolli JC, Berezowski AT, Calderon IMP, Brasil MAM. The oral glucose tolerance test is a poor predictor of hyperglycemia during pregnancy. Braz J Med Biol Res. 1990; 23:1079-1089.
5. Bonomo M, Corica D, Mion E, Gonçalves D, Motta G, Merati R, et al. Ragusa A, Morabito A. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: a randomized clinical trial. Diabet Med. 2005;22(11):1536-41.
6. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. Wapner RJ, Varner MW et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med. 2009;361(14):1339-48.
7. Langer O, Miodovnik M, Reece EA, Rosenn BM. The proceedings of the diabetes in pregnancy study group of North America 2009 conference. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(3):196-8.

8. Hapo Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarind U, Coustan DR, et al. Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2008; 358:1991-2002.
9. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):670-7.
10. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Calderon IMP, Geloneze B, Dias A, et al. Rudge MV. Mild gestational hyperglycemia as risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and perinatal outcomes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(4):324-30.
11. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(3):199-203.
12. Silva MRG, Calderon IMP, Gonçalves LC, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Prevalence of diabetes mellitus in women with prior gestational hyperglycemia. *Rev Saúde Pública.* 2003; 37(3):345-50.
13. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitts-miller JR, Kjos JL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(suppl. 2):S51-S260.
14. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy (Consensus Panel). *Diabetes Care.* 2010; 33(3):676-82.
15. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. For the Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. Fasting plasma glucose is an useful test for the detection of gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1998; 21:246-9.
16. Reichelt AJ, Oppermann MLR, Schmidt MI. Recomendações da 2ª Reunião do Grupo de Trabalho em Diabetes e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002; 46:574-81.
17. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metanalysis. *Lancet.* 2009;372(9677):1773-9.
18. Butte NE. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(suppl. 5):1256S-61S.
19. De Luca AK, Nakazawa CY, Azevedo BC, Rudge MV, De Araújo Costa RA, Calderon IM. Influence of glycemic control on fetal lung maturity in gestations affected by diabetes or mild hyperglycemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(9):1036-40.
20. Metzger E, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarind U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The HAPO Study cooperative research group. *N Engl J Med.* 2008; 358:1991-2002.
21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care.* 2009; 32(suppl.1):S62-S67.
22. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinsons JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005; 352:2477-86.
23. National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee on Nutrition Status During Pregnancy and Lactation, Subcommittee for a Clinical Application Guide: Nutrition During Pregnancy and Lactation: an Implementation Guide. Washington, DC, National Academies Press, 1992.
24. Muggleston MA, for The Guideline Development Group: Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BJM.* 2008; 336:714-17.
25. Standards of Medical Care in Diabetes, 2007. *Diabetes Care.* 2007; 30(suppl. 1): S4-S41.
26. Bertini AM, Silva JC, Tabora W, Becker F, Beber FR, Aquim GM, et al. Viese JM. Glibenclamide in the treatment for GDM in a compared study to insulin. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(4):541-6.

27. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzalez O. A comparison of gliburid and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343(16):1134-50.
28. Coustan DR. Pharmacological management of gestational diabetes: an overview. *Diabetes Care,* 2007 Jul, 30(suppl. 2):S206-8 Review. Erratum in: *Diabetes Care,* 2007;30(12):3154.
29. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62(2):125-36.
30. Landon MB. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2000; 43(1):65-74.
31. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Diabetes.* 2005; 23(1):17-24.

DIABETES MELLITUS PREEEXISTENTE À GESTAÇÃO

Objetivos globais

- Saber a importância do diabetes preexistente no determinismo da morbimortalidade perinatal e as repercussões sobre os organismos materno e fetal.
- Identificar as pacientes de maior probabilidade de complicações clínicas e obstétricas.
- Promover a assistência pré-natal rigorosa e identificar o melhor momento para o parto.
- Orientar contracepção efetiva no puerpério, com nula ou mínima ação sobre a sua doença.

Introdução

Diabetes mellitus e outros estados de intolerância à glicose são situações que alteram de maneira marcante o meio ambiente onde se desenvolve o conceito. A associação com complicações decorrentes da longa evolução da doença, a instabilidade metabólica e a associação com complicações obstétricas, como a pré-eclâmpsia, prematuridade, morte fetal/neonatal, entre outros eventos negativos, tornam a doença ainda mais complexa. São gestantes que devem ser assistidas por uma equipe multiprofissional em centros especializados^{1,2}.

Conceito

Doença sistêmica, crônica e evolutiva, caracterizada pelo dismetabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas e por alterações morfológicas e funcionais dos vasos sanguíneos, caracterizando a microangiopatia, de início observada na retina e glomérulos renais e, por fim, a neuropatia^{1,2}.

Classificação

O *diabetes mellitus* (DM) pode ser classificado em:

Diabetes tipo 1 ou insulinodependente

Decorre da deficiência absoluta da secreção da insulina devido à destruição das células betapancreáticas por doença autoimune, em que podem ser observados anticorpos contra as células das ilhotas pancreáticas e contra a insulina. Embora essa forma de diabetes geralmente ocorra em crianças e adolescentes, pode aparecer em qualquer idade. Em nosso meio, a incidência é de 0,4%.

No diabetes tipo 1 típico, os níveis de insulina circulantes são praticamente indetectáveis e os níveis de glucagon são elevados.

Diabetes tipo 2 ou não insulinodependente

Caracterizado por resistência à ação da insulina e por deficiência relativa da sua secreção. Mais de 90% dos casos de diabetes estão incluídos nessa categoria. A maioria se desenvolve no indivíduo adulto, a partir dos 40 anos. O fator hereditário é marcante, havendo história familiar em mais de 30% dos casos. Tem forte associação com a obesidade.

DM gestacional

O diabetes gestacional é definido como qualquer grau de intolerância à glicose, que surge ou é detectado na gravidez. O capítulo 3 deste manual é exclusivo desse tema.

Outros tipos específicos de diabetes

Defeitos genéticos com disfunção precoce das células beta (Mody) e da ação insulínica, pancreatopatias, droga-indução, infecções e imunomediadas.

Epidemiologia

A prevalência de *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) na população de gestantes é de 0,1%; a de DM2 é de 2 a 3% e a de *diabetes mellitus* gestacional – DMG em torno de 7%, o que representa quase 90% das gestações complicadas pelo diabetes, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e da população estudada^{1,2}.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e laboratorial. Pela presença das manifestações clássicas, como poliúria, polidipsia, polifagia, emagrecimento, entre outros sinais e sintomas, e laboratorialmente pela glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, em duas ocasiões, ou sintomas de hiperglicemia e glicemia plasmática casual em qualquer horário ≥ 200 mg/dL, ou curva glicêmica de 2 horas (TOTG) com sobrecarga oral de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL (teste descrito pela Organização Mundial da Saúde – OMS)². Existe ainda a opção da medida da hemoglobina glicada (HbA1c), sendo atualmente considerados diagnósticos valores iguais ou superiores a 6,5%.

Influência do diabetes sobre a gestação

Morbidade/mortalidade fetal/neonatal: malformação, macrosomia, polidramnia, infecções genitais (fúngicas), restrição de crescimento nas vasculopatias, pré-eclâmpsia, prematuridade, distócias no parto, óbito intraútero; neonatal: hipoglicemia, síndrome do desconforto respiratório, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, policitemia, visceromegalia, distúrbios eletrolíticos.

Influência da gestação sobre o diabetes

Exacerbação de complicações: retinopatia, nefropatia, neuropatia, coronariopatia, hipertensão arterial crônica, cetoacidose.

Dificuldade no controle do diabetes e necessidade crescente de ajuste/aumento das doses de insulina.

Conduta médica

O controle metabólico, independentemente da estratégia empregada, é o preditor isolado mais importante do desfecho da gestação com diabetes.

Objetivo: o ótimo controle metabólico.

Meta: perfil glicêmico normal, definido como glicemia de jejum entre 60 e 90 mg/dL e pós-prandiais de 1 e 2 horas inferiores, respectivamente, a 140 e 120 mg/dL, ou com média glicêmica pós-prandial menor que 120 mg/dL.

Primeira consulta

Avaliação clínica e obstétrica completas, classificar o diabetes conforme idade de início/tempo de doença e suas eventuais complicações crônicas. Avaliar o controle

glicêmico e conhecer os tratamentos prévios para o diabetes, com o objetivo de definir as bases para o manejo durante a gestação.

Exames obstétrico e clínico completos.

Exames laboratoriais: rotina do perfil obstétrico e avaliação das funções cardiovasculares, endócrinas e renais: fundoscopia, ECG, ureia, creatinina (*clearance*) e proteinúria/microalbuminúria (24 horas), perfis glicêmicos diários, hemoglobina glicada e hormônio estimulante da tireoide (TSH). Urina tipo I, urocultura e HbA1c devem ser realizados e repetidos mensalmente. Outros exames dependerão de avaliação clínica.

Estratégias para tratamento e controle

Dieta: a dieta é iniciada com 25 a 40 kcal/kg de peso ideal na dependência do índice de massa corporal (IMC). Idealmente a composição da dieta deve ser: 15 a 25% de proteínas, 40 a 50% de glicídios (absorção lenta) e 25 a 30% de gordura (insaturada), devendo esses percentuais ser ajustados de acordo com o nível socioeconômico da paciente. O ganho médio semanal não deve ultrapassar 230 a 450 g.

Para gestantes obesas com IMC > 29 kg/m², a quantidade de calorias deve ser reduzida de um normal de 30 kcal/kg para 25 kcal/kg/dia.

Número de refeições: deve ser de cinco a seis, sendo a sexta a complementar, às 23 horas, especialmente para pacientes em uso de insulina ao deitar.

Exercício: deve ser prescrito para todas as diabéticas, independentemente da fase de evolução da doença, sob supervisão de fisioterapeuta ou profissional de educação física.

Acompanhamento do tratamento

Controle da glicemia

A automonitorização da glicemia capilar (que é ligeiramente superior à glicemia venosa) e os exames complementares podem variar em frequência e natureza, dependendo do tipo do diabetes. Por se tratar de pacientes com diabetes estabelecido, o cuidado deve iniciar no período pré-concepção, com a administração de ácido fólico e a monitorização dos níveis de HbA1c (ou hemoglobina glicada) mensalmente até a estabilização em um nível abaixo de 1% acima do limite superior normal, com o objetivo de diminuir a possibilidade de anomalias congênitas.

Insulina

O objetivo é manter a normoglicemia. A insulina não ultrapassa a barreira placentária, e todos os tipos podem ser utilizados, mas a insulina recombinante humana

tem menos atividade imunogênica e deve ser preferida. Geralmente dois terços da dose total da insulina NPH ou análogos de insulina são reservados para a cobertura basal; estes ainda não estão oficialmente recomendados, mas são correntemente mantidos quando a paciente está com as glicemias estabilizadas. Os tipos de insulina constam na tabela 1.

O controle metabólico insatisfatório frequentemente indica a necessidade de internação para avaliar as variações da glicemia ao longo do dia ou a realização de várias glicemias durante o dia pela própria paciente. Com base nas flutuações glicêmicas, ou quando for atingida a dose de 50 UI ao dia, deverá ser avaliada a necessidade de fracionamento da dose de NPH (dois terços pela manhã e um terço à noite) e a inclusão ou incremento das doses de insulinas regulares (de ação rápida), para controle da hiperglicemia pós-prandial. Se a glicemia pré-prandial estiver dentro de níveis normais, a insulina rápida, em *bolus*, cobrirá apenas a refeição ingerida. Caso contrário, uma unidade de insulina rápida reduz em torno de 50 mg/dL de glicemia (para doses diárias totais de insulina entre 30-40 U). Da mesma forma, uma unidade de insulina rápida cobre cerca de 10 a 15 g de carboidratos.

Tabela 1. Tipos e perfil de ação das insulinas humanas e análogas

	Tipo de insulina	Início	Pico de ação	Duração efetiva	Duração máxima
Ultrarrápida	Lispro	< 15 min	0,5-1,5h	2-4h	4-6h
	Aspart	5-10 min	1-3h	3-5 h	4-6h
Rápida	Regular	0,5-1h	2-3h	3-6h	6-10h
Intermediária	NPH	2-4h	4-10h	10-16h	14-18h
	Lenta	3-4h	4-12h	12-18h	16-20h
Longa	Detemir (Levemir®)	2h	6-8 (menos pronunciado)	24h	24h
	Glargina (Lantus®)	2h	Não tem	24h	24h

No parto: a manutenção da euglicemia, entre 80 e 110 mg/dL, e não causar cetose são os principais objetivos. As gestantes sem contra-indicação para parto normal seguirão o protocolo de amadurecimento cervical com misoprostol. Uma vez atingidas as condições favoráveis à indução, começar no início da manhã.

Na noite anterior, a dose de insulina deve ser a habitual, e no dia da indução a gestante não recebe a NPH. Prescrevem-se 1 hora antes da indução 1.000 mL, soro glicosado (SG) a 7,5% ou 10%, 125 mL/h (40 gotas/min). Concomitantemente, inicia-se o emprego de insulina simples IV na dose de 1 a 2 unidades/hora ou conforme a dose de insulina utilizada pela paciente

ou a resistência à insulina que a paciente apresenta, em bomba de infusão de insulina, com a velocidade de infusão determinada pelo níveis glicêmicos e eventualmente cetonúria a cada 2 horas. A velocidade de infusão é determinada pelos níveis glicêmicos e cetonúria, os quais são apurados a cada 2 horas.

Quando o trabalho de parto instala-se espontaneamente, impõe-se como primeira medida determinar a glicemia, pois a parturiente pode ter se alimentado e aplicado a sua dose usual de insulina. O restante é semelhante ao que já foi exposto para a indução eletiva. Por exemplo, se a glicemia estiver > 110 mg/dL, inicia-se com insulina simples 1 U/hora e se < 70 mg/dL, faz-se o esquema de SG a 7,5%, com especial atenção para a prevenção de hipoglicemia após a retirada do feto e da placenta.

Cesariana eletiva: deve ser realizada preferencialmente pela manhã. Manter dieta e esquema insulínico do dia anterior. Jejum a partir do lanche das 23 horas. Suspender insulina de ação intermediária no dia do parto. SG a 7,5%, 1.000 mL 1 hora antes da cirurgia e glicemias de jejum e a cada hora até o nascimento. Insulina de acordo com a necessidade à luz das glicemias capilares, subcutânea (SC) ou através de bomba de insulina (ver esquema anterior).

Pós-parto: suspendemos a infusão de insulina, pois removidos os fatores responsáveis pela maior resistência insulínica, suas necessidades caem sensivelmente. A não observância desse fato poderá acarretar estados hipoglicêmicos graves. Orientar-se por glicemias diárias para decidir sobre as novas doses, que retornam aos seus níveis pré-gravídicos nas pré-diabéticas em aproximadamente 3 dias. Nesse período, é possível o retorno às drogas antidiabéticas porque não há interferência na lactação e nem há transferência para o leite.

Drogas antidiabéticas orais

Seu uso continua oficialmente contraindicado na gestação, embora alguns estudos tenham mostrado bons resultados, sendo apenas possível seu uso em pesquisa mediante assinatura de consentimento informado pela gestante.

Conduta obstétrica

Primeiro trimestre

– Início do pré-natal o mais precocemente possível. Em pré-diabéticas o aconselhamento deve ser iniciado pelo menos 2 a 3 meses antes da concepção, que deverá ocorrer somente em condição metabólica ideal, evitando-se assim a maior incidência de malformações. Ressaltam-se a importância de equipe multiprofissional, com estreita relação

endocrinologista-tocólogo, e a exemplar obediência da paciente às medidas nutricionais e terapêuticas instituídas pela equipe. Minuciosos exames clínico e tocoginecológico. Os exames laboratoriais serão realizados nos três trimestres, conforme mencionados na conduta médica³⁻¹³.

O feto exposto à hiperglicemia no primeiro trimestre tem maior risco de malformações. As anomalias congênitas mais comuns são as do sistema nervoso central (defeitos abertos do tubo neural), esquelético (síndrome de regressão caudal) e as malformações cardíacas (transposição dos grandes vasos, defeitos do septo ventricular, coarctação da aorta, defeitos do septo atrial e cardiomegalia). Outras malformações relacionadas à hiperglicemia intrauterina no período de embriogênese são as urogenitais, as do trato gastrointestinal e da artéria umbilical única.

– Ultrassom (US) morfológico de primeiro trimestre: para determinar a IG precisa, avaliando também a morfologia do concepto: redução precoce na medida cefalo-caudal relaciona-se a malformações congênitas.

– Em casos de diabetes tipo 1, pode ser necessária uma primeira e breve internação, visando avaliar e estabelecer o controle adequado, convencendo a gestante da importância do controle, incorporando-a à equipe assistencial.

– Cuidados especiais para êmese e hiperêmese, comuns no início da gestação e capazes de originar distúrbios eletrolíticos e descompensar o diabetes insulino-dependente.

– Intervalos interconsultas: 2 a 3 semanas, ou personalizados^{4,5,15,15}.

Segundo trimestre

– Etapa de relativa segurança, pois a organogênese está concluída e o excessivo crescimento pelo hiperinsulinismo fetal ocorre a partir de 26 a 28 semanas, na maioria dos casos.

– US morfológico de segundo trimestre e ecocardiografia fetal em torno de 22 semanas: para o rastreamento das malformações congênitas, em particular as do sistema nervoso central (SNC) e cardíacas, as mais frequentes na diabética, particularmente naquelas que engravidaram com níveis de Hb glicada $\geq 10\%$. Outras dismorfoses são os defeitos esqueléticos (agenesia sacral), anormalidades renais e gastrintestinais.

– Intervalos interconsultas: 2/2 semanas, porém determinados pelo médico, em função de dificuldades no controle.

– US seriado a cada 3 ou 4 semanas, entre outros para avaliação da relação CC/CA, recomendada a partir da 22ª ou 24ª semana, com o objetivo de acompanhar o crescimento fetal e ILA.

– Doppler das artérias uterinas para predição de pré-eclâmpsia^{4,5,14,15}.

Terceiro trimestre

– Intervalo interconsultas: semanais.

– As últimas 12 semanas constituem a fase em que as cuidadosas assistências médica e obstétrica representam impactos importantes para o bem-estar fetal. Complicações em diabéticas mal controladas como trabalho de parto pré-termo, pré-eclâmpsia, polidrâmnio, macrossomia e óbito fetal intrauterino, entre outros, são eventos frequentes. Enfatizamos que a macrossomia estabelecida é elevado indicador de risco para óbito fetal intraútero, estando indicada a antecipação programada do parto. As necessidades de insulina aumentam de forma surpreendente, para que se consiga bom controle metabólico. Atenção extrema ao bem-estar fetal¹³⁻¹³.

– Fatores de mau prognóstico (Pedersen): pré-eclâmpsia, pielonefrite, acidose grave, negligência à paciente, polidrâmnio, macrossomia, e trabalho de parto pré-termo devem ser detectados o mais cedo possível para a intervenção necessária.

– Avaliação da vitalidade fetal: deverá ser personalizada a cada caso, mas, em geral, inicia-se a partir da 28ª semana, pelo mobilograma diário, US mensal até 34 semanas e quinzenal até o parto e cardiocotografias, com frequência de repetição bi-semanal (perfil biofísico). A dopplervelocimetria (perfil hemodinâmico) poderá auxiliar nos casos de vasculopatias com restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e rastreamento de incisuras preditoras de pré-eclâmpsia.

– A redução das necessidades de insulina pode indicar falência placentária em evolução. Cuidado!

– Os testes que avaliam o perfil de maturidade fetal podem ser realizados nas diabéticas mal controladas e quando nos defrontamos com a possibilidade de interrupção eletiva da gestação.

– Quando esse perfil revela imaturidade, preconiza-se o uso de 12 mg de betametasona em dose única diária, por 2 dias seguidos, ajustando-se a dose de insulina em ambiente obrigatoriamente hospitalar.

Diabetes não é contraindicação para corticoide antenatal, nem para tocólise. Quando indicada, a corticoterapia poderá ser estendida até 36 semanas, em virtude do atraso na formação do surfactante pulmonar e as doses são as mesmas que para a gestação sem diabetes. Esse procedimento é realizado sempre com a gestante internada e em regime intensivo de monitoração das hiperglicemias corticoide-induzidas, com glicemias capilares a cada 1 ou 2 horas. A suplementação de insulina poderá ser feita em bomba de infusão ou pela via subcutânea, imediatamente antes da primeira aplicação de corticoide, e mantida por 24 horas após a última aplicação do corticoide. Existem algoritmos publicados que facilitam o manejo de insulina durante a corticoterapia antenatal, evitando a descompensação metabólica (Tabela 2)¹⁶.

Tabela 2. Suplementação de insulina para uso na corticoterapia antenatal

Insulina/24 h	< 40 U/d	40 - 80 U/d	81 - 120 U/d	> 120 U/d
Taxa de infusão de insulina intravenosa (U/h)				
Glicemia capilar h/h (mmol/L)	A	B	C	D
< 6,0	0	0	0	0
6,1 - 7,0	0,5	1	2	3
7,1 - 8,0	1	2	3	5
8,1 - 9,0	1,5	3	4	7
9,1 - 10,0	2	4	6	10
> 10,0	3	6	8	13

Kaushal, 2003.

- 1 mmol/L = 18 mg/dL.
- Manter a dieta e as doses de insulina em uso.
- Se glicemias não satisfatórias (> 10 mmol/L) em duas medidas consecutivas, o regime inicial é trocado pelo seguinte: A para B; B para C e C para D.
- Se níveis de glicose < 4 mmol/L, o regime é trocado pelo anterior.

Momento e tipo de parto

Certamente o maior desafio no binômio diabetes e gestação é quando interromper a gestação, notadamente nos casos complicados pelo mau controle e/ou intercorrências obstétricas.

O momento e a via do parto obedecem às indicações fundamentadas na evolução clínica: o bom controle metabólico, a presença de complicações crônicas do diabetes e as intercorrências obstétricas (sinais de mau prognóstico):

– As gestantes com bom controle glicêmico e sem complicações obstétricas podem aguardar o termo da gestação até 38 a 39 semanas e a indicação da via de parto é obstétrica, preferência pela via vaginal, com indução eletiva e extrema vigilância da vitalidade fetal, desde o seu início até o parto. Entretanto, se houver macrosomia fetal definida clínica e/ou ultrassonográfica (com peso fetal estimado > 4.000 g), deve-se preferir a via alta, para evitar agravos ao concepto, como a distocia de ombro, sofrimento fetal e a morte intraútero. Ênfase deve ser dada à maior liberalidade na indicação de cesárea na diabética gestante, que, nos países desenvolvidos, atinge 70%, com a macrosomia fetal em primeiro lugar, seguida pela falha na indução eletiva do parto e pelo mau controle metabólico materno^{4,5,14,15}.

Em resumo:

- Feto com vitalidade preservada, parto a termo, mas ATÉ 38 a 39 semanas.
- Feto maduro com vitalidade comprometida, resolução da gravidez.
- Feto pré-termo com vitalidade comprometida, ver possibilidade de corticosteroides e resolução da gravidez.

Morte fetal x macrossomia

A mais temida e desafiadora ocorrência na gestante diabética, seja gestacional, seja DM preexistente, é o óbito fetal intraútero de conceptos macrossômicos, porque ocorre de forma súbita e inexplicável (“óbito metabólico”), mesmo com exames de vitalidade fetal normais, realizados no mesmo dia em que ocorre o óbito. Esse modelo metabólico deve ser de conhecimento de todos os obstetras que prestam assistência a esse binômio, pois também permanecem sem explicações, até a presente data, os mecanismos envolvidos no determinismo da morte fetal. Aventam-se hipóteses em, pelo menos, três explicações:

- Hipoglicemia fetal: fetos macrossômicos com marcante hiperinsulinismo endógeno determinariam hipoglicemia fetal intensa próximo ao termo, dificultando a mobilização de glicogênio hepático.
- Hiperglicemia fetal: a hiperglicemia determina formação excessiva de ácido láctico, que conduz à acidose profunda, causando a morte fetal. Esse distúrbio pode acontecer em qualquer época, mas é mais habitual no final da gestação.
- Hipóxia fetal: redução da tensão e saturação de O² nas hemácias com altos índices de hemoglobina glicada, levando à hipótese de que o obituario fetal “inexplicado” seria devido à hipóxia. Estudos morfológicos da placenta desses casos revelam maior número de ramificações dos vilos coriais e brotos sinciciais, interpretados como uma resposta compensatória à hipóxia¹⁷.

Assistência ao puerpério

- Redução sensível das necessidades de insulina, monitorizando os níveis de glicemia, para o estabelecimento da dose adequada.
- Incentivar a amamentação natural exclusiva, sendo a nutrição ideal ao recém-nascido.
- O retorno do uso de hipoglicemiantes orais em pacientes com DM2 pode ser considerado, pois apenas 0,4% da dose de metformina ingerida pela mãe é detecta-

da no leite materno^{9,10}. A glibenclamida e a glipizida não foram detectadas no leite materno e não foi verificada hipoglicemia nos bebês, apesar de reduzido número de casos desse estudo¹¹.

– As pacientes deverão ser reencaminhadas para os seus locais originais de tratamento e lembradas da importância da contracepção e dos cuidados pré-concepcionais que devem ter, caso estejam planejando engravidar no futuro.

– Não há um método contraceptivo que seja apropriado para todas as mulheres com diabetes, devendo ser individualizado a cada situação³⁻¹³.

Níveis de evidência das principais recomendações e conclusões

– Pacientes diabéticas devem engravidar em condições metabólicas ideais (HbA1c < 6%): nível B.

– A prática de atividade física leva a um melhor controle glicêmico, menor ganho de peso e menos problemas durante o parto. Será contraindicada em casos de pré-eclâmpsia, hemorragia da segunda metade, restrição de crescimento fetal, amniorrexe prematura, trabalho de parto pré-termo e doenças crônicas graves associadas ao diabetes: nível A.

– A quantidade de calorias ingeridas fundamenta-se no IMC, com aquelas recomendações explicitadas neste capítulo: nível B. O uso de ácido fólico antes da gravidez até o fechamento do tubo neural (12 semanas) é recomendado para todas as mulheres, inclusive as diabéticas: nível A.

– As gestantes devem ser motivadas a realizar glicemias capilares antes e depois das refeições, ao deitar-se e esporadicamente entre 2 e 4 horas, na madrugada: nível C.

– Análogos de insulina de ação rápida como a Aspart e Lispro são seguros na gravidez, promovendo melhor controle das glicemias pós-prandiais e menor ocorrência de hipoglicemia. A insulina NPH humana ainda é a primeira escolha entre as de ação intermediária: nível A.

– Hipoglicemiantes orais: a recomendação oficial é descontinuar o seu uso e substituí-los por insulina, antes da gravidez, ou imediatamente após o seu diagnóstico; estudos recentes têm mostrado a segurança da metformina durante a gravidez e do uso de glibenclamida em pacientes com DMG após o segundo trimestre: nível B.

– A avaliação da vitalidade fetal deverá ser iniciada a partir da 28ª semana de gestação, repetida de uma a duas vezes por semana, de acordo com a gravidade do distúrbio metabólico ou história obstétrica pregressa: nível D.

– O desenvolvimento de outras condições obstétricas como a pré-eclâmpsia, crescimento fetal anormal, oligoidrâmnio ou poli-hidrâmnio modifica as indicações, a frequência e os métodos de avaliação do bem-estar fetal: nível D.

Referências bibliográficas

1. Hod M, Diamant YZ. Diabetes in pregnancy. Norbert Freinkel Memorial Issue. *Isr J Med Sci*, 1991;27:421-532.
2. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2008, 31(suppl. 1):S55.
3. National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Committee on Nutrition Status During Pregnancy and Lactation, Subcommittee for a Clinical Application Guide: Nutrition During Pregnancy and Lactation. An implementation guide. Washington, DC, National Academies Press, 1992.
4. Standards of Medical Care in Diabetes, 2007. *Diabetes Care*, 2007, 30(suppl. 1): S4-S41.
5. Landon MB. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2000, 43(1):65-74.
6. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*, 2001, 94:435-44.
7. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinsons JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2005, 352:2477-86.
8. Jovanovic L, Kitzmiller JL. Insulin therapy in pregnancy. In: Hod H, Jovanovic L, Di Renzo GC, de Leiva A, Langer O (eds). London: Informa Healthcare, 2008. pp. 205-16.
9. Center for Disease Control. Recommendations for the use of the folic acid to reduce the number of cases of spina bífida and other neural tube defects. *MMWR Recommendations and Reports*, 1992, 41:1-7.
10. American College of Obstetrics and Gynecology. Exercise during pregnancy and the post partum period: committee opinion n°267. *Obstetric Gynecol*, 2002, 99:171-73.
11. Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia*, 2002, 45:1509-14.
12. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol*, 2005,105(6):1437-41.
13. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, Ambrose PJ, Moskovitz DN, Nageotte N, et al. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care*, 2005, 28:1851-5.
14. Mugglestone MA, for The Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BJM*, 2008, 336:714-17.
15. Bertini-Oliveira AM, Camano L, Delascio D. Diabetes e gravidez: conduta. São Paulo: Sarvier, 1984. pp. 67-84
16. Kaushal K, Gibson JM, Railton A, Hounsome A, New JP, Young R. et al. A protocol for improved glycaemic control following corticosteroid therapy in diabetic pregnancies. *Diabet Med*, 2003, 20, 73-5. 2003.
17. Bertini-Oliveira AM, Camano L, Delascio D. Diabetes e gravidez: conduta. São Paulo: Sarvier, 1984. P.79

PREMATURIDADE

Objetivos globais

- Saber a importância da prematuridade como morbidade obstétrica.
- Saber identificar as pacientes de baixo e alto risco.
- Fazer diagnóstico da presença de fatores de riscos.
- Saber as medidas que podem ser tomadas para diminuir risco de prematuridade.
- Saber as medidas para inibir os agravos da prematuridade.

Conceito

O parto pré-termo é o que se dá com menos de 37 semanas completas (259 dias) contadas a partir do primeiro dia do último período menstrual, não importando o peso do recém-nascido (OMS e ACOG).

Epidemiologia

É considerada a principal preocupação da obstetria atual por ser evento frequente, cuja incidência não apresenta diminuição consistente nas últimas décadas, e por se constituir na principal causa de morbimortalidade neonatal.

Apresenta incidência média de 10% no mundo, entretanto nos países desenvolvidos se mostra um pouco menor, sendo referida como 5 a 8%, enquanto pode atingir cifras até maiores que 20% em localidades onde o nível socioeconômico e cultural é desfavorecido.

Apesar dessa alta ocorrência e das repercussões que acarreta, até o momento não se tem como identificar com precisão em quem e quando o trabalho de parto

premature vai acontecer, e não se estabeleceu critério uniforme para sua prevenção e tratamento.

Continuamos, portanto, à procura de respostas e tentando, por enquanto, garantir boa assistência obstétrica e menos complicações.

Fisiopatologia

Segundo a etiologia da prematuridade, ela pode ser espontânea e eletiva.

A eletiva, ou seja, provocada intencionalmente pelo obstetra, pode ser por indicação materno-fetal, nos casos em que a saúde da mãe dependa da interrupção da gravidez ou quando o ambiente uterino se torna inadequado para o concepto e ele passa a correr risco de morte, mas ela também pode ser iatrogênica, nos casos em que a interrupção da gravidez se dá por motivos sociais ou econômicos, mas sem razões médicas. Essa última tem sido frequente no Brasil na forma de partos operatórios programados, sem que haja o início do trabalho de parto.

O desencadeamento espontâneo do TPP (trabalho de parto prematuro) ainda não é conhecido. Acredita-se que ele seja multifatorial.

Pode-se dividir a prematuridade espontânea em duas categorias: o trabalho de parto prematuro com membranas intactas e o que se dá em consequência de rotura prematura das membranas e que representa cerca de 25 a 40% dos casos de prematuridade.

Fatores de risco

Embora não se consiga identificar uma causa do TPP, podemos observar, na anamnese, exame tocoginecológico ou durante a gravidez fatores de risco, que, quando presentes, determinam maior possibilidade de ocorrência de prematuridade espontânea.

Fatores epidemiológicos e sociais

- Baixo nível socioeconômico.
- Estresse.
- Desnutrição.
- Tabagismo, drogas, alcoolismo.
- Falta de higiene.
- Promiscuidade.
- Fatores ocupacionais: trabalhos estafantes, com muitas horas de trabalho sem repouso.

Fatores ginecológicos

- Amputação do colo uterino.
- Malformações uterinas müllerianas.
- Miomas.

Fatores obstétricos

- Prematuridade prévia.
- Perdas de segundo trimestre anteriores.
- Primiparidade jovem e idosa.
- Intervalo interpartal curto (menos de 2 anos entre um e outro parto).
- Multiparidade.

Fatores intercorrentes na gravidez

- Rotura prematura de membranas.
- Infecções sistêmicas e locais.
- Episódios de sangramento na gravidez.
- Placenta de inserção baixa.
- Insuficiência istmocervical.
- Malformações fetais e anexiais.
- Gravidez múltipla.
- Polidrâmnio.
- Gravidez concomitante à presença de dispositivo intrauterino.
- Doenças maternas.

Dentre os fatores de risco, um dos que têm maior importância é a prematuridade anterior.

Vários estudos mostram que o risco de prematuridade é de 10% em média. Caso a mulher tenha um filho de termo, o risco de prematuridade na gestação seguinte é menor: 5%, e se ela tiver um pré-termo anterior, o risco aumentará para 15%. Caso a mulher tenha dois prematuros, o risco de prematuridade na terceira gravidez aumenta para 32%. Sendo assim, é fundamental encaminhar toda mulher que tenha um parto pré-termo para uma avaliação interpartal.

(A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.)

Outro ponto importante na etiopatogenia da prematuridade está ligado à ocorrência de infecções, pois já se determinou que a presença de produtos bacterianos, particularmente a liberação de endotoxinas, acarreta o estímulo de monócitos e liberação de citocinas inflamatórias como a interleucina-6 e TNF (fator de necrose tumoral), ácido araquidônico e as prostaglandinas E e F, que vão estimular o miométrio e acarretar o início de contrações uterinas.

As infecções que estão associadas com mais frequência à prematuridade são a infecção do trato urinário e as infecções cervicovaginais silenciosas, como a vaginose bacteriana e a presença de infecção por *Trichomonas*, *Chlamydia*, e *Candida*.

Além disso, nos últimos anos, tem-se atribuído importância às doenças periodontais, pois o processo inflamatório e infeccioso local estaria também ligado à liberação de citocinas inflamatórias que determinariam o início das contrações uterinas.

Assistência pré-concepcional

Toda paciente que tenha tido um parto pré-termo deve ser encaminhada para investigação no intervalo interpartal. Nessa ocasião, deve-se investigar a presença de anomalias uterinas müllerianas e de insuficiência ístmocervical por meio do antecedente obstétrico e da realização de histerossalpingografia.

É necessário avaliar a presença de infecções locais recorrentes, tanto cervicovaginais como periodontais, e de anomalias do sistema genitourinário.

Nessa ocasião, a paciente deve ser orientada a abandonar hábitos nocivos à gravidez e iniciar uma próxima gestação em condições adequadas.

Assistência pré-natal

A assistência pré-natal tem importância fundamental no rastreamento e diagnóstico das pacientes que vão ter o parto pré-termo, para que haja possibilidade de se tomar medidas que tentem impedi-lo ou que ao menos garantam sobrevivência do concepto com a menor morbidade possível.

Inicialmente, a anamnese realizada na primeira consulta deverá identificar os fatores de risco e agrupar as pacientes em duas categorias: as pacientes com alto risco e as de baixo risco.

É importante ressaltar que um terço dos casos de trabalho de parto prematuro acontece em primigestas sem nenhum fator de risco identificado só pela anamnese; portanto, para abrandar as sequelas da prematuridade, devemos atuar nos dois grupos.

A assistência pré-natal deve ser iniciada precocemente, antes de 10 semanas de gravidez. As pacientes de risco deverão ser submetidas a avaliações mais frequentes

no decorrer da gravidez. Não foi estabelecido qual seria o número correto de consultas, o que dependerá de cada caso.

Uma dificuldade grande em relação à prematuridade é que aspectos clínicos, isoladamente, apresentam baixas sensibilidade e especificidade para identificar quais pacientes terão TPP. Assim, a queixa da sensação de maior número de contrações uterinas, no evoluir da gravidez ou de modificações do colo uterino pelo toque vaginal, não representa segurança na identificação de grande número de casos de TPP¹.

Sendo assim, no decorrer da assistência pré-natal, alguns outros índices preditivos de prematuridade devem ser rastreados: marcadores clínicos, biológicos, bioquímicos e biofísicos.

Pesquisa de infecção do trato urinário (ITU)

A infecção do trato urinário (ITU) é definida pela colonização, invasão e propagação de agentes infecciosos no trato urinário, incluindo a uretra, bexiga, pelve e/ou parênquima renal. São ocasionadas, geralmente, por micro-organismos da flora perineal, estando presente a *Escherichia coli* em 80 a 90% das infecções, seguida de outros Gram-negativos, *Klebsiella*, *Proteus*, e *Enterobacter* com menor frequência.

A procura da ocorrência de ITU deve ser realizada, mesmo que não haja sintomas, logo na primeira consulta do pré-natal, por urocultura, que deve ser solicitada tanto para as pacientes de risco como as de baixo risco pela possibilidade de identificar a bacteriúria assintomática (BA).

BA é a condição clínica de mulher assintomática que apresenta urocultura positiva, com mais de 100 mil colônias por mL de um mesmo agente, em cultivo de urina em duas amostras distintas.

Essa patologia está presente em 6% (2 a 10%) das gestantes. Caso elas não sejam identificadas e tratadas, 25% desenvolverão pielonefrite aguda.

Não existem exames rastreadores de ITU ou BA. O exame de urina I pode ser marcador da presença de bactérias e de aumento de leucócitos, entretanto, para firmar o diagnóstico, há necessidade de se proceder à cultura de urina após coleta realizada em regime cuidadoso, para que não haja contaminação com material vaginal, anal etc.

Caso ela seja negativa, deverá ser repetida nas pacientes de baixo risco, se houver algum sintoma urinário no decorrer da gestação, e nas de alto risco deverá ser repetida a cada 2 a 3 meses, até o final da gravidez.

Tanto a bacteriúria assintomática como a ITU associam-se a maior risco de prematuridade, e, quando presentes, devem ser tratadas com antibioticoterapia adequada e por 14 dias na gestação. Na eventualidade de recidiva de ITU na gravidez e pelo risco aumentado de prematuridade, deve-se, além do tratamento da infecção, manter terapia

profilática pelo uso diário de dose baixa de droga bactericida ou bacteriostática até o final da gestação.

(A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.)

Pesquisa de vaginose bacteriana

A vaginose bacteriana (VB) é um desequilíbrio da flora vaginal em que pode haver a presença de *Gardnerella vaginalis* e/ou de outros agentes, como *Prevotella*, *Bacteroides*, *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, e *Mycoplasma*. O importante para firmar o diagnóstico dessa condição é o aspecto de corrimento com mau odor, em que o pH vaginal fica mais alcalino, maior que 4,5. Na análise do conteúdo vaginal pela coloração de Gram, pode-se identificar as *clue cells*, que são células com colônias de *Gardnerella* em seu citoplasma, além de não haver aumento do número de leucócitos, mas ocorrer diminuição de bacilos de Döderlein. Com adição de hidróxido de potássio (KOH) a 10% existe liberação de mau odor, caracterizando teste da amina positivo.

A VB está presente em cerca de 20% das mulheres e das gestantes.

Existem evidências da relação entre a presença de vaginose bacteriana e a ocorrência de trabalho de parto prematuro.

Sendo assim, haveria validade na pesquisa da presença de vaginose bacteriana em gestantes? Esse rastreamento deveria ser feito em todas as gestantes? Na população de alto ou de baixo risco?

As metanálises verificaram não haver evidências de que se deve fazer rastreamento e tratamento em todas as gestantes para prevenir TPP, pois não havia melhores índices perinatais, mas que seria importante fazê-lo em mulheres de risco, que já tiveram um pré-termo². O tratamento em caso positivo, nas mulheres com prematuridade anterior, diminui a incidência de ruptura prematura das membranas (RPM) e TPP.

Assim, haveria recomendação da pesquisa de vaginose bacteriana pelos testes clínicos: teste das aminas, medida do pH e pela bacterioscopia na primeira consulta de pré-natal nas gestantes de alto risco. Nas gestantes de baixo risco, a pesquisa de VB só teria lugar na eventualidade da presença de sintomas.

Havendo o diagnóstico de vaginose bacteriana, deve-se tratar de imediato com o uso de metronidazol 250 mg, via oral, 8/8 horas, por 7 dias².

(A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.)

Modificações do colo uterino avaliadas por ultrassom (US)

O desenvolvimento do conhecimento da ultrassonografia e dos aparelhos com transdutores transvaginais permitiu a visualização em detalhes do colo uterino nas suas porções supra e intravaginal, e assim possibilitou a medida de seu comprimento, isto é, a medida entre o orifício interno e o externo do colo (Figura 1).

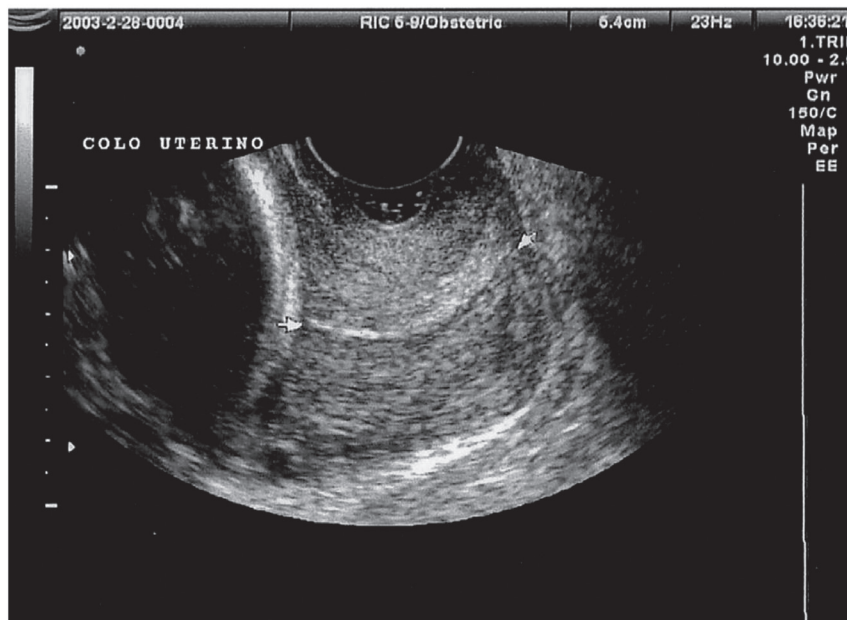


Figura 1– Comprimento do colo uterino por ultrassom transvaginal.

Já existia uma observação clínica de que quando o colo era curto ao toque vaginal, existia maior risco de TPP. No entanto, foram Andersen *et al.*³ os primeiros a descrever correlação entre menor comprimento do colo ao US e prematuridade.

Iams *et al.*⁴, ao proceder à medida do colo uterino por US transvaginal, puderam observar que, ao redor da 23ª de gravidez, 50% das mulheres tinham comprimento do colo = 35 mm, enquanto 5% mostravam colo ao redor de 22 mm e 1% = 13 mm.

Também foi verificado que o comprimento do colo uterino sofre modificações, diminuindo no decorrer da gestação.

A maioria dos estudos analisou a medida do colo uterino, realizada ao redor da 23ª semana de gravidez, pois nessa época já era habitual a realização do US morfológico de segundo trimestre.

Pôde-se então verificar que as mulheres que tinham parto prematuro haviam apresentado colos de menor comprimento ao redor da 23ª semana de gravidez. As mulheres que tinham parto a termo apresentavam colo em média de 35 mm, enquanto aquelas com parto pré-termo tinham colo em média de 23 mm⁵.

Vários trabalhos demonstraram que quanto mais curta era a medida do colo uterino nessa avaliação, maior era o risco do trabalho de parto prematuro. Berghella *et*

al.⁶ verificaram que o risco de TPP abaixo de 35 semanas diminui cerca de 6% para cada milímetro adicional do comprimento cervical (*odds ratio*, OR 0,94, IC 95%, 0,92-0,95).

(A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.)

Até o momento não existe ponto de corte único que defina risco de TPP, havendo quem o defina como 15, 20 e 25 mm. A maioria dos autores considera, entretanto, o ponto de corte de 20 mm, pois cerca de 3,3% da população de baixo risco tem colo ≤ 20 mm ao redor da 23ª semana de gravidez, e 41,5% dessas gestantes terão parto prematuro, sendo 25% deles abaixo de 34 semanas, que é a prematuridade importante em termos de morbidade.

Hoje, a medida do comprimento cervical por US é considerada o melhor fator preditivo de risco de trabalho de parto prematuro, mas ainda merecendo considerações, pois apresenta falsos-positivos, situação em que se tomam medidas desnecessárias na tentativa de evitar o TPP, e falsos-negativos.

(A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.)

Para melhorar a sensibilidade e especificidade desse rastreamento, outras modificações do colo uterino ao US têm sido avaliadas: a presença do funil que seria a dilatação do orifício interno com largura ≥ 5 mm⁷ e a ausência do eco glandular endocervical^{8,9}. Ambos os parâmetros devem ser analisados, embora seu valor ainda não tenha sido totalmente estabelecido.

(B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.)

A questão que ainda se coloca é: em quem a medida do colo uterino deveria ser feita? Em toda a população de pré-natal? Na população de risco?

Logo após a identificação de que o colo curto associava-se a TPP, pela analogia com as modificações cervicais dos casos de incompetência cervical, começou-se a indicar o tratamento da insuficiência istmocervical, que é a cerclagem do colo uterino, para as pacientes que apresentavam colo curto, fossem elas de baixo ou alto risco para prematuridade. Pensou-se que essa cirurgia poderia prolongar a gravidez nesses casos, entretanto as evidências científicas mostraram que não houve diminuição da frequência de parto prematuro em relação à conduta expectante, e, ao contrário, houve aumento de morbidade¹⁰.

Sendo assim, chegou-se à conclusão de que a medida do colo uterino só deveria ser indicada nas pacientes de risco, não havendo indicação do rastreamento rotineiro do comprimento do colo uterino em população de baixo risco, em vista do baixo valor preditivo positivo, segundo o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas.

Recentemente, entretanto, Fonseca *et al.*¹¹ usaram progesterona via vaginal de 24 a 34 semanas em pacientes com colo curto, ≤ 15 mm, e observaram redução de 50% nos índices de prematuridade.

Levando em consideração que a progesterona natural é medicamento de baixo custo, não invasivo e com poucos efeitos colaterais, é nossa opinião que haveria vantagens, atualmente, em se avaliar o comprimento do colo uterino e suas modificações em todas as pacientes de baixo e alto riscos por ocasião do US morfológico de segundo trimestre, apesar do fato de que isso ainda não foi comprovado por pesquisas com grandes amostras populacionais.

(B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.)

Sludge

O *sludge* foi conceituado por Espinoza *et al.*¹² como um agrupamento de partículas; assemelhando-se a lama ou barro, próximo ao canal cervical observado pelo US transvaginal, estava associado a invasão microbiana da cavidade amniótica, corioamnionite e parto prematuro mesmo com membranas íntegras.

Outros estudos têm comprovado que a presença de *sludge*, principalmente quando seu aspecto é denso, é fator altamente preditivo de trabalho de parto prematuro antes de 34 semanas e que, em cerca de 70%, o parto se dará nos 14 dias posteriores à sua identificação¹³.

Até o momento não se tem estabelecido qual a melhor conduta para impedir o parto pré-termo, uma vez identificada a presença de *sludge*. Tem sido indicado por alguns obstetras o uso de antibioticoterapia de amplo espectro, mas sem confirmação de seu valor.

(B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.)

Pesquisa de fibronectina fetal

A fibronectina fetal é proteína da matriz extracelular que ocupa o espaço entre trofoblasto e decídua materna, funcionando como material responsável pela adesão entre as membranas fetais e os tecidos uterinos. Seu achado no conteúdo cervicovaginal é normal até a 20ª semana da gravidez, após o que normalmente não deve ser encontrada até o final da gestação, quando ocorrem mudanças cervicovaginais que antecedem a parturição.

No período entre 22 e 34 semanas, seu achado no conteúdo cervicovaginal prediz o risco de parto prematuro, pois demonstra estar havendo modificações cervicais¹⁴.

Esse teste tem valor principalmente nos casos em que se mostra negativo, pois apresentar alto valor preditivo negativo, o que garante que o parto não acontecerá nos pró-

ximos 14 dias, impedindo medidas terapêuticas desnecessárias, em casos de dúvida de trabalho de parto pré-termo, entretanto quando positivo, tendo em vista o grande número de falsos-positivos, principalmente relacionados a processos infecciosos locais, ele já não é tão valioso.

Pode-se lançar mão do teste por imunoenensaio de membrana = o qualitativo e o imunoenzimático (ELISA) = quantitativo. Deve ser pesquisado entre 24 e 34 semanas, quinzenalmente. Tem maior aplicação nas gestantes de risco.

Manifestações clínicas

Fala-se que existe TPP ao se identificarem contrações uterinas regulares após 20 semanas e antes de 37 semanas, com intervalo de 5 minutos ou menos, com dilatação cervical de 2 cm e esvaecimento cervical.

Em geral, a paciente se queixa de dor, desconforto no baixo ventre associado à mucorreia provocada pela dilatação do colo. Muitas vezes, o trabalho de parto pode estar associado à rotura das membranas em que há queixa de perda de líquido.

Tratamento

Uma vez que se identifique o trabalho de parto prematuro, sempre que houver condições adequadas de vitalidade fetal e condições técnicas, deve-se tentar impedi-lo.

A inibição das contrações uterinas ou tocólise é o último recurso preventivo disponível ao obstetra para adiar o nascimento. Sabe-se que a tocólise comumente não evita o parto prematuro, pois as causas desencadeantes do TPP persistem e, na maioria das vezes, é possível apenas abolir as contrações uterinas por algum tempo.

Para isso, devemos utilizar agentes tocolíticos que diminuam a frequência e a intensidade das contrações uterinas.

A inibição do TPP tem como objetivo postergar o parto, para que se possa fazer um ciclo de corticoterapia, para que se tenham menos complicações respiratórias no recém-nascido e se possa remover a mãe para hospital de referência com unidade de tratamento intensivo neonatal. Essas medidas melhoram significativamente os índices de morbidade e mortalidade neonatais desses prematuros.

Logo após a internação hospitalar, deve-se proceder à avaliação materno-fetal e tomar as seguintes medidas: repouso, hidratação, antiespasmódicos, sedação, apoio psicológico e controles seriados dos parâmetros materno-fetais.

Tratamento – Tocólise

A indicação da tentativa de impedir o TPP deve ser criteriosa. O trabalho de parto não deve estar em estágio avançado, a vitalidade fetal deve estar preservada, não

devem existir patologias maternas que possam pôr em risco a mãe e o concepto e não pode haver infecção intrauterina.

Estima-se que a tocólise possa e deva ser indicada em cerca de 20% dos casos de TPP.

Como condições de uso, estabelece-se que a idade gestacional não deve ser maior que 34 semanas, a dilatação cervical deve ser menor que 4 cm e o esvaecimento do colo uterino, não pronunciado. As membranas devem estar íntegras.

A terapia deve ser iniciada precocemente, assim que se estabeleça o diagnóstico de TPP.

Agentes tocolíticos

Beta-adrenérgicos

Dá-se preferência às drogas de efeito predominantemente beta-2 (com ação em mio-métrio, vasos sanguíneos e bronquíolos), como a terbutalina, fenoterol, salbutamol e a ritodrina. Acoplam-se aos receptores beta-adrenérgicos da membrana celular do músculo promovendo a ativação da adenilciclase com consequente conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato (AMP) cíclico. Essas reações promovem diminuição da concentração intracelular de Ca^{+} , prevenindo ativação das proteínas contráteis.

Esses medicamentos devem ser administrados por via endovenosa. No Brasil o medicamento mais usado tem sido a terbutalina, em infusão endovenosa (cinco ampolas em 500 ml de solução glicosada a 5%, com gotejamento controlado de 40 a 80 gotas por minuto, no máximo). A administração do medicamento deve ser mantida por 24 horas após o bloqueio das contrações uterinas.

A eficácia atribuída a seu uso é de 45 a 92%. No entanto, apresenta efeitos colaterais importantes e frequentes, como taquicardia, hipotensão, hipocalcemia, precordialgia, edema agudo de pulmão e outros efeitos colaterais menos graves, incluindo cefaleia, êmese, tremores de extremidades, febre e alucinações.

O uso de betamiméticos por via oral não apresenta nenhum resultado satisfatório na inibição de contrações uterinas.

Atosibano

Durante o trabalho de parto, a ocitocina estimula a contratilidade miométrial por meio da conversão do fosfatidilinositol trifosfato a inositol trifosfato. Essa molécula liga-se a uma proteína no retículo sarcoplasmático, levando à liberação de cálcio livre no citoplasma. Os antagonistas dos receptores da ocitocina competem com esse hormônio pelos receptores presentes na decidua e no miométrio, impedindo o aumento do cálcio livre intracelular.

O atosibano é um antagonista específico da ocitocina de utilização IV e cuja especificidade pelos receptores da ocitocina no útero mostra maior segurança clínica sem apresentar efeitos colaterais significativos¹⁵.

Possui duas apresentações (0,9 mL e 5 mL). A dose de ataque é realizada com a infusão, em 1 minuto, por via endovenosa de um frasco de 0,9 mL. A seguir, dois frascos de 5 mL são adicionados a 90 mL de soro glicosado ou fisiológico. Essa infusão deve ser administrada na velocidade de 24 mL por hora durante 3 horas. Os 28 mL restantes devem ser infundidos com a velocidade de 8 mL por hora por mais 3 horas e meia. Se houver necessidade, nova solução pode ser preparada com 10 mL de atosiban em 90 mL de soro, que deverá ser infundida na velocidade de 8 mL/hora por até 45 horas

Apesar de demonstrar bons resultados, o elevado custo do tratamento pode inviabilizar sua utilização em centros médicos de países em desenvolvimento.

Inibidores do cálcio (nifedipina, verapamil)

Inibem a entrada do cálcio extracelular através da membrana citoplasmática, impedem a liberação do cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático e aumentam a saída do cálcio da célula miometrial.

Existem vários protocolos de administração do medicamento por via oral. Não há posologia bem definida. A dose mais recomendada é de uma cápsula de 10 mg via oral a cada 20 minutos até se obter o cessar das contrações, utilizando-se, no máximo, três cápsulas em 1 hora. A manutenção deve ser feita com comprimidos de 20 mg a cada 8 horas por 48 horas.

Sua eficácia em prolongar a gestação ainda carece de ensaios clínicos bem controlados. Por serem vasodilatadores periféricos, os bloqueadores do canal de cálcio podem causar rubor facial, cefaleia, tonturas, palpitações e hipotensão arterial.

Sulfato de magnésio

Sua ação como inibidor de TPP seria competir com o cálcio, impedindo a sua entrada pela membrana da célula miometrial. Embora se tenha acreditado em sua ação como tocolítico, as revisões têm concluído que sua ação não é melhor do que a do placebo. Era usado na dose de 4 g, EV, por hora.

Inibidores de prostaglandina: indometacina

Atuam inibindo a ciclooxigenase, enzima responsável pela síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. A indometacina é a mais utilizada para a inibição do TPP, na forma de supositórios de 100 mg a cada 12 a 24 horas, por 3 dias. Sua eficácia ainda é discutível.

Dentre os efeitos colaterais maternos, destacam-se: náuseas, vômitos e disfunção plaquetária. Dos efeitos colaterais fetais mais comumente relacionados, podem ser citados o oligoâmnio e o fechamento precoce do ducto arterioso, principalmente quando a droga é utilizada após a 32ª semana.

Outras drogas como óxido nítrico, inibidores da fosfodiesterase, inibidores da ocitocina (etanol)

Não há comprovação de sua eficácia como inibidores de contrações.

Refratariedade da fibra miometrial: progesterona

A progesterona tem sido mais usada como droga profilática na evitação da prematuridade, mas não se mostrou eficaz após o desencadeamento do trabalho de parto prematuro. Os estudos demonstram que doses de 100 a 200 mg por dia, por via vaginal, são suficientes para diminuir índices de prematuridade em população de risco. A dose máxima diária permitida de progesterona é 800 mg.

Corticoterapia

Sempre que houver risco iminente do parto se dar prematuramente, a corticoterapia é recomendada, pois existem evidências de que seu uso diminui a frequência e a gravidade de síndrome de desconforto respiratório, hemorragia intracraniana e enterite necrosante. Ela deve ser recomendada entre a 26ª e a 34ª semana de gestação. É utilizada, preferencialmente, a betametasona na dose de 12 mg por via intramuscular ao dia, com intervalo de 24 horas num total de duas aplicações. O efeito máximo inicia-se após 24 horas e persiste por 7 dias.

Geralmente, é utilizado apenas um único ciclo de corticoide e, excepcionalmente, dois, em virtude dos efeitos colaterais para o feto.

(A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.)

Profilaxia da sepse neonatal

Para o pré-termo que tem maior risco de infecção perinatal, deve ser pensada a profilaxia da sepse. Deve ser lembrado que, durante o TPP, é importante instituir a profilaxia para a infecção neonatal pelo estreptococo do grupo B, a menos que se disponha de culturas vaginal e retal negativas com menos de 5 semanas. Para a profilaxia, é recomendado o seguinte esquema: penicilina G cristalina, 5 milhões de UI, IV de ataque e 2,5 milhões de UI, IV 4/4h até o nascimento,

ou ampicilina 2 g, IV, de ataque e 1 g, IV, 4/4h até o nascimento. São necessárias, pelo menos, duas doses de antibióticos com intervalo de 4 horas antes do nascimento.

Em caso de alergia à penicilina, e não havendo risco de anafilaxia, emprega-se cefazolina 2 g, IV, seguida de 1 g, IV, de 8/8h até o parto. Se houver risco de anafilaxia: opta-se por clindamicina 900 mg, IV, de 8/8h ou eritromicina 500 mg, IV, 6/6h até o parto. Se houver resistência à clindamicina ou eritromicina, ou diante de suscetibilidade desconhecida: vancomicina 1 g, IV, de 12/12h até o parto.

(A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.)

Profilaxia da hemorragia intracraniana

O conceito pré-termo tem maior risco de complicações neurológicas por terem matriz com vascularização imatura, circulação cerebral passiva mais exposta à pressão e mais perturbações hemodinâmicas, nos casos de haver insuficiência placentária.

As complicações neurológicas podem determinar o futuro do conceito e são temidas pelas repercussões que acarretam.

Várias intervenções e cuidados são formulados para evitar os agravos neurológicos.

Mais recentemente tem sido referida por alguns trabalhos a vantagem do uso de sulfato de magnésio antenatal, reduzindo o risco de paralisia cerebral e disfunção motora nas crianças¹⁶.

Seu uso estaria indicado em gestações com menos de 30 semanas, imediatamente antes do parto e na dose de 4 g por 20 minutos seguida de infusão de manutenção¹⁷.

(B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.)

Assistência ao parto prematuro

Uma vez que não se tenha conseguido inibir o trabalho de parto prematuro, há que se garantir assistência adequada ao conceito, assegurando o menor agravo possível para melhorar seu prognóstico.

A via de parto deve ser decidida pelas condições obstétricas.

Não existem evidências de que o parto cesáreo garanta melhor prognóstico neonatal, embora para prematuros extremos, com peso pequeno, seja opinião de alguns pediatras que a cesárea garantiria menor frequência de hemorragia intraventricular e, com isso, melhor prognóstico neurológico.

Para escolha da via de parto, também deve ser considerada a apresentação fetal. A via baixa deve ser preferida nos casos de cefálicas fletidas. O parto de

prematturos em apresentação pélvica deve ser realizado por via alta, tendo-se o cuidado de evitar traumatismos, principalmente as deflexões bruscas que acarretam mais casos de hemorragia intracraniana nos pré-termos. O fórcipe poderá ser uma opção para a abreviação do período expulsivo, em conceptos com peso fetal > 1.500 g.

A evolução do trabalho de parto é fundamental na opção da via de parto. Devem ser evitados os partos longos, em que há hipersistolia ou dificuldade de trajeto.

Da mesma forma, deve ser analisado o passado obstétrico materno, pois a presença de partos normais anteriores é favorável à decisão de via baixa; já a ocorrência de partos operatórios prévios e o estudo da razão pela qual eles aconteceram pode ser decisivo na opção pela via alta.

A monitorização da vitalidade fetal deve ser contínua por meio da ausculta dos batimentos cardíacos fetais manual ou por cardiocografia intraparto. A anóxia agrava sobremaneira o porvir do conceito prematuro, daí a necessidade de controle rigoroso da vitabilidade.

Devem ser evitados os toques repetidos. A amniotomia deve ser tardia, pois a bolsa das águas poderá servir como cunha dilatadora sem que haja pressão sobre o polo cefálico.

O uso de ocitocina deve ser criterioso, evitando contrações muito intensas ou muito frequentes.

Pode-se utilizar analgesia por bloqueio peridural contínuo, dando-se preferência a menores doses repetidas mais vezes. Para não influenciar as condições fetais, não devem ser administrados tranquilizantes ou sedativos para a mãe.

Optando-se pelo parto vaginal é preciso ter cuidado para evitar traumas, fazendo com que o desprendimento do polo cefálico seja lento. Não há espaço atual para a indicação de episiotomia precoce e ampla de rotina. A ligadura do cordão será realizada de acordo com as condições do recém-nascido e deverá ser tardia, nos casos em que a criança estiver bem.

É importante lembrar que se deve realizar, sempre que possível, a gasometria dos vasos do cordão para o estudo das condições de nascimento do conceito.

Na escolha pela cesárea, há que se ter cuidado com a escolha do tipo de incisão no útero, pois é mais frequente não haver segmento inferior bem formado e para que a extração fetal seja o menos traumática possível, pode haver necessidade de incisões longitudinais no útero. Também deve ser considerado que, na prematuridade, existe maior número de fetos em apresentação anômala, o que exige do obstetra maior cuidado na extração do conceito.

A anestesia para a cesárea deve ser, de preferência, a por bloqueio raquidiano.

Referências bibliográficas

1. Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med.* 2002; 346:250-5.
2. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Ver.* 2005; (1):CD000262
3. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163(3):859-67.
4. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, et al. Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996; 334(9):567-72.
5. Carvalho MH, Bittar RE, Brizot M L, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):532-6.
6. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 311-7.
7. Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, Texeira L, Wapner RJ. Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(3):161-6.
8. Sekiya T, Ishihara K, Yoshimatsu K, Fukami T, Kikuchi S, Araki T. Detection rate of the cervical gland area during pregnancy by transvaginal sonography in the assessment of cervical maturation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998; 12(5):328-33.
9. Pires CR, Moron AF, Mattar R, Kulay Jr L. Estudo comparativo entre marcadores ultrassonográficos morfológicos preditores de parto pré-termo: sinal do afinilamento do colo e ausência do eco glandular endocervical. *Radiol Bras.* 2005; 38(1):17-24.
10. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. 345. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363(9424):1849-53.
11. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007; 357(5):462-9.
12. Espinoza J, Gonçalves LF, Romero R, Nien JK, Stites S, Kim YM, et al. Hassan S, Gomez R, Yoon BH, Chaiworapongsa T, Lee W, Mazor M. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid “sludge” in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25:346-52.
13. Bujold E, Pasquier JC, Simoneau J, Arpin MH, Duperron L, Morency AM, et al. Audibert F. Intra-amniotic sludge, short cervix, and risk of preterm delivery. *J Obstet. Gynaecol Can.* 2006; 28(3):198-202.
14. Oliveira TA, Carvalho CMP, Souza E, Santos JFK, Guaré SO, Mariani-Neto C, et al. Camano L. Avaliação do risco de parto prematuro: teste da fibronectina fetal e medida do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000; 22(10): 633-639.
15. Cabar FR, Bittar RE, Gomes CM, Zugaib M. O atosibano como agente tocolítico: uma nova proposta de esquema terapêutico. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(2): 87-92.
16. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(6):1327-33.
17. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA,* 2003 Nov 26, 290(20):2669-76.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Objetivos globais

- Saber a importância da ruptura prematura de membranas no determinismo da prematuridade e morbidade infecciosa. Níveis de evidência representados pelas letras A, B, C e D.
- Fazer o diagnóstico fundamentado nas melhores evidências, em especial nas formas dissimuladas.
- Saber as medidas que podem ser tomadas para reduzir os agravos ao binômio materno-perinatal.

Introdução

O fato de a ruptura prematura de membranas (RPM) estar associada a grande percentual de partos prematuros, complicações infecciosas materno-fetais, sequelas fetais (hipoplasia pulmonar, deformidades de membros e sequelas neurológicas) e às controvérsias em relação à conduta torna o assunto atual e de fundamental importância em obstetrícia¹⁻³ (B, C e D).

Conceito

É a ruptura das membranas ovulares antes do início do trabalho de parto, considerada pré-termo quando ocorre antes de 37 semanas de gestação. O tempo de latência é definido como o intervalo entre a ruptura e o início do trabalho de parto, considerado prolongado quando maior que 24 horas^{1,2} (D).

Incidência

Esponaneamente ocorre em aproximadamente 3 a 5% das gestações e 30% dos partos prematuros, aumentando sua prevalência inversamente à idade gestacional

do parto. A RPM ocorre iatrogenicamente em 1:100 amniocenteses e 3 a 5% após fetoscopia¹⁻³ (C e D).

Etiologia

Podemos dividi-la em espontânea e iatrogênica (amniocentese ou cirurgias).

A causa espontânea, a mais comum, tem etiologia complexa e multifatorial e pode estar relacionada a defeito de formação das membranas, por deficiência ou malformação do colágeno, ao enfraquecimento das membranas (apoptose celular) determinado por destruição enzimática (processo inflamatório ou infeccioso), exposição da bolsa (incompetência istmocervical) ou distensão da cavidade (gemelaridade, polidrâmnio), tabagismo ou fatores mecânicos.

A causa mais comumente identificável é a infecção ascendente por patógenos da flora vaginal, sendo os mais frequentes: estreptococos do grupo B, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* e *Enterococcus*^{1,3} (C).

Não há associação entre relação sexual, exame especular, exercício materno e paridade com a RPM pré-termo³ (C).

O risco de recorrência da RPM é de 16 a 32% e pode aumentar na presença de colo curto ou contrações uterinas no segundo trimestre da gestação³ (B). Entretanto, a maioria dos casos de RPM pré-termo ocorre em mulheres saudáveis e aparentemente sem fatores de risco identificáveis³ (C).

Diagnóstico e conduta

Diante da queixa de perda de líquido transvaginal, sugere-se adotar a seguinte sequência propedêutica: confirmar diagnóstico de RPM, certificar a idade gestacional, hospitalização, pesquisar a presença de infecção materna e/ou fetal, avaliar a vitalidade fetal, decidir a via de parto e época da interrupção da gestação^{1,3} (D).

Um diagnóstico rápido e preciso da RPM permite adequada conduta, otimizando os resultados perinatais e minimizando sérias complicações, tais, como prolapso de cordão, descolamento prematuro de placenta e morbidades infecciosas (corioamnionite e sepsse neonatal), além de impedir condutas errôneas, caso a hipótese não se confirme³ (C e D).

O diagnóstico de RPM é basicamente clínico em 90% dos casos. Ao exame especular, visualiza-se a saída de líquido amniótico pelo colo uterino, com ou sem manobra de Valsalva, especialmente nas primeiras horas após a ruptura^{1,3} (C e D).

Na dúvida, a confirmação diagnóstica pode ser feita por meio de exames complementares, sendo os mais comuns:

– Testes para detecção de pH acima de 6 (fita de pH, papel de nitrazina amarelo, que se torna azul ou teste do tampão vaginal com fenol vermelho, quando há coloração alaranjada). Têm sensibilidade de 90 a 97% e especificidade de 16 a 70%, podendo apresentar resultado falso-positivo em aproximadamente 1% (presença de sêmen, sangue, vaginose bacteriana, agentes antissépticos ou contaminação por urina infectada)^{1,3} (C e D).

– Teste microscópico de cristalização da secreção cervicovaginal, que, ao secar em lâmina, forma cristais semelhantes a folhas de samambaia. Tem sensibilidade de 51% e especificidade de 70% fora do trabalho de parto e de 98% e 88%, respectivamente, durante o trabalho de parto. Pode dar resultado falso-positivo na presença de impressão digital, contaminação com sêmen ou muco cervical e falso-negativo por erro técnico (utilização de *swab* seco) ou contaminação com sangue³ (C e D).

– Ultrassonografia com detecção de redução do volume de líquido amniótico anteriormente normal. Ainda que inespecífica, associada à história clínica e exame físico auxilia o diagnóstico, além de fornecer outros dados importantes, como biometria fetal, localização e aspecto da placenta e dados do perfil biofísico fetal (PBF).

Alguns serviços utilizam outros testes para a confirmação da RPM:

– Exame microscópico para detecção de produtos fetais no conteúdo vaginal: pelos fetais, presença de gordura fetal ou células orangiófilas pela coloração com sulfato de azul de Nilo a 1%.

– Injeção de corantes (indigo carmim) na cavidade amniótica e sua detecção em tampão vaginal, que, apesar de confirmar o diagnóstico, é invasiva e pode trazer complicações.

– Pesquisa de marcadores fetais ou anexiais, como alfafetoproteína (AFP), fibronectina fetal (fFN), fator de crescimento semelhante à insulina ligado à proteína I (IGFBP-I), prolactina, B-hCG, ureia, creatinina, lactato e PAMG-1 (alfa-1 microglobulina placentária), com resultados promissores (sensibilidade e especificidade de 70 a 100%, em média). Entre esses, destaca-se a pesquisa da PAMG-1 (AmniSure® ROM test), um teste não invasivo e de fácil realização, autorizado pela FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos com sensibilidade de 98% e especificidade de 88 a 100%^{3,4} (C e D).

A confirmação da idade gestacional se faz pela correta obtenção da data da última menstruação (DUM) e sua correlação com a primeira ultrassonografia (USG) realizada pela gestante, especialmente quando feita no primeiro trimestre e o comprimento cabeça-nádega não deve diferir mais que 7 dias. Quando a USG for de segundo ou terceiro trimestre, a diferença entre biometria e DUM não deve exceder 10 a 14 dias, caso contrário levar-se-á em conta a idade gestacional da primeira USG¹ (C e D).

A hospitalização da gestante é importante, pois torna mais fácil a realização dos exames complementares e a vigilância materno-fetal, especialmente pelo

fato de que a maioria desencadeará o trabalho de parto dentro das primeiras 24 a 48 horas após a RPM. Indicam-se tanto o repouso relativo no leito quanto o “repouso pélvico” (evitar toques, tampões, duchas ou relação sexual). Caso a gestante não entre em trabalho de parto após 72 horas e a opção seja por conduta expectante, sua permanência em ambiente hospitalar ou acompanhamento domiciliar dependerá de alguns pré-requisitos: a paciente deverá ser confiável e ter condições de seguir as orientações, residir próximo ao hospital e ter facilidade de transporte. Deverá, ainda, retornar à consulta semanalmente, medir a temperatura pelo menos duas vezes ao dia, realizar mobilograma três vezes ao dia, ter possibilidade de colher hemograma e realizar PBF pelo menos duas vezes por semana e USG semanalmente. O índice de líquido amniótico deve ser > 8 cm, a apresentação, cefálica e não haver suspeita de infecção^{1,3} (D).

A pesquisa da presença de infecção materna e/ou fetal deve ser contínua, pois irá determinar conduta ativa independentemente da idade gestacional (IG), além de terapia com antibióticos de amplo espectro (ampicilina + sulbactam – 1,5 a 3 g, IV, 6/6 h e metronidazol – 500 mg, IV, 8/8h, ou clindamicina – 900 mg, IV, 8/8h e gentamicina 240 mg, IV/dia ou ampicilina 2 g, IV, 6/6h e gentamicina – 1,5 mg/kg, IV, 8/8h e metronidazol – 500 mg, 8/8h¹⁻³ (C e D).

A não ser quando detectados sinais inequívocos de infecção, tais como a saída de material purulento ou de odor fétido da cavidade uterina, nem sempre é tarefa fácil a confirmação diagnóstica. Pode-se utilizar como critério diagnóstico, após afastar outros focos de infecção, a presença de febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou de pelo menos dois dos seguintes sinais: taquicardia materna (> 100 bpm), taquicardia fetal (> 160 bpm), útero irritável ou doloroso à palpação, secreção purulenta pelo orifício externo do colo e leucositose $> 15.000/\text{mm}^3$ ou que mostre aumento de 20% em relação a exame anterior.

A realização de amniocentese para pesquisa de infecção pode sugerir o diagnóstico (aumento de leucócitos, de lactato desidrogenase ou redução da concentração de glicose) ou confirmar a infecção intra-amniótica pela presença de bacterioscopia positiva ao Gram ou cultura positiva. Entretanto, esses testes não são realizados de rotina^{1,3} (C e D).

Como diagnóstico diferencial da RPM cumpre lembrar: incontinência urinária, excesso de secreção vaginal (fisiológica ou por infecção) e eliminação do tampão mucoso³ (D).

A avaliação da vitalidade fetal é realizada pela cardiotocografia (CTG) e PBF, os quais têm baixa sensibilidade, porém boa especificidade para detectar infecção. Alguns estudos relatam que a ausência de movimentos respiratórios está relacionada à infecção fetal e antecede os sinais clínicos de infecção em 24 a 48 horas^{1,2} (B). Considera-se a possibilidade de sofrimento fetal e/ou infecção na presença de alteração

da CTG (perda da variabilidade e/ou taquicardia fetal ou presença de desacelerações desfavoráveis) ou do PBF em dois momentos consecutivos²(C).

Apesar de incomum, as membranas fetais podem, em algumas ocasiões, regenerar-se e haver reacúmulo de líquido, especialmente após amniocentese, em mais de 50% dos casos, e na RPM espontânea em 1,2 a 13% das vezes³(C).

A utilização de corticosteroides (betametasona 12 mg, IM – duas doses com intervalo de 24 horas ou dexametasona 6 mg, IM – quatro doses com intervalo de 12 horas) em gestações com IG inferior a 32 semanas, especialmente quando o parto ocorre após intervalo de 24 a 48 horas após a última dose, tem demonstrado efeitos benéficos, como redução na incidência de síndrome de angústia respiratória, hemorragia intraventricular e enterocolite necrosante no recém-nascido (RN), entretanto entre 32 e 34 semanas, os mesmos efeitos não são demonstrados. A repetição de doses de corticoides não é rotina, exceto quando a dose inicial é realizada antes de 28 semanas e após 7 dias o parto não se consumou. Nessa circunstância, na ausência de infecção, pode-se fazer 12 mg, IM, por semana antes de se completar as 32 semanas³(A). A repetição das doses de corticoides com intervalos de 14 dias não traz efeitos benéficos para o RN, mesmo quando anterior a 32 semanas de gestação⁵(A).

A utilização de tocolíticos não se mostra benéfica a longo prazo, além do fato de a RPM ser uma contraindicação relativa à sua utilização. Por esse motivo, sua indicação restringe-se ao período de utilização do primeiro ciclo de corticoides ou durante a transferência da paciente para um centro de atenção terciária³(B).

A profilaxia para *Streptococcus B* hemolítico (EBH) intraparto reduz significativamente o risco de septicemia neonatal precoce e de mortalidade neonatal. Essa profilaxia é realizada de preferência com penicilina cristalina (5 milhões de unidades IV seguidas por 2,5 milhões a cada 4 horas) ou ampicilina (2 g seguidas por 1 g a cada 6 horas) para a maioria das gestantes em trabalho de parto prematuro e/ou RPM com mais que 18 horas de duração, exceto nas que têm cultura negativa para EBH nas 5 semanas anteriores a ele. Em caso de alergia à penicilina, pode-se usar clindamicina (900 mg a cada 8 horas) por um período mínimo de 4 horas, até a realização do parto. Dessa forma, seria ideal que todas as gestantes com RPM realizassem culturas vaginal e anal para EBH¹⁻³(B).

Atualmente, existe evidência de que a utilização empírica de antibióticos profiláticos de amplo espectro pode prolongar significativamente o período de latência nas RPM pré-termo elegíveis para a conduta expectante, entretanto não existe consenso sobre qual o melhor esquema de antibiótico e dos benefícios a longo prazo, além da probabilidade de aumentar a taxa de septicemia por germes resistentes^{1,2,3,6}(A)¹(D). O emprego de ampicilina (2 g, IV) e eritromicina (250 mg, IV) de 6/6h por 48 horas, seguido por amoxicilina (250 mg) e eritromicina (500 mg) via oral de 8/8h por cinco dias *versus* placebo reduziu significativamente a incidência de síndrome de angús-

tia respiratória, enterocolite necrosante e corioamnionite clínica. Mesmo no grupo de gestantes negativas para infecção por estreptococos do grupo B, houve redução de sepse neonatal (8,4% x 15,5%; $p = 0,01$), pneumonia congênita (2,9% x 7,0%; $p = 0,04$) e prolongamento do tempo de gestação ($p = 0,001$). O estudo ORACLE I, envolvendo 4.809 gestantes com ruptura prematura de membranas e utilizando antibioticoterapia por 10 dias (eritromicina 250 mg ou amoxicilina 250 mg e ácido clavulânico 125 mg ou esquema associado), mostrou redução da incidência de parto nas primeiras 48 horas (32,1% x 40,7%) e em 7 dias (57,7% x 63,3%), quando comparado a placebo. Entretanto, não houve redução da mortalidade neonatal ou de complicações neonatais maiores no grupo que utilizou antibióticos. O grupo que utilizou amoxicilina-ácido clavulânico, isolado ou associado à eritromicina apresentou maior incidência de enterocolite necrosante. Por esse motivo, a eritromicina, via oral parece ser a melhor escolha^{2,6} (A). A revisão da Cochrane envolvendo 22 estudos com mais de 6 mil gestantes concluiu que a utilização de antibióticos profiláticos prolonga a gestação em 48 horas e reduz a infecção materna e os marcadores maiores de morbidade neonatal⁶ (A).

Confirmado o diagnóstico de RPM, indica-se resolução da gestação a partir do momento em que o risco de infecção ascendente suplantar o risco de prematuridade. Quando a RPM ocorre no termo, o trabalho de parto ocorre espontaneamente ou é induzido nas primeiras 12 a 24 horas. Uma revisão de 12 estudos (total de 6.814 mulheres), comparando conduta ativa planejada (prostaglandinas, ocitocina ou *caulophyllum*) versus conduta expectante, demonstrou redução de corioamnionite (risco relativo, RR 0,74, intervalo de confiança de 95% [95% IC] 0,56 a 0,97), de endometrite (RR 0,30, 95% IC 0,12 a 0,74) e menor porcentagem de internação dos neonatos na unidade intermediária ou unidade de terapia intensiva (UTI) no grupo ativo (RR 0,72, 95% IC 0,57 a 0,92). Também não houve diferença em relação ao tipo de parto (cesárea ou transpélvico), parto instrumental ou infecção neonatal nos grupos estudados. Em um dos estudos a maioria das mulheres do grupo ativo considerou seu cuidado mais adequado que o do grupo expectante (RR 0,45, 95% IC 0,37 a 0,54), concluindo-se que as mulheres devem ser comunicadas a respeito dessa possibilidade (A)⁷.

A conduta na RPM pré-termo (RPMpt) é geralmente um desafio e nem sempre existe consenso, especialmente em relação à melhor idade gestacional para a interrupção da gestação¹ (D)^{2,3,8} (C). Independentemente da individualização da conduta, propomos um algoritmo de condutas na RPMpt (Figura 1).

A gravidade das complicações da RPM pré-termo é inversamente proporcional à idade gestacional da sua ocorrência. Após 23 semanas, a cada semana ocorrem aumento da sobrevida neonatal e redução das complicações perinatais graves⁹ (C).

Todos os cuidados devem ser tomados, no sentido de se identificar as contraindicações à conduta expectante. Entre as contraindicações absolutas, incluem-se a in-

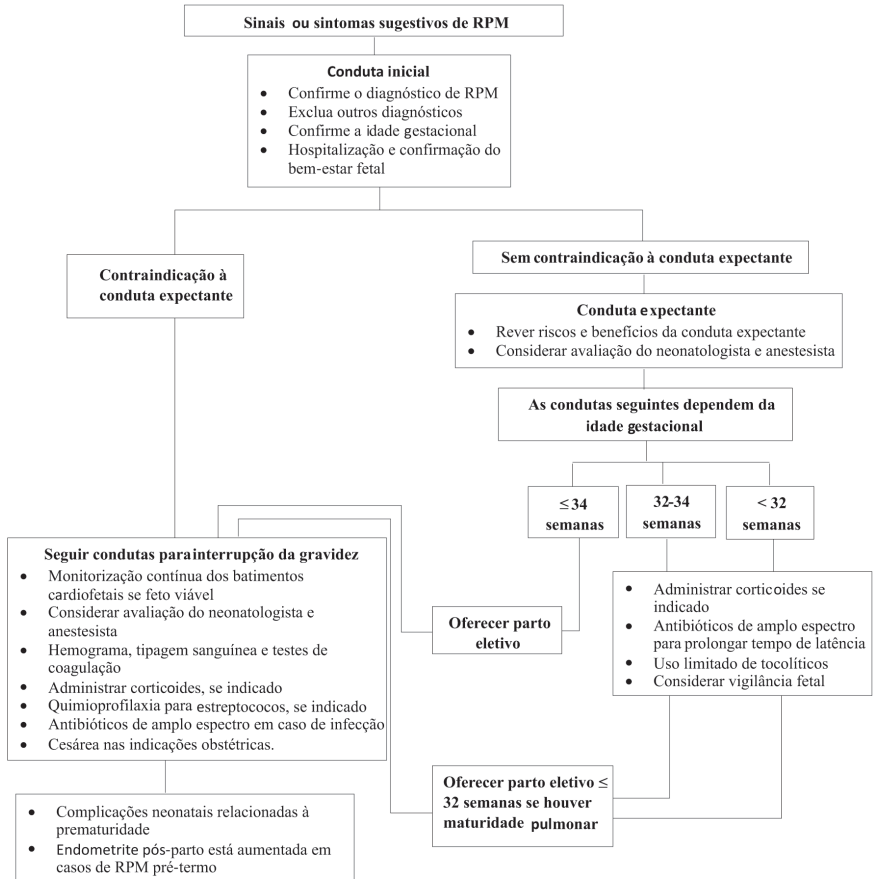


Figura 1– Algoritmo de condutas diante da ruptura prematura de membranas pré-termo.

Adaptado de Caughey et al. (2008).

fecção intra-amniótica, teste de vitalidade fetal não tranquilizador e trabalho de parto ativo. A confirmação de IG > 34 semanas e/ou de maturidade pulmonar devem ser contraindicações relativas à condução expectante, considerando-se o alto risco de infecção ascendente, o baixo risco de complicações pela prematuridade e a falta de benefício comprovado dos corticosteroides na melhora dos resultados perinatais^{2,3} (C).

Nas gestações com RPM, cuja IG é inferior a 24 semanas, especialmente com oligoidrânio acentuado (ILA < 5), pode-se optar por condução conservadora, entretanto apresenta alta incidência de mortalidade perinatal (32-90%), hemorragia intracraniana grave (31%) e doença pulmonar crônica (46%)² (B e C). A condu-

ta conservadora antes de 20 semanas apenas se justifica em casos especialíssimos, principalmente tendo em vista os péssimos resultados perinatais e as gravíssimas sequelas para os sobreviventes^{2,3} (C).

Entre 24 e 34 semanas há benefícios neonatais em se realizar a conduta conservadora, entretanto pode haver aumento de corioamnionite, endometrite e sepsé neonatal² (B).

A conduta conservadora em gestações > 32 semanas, com maturidade pulmonar comprovada, correlaciona-se a aumento da hospitalização, uso de antibióticos no neonato e corioamnionite em relação à conduta de indução do parto² (A).

Quando a RPM ocorre em paciente portadora de cerclagem, como ainda não há evidência que comprove se é melhor ou não sua retirada imediata, cada caso deve ser individualmente analisado³ (C e D).

Ainda que a maioria dos autores considere a idade gestacional de 34 semanas ou mais como favorável à interrupção da gestação, essa conduta varia de serviço a serviço^{1,3} (C e D). Estudos clínicos randomizados estão em andamento para comparar resultados maternos e perinatais em relação à indicação imediata do parto *versus* conduta conservadora na RPM entre 34 e 36 semanas de gestação⁸.

Profilaxia

Apesar da importância em se reduzir a incidência da RPM, ainda são controversos e escassos os estudos clínicos randomizados.

Em relação ao uso de antibióticos, para prevenção de morbidade e mortalidade infecciosa em gestações de segundo e terceiro trimestres, uma revisão da Cochrane, que incluiu seis estudos com 2.184 gestantes não selecionadas, mostrou redução do risco de RPM (*odds ratio*, OR 0,32, 95% IC 0,14 a 0,73)¹⁰ (B). Outra revisão, que avaliou a eficácia do tratamento da vaginose bacteriana em prevenir trabalho de parto prematuro e RPM, não demonstrou diferença, entretanto, num pequeno grupo (dois estudos com 144 gestantes), quando o tratamento foi realizado antes de 20 semanas, houve redução de RPMpt (OR 0,14, 95% IC 0,05 a 0,38)¹¹ (A).

Em análise secundária de um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, no qual se utilizaram antioxidantes (vitaminas C e E) para a prevenção de pré-eclâmpsia, verificou-se aumento da incidência de RPM no termo e pré-termo¹² (A).

Considerações finais

A prevenção, o diagnóstico e a conduta na RPMpt são desafios aos obstetras, o que significa estarmos atentos aos resultados de novos estudos para podermos melhorar a assistência e os resultados maternos e perinatais.

Referências bibliográficas

1. Bittar RE, Pereira PP, Liao AW. Rotura prematura de membranas. In: Zugaib M (ed.). *Obstetria*. Barueri: Manole, 2008. pp. 667-78.
2. Silva MVR, Cunha SP. Rotura prematura de membranas. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2002. Disponível em: < www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/087.pdf >. Acesso em: Jan 2010.
3. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Diagnosis and management update. *Reviews in Obstetrics & Gynecology*. 2008;1(1):11-21.
4. Amnisure® International LLC, Cambridge, MA. Disponível em: < www.amnisure.com/index.htm >. Acesso: fev. 2010.
5. Murphy K, Hannah M, Willan A, Hewson S, Ohlsson A, Kelly E, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9656):2143-51.
6. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2003;(2). Art. No.: CD001058. DOI: 10.1002/14651858.CD001058.
7. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady V, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006;(1). Art. No: CD005302. DOI: 10.1002/14651858.CD005302.pub2.
8. Jonathan MM, Roberts CL, Crowther CA, Buchanan SL, Henderson-Smart DJ, Salkeld G. et al. Protocol for the immediate delivery versus expectant care of women with preterm labor rupture of membranes close to term (PPROMT) Trial [ISRCTN44485060]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1464097/?log%24=activity>>. Acesso em: fev 2010.
9. Mercer BM. Preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2003;101(1):178-93.
10. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002;(4). Art. No.: CD002250. DOI: 10.1002/14651858.CD002250.
11. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007;(1). Art. No.: CD000262. DOI: 10.1002/14651858.CD000262.pub3.
12. Spinnato JA. Antioxidant supplementation and premature rupture of the membranes: a planned secondary analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(4): 433.e1-8.

ISOIMUNIZAÇÃO MATERNA PELO FATOR RH

Objetivos globais

- Saber a importância da isoimunização Rh como morbidade e mortalidade perinatais.
- Promover a imunoprevenção efetiva em todas as gestantes suscetíveis à doença.
- Assistência pré-natal com estrutura preparada para a transfusão intravascular, se indicada.
- Reduzir a morbidade/mortalidade perinatal identificando o melhor momento para o parto.

Introdução

A isoimunização materna pelo fator Rh permanece como uma importante causa de morbidade perinatal, ainda sendo responsável por inúmeras perdas fetais e neonatais¹. A possibilidade de se realizar a sua prevenção, desde o desenvolvimento da imunoglobulina há 40 anos, reduziu significativamente a prevalência da doença em países desenvolvidos, porém em países com precariedade na assistência pré-natal e com abortamentos ilegais, o número de mães sensibilizadas permanece elevado, sendo observada no Brasil incidência em torno de 5 a 6 mulheres a cada grupo de 1.000 gestantes².

Fisiopatologia

A sensibilização decorre do contato de mulher fator Rh negativo com o antígeno Rh presente na superfície de hemácia que entrará em sua circulação em quantidade superior a 0,1 mL. Essa situação ocorre quando mulher fator Rh negativo com parceiro fator Rh positivo tem embrião ou feto com sangue Rh positivo e, por alguma causa específica, esse sangue incompatível atinge a circulação materna. As causas obstétricas são principalmente abortamentos e partos, podendo ainda ocorrer nos

casos de sangramentos placentários e procedimentos invasivos propedêuticos que atinjam a placenta. A principal causa não obstétrica é a transfusão sanguínea incompatível³. Na figura 1, apresentamos a distribuição das causas de isoimunização materna observada no Serviço de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) nos últimos 10 anos de atendimento.

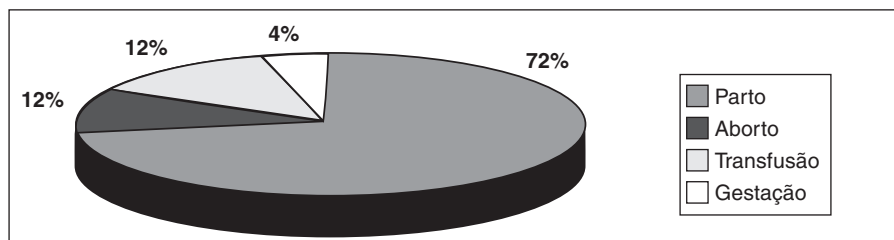


Figura 1– Gráfico das causas de sensibilização materna pelo fator Rh (HC-UFGM).

A evolução natural da doença pode ser caracterizada da seguinte forma: contato do sistema imunológico materno com o antígeno eritrocitário não reconhecido (Rh ou Du) e resposta primária de sensibilização (esta mediada por imunoglobulina do tipo IgM, portanto sem possibilidade de atravessar a placenta). Após 2 a 3 meses, estabelece-se a resposta secundária e definitiva (mediada pela imunoglobulina do tipo IgG, capaz de atravessar a placenta e atingir o feto). Quando uma mulher sensibilizada de forma definitiva está gerando um feto possuidor de sangue Rh positivo (especificamente Du positivo), a imunoglobulina presente na circulação materna atravessa a placenta e liga-se às hemácias com antígeno Rh em sua superfície; por se tratar de imunoglobulina hemolítica inicia-se progressivamente a destruição de hemácias fetais (hemólise e anemia). O feto responde com aumento do processo de eritroblastose, promovendo focos medulares e extramedulares de hematopoese, gerando hepatoesplenomegalia e aumento da pressão na circulação portal⁴. Essa situação associada à queda de pressão oncótica resulta em ascite, seguida de quadro de insuficiência cardíaca que agrava o surgimento de efusões pleurais e pericárdicas. Estabelece-se o quadro de hidropisia fetal imunitária, que evoluirá para óbito, caso o processo não seja interrompido. Na figura 2, apresentamos de forma esquemática a fisiopatologia e evolução natural da doença observada em gestantes isoimunizadas pelo antígeno Rh.

Diagnóstico

A doença deve ser reconhecida em gestantes com possibilidade de exposição a antígenos do complexo Rh. A história clínica de abortamentos e partos prévios em mulher fator Rh negativo com parceiro fator Rh positivo caracteriza situação de risco, assim como transfusão sanguínea em situações de emergência. Portanto, o diagnós-

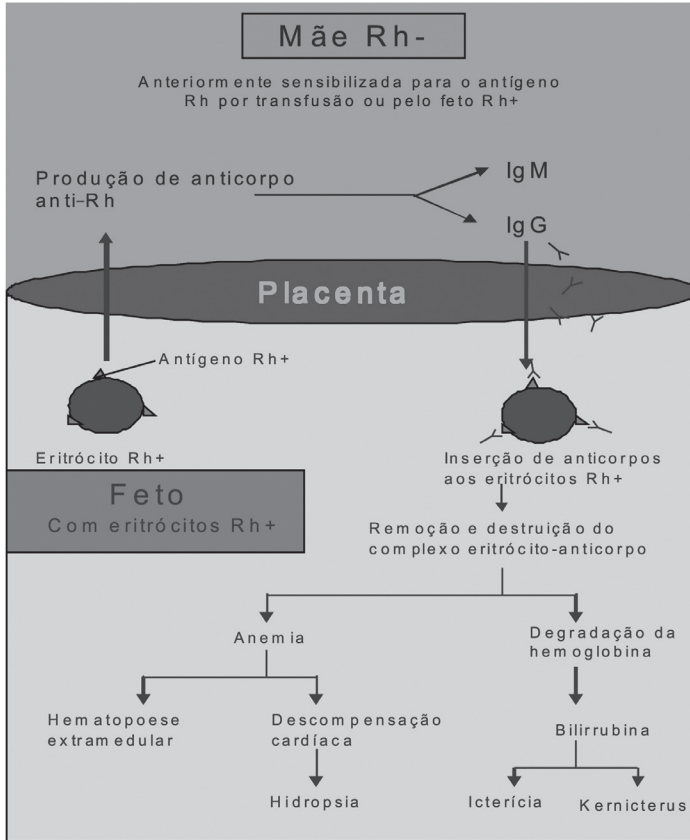


Figura 2– Fisiopatologia da isoimunização materna pelo fator Rh.

tico inicia-se pelo reconhecimento de casal incompatível, ou seja, gestante fator Rh negativo com parceiro fator Rh positivo. A próxima etapa é verificar se a gestante está imunizada ou não. Para tanto, realiza-se o teste de Coombs indireto que estabelece, quando positivo, que se trata de mulher sensibilizada. Após essa etapa, dividimos a assistência entre sensibilizadas (teste de Coombs positivo) e não sensibilizadas.

Acompanhamento da gestante fator Rh negativo não sensibilizada

Esta gestante com parceiro fator Rh positivo já pode ter a determinação do Rh fetal realizado em estudo de sangue materno periférico a partir de 10 semanas ges-

tacionais e, dessa forma, caracterizar o risco real de incompatibilidade. Quando não é possível realizar a determinação do Rh fetal, isso nos faz considerar, para efeitos de conduta, que se trate de fetos fator Rh positivo. O teste de Coombs negativo na primeira consulta do pré-natal será repetido mensalmente a partir de 20 semanas. Caso a paciente apresente ameaça de abortamento, ou seja, submetida a procedimentos invasivos (amniocentese genética, biópsia de vilos), deve receber dose profilática de imunoglobulina anti-Rh. A mesma conduta deverá ser adotada em mulheres não sensibilizadas submetidas na segunda metade gestacional à cordocentese ou que apresentem sangramento placentário de terceiro trimestre.

Por volta de 30 semanas de gestação, pode-se realizar a profilaxia antenatal em mulheres com teste de Coombs indireto negativo e com feto Rh positivo (realizado no primeiro trimestre pela técnica de estudo de DNA fetal na circulação materna). Nos casos de Rh fetal desconhecido, essa conduta pode ser substituída pela profilaxia pós-parto exclusiva.

Ao nascimento, realiza-se a determinação do Rh no sangue de cordão e, confirmado tratar-se de Rh positivo, associado ao teste de Coombs direto negativo, pratica-se a profilaxia pós-parto com a administração de imunoglobulina (300 µg anti-Rh) até 72 horas após o parto. Essa dose é suficiente para a prevenção da sensibilização materna na maioria dos casos (evidência A). É suficiente para antagonizar a passagem de até 30 mL de sangue fetal incompatível em direção à circulação materna. Existem casos de macrotransfusão feto-materna, com volume de sangue superior àquele. Essa situação está presente em partos gemelares, período expulsivo prolongado e partos vaginais operatórios. Essa situação de macrotransfusão é reconhecida pelo teste de Kleihauer-Betke, que calcula o volume de sangue fetal presente na circulação materna. Pode ser necessário o uso de dose suplementar de imunoglobulina.

Acompanhamento da gestante fator Rh negativo sensibilizada

Neste caso, a gestante apresenta, na abordagem inicial, o teste de Coombs indireto positivo. A próxima etapa será determinar a gravidade da sensibilização materna. Realiza-se a titulação do teste de Coombs indireto, que será considerado sensibilização leve quando abaixo de 1/8, moderado até 1/128 e grave quando a titulação for igual a ou maior que 1/256. Realiza-se, ainda, o exame de tipificação dos antígenos sensibilizadores por painel de hemácias, que nos mostrará se a sensibilização materna é única (antígeno D) ou múltipla (antígenos C, E ou irregulares Kell, Dufy e outros). Sabemos que mulheres com titulação do teste de Coombs acima de 1/256 e com sensibilização a múltiplos antígenos promovem hemólise fetal em ritmo mais acelerado, representando maior gravidade da doença e pior prognóstico.

Em torno de 12 semanas pode-se determinar o Rh fetal para antígeno D, nos casos de a gestante ser sensibilizada exclusivamente por esse antígeno. Caso o feto seja fator Rh positivo em gestante sensibilizada, fica assegurado que a hemólise fetal deverá ocorrer. Nos casos de não ser possível a determinação do Rh fetal, deveremos considerá-lo positivo e, por volta de 20 semanas de gestação, iniciar estudo de possível anemia do feto. Atualmente, recorre-se aos exames não invasivos para determinar a ocorrência de anemia fetal. Há alguns anos, utilizou-se a amniocentese para estudo espectrofotométrico do líquido amniótico e até mesmo a cordocentese para determinação da hematimetria fetal⁶. Esses procedimentos, pelo risco de morbiletalidade fetal e pelo agravamento da sensibilização materna, foram atualmente substituídos pelos exames não invasivos. O exame mais aceito e utilizado no momento é o estudo da velocidade sanguínea na artéria cerebral média fetal (pico da velocidade sistólica), evidência A. O exame baseia-se no fato de a anemia provocar no sangue do feto queda da viscosidade e assim reduzir resistência circulatória, elevando, em consequência, a velocidade sanguínea durante a sístole. Padronizou-se o estudo da velocidade na artéria cerebral média e elaborou-se uma curva de múltiplos da mediana – MOM⁷. Quando o exame aponta para aumento superior a 1,5 do MOM para determinada idade gestacional, considera-se que o feto está anêmico. O exame apresenta em diversos estudos sensibilidade superior a 95%, principalmente em fetos abaixo de 34 semanas gestacionais e ainda não transfundidos. Nosso serviço utiliza, além do exame descrito, outro tipo de avaliação fetal denominado índice cardíofemoral¹. Trata-se da relação entre a medida (diâmetro) dos ventrículos do coração fetal e o comprimento do fêmur. Essa relação acima de 0,59 indica que o feto apresenta insuficiência cardíaca inicial e, portanto, quadro de anemia estabelecido. A partir dos exames não invasivos alterados, deve-se praticar estudo de hematimetria fetal por cordocentese com elevada possibilidade de necessitar-se de transfusão intraútero. Após 34 semanas, os exames não invasivos alterados devem indicar a interrupção da gravidez e tratamento neonatal. Na figura 3, apresentamos o estudo da artéria cerebral média (pico da velocidade sistólica) para determinação da anemia fetal.

Tratamento fetal

A anemia fetal grave é definida como a obtenção de um valor de hemoglobina inferior a 5 g do valor esperado para determinada idade gestacional⁶. Esse feto, estando abaixo de 34 semanas, deverá ser submetido à transfusão sanguínea intraútero e, em caso de idade gestacional maior que esta, deverá ser retirado para tratamento pela exsanguinotransfusão neonatal. Atualmente, a transfusão fetal é realizada pela cordocentese (intravascular) e apresenta, no Centro de Medicina Fetal da Universidade Federal de Minas Gerais, entre 187 fetos tratados nos últimos 5 anos, resultados superiores a 87% de sobrevida global, sendo maior que 95% em fetos não hidróticos. Na figura 4, apresentamos uma imagem de uma transfusão intravascular realizada em feto anêmico.

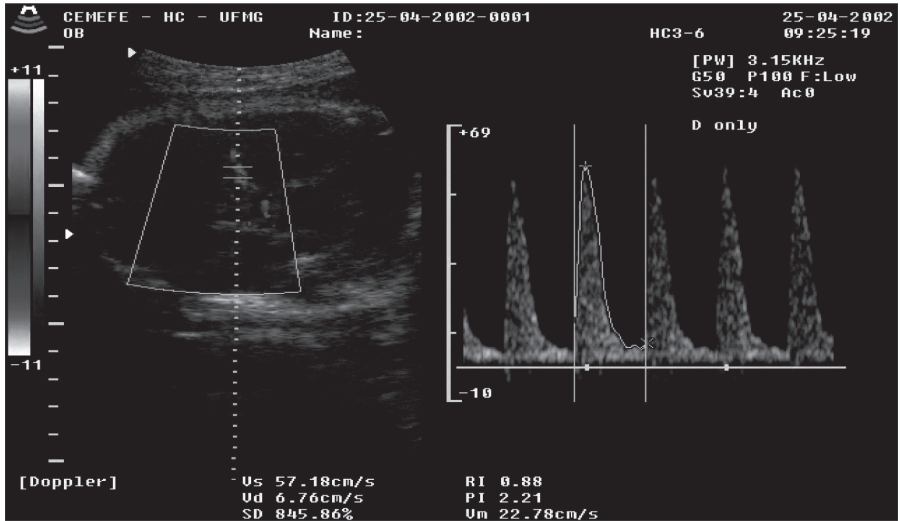


Figura 3– Estudo do pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média para determinação da anemia fetal.



Figura 4– Transfusão intravascular para tratamento de feto anêmico.

Comentários finais

A isoimunização materna pelo fator Rh ainda tem importância na morbiletalidade perinatal em nosso meio em decorrência da falta de profilaxia adequada nos casos de risco⁹. Mulheres que se sensibilizam, após abortamento e pós-parto, são a maioria daquelas que chegam aos serviços de alto risco para receberem tratamento de seus fetos. Difundir as medidas de profilaxia da sensibilização e praticar o reconhecimento precoce dos casos comprometidos contribui grandemente para a redução das perdas associadas a essa doença materna com repercussões tão grandes na saúde fetal.

Referências bibliográficas

1. Cabral AC, Reis Z, Leite H, Lage E, Ferreira. Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2008; 100:60-64.
2. Cabral AC. Isoimunização materna pelo fator Rh. In: *Medicina fetal – O feto como paciente.* 1 ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2007.
3. Ferreira A, Reis Z, Braga J, Leite H, Cabral AC. Relationship between cardiofemoral index and the plasma concentration of brain natriuretic peptide in anemic fetuses associated with Rh alloimmunization. *Arch Gynaecol Obstet.* 2009; 279:335-39.
4. Harrington L, Fayyad A. Prediction of fetal anaemia. *Cur Opin Obstet Gynecol.* 2002; 14:177-183.
5. Divakaran TG, Waugh J, Clark TJ, Khan KS, Whittle MJ, Kilby MD. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: a systematic review. *Obstet and Gynecol.* 2001; 98:509-517.
6. Nicoláides KH. Studies on fetal physiology and pathophysiology in Rhesus Disease. *Semin Perinatol.* 1989; 1989, 13:328-337.
7. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med.* 2005; May, 24(5):697-702.
8. Pereira L, Jenkins TM, Berghella V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189:1002-6.
9. Moise KJ. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin Hematol,* 2005 Jul, 42(3):169-78.

HEPATITES B E C NA GESTAÇÃO

Objetivos globais

- Importância das infecções no determinismo da transmissão vertical.
- Rastrear todas as gestantes para o vírus B e identificar as de risco para o vírus C.
- Saber as medidas de prevenção para impedir os agravos do vírus B ao concepto.

Introdução

As hepatites causadas pelos vírus B e C constituem grave problema de saúde pública. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente dois bilhões de pessoas se infectaram, em algum momento da vida, com o vírus da hepatite B (HBV). No mundo, são cerca de 400 milhões de portadores crônicos da HBV e mais de 170 milhões de portadores do vírus C da hepatite (HCV)¹.

Epidemiologia

No Brasil, o Ministério da Saúde estima que, pelo menos, 15% da população já teve contato com o vírus da hepatite B. Os casos crônicos de hepatites B (3 a 15%) e C (50 a 85%) devem corresponder a cerca de 1 e 1,5% da população brasileira, respectivamente, levando entre 15 e 40% dos acometidos à cirrose hepática ou hepatocarcinoma. A maioria das pessoas desconhece seu estado de portador e constitui elo importante na cadeia de transmissão do HBV e HCV, que perpetua as duas doenças¹.

Hepatite B

Causada pelo Hepadna vírus com transmissão pelas vias: sexual, hemotransfusão, inoculação percutânea (drogadição, tatuagem, acupuntura, *piercing*), con-

taminação sanguínea e vertical. As consequências da hepatite viral para o feto e recém-nascido têm sido controversas entre autores que discordam da ocorrência de óbito fetal, prematuridade e abortamento. A principal ocorrência no ciclo gravídico puerperal é a possibilidade de transmissão da infecção para o recém-nascido (RN). Evidências demonstram que a principal forma de transmissão perinatal ocorre no momento do parto (nível A), quando o concepto entra em contato com sangue e secreções maternas, com risco de 10 a 20% para gestantes HBsAg positivas, chegando a 90% dos recém-nascidos com mães HBeAg positivas, reduzindo-se para 25%, quando presente o anticorpo anti-HBe. A possibilidade de infecção através da placenta, em fase avançada da gestação, é inferior a 7%, mas aumenta em casos de ameaça de abortamento, parto pré-termo, procedimentos invasivos no pré-natal e ruptura prematura de membranas. Aleitamento materno poderá ser via de transmissão, se houver rágades nos mamilos; demonstrou-se a presença de HBsAg no leite materno, embora com níveis baixos de carga viral².

A infecção perinatal pode levar à probabilidade de infecção crônica entre 80 e 85% das crianças cujas mães não foram rastreadas sorologicamente durante a gestação, perdendo-se a oportunidade de proceder às medidas de prevenção como a vacina e a imunoglobulina. Assim sendo, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização – ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) preconizam o rastreamento universal de gestantes na primeira consulta de pré-natal (nível A). Nas que tenham escapado à investigação durante o pré-natal, a pesquisa deve ser efetuada na ocasião do parto. Em situações de infecção aguda, a probabilidade de transmissão é de 16 a 25% nos dois primeiros trimestres e de 63 a 83% no último trimestre^{3,4}.

Diagnóstico laboratorial

É o padrão-ouro. O vírus possui três antígenos: HBsAg, HBcAg e HBeAg e seus respectivos anticorpos, cujos significados estão listados a seguir:

– HBsAg: marcador que define infecção pelo vírus B, aguda ou crônica ou portador. Utilizado na triagem de infecção crônica.

– Anti-HBs: imunidade à HB, pós-infecção ou imunização passiva ou ativa. Detecção sérica ocorre após o desaparecimento do HBsAg.

– HBcAg: marcador do *core* viral. Não faz parte dos exames que aferem a infecção devido a técnicas complexas. É solicitado o seu anticorpo.

– Anti-HBc IgM: altos títulos (> 600) → hepatite aguda; baixos títulos → infecção crônica.

– Anti-HBc IgG: exposição passada ao vírus B (com HBsAg→) infecção crônica (com HBsAg+).

- HBeAg: antígeno de replicação viral e estado altamente infectante, aumentando em dez vezes a transmissão vertical, quando presente.
- Anti-Hbe: estado menos infectante no paciente HBsAg+.
- PCR quantitativa para o vírus B.

Diagnóstico clínico

Os sinais e sintomas não diferem das manifestações clínicas das outras hepatites virais, com ampla variação dessas manifestações, desde casos assintomáticos até a hepatite fulminante. Após um período de incubação, que varia de 45 a 180 dias, a gestante apresentará um período prodrômico, caracterizado por astenia, mal-estar, mialgia, náuseas, vômitos e febre baixa, que podem ser confundidos com estado gripal ou sintomatologia própria da gestação, sobretudo se a hepatite ocorrer no primeiro trimestre gestacional. Também pode ser assintomática ou apresentar o quadro clássico, como icterícia, colúria, hipo ou acolia; esse período tem duração variável e as alterações bioquímicas hepáticas são marcantes: elevação progressiva dos níveis de aminotransferases, sobretudo da alanina aminotransferase (ALT), que atinge níveis superiores a dez vezes o limite superior da normalidade do método. As bilirrubinas também se encontram elevadas, atingindo níveis em geral não superiores a 10 mg/dL, sobretudo à custa da direta. Outros sinais e sintomas incluem alterações sensitivas (paladar e olfato), diarreia, coriza, fotofobia e dor em hipocôndrio direito. O exame clínico pouco ajuda, sinais como telangiectasia e eritema palmar podem estar presentes em 60% das gestantes, sem obrigatoriamente indicar hepatopatia.

Em geral, o curso da infecção não é alterado pela gestação hígida, e as formas mais graves ocorrem no último trimestre de gestação, em decorrência de carências nutricionais e inadequada assistência pré-natal, principalmente nos países de terceiro mundo. Quanto ao quadro clínico, deve-se dar atenção à ocorrência de disfunção hepática grave, principalmente com o aparecimento de manifestações neurológicas, que caracterizam a hepatite fulminante, a qual pode ter evolução extremamente favorável e parece ocorrer na mesma proporção entre grávidas e não grávidas^{5,6}.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico laboratorial é o padrão-ouro. São relacionadas como diagnóstico diferencial das hepatites virais na grávida: colestase própria da gravidez, hiperêmese gravídica, esteatose hepática aguda da gestação, pré-eclâmpsia, doenças hepáticas droga-induzidas, litíase biliar, síndrome de Budd-Chiari, rotura espontânea do fígado, outras infecções, como mononucleose, citomegalovirose, dengue e febre amarela^{5,6}.

Conduta

Pré-natal

No pré-natal é rotina solicitar, concomitantemente com os outros exames de rotina laboratorial, o HBsAg. Se negativo, deve haver acompanhamento de rotina normal, solicitando nova avaliação no terceiro trimestre.

Em caso de positividade do HBsAg, devemos solicitar o HBeAg, se este for negativo, o anti-HBe, se este for positivo, solicitar PCR para HBV, pois aproximadamente 50% das pacientes com anti-HBe positivo apresentam vírus mutantes, que não são detectados, sendo necessária a solicitação do PCR para confirmação. É importante tentar fechar a cadeia epidemiológica, convocando parceiro e filhos para aferição sorológica e vacinação dos soronegativos⁷.

A terapêutica para hepatite aguda não é diferente da para não grávidas: repouso relativo, dieta balanceada, medicação sintomática, como antieméticos e antitérmicos, caso necessário. As gestantes deverão ser hospitalizadas e acompanhadas quanto à possibilidade de encefalopatias, coagulopatias ou mesmo enfraquecimento e debilidade progressiva. Não há restrição dietética e, dependendo da gravidade do quadro, haverá necessidade de suporte hidroeletrólítico e hemoderivados, como sangue, plaquetas e fatores de coagulação, que poderão ser adicionados, caso ocorram sinais de coagulopatia. Se a gestante permanecer em bom estado geral, poderá ser mantida em repouso domiciliar e suporte alimentar, de acordo com a sua preferência. Os exames laboratoriais serão os marcadores sorológicos e as provas de função hepática.

As portadoras crônicas deverão ter retornos mensais até a 32ª semana, quinzenais até 36 semanas e semanais até o termo. A vitalidade fetal deve ser aferida com cardiotocografia, ecografia e dopplervelocimetria, particularizada a cada situação e gravidade⁷.

Parto

A via de parto é de indicação obstétrica, não há evidências científicas que indiquem uma via de parto preferencial, sendo as taxas de infecção semelhantes, quando se comparam parto vaginal e cesariana, apesar da observação de alguns autores de parecer mais frequente a transmissão vertical durante o parto normal, relacionando a duração do trabalho de parto como fator importante. Assim, não existe respaldo suficiente na literatura para que se indique, de maneira rotineira, a cesariana a mães portadoras do HBsAg⁸.

A equipe cirúrgica deve se proteger com óculos, enluvamento duplo e avental plástico, além da paramentação usual. Se houver necessidade de episiotomia, protegê-la com compressa, evitando ao máximo o contato do feto com o sangue materno.

Clampar rapidamente o cordão e, em casos de cesárea, fórceps ou curagem, antibiótico profilaxia com cefazolina 2 g, IV, após o clampamento do cordão.

Perinatal

Aspiração orotraqueal e/ou nasotraqueal cuidadosa, evitando lesionar mucosas; limpeza imediata do RN; o aleitamento é permitido e a profilaxia da transmissão vertical é realizada com a vacina e imunoglobulina específica (HBIG), em grupamentos musculares diferentes, dentro das primeiras 12 horas de vida, esta em dose única de 0,5 mL, IM, e a vacina repetida com 1 e 6 meses de vida. Esse esquema tem 85 a 90% de efetividade contra 70 a 95% da vacina isolada. Testar para HBsAg e anti-HBs em 9 a 18 meses. A consequência mais grave da infecção pelo HBV no recém-nascido é a evolução para formas crônicas da doença (mais de 80%). A imaturidade do sistema imunológico leva ao comprometimento do clearance do vírus no RN, pois este é dependente da resposta imune do hospedeiro, levando as crianças a se tornarem portadoras crônicas, com pouca evidência de lesão inflamatória hepática e baixos níveis de enzimas hepáticas.

Puerpério

Dieta livre, sem excesso de gordura. O aleitamento é permitido e a contracepção hormonal específica deve ser orientada incluindo o *condom* até saber se o parceiro já teve contato prévio com o HBV; a família deve ser submetida à pesquisa sorológica e, se necessário, iniciar a vacinação. Nos casos de vacinação do parceiro, indicar *condom* até o aparecimento do anti-HBs no soro do parceiro^{2,7}.

Hepatite C

Causada por um RNA vírus que é transmitido pela exposição ao sangue, seja pela transfusão de homoderivados, como em usuários de drogas injetáveis ou transplante de órgãos e tecidos infectados. Também pode ser transmitido pelas vias sexual e vertical. Os indivíduos com coinfeção pelo HCV-HIV têm maior probabilidade de transmitir o vírus. Existem pelo menos seis genótipos descritos, apresentando espectro clínico diverso entre eles, e os tipos 1 e 2 são os de pior prognóstico. Portadores do HCV apresentam elevadas taxas de cronicidade (mais de 70%), dos quais 20 a 30% desenvolverão cirrose e sua ligação com o hepatocarcinoma é menor do que aquela observada com o HBV.

Transmissão vertical e fatores de risco

A prevalência do anti-HCV em gestantes é similar à da população em geral, com grande variação, refletindo a heterogeneidade das populações. Um estudo brasilei-

ro rastreou 6.995 gestantes brasileiras (58,5% eram parturientes), encontrando prevalência de anti-HCV de 1,5% pelo ensaio imunoenzimático ELISA-3 e de 0,8% pelo ensaio *immunoblot* recombinante – RIBA-3, tendo sido detectada a presença de RNA-HCV em 74% dessas amostras, concluindo-se que a prevalência do vírus C é maior em gestantes do que em doadores de sangue, sendo os principais fatores de risco apontados: hemotransusão, raça negra, doença sexualmente transmissível (DST), alcoolismo e anti-HBc positivos⁹.

Outro estudo determinou que a prevalência da doença entre gestantes usuárias de drogas, não usuárias com parceiros usuários de drogas e aquelas sem risco era, respectivamente, de 41, 15 e 0,3%¹⁰.

A taxa de infecção perinatal de bebês nascidos de mães soropositivas é da ordem de 5 a 6%, sendo os principais fatores de risco a elevada carga viral materna e a coinfeção pelo vírus HIV, podendo esta chegar a 36%^{11,12}.

Alterações HCV na gestação

O dano hepático relacionado ao HCV, na maioria das pacientes jovens, é moderado e sem indicação de tratamento antiviral, portanto a maioria das pacientes não é tratada antes da gestação. Um estudo comparou gestantes e não gestantes HCV soropositivas quanto aos efeitos virais e concluíram, por meio de biópsias hepáticas pré e pós-parto, que a lesão histopatológica era agravada pela gestação¹³.

Diagnóstico clínico

Menos de 30% das pacientes com HCV aguda apresentam manifestações clínicas, semelhantes para todas as formas de hepatites virais descritas anteriormente. A maioria, portanto, é assintomática e assim permanecerá até o momento em que comecem a aparecer as alterações decorrentes da infecção crônica, que ocorre em período estimado de 10 anos.

Diagnóstico laboratorial

O exame de triagem para a infecção HCV é a pesquisa de anticorpos contra o vírus utilizando o ELISA e o RIBA. A presença desses anticorpos não indica que a gestante seja portadora do vírus, mas, sim, contato prévio com o vírus. Portanto, a medida do RNA viral qualitativo é o padrão-ouro comprobatório da infecção viral. Sua positividade indica infecção e capacidade de transmissão. A genotipagem é utilizada para determinar os tipos virais envolvidos, além de fornecer o prognóstico da infecção quanto à evolução e resposta ao interferon, mas não tem indicação na gestação.

Os testes de função hepática devem ser solicitados e, nos casos de evolução clínica insatisfatória, deve-se avaliar a coagulação: fibrinogênio, plaquetas, tempo de sangramento, tempo de coagulação, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e o International Normalized Ratio (INR). A biópsia hepática deve ser evitada durante a gestação⁷.

Conduta

Pré-natal

O rastreamento para o vírus C durante o pré-natal está reservado às gestantes que pertençam aos grupos de risco já mencionados, não sendo, portanto, rotina como ocorre para o vírus B. O teste rotineiro poderia levar à identificação de um maior número de casos, porém, com poucos benefícios, uma vez que não há prevenção da transmissão materno-fetal. De muita utilidade seria o oferecimento do teste às mulheres desejosas de engravidar, pois as soropositivas com alta carga viral se beneficiariam do tratamento antiviral (interferon-ribavirina), reduzindo em 80% a carga viral, com enormes benefícios para a gestação futura¹³.

Os casos de hepatite aguda deverão ser conduzidos da mesma forma orientada para a HBV. Completar o diagnóstico laboratorial com relação às outras hepatites virais. Os retornos serão mensais até a 32ª semana de gestação, quinzenais até 36 semanas e semanais até o termo, sempre com o cuidado de avaliação da vitalidade fetal pela ultrassonografia, cardiotocografia e dopplervelocimetria.

Deve-se evitar condutas invasivas sobre o feto e convocar a família para pesquisa sorológica. Se o parceiro for soronegativo, orientar sobre o risco de infecção horizontal e discutir a atividade sexual protegida (“condonada”). Apesar de ser menos frequente a transmissão sexual que o HBV, não podemos descartá-la.

Parto

A via de parto é de indicação obstétrica, não há evidências científicas que indiquem uma via de parto preferencial, senda as taxas de infecção semelhantes, quando se comparam parto vaginal e cesariana, apesar da observação de alguns autores de parecer mais frequente a transmissão vertical durante o parto normal, relacionando a duração do trabalho de parto como fator importante. Assim, não existe respaldo suficiente na literatura para que se indique, de maneira rotineira, a cesariana a mães portadoras do HBsAg⁸.

Perinatal

Aspiração orotraqueal e/ou nasotraqueal cuidadosa, evitando lesionar mucosas; limpeza imediata do RN; o aleitamento é permitido.

Puerpério

Dieta livre, sem excesso de gordura. Acomodação em sanitário individualizado. Orientar contracepção e *condom* até saber se o parceiro já teve contato prévio com o HCV. Se a família não foi avaliada sorologicamente para a infecção, aproveitar a oportunidade para efetivar essa medida⁷.

Conclusões

Não há contraindicação à gestação para as mulheres soropositivas, que deverão ser informadas sobre o risco de transmissão de 5 a 10%, associado à presença de HCV-RNA circulante e à coinfeção com HIV. Não há recomendação formal entre parto vaginal e cesariana. O tempo de ruptura das membranas maior que 6 horas é associado a maior risco de transmissão.

Há pouca evidência de contaminação pela amamentação, que não está contraindicada. O tratamento é contraindicado na gestação com a ribavirina, pois é teratogênica, categoria X. O interferon é categoria C, também deve ser evitado na gravidez, mas pode ser uma opção em situações de absoluta exceção (alta carga viral, por exemplo). Como referido no início deste capítulo, estima-se que mais de 170 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas cronicamente pelo HCV. Se 35% dessas mulheres estiverem em idade fértil, somado a uma taxa anual de fertilidade de 2%, estima-se que de 10 mil a 60 mil recém-nascidos estarão infectados pelo HCV a cada ano^{12,14}.

Referências bibliográficas

1. Programa Nacional de Hepatites Virais. Avaliação da assistência às hepatites virais no Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Programa Nacional de Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
2. ACOG Practice Bulletin No. 86. Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:941.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *American Journal Infection.* 2001.
4. Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroentero.* 2006; 101(supp. 1):S1-6).
5. Ranger-Rogez S, Denis F. Hepatitis B mother-to-child transmission. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2(1):133-45.
6. Kast BE, Stevens JA. Viral hepatitis as a major cause of maternal mortality in Addis-Ababa. Ethiopia. *Int Gynaecol Obstet.* 1987;25-99.
7. Duarte G. Diagnóstico e conduta nas infecções ginecológicas e obstétricas. 2 ed. Ribeirão Preto: Funpec, 2004.
8. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus – a systematic review. *Virology Journal.* 2008;
9. Lima MP, Pedro RJ, Rocha MD. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection among pregnant Brazilian women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70(3):319-26.

10. Goldberg D, Intyre PG, Smith R, Appleyard K, Dunlop J, Taylor A, et al. Hutchinson S. Hepatitis C virus among high and low risk pregnant women in Dundee: Unlinked anonymous testing. *BJOG*. 2001;108(4):365-70.
11. Bernard G. Role of obstetrician/gynecologists in the management of hepatitis C virus infection. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2008.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Technical Bulletin No. 246. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000. Primary and Preventive Care: Periodic Assessments. p. 1-7.
13. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Brechot C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control Study. *Lancet*. 2000;356(14):1328-9.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV- related chronic disease. *MMWR Recomm Rep*. 1998, 47:1-39.

CITOMEGALOVÍRUS

Objetivos globais

- Importância da infecção pelo citomegalovírus (CMV) no determinismo da morbimortalidade perinatal.
- Identificar as pacientes de risco e promover orientações para a prevenção.
- Informar o grande desafio perinatal determinado pela infecção congênita.

Introdução

O citomegalovírus (CMV) é um DNA vírus da família dos herpes, agente da infecção congênita mais comum em todo o mundo, além de ser o mais frequente agente causal de lesões cerebrais neonatais. Estima-se que um em cada 150 nascidos vivos seja infectado pelo CMV na América do Norte¹ e, no Brasil, apesar da escassez de dados em escala nacional, estudos locais mostram que a incidência de infecção congênita pelo CMV é de 1,08% em uma população com 95% de soropositividade².

Epidemiologia

A transmissão se dá por fluidos corporais contaminados (urina, fezes, lágrima, secreções respiratórias, leite), atividade sexual e pela via vertical (transplacentária e amamentação).

A soroprevalência é extremamente elevada, variando de 60 a 80% nas camadas sociais mais baixas da população e, no Brasil, chega a 95%³. O risco de soroconversão (ou infecção primária) durante a gravidez é de 1 a 3% e de recorrência ou reativação é de 20 a 30%, uma vez que, por se tratar de um herpesvírus, as infecções latentes são relativamente comuns. Alguns fatores de risco para soropositividade são

etnia não caucasiana, baixo nível socioeconômico, multiparidade, adolescência e início recente de atividade sexual⁴.

A partir da infecção materna primária, 30 a 60% dos fetos serão infectados e, destes, somente 5 a 15% serão sintomáticos ao nascimento, porém com mortalidade de 20 a 30% e ausência de sequelas em apenas 10 a 20%⁵. O risco de infecção fetal na infecção materna recorrente é menor, da ordem de cerca de 1 a 8% e, destes, 1 a 26% serão sintomáticos ao nascimento^{2,6}. Pela elevada soroprevalência na população, a maioria das infecções congênitas decorre de infecções maternas crônicas ou recorrentes e, portanto, a proteção imunológica é parcial, ou seja, mesmo mães com sorologia com imunoglobulina (Ig) G positiva podem, durante quadros de recorrência ou reinfeção, transmitir via transplacentária.

Fisiopatologia

O CMV é um vírus intracelular e classicamente, à microscopia, as células infectadas são grandes (citomegalia), com corpúsculos de inclusão característicos. As infecções podem ser recorrentes, muitas vezes por cepas diferentes da infecção primária ou reativação de quadros latentes. O CMV possui afinidade por células ependimais, pares cranianos, órgão de Corti e células endoteliais e, de maneira geral, não afeta a organogênese.

Manifestações clínicas

Os quadros maternos geralmente são assintomáticos e manifestações mais graves e aparentes ocorrem apenas em mulheres imunossuprimidas (infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV], usuárias de imunossupressores).

As infecções ocorridas no início da gestação tendem a comprometer gravemente os fetos suscetíveis, determinando restrição de crescimento, hepatite, hidropisia, alterações de volume do líquido amniótico, microcefalia, ventriculomegalia e calcificações cerebrais. Os recém-nascidos infectados apresentam quadros generalizados, de evolução rápida e com mortalidade em torno de 20 a 30%. As sequelas a longo prazo incluem retardo de desenvolvimento neuropsicomotor, alterações oculares e surdez neurossensorial^{2,4}.

Diagnóstico

Como na maioria das mulheres não há manifestação clínica aparente, a suspeita diagnóstica fundamenta-se nos achados ultrassonográficos de acometimento fetal. Diante desses achados, a sorologia pode evidenciar imunidade progressa (IgG po-

sitiva e IgM negativa), ausência de contato prévio (IgG e IgM negativas) e possível infecção recente (IgG e IgM positivas). A única situação em que é possível excluir CMV como agente causal é na ausência de evidência de contato prévio.

A IgM pode persistir positiva após o contato inicial por cerca de 18 meses, portanto não há como afirmar com segurança quando ocorreu a infecção primária. Para tanto, o teste de avidéz de IgG pode ajudar a definir se o quadro é recente ou não: avidéz alta (> 60% ou > 80%) indica que o contato possivelmente ocorreu há mais de 4 meses, avidéz baixa (< 30%) indica que o contato ocorreu há menos de 4 meses e avidéz intermediária (30 a 60%) não permite extrair conclusões definitivas⁷. O teste de avidéz depende da idade gestacional em que é realizado e, assim, nem sempre pode dar uma resposta definitiva, principalmente se for realizado após 20 semanas de gestação. Além disso, anticorpos com avidéz baixa podem persistir por até 20 semanas após o contato inicial⁴.

O papel da sorologia no diagnóstico definitivo é controverso, uma vez que as infecções recorrentes ocorrem em mulheres com imunidade sorológica prévia. Na presença de achados fortemente sugestivos de acometimento fetal, o diagnóstico invasivo com pesquisa de DNA viral, por reação em cadeia de polimerase, no líquido amniótico é mais adequado, sendo atualmente o melhor preditor de lesões neurológicas⁸.

Tratamento

Segundo os ensaios clínicos randomizados não há tratamento específico para infecção fetal com eficácia comprovada. Em ensaios prospectivos não controlados, o uso de gamaglobulina hiperimune CMV-específica em gestantes com fetos infectados reduziu a transmissão e mostrou regressão de alterações ultrassonográficas fetais e placentárias^{9,10}. No entanto, estudos controlados são necessários para confirmar o benefício da gamaglobulina. Não há evidências conclusivas do uso de antivirais para tratamento transplacentário de fetos acometidos.

Prevenção

A infecção pelo CMV é um desafio para a perinatologia, uma vez que o diagnóstico preciso da doença aguda é extremamente difícil. Além disso, substancial parcela (até 95%) das infecções fetais se deve à recorrência ou reativação em mulheres previamente expostas e, nestas, a sorologia com IgG positiva não exclui o risco.

Por esse motivo, não há evidências que recomendem o rastreamento sorológico de rotina para CMV. Mulheres com IgG negativa inicialmente devem ser orientadas sobre o risco maior de infecção fetal e sobre as medidas de higiene. Mulheres com IgG

positiva têm risco menor, porém mesmo assim devem ser orientadas porque persiste o risco de reinfecção ou reativação de quadros latentes. A positividade da IgM é difícil de ser interpretada, necessitando-se do teste de avidéz e algumas vezes até mesmo de líquido amniótico para análise de DNA viral, que não estão amplamente disponíveis. Como não há tratamento comprovadamente eficaz disponível, a sorologia é recomendada apenas para mulheres com quadros clínicos sugestivos, como síndrome da mononucleose, ou quando houver achados ultrassonográficos fortemente sugestivos de infecção fetal, ou ainda em mulheres com risco elevado de soroconversão durante a gestação^{1,6}. Ou seja, as orientações devem ser estendidas a todas as gestantes, independentemente do *status* sorológico.

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas recomendam, como medida primária de prevenção, higiene rigorosa e lavagem das mãos ao manipular objetos e utensílios (fraldas, roupas, utensílios domésticos, copos, talheres) contendo fluidos corporais de pessoas potencialmente portadoras, como crianças e idosos¹. Essas medidas são recomendadas para todas as gestantes, em particular para as de maior risco, como as mulheres que trabalham em creches, casas de repouso, unidades de terapia intensiva neonatal e pediátrica. Para esse grupo de maior risco, pode ser recomendada a realização do *status* sorológico pré-concepcional.

Referências bibliográficas

1. Centers for Disease Control. Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy – United States, 2007. MMWR. 2008; 57:65-8.
2. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Brito RMM, Isaac ML, Oliveira PFC, Boppana S, et al. Britt WJ. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly sero-immune population. Clin Infect Dis. 2009; 49:522-8.
3. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Cristina P, Pinto G, Moraes Figueiredo LT, Jorge SM. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. Pediatr Infect Dis. 2001; 20:188-92.
4. Cheeran MCJ, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. Clin Microbiol Rev, 2009, 22:99-126.
5. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Eds. Philadelphia: WB Saunders, 2001. pp. 389-424.
6. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2004; 29:71-83.
7. Macé M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary cytomegalovirus infection in pregnant women. Prenat Diagn. 2004; 24:861-3.
8. Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M, Yoeli R, Auslander R, et al Achiron R, Goldberg Y. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31(4):417-20.
9. Adler SP, Nigro G. Findings and conclusions from CMV hyperimmune globulin treatment trials. J Clin Virol. 2009; 46(suppl 4):S54-7.
10. Moise KJ, Wolfe H. Treatment of second trimester fetal cytomegalovirus infection with maternal hyperimmune globulin. Prenat Diagn. 2008; 28(3):264-5.

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NA GESTAÇÃO

Objetivos globais

A importância e prevalência dessa infecção no ciclo grávido-puerperal, seu rastreamento sistemático durante a gestação e formas de prevenção da transmissão vertical e tratamento, segundo as mais recentes evidências científicas.

Introdução

A infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) constitui uma pandemia mundial, acometendo quase 40 milhões de pessoas no mundo e mais de 700.000 no Brasil, considerando-se que esses números podem estar subestimados em mais de 20%^{1,2}. No início da epidemia, nos anos de 1980, a maioria dos novos casos de infecção acontecia em homens com comportamento homossexual; a epidemia evoluiu e assumiu uma característica de feminização e, no grupo de adolescentes, já se observa a tendência a um maior número de meninas infectadas do que garotos infectados. Estima-se que mais de 200.000 mulheres no Brasil sejam portadoras do vírus da imunodeficiência humana, com uma prevalência de gestantes acometidas ao redor de 0,4%. As intervenções que se apresentam atualmente, com o uso da terapia antirretroviral potente, a supressão do aleitamento natural e a reavaliação da via de parto, além do controle das comorbidades infecciosas, têm proporcionado uma redução significativa no risco de transmissão vertical.

Conceito

A infecção pelo HIV, também denominada síndrome da imunodeficiência adquirida, SIDA ou AIDS, foi inicialmente descrita em 1982, como uma nova síndrome

clínica entre indivíduos com prática homossexual, caracterizada pelo aparecimento de infecções oportunistas, associada a comprometimento importante da imunidade.

São conhecidos dois tipos diferentes de HIV: 1 e 2. O HIV-2 é encontrado predominantemente no oeste da África, pode ser transmitido da mãe ao filho, mas tem curso clínico da infecção mais lento e menos grave. Este texto se referirá basicamente ao HIV-1, para o qual se reconhecem hoje inúmeros subtipos. O subtipo B predomina nas Américas (incluindo o Brasil) e na Europa; os tipos A, C e D, na África e o E é encontrado na Ásia. O subtipo C parece se relacionar a maior carga viral (CV) plasmática e eliminação vaginal, quando comparado aos subtipos A e D. Na África, os subtipos predominantes entre gestantes são A, C e D; o subtipo D é mais transmissível para as crianças que o subtipo A, porém resultando em doença de evolução mais lenta. Assim, as diferenças na transmissão vertical (TV) podem também estar associadas a comportamentos específicos dos subtipos virais, além de respostas imunológicas e capacidade de reconhecer os antígenos virais pelo hospedeiro e o efeito das intervenções preventivas.

Epidemiologia

Até 2007, o UNAIDS (*Joint United Nations Program on HIV/AIDS*) estimava aproximadamente 33 milhões de pessoas infectadas pelo HIV no mundo, com 16,5 milhões de mulheres e dois milhões de crianças abaixo dos 15 anos; quase 3 milhões de novas infecções ocorreram nesse mesmo ano, sendo 370.000 em crianças com menos de 15 anos, com 270.000 mortes nessa mesma faixa etária¹.

Os indicadores epidemiológicos mostram que o padrão de transmissão do HIV mudou a partir da década de 1980, quando predominavam os denominados grupos de risco: usuários de drogas injetáveis, homens que faziam sexo com homens e hemofílicos. Ao longo dos anos, observaram-se a pauperização, interiorização e feminização da epidemia. Os grupos de risco cederam lugar às denominadas populações vulneráveis. O maior número de casos, associados à categoria de exposição heterossexual, fez-se acompanhar de proporção cada vez maior de mulheres infectadas, com taxa atual global de 50% de mulheres vivendo com HIV/AIDS, atingindo cerca de 60% nos países da África Subsaariana¹. Considerando-se que aproximadamente 85% das mulheres infectadas pelo HIV estão em idade reprodutiva, há um potencial significativo de transmissão vertical^{1,2}.

O período correspondente entre 2002 e 2007 apresentou aumento de dez vezes na cobertura do tratamento antirretroviral no mundo, atingindo quase três milhões de pessoas. Já a cobertura antirretroviral em gestantes soropositivas, para a prevenção da transmissão vertical do HIV, aumentou de 9%, em 2004, para 33%, em 2007. A rápida expansão do tratamento garantiu o declínio no número anual de mortes por

AIDS a partir de 2005 (2,3 milhões), incluindo as mortes de indivíduos com menos de 15 anos. Saliente-se que as crianças infectadas por transmissão vertical sem tratamento evoluem para óbito em cerca de 2 anos¹.

Estudos realizados em vários países mostram que a taxa de transmissão vertical variava de 5 a 35%, com as maiores taxas nos países em desenvolvimento. Houve, entretanto, significativo declínio da referida taxa ao longo do tempo, resultado da introdução e ampliação de abordagens terapêuticas específicas para as gestantes soropositivas em diversas áreas do mundo. Nos países desenvolvidos, intervenções, como o uso de terapia antirretroviral, cesárea eletiva e aleitamento artificial resultaram na redução da taxa de TV de 15,5% antes de 1994 para 5,1%, entre 1997 e 1998, e para 0,99%, entre 2001 e 2002, quando a terapia antirretroviral (TARV) potente tornou-se largamente utilizada.

Fisiopatologia

O ciclo do HIV é similar àqueles de outros retrovírus e o primeiro passo envolve a adesão (*attachment*) do envelope viral à membrana plasmática da célula do hospedeiro, em que estão envolvidas principalmente a proteína gp120 do vírus e o receptor CD4 da célula hospedeira. Atualmente, sabe-se que outras moléculas da superfície celular participam ativamente da estabilização e/ou da facilitação da adesão viral (coreceptores). Após o momento da adesão, a partícula viral e a membrana celular passam por um processo de fusão em que estão envolvidas moléculas da célula hospedeira, tais como CCR5 e CXCR4. Os linfócitos T CD4 expressam ambas as moléculas em sua superfície, enquanto os monócitos expressam somente a CCR5; isso assume um papel importante na medida em que foi observado que, nas fases iniciais da infecção, as cepas virais predominantes infectam preferencialmente células expressando somente a molécula CCR5, que, por sua vez, apresenta grande variabilidade genética intrínseca: indivíduos homocigoticamente portadores de mutação deletéria no gene correspondente a ela são expostos repetidamente ao HIV e não desenvolvem infecção.

Uma vez internalizado através da membrana celular, o RNA viral converte-se em DNA pela ação da transcriptase reversa e, por um processo multivariado envolvendo diversas moléculas, esse DNA migra até o núcleo celular onde a enzima viral integra-se o incorpora ao material genético da célula hospedeira, sendo chamado, a partir desse momento, de DNA pró-viral. Uma vez integrado ao DNA da célula, o código genético viral sofre transcrição a partir de promotores e fatores de transcrição (principalmente o complexo Tat-Tar) de modo a produzir m-RNA que será transportado ao citoplasma, sendo traduzido nas proteínas que formarão a partícula viral. No citoplasma, a protease viral atua clivando os produtos proteicos da tradução em suas porções ativas; alguns passos desse processo ocorrem extracelularmente, logo após a liberação do vírion para fora da célula.

Especula-se que qualquer que seja a droga antirretroviral, o fenômeno de emergência de “quasespécies” virais resistentes é intrínseco e inevitável a médio ou longo prazo, na dependência de três fatores principais: taxa de mutação (menor nos vírus de DNA e maior nos de RNA), taxa de replicação e pressão seletiva exercida pela droga (função, basicamente, de sua potência, concentração e duração da exposição). No caso do HIV, o *turnover* viral situa-se na faixa de 1.010 partículas virais por dia, significando que 99% dos vírions produzidos a cada instante são provenientes de células infectadas nas últimas 2 semanas; assim, sabendo-se que a transcriptase reversa comete uma média de um erro por genoma por ciclo de duplicação, conclui-se que a taxa de mutabilidade é bastante alta.

Manifestações clínicas

A infecção pelo HIV-1 cursa com amplo espectro de apresentações clínicas, desde a fase aguda (que pode ser assintomática ou se manifestar como síndrome retroviral aguda) até a fase avançada da doença, com as manifestações definidoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Em indivíduos não tratados, estima-se em 10 anos o tempo médio entre contágio e aparecimento da doença.

A síndrome retroviral aguda se assemelha à mononucleose infecciosa e cursa com viremia plasmática elevada e queda transitória, mas significativa, da contagem de linfócitos CD4. Os sintomas incluem febre alta, suores, linfadenomegalia transitória, com nódulos simétricos, móveis e indolores atingindo principalmente as cadeias cervical anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar, com diminuição progressiva nas primeiras semanas. Podem ocorrer, ainda, esplenomegalia, fadiga, inapetência, depressão, úlceras orais e genitais, às vezes atingindo até o esôfago. Alguns pacientes podem desenvolver exantema após o início da febre. O diagnóstico clínico, nessa fase, geralmente passa despercebido pelo caráter transitório dos sintomas.

O tempo para o desenvolvimento da doença sintomática é de, em média, 10 anos. Com exceção da linfadenopatia, na fase de latência clínica não há alterações ao exame físico. Podem ocorrer alterações laboratoriais, sendo a plaquetopenia leve a mais frequente. Alguns indivíduos podem apresentar anemia e leucopenia discretas. Lesões de pele inespecíficas também podem ocorrer como dermatite seborreica, foliculite e molusco. Enquanto o nível de linfócitos CD4 estiver acima de 350, os episódios infecciosos mais frequentes serão os bacterianos. Com a progressão da doença começam a ser observadas apresentações atípicas das infecções, resposta tardia à antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas como tuberculose e neurotoxoplasmose.

O aparecimento das infecções oportunistas e neoplasias é definidor da AIDS, destacando-se a pneumonia por *Pneumocystis jirovesii* (antigo *P. carinii*), toxoplas-

mose de sistema nervoso central, tuberculose pulmonar ou disseminada, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus. As neoplasias mais frequentes são o sarcoma de Kaposi, linfomas não Hodgkin e o câncer de colo uterino em mulheres jovens. Nessas situações, geralmente a contagem de linfócitos está abaixo de 200.

Além das infecções e das manifestações não infecciosas, o HIV pode causar doenças por dano direto a certos órgãos ou decorrentes de processos inflamatórios, tais como miocardiopatia, nefropatia e neuropatias, que podem estar presentes em qualquer momento da infecção.

Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV em indivíduos com idade acima de 2 anos é realizado de acordo com o conjunto de procedimentos sequenciados, dispostos na Portaria de nº 59/GM/MS, de 29 de janeiro de 2003.

Na maioria dos casos, o diagnóstico é facilmente elucidado por meio da realização de uma única amostra (em caso de resultado negativo) ou duas amostras (em caso de resultado positivo na primeira amostra).

No entanto, existem algumas condições clínicas que podem promover resultados falsos-positivos ou indeterminados no teste *Western blot*, utilizado para confirmação sorológica da infecção. A gestação é um exemplo de situação em que esses tipos de resultados podem ocorrer. Por vezes, durante o estado gestacional, os resultados dos testes anti-HIV permanecem persistentemente indeterminados com a presença de proteínas virais que não estão definidas nos critérios de positividade para *Western blot*. Certamente essa situação traz um grande desconforto emocional para a paciente e para o médico diante da iminência de uma decisão de conduta terapêutica a ser adotada ou não.

Testes sorológicos

O principal teste utilizado no diagnóstico sorológico do HIV é o ensaio imunoenzimático (EIA ou ELISA), no qual antígenos (Ag) específicos são adsorvidos a uma placa de poliestireno e a reação é revelada após a incubação do soro do paciente. Anticorpos específicos contra as frações antigênicas em questão e do conjugado “anti-imunoglobulina humana” ligado a uma enzima poderão ou não estar presentes no soro do paciente. Se o conjugado se ligar ao complexo antígeno-anticorpo, a enzima agirá sobre um substrato que é adicionado ao final da reação, havendo mudança de cor por oxirredução. A reação é definida como positiva, dependendo da intensidade da cor que é medida por meio da densidade ótica (DO) da amostra, por meio de um fotolorímetro, a partir de um valor de corte definido ou *cut-off* (CO).

O teste ELISA sofreu várias modificações desde o seu desenvolvimento em 1984. Naqueles classificados como de primeira geração, o antígeno utilizado era o lisado viral. Nos de segunda geração, houve a substituição desses antígenos por proteínas recombinantes que aumentaram significativamente sua especificidade. Os testes da terceira geração ELISA, que surgiram no começo da década de 1990, sofreram mudanças no seu formato, além da inclusão de proteínas do HIV-2. Com esse novo desenho, foi possível diminuir o período de janela imunológica da infecção pelo HIV em quase 30 dias, quando comparado com os de primeira geração. Mais recentemente, surgiu no mercado uma nova geração de testes capazes de detectar o antígeno p24 em conjunto com os anticorpos, diminuindo a janela imunológica em 3 a 6 dias. As amostras com resultado positivo ou inconclusivo nos testes ELISA devem ser submetidas a testes confirmatórios da infecção pelo HIV.

Testes confirmatórios

A confirmação do diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV pode ser realizada pelas técnicas de imunofluorescência indireta (IFI), *immunoblot* (IB) e *Western blot* (WB). No teste WB, os antígenos virais obtidos a partir de culturas são submetidos a uma eletroforese em gel de poliacrilamida, que permite a separação das proteínas virais de acordo com o seu peso molecular. Esse material é transferido para um papel de nitrocelulose, que é posteriormente cortado em tiras. Na tabela 1 estão descritas as bandas normalmente visualizadas no teste WB.

Tabela 1. Proteínas do HIV encontradas no teste *Western blot*

Banda	Gene	Características
gp 160	env	Complexo da gp120 e gp41
gp120	env	Proteína de superfície
p66	pol	Uma das formas da transcriptase reversa (RT)
p55	gag	Complexo da p17 e p24
p51	pol	Uma das formas da transcriptase reversa (RT)
gp41	env	Proteína de transmembrana
p31	pol	Integrase
p24	gag	Proteína do capsídeo viral
p17	gag	Proteína da matriz viral

Essa reação é semelhante a um teste ELISA, pois o soro do paciente é incubado juntamente com essas tiras que contêm as frações proteicas e, em seguida, é adicio-

nado um conjugado anti-imunoglobulina do tipo G humana, associado a uma enzima que agirá sobre o seu substrato. Após uma reação de oxirredução, as proteínas virais presentes no soro do paciente são visualizadas sobre a fita de nitrocelulose.

A gestação é, em princípio, uma condição que frequentemente se associa a dificuldades laboratoriais no diagnóstico de infecções. Sabe-se que a gravidez impõe uma série de modificações imunológicas ao organismo materno, que levam ao aparecimento de fatores de imunomodulação, que podem falsear as provas sorológicas. O resultado indeterminado pode ser, também, devido a soroconversão recente (janela sorológica), presença de outras infecções ou a casos terminais de AIDS, nos quais o indivíduo já não consegue mais produzir anticorpos. A maior preocupação durante a gestação é com resultados indeterminados devido à soroconversão recente, com alta viremia e maior risco de TV-HIV. Neste caso, o diagnóstico laboratorial deve ser baseado na detecção do vírus, já que a produção de anticorpos é pequena na infecção recém-adquirida.

Também os testes confirmatórios podem resultar indeterminados. A elucidação diagnóstica exige exames de biologia molecular que detectam a presença de viremia pelo HIV. A presença de carga viral plasmática indetectável não exclui com segurança infecção inicial. Entretanto, a realização de PCR-DNA e o teste de maior sensibilidade, o cultivo viral, não são disponíveis em nosso meio⁶.

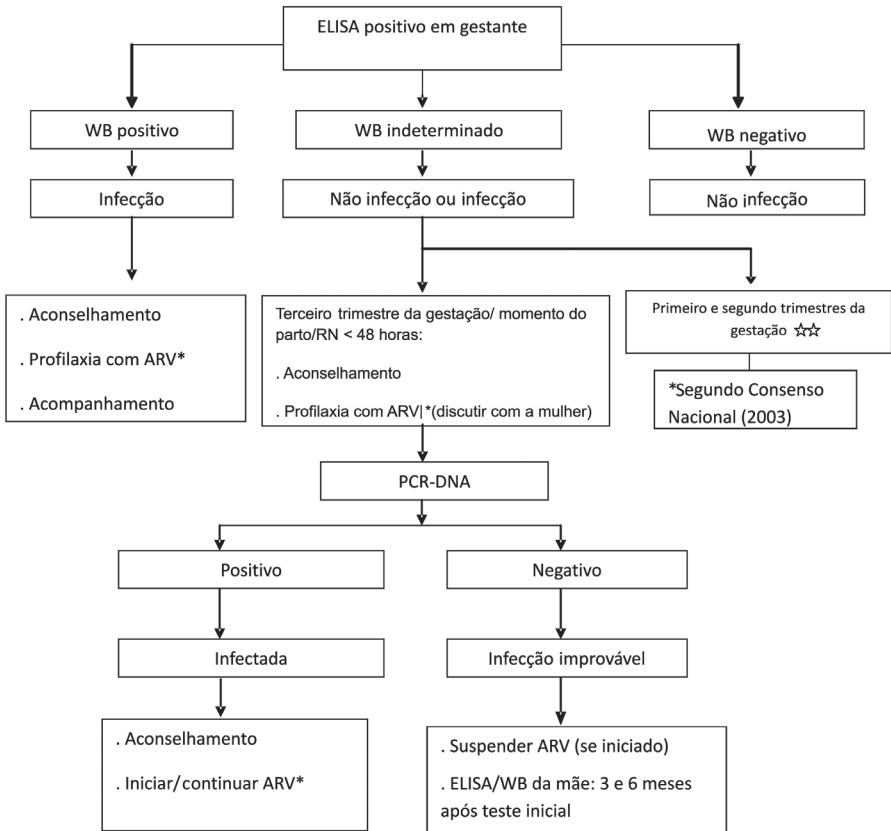
Os pacientes com resultados indeterminados durante o processo de soroconversão geralmente apresentam WB positivos no seguimento após 1 mês. Recomenda-se a repetição dos testes em 1, 2 e 6 meses. Entretanto, durante a fase de gestação pode não ser possível a espera e, então, deve-se considerar com a gestante a possibilidade de iniciar as medidas de profilaxia para a TV, mesmo diante de um resultado duvidoso.

Se a gestante não realizou a sorologia de triagem durante o pré-natal, na admissão para parto, deve-se realizar o teste rápido, com sangue capilar, de sensibilidade similar aos testes ELISA plasmáticos, disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) nas maternidades brasileiras. Isso permite iniciar a profilaxia com zidovudina (AZT) no trabalho de parto e parto, o que se mostrou capaz de reduzir a transmissão vertical. Recomenda-se a coleta de sangue para sorologia convencional concomitante. Assim, o teste rápido deve ser oferecido a todas as gestantes em idade gestacional avançada ou em trabalho de parto e também puérperas sem testagem anti-HIV³.

Em resumo, são recomendadas a realização de teste anti-HIV, com aconselhamento e com consentimento, para todas as gestantes na primeira consulta pré-natal e, sempre que possível, a repetição da sorologia para HIV no início do terceiro trimestre, utilizando testes rápidos, se necessário. Às mulheres que, apesar de testadas, chegarem ao momento do trabalho de parto sem o resultado da sorologia realizada, deve-se aconselhar e realizar o diagnóstico na maternidade, utilizando testes rápidos anti-HIV.

O fluxograma a seguir apresenta a sequência de exames e condutas diante dos diferentes resultados em gestantes, no processo de triagem sorológica para o HIV.

Fluxograma para decisão clínico-laboratorial em gestante



*: de acordo com Consenso TARV gestantes

☆☆ : considerar a realização e interpretação adequada de carga viral

Arv: antirretroviral

Transmissão vertical do HIV

A transmissão vertical (TV) do HIV pode ocorrer em três fases diferentes: na gravidez, no parto e no puerpério, pela amamentação. Supõe-se que 40 a 80% das

transmissões ocorram no período próximo ao parto ou durante este, podendo ser agravada pela amamentação em 7 a 22% dos casos, atingindo taxas de até 40%.

Uma série de fatores está associada à maior transmissão do HIV da mãe para a criança. Dentre eles, destacam-se a doença avançada da mãe, a elevada carga viral plasmática do HIV materno, o aleitamento materno, o modo de resolução do parto, as comorbidades obstétricas e infecciosas (prematuridade, vaginose bacteriana, tempo de ruptura das membranas até o parto, corioamnionite) e a baixa contagem de linfócitos T-CD4+ (CD4) na gravidez. Outros fatores incluem o subtipo viral, a carga viral genital materna e os fatores genéticos. Além destes, a curta duração da terapia antirretroviral na gestação, os problemas de adesão ao tratamento, a presença de coinfeções como hepatite C, herpes simples genital, citomegalovirose, sífilis, toxoplasmose e o abuso de drogas recreacionais aumentam ainda mais o risco de transmissão vertical.

Os fatores de risco para TV podem ser diferenciados, conforme o momento da infecção pelo HIV, em intrauterinos e intraparto. Podem-se utilizar os conceitos de infecção intrauterina de 1992: cultura de célula mononuclear de sangue periférico e/ou o PCR-DNA positivo para HIV-1 nas primeiras 48 horas após o nascimento ou definição do Grupo *The Women and Infants Transmission Study*: teste molecular positivo nos primeiros 7 dias de vida. Magder *et al.*, em 2005, mostraram que a carga viral materna antes do parto e o uso de terapia antirretroviral foram associados aos dois tipos de transmissão. O baixo peso ao nascimento foi fortemente associado à TV intrauterina, enquanto idade gestacional ao nascimento, CD4 antes do parto, ano e peso ao nascimento e duração da ruptura de membranas maior que 4 horas foram associados à TV intraparto. Esse estudo reitera que houve maior controle de fatores de risco periparto e consequente desvio para o aumento da transmissão intrauterina na ausência de terapia antirretroviral.

Tratamento

Em novembro de 2005 e posteriormente em 2009, o Ministério da Saúde (MS), por meio do Programa Nacional de DST e AIDS, reuniu o Comitê Assessor para Recomendações de Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes, que revisou as Recomendações de Terapia Antirretroviral (TARV) e as demais condutas relacionadas à profilaxia da transmissão vertical do HIV. Assim, as sugestões de seguimento e conduta, apresentadas neste manual, seguirão as tendências desse protocolo associadas às atualizações necessárias para o seguimento e tratamento de gestantes que convivem com a infecção pelo HIV.

As recomendações atuais para uso de TARV na gestação são bastante agressivas e utilizam critérios mais amplos para indicação do que para adultos em geral. Isso se deve ao objetivo de atingir carga viral indetectável no final da gestação e

o consequente benefício da não transmissão vertical. Entretanto, questiona-se se a utilização “profilática” dos antirretrovirais não traria prejuízos aos esquemas de tratamentos futuros a essa paciente, fora do período gestacional. Por outro lado, sabe-se que, após o parto de mulheres sem TARV ou usando AZT, ocorre um efeito rebote com aumento da carga viral que atinge níveis maiores que aqueles observados pré-tratamento. Parando ou continuando a TARV no puerpério, observa-se um aumento de carga viral no período, sugerindo que as modificações fisiológicas da gestação seriam as responsáveis por esse aumento da CV. As mulheres que receberam TARV durante a gestação apresentam menor risco de desenvolvimento de AIDS no período pós-parto, independentemente da terapêutica.

Definir o melhor momento para iniciar o tratamento antirretroviral é uma das mais importantes decisões no acompanhamento de uma pessoa infectada pelo HIV. Os principais objetivos da TARV são: a) reduzir a morbidade e mortalidade associadas ao HIV; b) melhorar a qualidade de vida; c) preservar e, quando possível, restaurar o sistema imunológico; e d) suprimir de forma sustentada a replicação viral.

O Comitê Assessor para TARV em adultos reuniu-se no final de 2009 para reavaliar os critérios para início do tratamento da infecção pelo HIV. O momento ideal para início da TARV em indivíduos assintomáticos não é bem conhecido. Nos últimos anos, tem-se tentado defini-lo a partir de estimativas do risco de infecções oportunistas e evolução para AIDS e óbito por condições associadas ao HIV. Mais recentemente, há evidências de que algumas condições clínicas não relacionadas à AIDS devam ser consideradas na definição do risco de progressão da doença. Mesmo em pessoas assintomáticas e com contagens elevadas de CD4, a replicação viral e a ativação imune crônica foram associadas ao desenvolvimento de doenças não tradicionalmente relacionadas à infecção pelo HIV, como eventos cardiovasculares, além de neoplasias não associadas à AIDS. Tais evidências justificam o estabelecimento de novos critérios para início da TARV em assintomáticos.

O objetivo básico da TARV é diminuir mortalidade e morbidade consequentes à infecção pelo HIV. A supressão da replicação viral leva à recuperação ou preservação da função imune e, com isso, à diminuição da frequência de infecções oportunistas. Por outro lado, estudos recentes sugerem que a supressão viral diminui a inflamação e a ativação da resposta imunológica crônica, que podem estar associadas a algumas condições clínicas previamente não consideradas como associadas à infecção pelo HIV, como os eventos cardiovasculares. Assim, no Brasil, recomenda-se iniciar a TARV para pacientes sempre que: 1) forem sintomáticos, independentemente do nível de CD4; 2) assintomáticos com CD4 menor que 350; 3) gestantes, independentemente da contagem de CD4.

Recomenda-se que a TARV deva ser considerada nas seguintes situações: a) em pacientes com coinfeção por hepatite B e que apresentem indicação de tratamento

para o vírus B; b) coinfeção por hepatite C; c) idade igual ou superior a 55 anos; d) doença cardiovascular estabelecida com risco elevado; e) nefropatia pelo HIV; f) neoplasias, incluindo as não definidoras de AIDS; f) carga viral elevada superior a 100.000 cópias.

Dados de estudos epidemiológicos e de ensaios clínicos sugerem que mulheres gestantes que recebem TARV combinada potente apresentam taxas muito baixas de transmissão vertical.

É preciso ficar clara a diferença entre a instituição de antirretrovirais na gestante com o objetivo de prevenir a transmissão vertical –TARV profilática – e a instituição dessa terapia por haver indicação pelo estado clínico e/ou imunológico comprometido da mulher – TARV tratamento. As mulheres em uso de antirretrovirais, na condição de profilaxia com TARV, poderão ter essa terapia suspensa ao final da gestação. Essa avaliação deverá ser realizada, de preferência, nas primeiras 2 semanas pós-parto, em um serviço especializado.

O objetivo da TARV profilática na gestante é alcançar CV indetectável, reduzindo assim os riscos de TV. Deve-se oferecer o esquema com melhores resultados na redução da carga viral, que desencadeie o menor potencial de toxicidades materna e fetal e que tenha o mínimo risco de indução de resistência viral. O uso de antirretrovirais nas gestantes assintomáticas tornou-se popular após a publicação do estudo ACTG 076 (*AIDS Clinical Trials Group 076*) em 1994. Neste estudo multicêntrico, foi randomizado o uso de placebo ou AZT no seguinte esquema: AZT por via oral durante toda a gestação após 14 semanas (500 mg/dia), associado ao AZT intravenoso durante o trabalho de parto e parto (2 mg/kg na primeira hora e 1 mg/kg de peso/h até o nascimento) e AZT xarope para o recém-nascido durante 42 dias (2 mg/kg a cada 6 horas). Houve redução de 67,5% da transmissão vertical, que foi 25,5% nas usuárias de placebo e 8,3% nas usuárias do AZT. Posteriormente, com a introdução da terapia antirretroviral altamente eficaz, observou-se uma redução acentuada nos níveis de TV, reforçando o conceito de que o controle da viremia materna, alcançado por esses esquemas, é um dos fatores mais importantes na redução da TV.

Entretanto, no Brasil e outros países, onde o acesso à TARV é garantido, vivemos com problemas específicos; a melhora do prognóstico da infecção pelo HIV com a instituição do tratamento antirretroviral precoce e múltiplo trouxe um novo dilema aos obstetras e infectologistas: o uso rotineiro de terapia altamente eficaz na população de grávidas. Estudos recentes mostram eficácia e sugerem segurança para o uso em gestantes da maioria das drogas antirretrovirais comumente utilizadas no tratamento de adultos, exceção feita ao efavirenz, um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR) que apresenta um potencial de teratogenicidade evidente.

O objetivo de reduzir a transmissão vertical faz com que toda gestante infectada pelo HIV seja medicada com terapia antirretroviral potente, independentemente de

seu estado imunológico ou virológico. O uso profilático dos ARV deve ser iniciado a partir da 14ª semana de gestação; o início dos ARV não é uma emergência, devendo as avaliações clínicas e laboratoriais serem realizadas previamente ao início da TARV, exceto nas gestantes que iniciarem atendimento em gestações avançadas (mais de 28 semanas) ou nas que apresentarem uso de drogas recreacionais ou coinfeções que possam perturbar a barreira placentária e potencializar o risco de TV. Nessas situações, o início da TARV deve ser realizado mesmo antes da obtenção dos resultados dos exames pré-tratamento, que devem idealmente ser colhidos antes do início da TARV.

As mulheres que já vinham recebendo ARV previamente à gestação devem ser informadas sobre os potenciais riscos/benefícios da manutenção, modificação ou suspensão do tratamento, no tocante à evolução da sua própria doença. Além disso, devem ser considerados os potenciais efeitos adversos da terapêutica ARV sobre a criança. As condutas deverão ser decididas, caso a caso, pelo obstetra e clínico/infectologista, em conjunto com a gestante. De maneira geral, é recomendado que se a mulher não estiver em uso de terapia sabidamente associada à teratogenicidade ao feto (principalmente o efavirenz), sejam colocadas a necessidade de manutenção da TARV para benefício da própria gestante e, indiretamente, manutenção do controle virológico e redução da TV.

Com qual esquema iniciar a TARV na gestação?

Toda gestante deverá utilizar TARV potente como esquema profilático ou de terapia inicial, independentemente de seu estado imunológico ou virológico. Atualmente não se recomenda mais a utilização de monoterapia com AZT, já que esse esquema não oferece bom controle da viremia materna, que é o fator mais fortemente associado à TV. Os componentes intraparto do esquema ACTG076, que é a utilização de AZT injetável preferencialmente 3 horas antes do nascimento e a utilização do xarope oral de AZT para o recém-nascido, mantêm-se como medidas que visam fortemente à redução da exposição do feto/recém-nascido e devem ser mantidas.

Seguindo dados das recomendações de TARV em adultos, a associação AZT/3TC foi mantida como a dupla de análogos nucleosídeos de primeira escolha para compor o esquema ARV inicial. Nos casos de intolerância ao AZT, a didanosina entérica (DDI EC) ou o tenofovir permanecem como alternativas de substituição, sempre associados ao 3TC.

Pelos efeitos adversos do efavirenz, principalmente pela sua teratogenicidade, ele deixa de ser a terceira droga preferencial do esquema para gestantes. Como a nevirapina tem sido associada a efeitos colaterais graves, principalmente alergia e hepatotoxicidade em mulheres com alto nível de CD4 (maior que 250), preferiu-se colocar o uso de inibidores de protease como a terceira droga preferencial do esquema. Assim, o esquema preferencial de TARV profilática na gestação ou de primeiro esquema terapêutico

será a utilização de *AZT + 3TC + lopinavir/ritonavir*, baseado na experiência de uso, no maior número de estudos clínicos com esse inibidor de protease e na alta potência e durabilidade desse esquema de ARV. Na ocorrência de intolerância ao lopinavir, o atazanavir se apresenta como alternativa segura e eficaz, sempre associado ao ritonavir.

Na ocorrência de não resposta virológica após a introdução da TARV, a paciente deverá seguir as recomendações de TARV em adultos; sempre que possível, esses casos deverão ser conduzidos após a realização de genotipagem prévia à troca para novo esquema de TARV.

Idealmente, discute-se que todas as gestantes deveriam ser genotipadas antes da introdução do primeiro esquema ARV, visando principalmente evitar o início de um esquema inadequado ou falho e que potencializasse o risco de não supressão virológica e possibilidade de TV de cepa resistente ao feto/recém-nascido. Essa ainda é uma consideração não totalmente apoiada pelo Ministério da Saúde Brasileiro, pela baixa ocorrência de cepas primariamente resistentes em nossa população (Tabela 2).

PACTG 076 – Esquema posológico do AZT na parturiente

AZT injetável – frasco-ampola de 200 mg com 20 mL (10 mg/mL): a parturiente deve receber AZT intravenoso, desde o início do trabalho de parto até o clampeamento do cordão umbilical.

Dose: iniciar a infusão, em acesso venoso, individualizado, **com 2 mg/kg na primeira hora**, seguindo infusão contínua com **1 mg/kg/h, até o clampeamento do cordão umbilical**. Diluir em soro glicosado a 5% e gotejar, conforme tabela 2. A concentração não deve exceder 4 mg/mL.

Observação: essa recomendação se refere a todo tipo de parto, incluindo cesárea eletiva, e nesta se inicia o AZT, IV, 3 horas antes da intervenção cirúrgica.

Tabela 2. Preparação do AZT para infusão intravenosa em 100 mL de soro glicosado a 5%

	Peso do paciente	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg
Ataque (2 mg/kg) Correr na primeira hora	Quantidade de AZT (mL)	8	10	12	14	16	18
	Nº gotas/min	36	37	37	38	39	39
Manutenção (1 mg/kg/h) Infusão contínua	Quantidade de AZT (mL)	4	5	6l	7l	8l	9l
	Nº de gotas/min	35	35	35	36	36	36

PACTG 076 – Esquema posológico do AZT no recém-nascido

AZT, solução oral, 10 mg/mL: iniciar até 24 horas após o parto (preferencialmente até a 2ª hora), na dose de 2 mg/kg a cada 6 horas, durante 6 semanas (42 dias).

Atenção pré-natal às gestantes infectadas pelo HIV

Com o objetivo de se alcançar os melhores resultados, em termos de saúde da gestante e redução da transmissão vertical, alguns fatores a seguir relacionados devem ser instituídos no atendimento pré-natal de uma gestante que convive com o HIV. São eles:

- 1. Equipe multiprofissional treinada (obstetra, infectologista, enfermeira, psicóloga, assistente social).**
- 2. Serviço de pré-natal integrado à maternidade que realizará o parto.**
- 3. Atenções clínica e obstétrica não compartimentalizadas.**
- 4. Grande atenção ao processo educativo referente à infecção pelo HIV.**
- 5. Não realizar procedimentos invasivos como amniocentese ou cordocentese.**
- 6. Perfil laboratorial dirigido às complicações clínicas e obstétricas, incluindo:**
 - tipagem sanguínea;
 - urina 1;
 - urocultura;
 - protoparasitológico;
 - hemograma completo (mensal);
 - enzimas hepáticas, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) (mensal);
 - perfil lipídico com colesterol e triglicérides (mensal);
 - amilase (mensal);
 - glicemia (mensal); teste de tolerância à glicose nas usuárias de inibidores de protease;
 - sorologia para sífilis (início da gravidez, terceiro trimestre e na admissão para parto);
 - sorologia para toxoplasmose (mensal);
 - sorologia para citomegalovírus;
 - sorologia para hepatites B e C;

- cultura endocervical para gonococo;
 - pesquisa de clamídia endocervical;
 - bacterioscopia de conteúdo vaginal (inicial e no terceiro trimestre).
 - pesquisa do estreptococo do grupo B em regiões vaginal e endoanal.
 - contagem de linfócitos T CD4 e CD8 (inicial, pré-tratamento e após 2 meses de início da TARV e novamente às na 35ª semanas para definição da via de parto);
 - carga viral para HIV (inicial, em 12 semanas e 34 semanas);
 - teste de Mantoux ou proteína purificada (PPD);
 - teste de Whiff e pH vaginal (inicial e no terceiro trimestre);
 - ecografia obstétrica e de abdome superior (inicial e terceiro trimestre);
 - colpocitologia oncológica;
 - colposcopia alargada.
- 7. Tratamento antirretroviral definido pela indicação clínica com concordância da gestante.**
 - 8. Orientação pré-natal sobre prognóstico da gestante e do feto/recém-nascido, com reforço ao não aleitamento natural.**
 - 9. Estímulo ao uso de condom nas relações sexuais durante o pré-natal, mesmo em casais soro-concordantes para evitar a troca de cepas virais distintas.**
 - 10. Fornecimento de instruções para redução da transmissão vertical no parto, incluindo kit e instruções para uso dos antirretrovirais indicados no período periparto (por ex., AZT intravenoso para a parturiente e xarope para o recém-nascido, além das orientações para suspensão de TARV profilática ou manutenção de TARV terapêutica no puerpério).**

Assistência ao parto de gestantes infectadas pelo HIV

Além do uso de antirretrovirais, outra intervenção proposta é a realização do parto por cesárea eletiva (antes do início do trabalho de parto e da ruptura das membranas amnióticas). A justificativa para essa proposta são os possíveis mecanismos de contaminação do feto pelo HIV materno: microtransfusões durante o trabalho de parto, infecção após a ruptura de membranas e contato direto do feto com secreções ou sangue maternos no canal de parto. Embasado nesses mecanismos, propõe-se evitar que a parturiente permaneça com bolsa rota por mais de 4 horas ou em trabalho de parto prolongado, visto que a transmissão aumenta progressivamente após o período referido. Essa intervenção mostrou-se eficaz para redução do risco de transmissão do vírus ao feto, independentemente do uso de AZT, no período prévio ao uso de antirretrovirais potentes.

Uma metanálise de 2005¹¹ mostrou que a cesárea eletiva foi considerada eficaz para prevenção da TV do HIV nas mulheres sem uso de antirretrovirais ou em uso de zidovudina apenas. Adicionalmente, outra metanálise e um estudo do Grupo Colaborativo Europeu⁹ corroboraram os benefícios adicionais da cesárea eletiva em gestantes em uso de TARV potente e carga viral menor que 1.000 cópias/mL. O Estudo Europeu de 2005 evidenciou benefício da cesárea eletiva, inclusive para aquelas com carga viral indetectável periparto, com redução da TV de até 40%. Em estudo mais recente, realizado no Reino Unido e na Irlanda, não houve diferença estatística significativa na taxa de TV entre as mulheres em uso de TARV potente submetidas à cesárea eletiva ou ao parto vaginal planejado. Adicionalmente, houve maior TV naquelas em uso de TARV potente e submetidas à cesárea de emergência ou parto vaginal não planejado, em comparação às submetidas à cesárea eletiva⁸.

Considerando-se os riscos de aumento da morbidade e da mortalidade pós-operatórias, uma revisão sistemática de seis estudos concluiu que a cesárea de emergência foi associada às maiores taxa de morbidade pós-parto, enquanto a cesárea eletiva apresentou risco intermediário e o parto vaginal foi responsável pelas menores taxas¹. Nesta revisão, as causas de morbidade foram leves, incluindo febre, anemia, endometrite e infecção de parede abdominal. Um estudo realizado em países da América Latina e Caribe concorda com os achados anteriores¹⁰.

O Consenso Brasileiro para atenção a gestantes infectadas pelo HIV sugere que a via de parto poderá ser obstétrica, desde que a carga viral, avaliada em idade gestacional superior a 35 semanas, alcance nível inferior a 1.000 cópias. Deve ser ressaltado, entretanto, que o parto vaginal de uma mulher infectada pelo HIV deve ser rápido, evitando-se a realização de episiotomia e fórcepe e, sempre que possível, preservando-se a integridade das membranas amnióticas para o delivramento do polo cefálico (Tabela 3).

Tabela 3. Recomendações para via de parto em gestantes infectadas pelo HIV

Cenário		Recomendações
Carga viral	Idade gestacional (na ocasião da aferição)	
≥ 1.000 cópias/mL ou desconhecida ^(A)	≥ 34 semanas	Parto por operação cesariana eletiva ^{*(B)}
< 1.000 cópias/mL ou indetectável	≥ 34 semanas	Parto por via obstétrica ^(C)

* Operação cesariana eletiva significa aquela realizada antes do início do trabalho de parto, encontrando-se as membranas amnióticas íntegras.

Referências bibliográficas

1. WHO. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the Global AIDS Epidemic: 2008. Geneva, 2008.
2. Brasil, 2008. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 7 ed. Brasília-DF.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: manual de bolso/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 200p. il. – (Série Manuais, n. 85).
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 176p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
5. Matida L, et al. Documento de teste indeterminado para HIV do centro regional de tratamento em DST/AIDS, 2003.
6. The European Collaborative Study. Mother to child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:458-65.
7. Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Syndr.* 2005; 38:87-95.
8. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Ruitter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS.* 2008; 22:973-981.
9. The European Collaborative Study. Mother to child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:458-65.
10. Duarte G, Read JS, Gonin R, Freimanis L, Ivalo S, Melo VH, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity in Latin American and Caribbean countries among women who are infected with human immunodeficiency virus-1: the NICHD International Site Development Initiative (NISDI) Perinatal Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):215-29.
11. Read JS, Newell ML. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; Issue 4.
12. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis.* 2001;183:539-45.

TOXOPLASMOSE NA GESTAÇÃO

Objetivos globais

- Saber a importância e prevalência da toxoplasmose na gestação em nosso meio.
- Identificar os casos reais de infecção aguda na gestante e promover o tratamento adequado a cada caso, incluindo a infecção congênita se confirmada.
- Promover prevenção efetiva em todas as gestantes suscetíveis.

Introdução

A toxoplasmose é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Pode ser adquirida durante a gestação e causar graves sequelas nos fetos afetados.

Epidemiologia

É infecção de distribuição mundial, com maior prevalência em países de clima tropical e seu rastreamento sistemático durante a gravidez é tema debatido principalmente em regiões onde a prevalência de imunidade pré-concepcional é elevada, e cujo risco de soroconversão durante a gestação é baixo. Ao contrário, em populações nas quais a maioria das mulheres não foi exposta, o risco de infecção aguda com repercussões fetais é maior e possivelmente se justifica o rastreamento sorológico rotineiro, mensal ou trimestral pelo menos^{1,2}. A prevalência de soroconversão na gestação está em torno de 1 a 14 casos por 1.000 e de infecção congênita em torno de 0,2 a 2 por 1.000 nascidos vivos³.

A transmissão se dá por ingestão materna de oocistos em alimentos contaminados (carnes mal passadas, vegetais) ou em locais onde eventualmente possa haver fezes de felinos (terra, areia), que são os únicos hospedeiros selvagens definitivos de *T. gondii*.⁴

A infecção fetal ocorre após a infecção placentária e o exato momento em que ocorre depende da idade gestacional e de outros fatores. Os principais achados ecográficos associados à infecção fetal ocorrem no sistema nervoso central (ventriculomegalia, hidrocefalia, porencefalia, calcificações). No entanto, as manifestações clínicas podem ser extremamente variadas, indo desde a frequente coriorretinite, até o comprometimento multissistêmico¹. O risco de infecção fetal está relacionado à idade gestacional, sendo maior no terceiro trimestre e período periparto (até 80%)⁵, porém o risco de lesões fetais graves é maior nas infecções maternas precoces e o risco de manifestações clínicas até os três primeiros anos de vida é de 75%, quando a soroconversão ocorre no primeiro trimestre⁶.

Diagnóstico

Mais de 90% das gestantes, que adquirem infecção aguda pela toxoplasmose, são assintomáticas⁷, portanto o diagnóstico clínico é de pouca valia. Quando há manifestações, em geral são inespecíficas. No entanto, mulheres sabidamente suscetíveis, com quadros clínicos sugestivos de síndrome da mononucleose, devem ser testadas para toxoplasmose.

Fundamental para o diagnóstico é a coleta de sangue para a detecção dos anticorpos imunoglobulina (Ig) G e IgM, o mais precocemente possível, particularmente no início do primeiro trimestre, crucial na orientação terapêutica. Particularmente importante é a informação de sorologias anteriores, realizadas pelas gestantes, em outras ocasiões. O diagnóstico é feito pela detecção de anticorpos IgM em mulheres previamente negativas, e a soroconversão é o único método totalmente confiável para se confirmar a infecção aguda. Os métodos laboratoriais mais utilizados são os ensaios enzimáticos imunológicos (ELISA-MEIA), que são extremamente sensíveis para detecção de anticorpos. As interpretações das várias categorias dos resultados sorológicos, realizadas em laboratórios de referência, são dependentes da idade gestacional (IG – devem ser realizadas antes de 16 semanas gestacionais), quadro clínico materno e presença de alterações fetais sugestivas de infecção congênita, sendo elencadas a seguir^{3,8}:

Interpretação 1: IgG e IgM negativas: suscetibilidade → orientar prevenção e realizar seguimento sorológico trimestral. Soroconversão impõe tratamento.

Interpretação 2: IgG positiva e IgM negativa: imunidade (infecção progressa).

Interpretação 3: IgG negativa e IgM positiva: provável infecção recente, repetir sorologia em 15 dias → se resultar igual, sem relevância clínica. Se ambas positivas → soroconversão.

Interpretação 4: IgG e IgM positivas: provável infecção aguda. Afastar IgM residual solicitando teste de avidéz para anticorpos IgG:

– Avidéz fraca ou intermediária: doença recente, iniciar o tratamento e encaminhar para referência de gestação alto risco.

– Avidéz forte: IG >16 semanas → infecção recente IG ≤ 16 semanas → doença antiga.

Conduta

A conduta para as pacientes com soroconversão documentada depende da idade gestacional.

Mulheres com IgM positiva, mas sem soroconversão documentada, com frequência são cronicamente infectadas, uma vez que a IgM pode persistir positiva por mais de 1 ano e o risco de transmissão vertical está restrito às mulheres com alguma condição de imunossupressão (usuárias de corticoides, vírus da imunodeficiência humana – HIV positivas, transplantadas). Além disso, uma grande parte se trata de falsos-positivos (até 62%). Se confirmada IgM positiva, deve-se realizar o teste de avidéz de IgG. Se a avidéz for alta e se tiver sido colhida até 12 a 16 semanas de gestação, indicará que a infecção ocorreu muito provavelmente antes da concepção (12 a 16 semanas antes) e o risco de infecção congênita é muito baixo. Se colhida após 16 semanas, não é possível afastar infecção aguda no início da gestação, quando o risco de transmissão é baixo, porém o risco de lesão fetal é maior. Se a avidéz é baixa, a infecção aguda muito provavelmente aconteceu durante o período gestacional, com risco de infecção fetal. No entanto, resultados com avidéz baixa podem persistir por meses ou até 1 ano após o contato⁸. Nesses dois últimos cenários (baixa avidéz em qualquer idade gestacional ou alta avidéz após 16 semanas com IgM positiva), o risco de infecção fetal existe e o tratamento deve ser iniciado com espiramicina^{3,5}.

O diagnóstico da infecção fetal pode ser feito através da reação em cadeia de polimerase (PCR) no líquido amniótico obtido por amniocentese. Como o risco de perda fetal relacionado à amniocentese é maior antes de 16 semanas, recomenda-se que esta seja realizada preferencialmente entre 17 e 21 semanas, quando a sensibilidade é de 92% e o valor preditivo negativo é de 98%⁸⁻¹⁰. Esses valores vão decrescendo, com o avançar da gestação, e dependem do uso materno prévio de espiramicina, diminuindo sensivelmente a *performance* e a utilidade clínica da PCR. A presença de hidrocefalia é um forte indicador de infecção fetal e, em situações confirmadas de risco, a amniocentese pode ser dispensável e o tratamento fetal pode ser iniciado¹¹. Todos os fetos de risco devem ser avaliados ecograficamente pelo menos uma vez a cada 4 semanas.

Prevenção

Mulheres suscetíveis devem ser orientadas a cozinhar carne em temperaturas seguras, evitando carnes cruas ou malpassadas, lavar cuidadosamente frutas e ve-

getais antes de ingeri-los, limpar utensílios domésticos e superfícies na cozinha que tiveram contato com carne crua, frutos do mar, bem como verduras e legumes crus e não lavados, evitar manipulação de fezes de gato e, se necessário for, fazê-lo com luvas, lavando as mãos exaustivamente após e não alimentar gatos com carne crua ou malpassada, evitar atividades como jardinagem ou contato com solo potencialmente contaminado com fezes de gato sem proteção de luvas e máscaras⁴.

Tratamento

A espiramicina, antibiótico macrolídeo, deve ser prescrita na dose de 3 g ao dia (dois comprimidos de 500 mg, 8/8h) para às gestantes com risco de infecção fetal até se obter o resultado de PCR, pois há evidências de que reduz em até 70% o risco de infecção congênita⁵. Se a PCR for negativa, mantém-se a espiramicina na dose anteriormente mencionada até o final da gestação. Se a PCR for positiva, indicando infecção fetal, deve-se, após a 16^a ou 18^a semana somente, iniciar o esquema combinado de sulfadiazina na dose de inicial 75 mg/kg, seguida de 50 mg/kg, 12/12h ao dia, com dose máxima de 4 g ao dia, pirimetamina na dose inicial de 50 mg, 12/12h por 2 dias, seguida de 50 mg ao dia, associada ao ácido fólico (10 a 20 mg ao dia – *não é o mesmo que ácido fólico*) para prevenção da mielotoxicidade (deve ser mantido até 1 semana após o término do uso de pirimetamina), por 4 a 6 semanas, alternando a cada 3 semanas com apenas espiramicina^{1,5,8}. Não se recomenda o uso de sulfadiazina após 34 semanas de gestação pelo risco de icterícia neonatal. Hemogramas seriados maternos devem ser realizados para monitorizar a toxicidade medular do tratamento.

Considerações sobre evidências do tratamento da toxoplasmose na gestação

A eficácia do tratamento da toxoplasmose na gestação na redução das manifestações clínicas perinatais foi recentemente questionada¹². Até o presente momento, três revisões sistemáticas foram publicadas¹²⁻¹⁴. Em nenhuma delas foram encontrados ensaios clínicos randomizados e a heterogeneidade das análises estatísticas e da coleta de dados não permitiu que se realizasse uma metanálise. Três estudos de coorte retrospectivo e um de coorte prospectivo foram publicados depois e nenhum desses conseguiu concluir de maneira consistente sobre os efeitos do tratamento pré-natal na redução do risco de infecção congênita. A revisão sistemática mais recente mostra que a evidência ainda é pobre e que apenas um ensaio clínico randomizado multicêntrico poderá responder à questão em definitivo¹².

Portanto, o nível de evidência existente a favor do tratamento (estudos observacionais, retrospectivos e prospectivos não controlados) ainda não é satisfatório

para ser considerado definitivo, mas é pouco provável que se produza algo mais consistente a curto prazo, por motivos éticos e metodológicos⁵. Assim como em muitas outras situações clínicas no cotidiano obstétrico, a melhor evidência disponível é a que deve ser recomendada. Os dados publicados até o presente momento não permitem excluir nenhum benefício do tratamento pré-natal, especialmente da espiramicina, e até que surjam novas evidências, o tratamento anteriormente mencionado é recomendado.

Referências bibliográficas

1. Lopes FM, Mitsuka-Breganó R, Gonçalves DD, Freire RL, Karigyo CJ, Wedy F, Matsuo T, Reiche EM, Morimoto HK, Capobianco JD, Inoue IT, Garcia L, Navarro IT. Factors associated with seropositivity for anti-Toxoplasma gondii antibodies in pregnant women of Londrina, Paraná, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104(2):378-82.
2. Jones JL, Muccioli C, Belfort R Jr, Holland GN, Roberts JM, Silveira C. Recently acquired Toxoplasma gondii infection, Brazil. Emerg Infect Dis. 2006; 12(4):582-7.
3. Lopes FMR, Gonçalves DD, Mitsuka-Breganó, Freire RL, Navarro IT. Toxoplasma gondii Infection in Pregnancy. The Brazillian Journal of Infectious Diseases. 2007; 11:496-506.
4. Lopez A, Dietz VJ, Wilson M, Navin TR, Jones JL. Preventing congenital toxoplasmosis. MMWR Recomm Rep. 2000; 31(RR-2):59-68.
5. Milanez HMBP, Varella IRS. Toxoplasmose em doenças infecciosas na prática obstétrica e neonatal. Rio de Janeiro: Rubio, 2008. p. 255-82.
6. Pinard JA, Leslie NS, Irvine PJ. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. J Midwifery Womens Health. 2003; 48(5):308-16; quiz 386.
7. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. Clin Perinatol, 2005; 32:705-26.
8. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008; Aug 15; 47(4):554-66.
9. Vidigal PVT, Santos DVV, Castro FC, Couto JCF, Vitor RWA, Filho GB. Prenatal toxoplasmosis diagnosis from amniotic fluid by PCR. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822002000100001&lng=en&nrm=iso>. acessado em 25 Jan. 2010. doi: 10.1590/S0037-86822002000100001.
10. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol. 2001; 97(2):296-300.
11. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. Pediatr Infect Dis J. 2008; Jan; 27(1):27-32.
12. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Lancet. 2007;369(9556):115-22.
13. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ. 1999; 318(7197):1511-4.
14. Eskild A, Oxman A, Magnus P, Bjørndal A, Bakketeig LS. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? J Med Screen. 1996; 3(4):188-94.

TIREOIDE E GRAVIDEZ

Objetivos globais

- Identificar precocemente as disfunções tireoidianas na gestação.
- Conhecer suas repercussões para o binômio materno-fetal.
- Promover tratamento ao encontro das melhores evidências.

Introdução

As doenças da tireoide costumam se manifestar na fase reprodutiva da vida das mulheres e são a segunda endocrinopatia mais frequente na idade fértil, justificando a importância do seu estudo no ciclo gravídico-puerperal. As adaptações fisiológicas do organismo da mulher à gravidez podem mimetizar as afecções da tireoide, assim como, nesse período, a doença pode entrar em remissão ou, por outro lado, até mesmo apresentar exacerbação. Além desses fatos, os hormônios tireoidianos são determinantes do desenvolvimento cerebral fetal. No Brasil, não se têm estatísticas precisas, porém o que se sabe é que as tireoidopatias representam a segunda intercorrência endócrina mais prevalente na gestação, o que impõe o seu conhecimento, em face das possíveis repercussões na mulher e do comportamento diferenciado que a gestação determina em suas manifestações e evolução, além dos possíveis efeitos adversos de alguns medicamentos utilizados nos seus tratamentos, tanto para a gestante quanto para o feto e recém-nascido. Durante a gestação, existe uma inter-relação hormonal constante entre a placenta, a gestante e o feto. Nas portadoras de disfunções tireoidianas, estas podem ser de tal monta, que acarretam amenorreia ou, por vezes, irregularidade menstrual de qualquer tipo e a fertilidade fica prejudicada. As mulheres que conseguem engravidar, normalmente, estão na vigência do tratamento ou as alterações não foram significativas a ponto de não permitir a gravidez, porém, mesmo assim, estão sujeitas a maiores taxas de

perdas gestacionais; além disso, repercussões perinatais também podem advir da doença e/ou da própria terapêutica, justificando, portanto, que o tocoginecologista, o endocrinologista, o clínico, o anestesiológico e o pediatra estejam familiarizados com o assunto.

Alterações fisiológicas

O ciclo do iodo na gestação está aumentado em decorrência de maior taxa de filtração glomerular e do incremento da *clearance* renal, aliados à maior demanda fetal na gestação avançada. Embora seja improvável ocorrer um bócio secundário à deficiência de iodo, na maioria das vezes, um pequeno grau de hipertrofia é geralmente observado na gestação. Por outro lado, a síntese hepática de globulina fixadora de hormônio tireoidiano (TBG) é estimulada na gravidez pelo aumento da concentração de estrogênio na circulação, da mesma forma que se observa em usuárias de contraceptivos hormonais. A concentração de TBG atinge um patamar na 24ª semana de gestação e se mantém elevada até 2 semanas no pós-parto. Existe um conseqüente incremento nas taxas de concentração plasmática dos hormônios tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) totais, embora as concentrações dos hormônios livres (FT3 e FT4) tendam a se manter em taxas iguais às das não gestantes. Dessa forma, observa-se um aumento dos hormônios totais à custa da fração conjugada, pois as frações livres, que são as formas metabolicamente ativas, estão em taxas semelhantes às das não gestantes.

Na gestação inicial, a queda inicial do hormônio estimulante da tireoide (TSH) é decorrente das altas taxas de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Evidências adicionais para essa hipótese são fornecidas pelo achado de uma correlação negativa altamente significativa entre os valores de TSH e hCG. Portanto, a concentração do TSH cai no primeiro trimestre, mas aumenta com o avançar da gravidez, permanecendo dentro dos limites normais.

Passagem placentária dos hormônios tireoidianos

A placenta exerce uma função de barreira, protegendo o feto contra várias agressões e, dentre elas, as possíveis ações dos hormônios tireoidianos maternos, pois o TSH e a TBG não a ultrapassam. Estudos evidenciaram que os hormônios tireoidianos não atravessam facilmente a placenta e sugerem que concentrações supra-fisiológicas nos níveis maternos de T4, suficientes para induzir hipertireoidismo materno, não preveniram o hipotireoidismo fetal induzido pela ingestão de drogas antitireoidianas, portanto deve-se considerar o seu papel biológico no feto como desprezível. Em contraste, agentes com efeitos similares aos da tireoide ou imunoglobulinas estimulantes

da tireoide são capazes de ultrapassar a barreira placentária sem dificuldades e podem causar disfunções, embora o tratamento medicamentoso adequado materno possa manter esses fetos em estado eutireoideo.

Tireoide fetal

Estudos indicam que a tireoide fetal começa a produzir hormônios com 10 a 12 semanas. A secreção de TSH é responsiva a mudanças das taxas de T4 livre com 11 semanas. Com a cordocentese é possível estudar os valores em situações de forma mais fisiológica, e foi demonstrado que o TSH e a T4 livre e a total aumentam suas concentrações com o evoluir da gravidez. O nível no soro fetal de TSH é sempre mais alto e T4 sempre mais baixa que no adulto; a T4 livre é semelhante à do adulto ao atingir 28 semanas. Essa explicação se deve à necessidade do mecanismo de retroalimentação negativo dos hormônios da tireoide para que possam subir na vida pós-natal imediata. Não se encontrou correlação entre os níveis maternos e fetais dos hormônios T3, T4 ou TSH, sugerindo uma independência entre o feto humano e a mãe, diferentemente do que ocorre em alguns animais, como o rato. Os níveis fetais de TBG crescem com a gestação e atingem níveis dos adultos no terceiro trimestre, denotando maturação hepática fetal e capacidade de produzir proteínas. Embora a concentração total de T4 livre atinja os níveis dos adultos com 36 semanas, a concentração fetal de T3 sempre permanece menor que a metade da média dos adultos. No adulto, a maior fornecedora de T3 livre é a conversão periférica de T4 e sugere que na vida intraútero esses mecanismos necessários para a conversão ou estão imaturos ou falta algum estímulo para essa ativação. A concentração fetal de TSH aumenta com a gestação e é sempre maior que a da mãe.

Em gestantes normais, o TSH, TBG e hormônios tireoidianos fetais têm suas concentrações elevadas progressivamente no decorrer da gestação. O TSH se compara com o da mãe no termo. A TBG atinge níveis dos adultos, T4 livre e T4 total atingem níveis de adultos com 36 semanas, mas os níveis de T3 total e livre são sempre mais baixos que os dos adultos. Não existe correlação entre TSH e TBG e hormônios tireoidianos maternos e fetais, sugerindo total independência e maturação autônoma da hipófise, tireoide e fígado fetais. Os níveis baixos de T3 total e T3 livre podem ser explicados por uma possível dificuldade de conversão periférica de T4 em T3 ou uma proteção fetal, por ser esse o hormônio biologicamente ativo e sabe-se que, na vida fetal, o resultado do metabolismo final da tiroxina é o produto final rT3, que é T3 *reverse*, ou 3,3',5'tri-iodotironina, com uma atividade metabólica mínima protegendo o feto.

Considerações sobre o recém-nascido

Ocorre um rápido aumento do TSH hipofisário e em 30 minutos pode atingir valores de 80 U/mL. Entre 30 minutos e 4 horas, cai o nível de TSH, atingindo em 48

horas valores próximos ao normal. Essa queda do TSH é acompanhada por aumento de T4 total e livre. O hormônio T3 também aumenta rapidamente no nascimento, sendo incrementado pela laqueadura do cordão que, por aumento na pressão de O₂, ativaria a enzima tirosina hidroxilase que converte T4 em T3. Em contraste, a T3 *reverse* permanece ainda alta nos primeiros 5 dias, porém sem aumentar. O hormônio T4 pode atingir valores de 16 µg/100 mL, enquanto T3 passa de 50 da vida fetal para valores que podem chegar a 400 µg/100 mL no recém-nascido (níveis muito altos, considerados tireotóxicos para os adultos). Esse mecanismo visa produzir o calor necessário para garantir a termogênese do recém-nascido nos primeiros dias de vida.

Doenças maternas da tireoide

Hipertireoidismo

A associação de hipertireoidismo e gestação apresenta uma prevalência variável de 0,05 a 0,2%, podendo em serviços de referência chegar a 1,4%. A coexistência da doença da tireoide com a menacma é representada pela doença de Graves (bócio difuso tóxico), que incide em jovens. A etiologia autoimune é a mais comum nessa associação, que, além da doença de Graves, pode apresentar outras formas de afecções, como tireoidite aguda, tireoidite de Hashimoto ou associação com moléstia trofoblástica, bócio multinodular tóxico e adenoma tóxico.

A gestação, pelas suas características de resposta imunológica deprimida, tende a melhorar a evolução de algumas doenças autoimunes. Com a evolução da gestação, as imunoglobulinas tendem a cair e a tireotoxicose (dosagens hormonais elevadas) melhora. O incremento de TBG, como já mencionado, contribui também para melhorar os efeitos periféricos dessa tireotoxicose, pois deixa menos hormônios livres com o evoluir da gravidez. Alia-se a esse fato o aumento da *clearance* de iodetos, além de seu depósito placentário, colaborando para a diminuição da síntese hormonal. O conhecimento desse comportamento interferirá de forma importante no diagnóstico, evolução e terapêutica no curso da gravidez.

Diagnóstico

Exceção às mulheres que engravidam com o diagnóstico firmado de hipertireoidismo, as que ainda não o têm poderão, muitas vezes, não despertar a suspeita do obstetra, pois muitos sinais e sintomas da doença, em suas manifestações discretas, poderão ser confundidos com sinais e sintomas próprios da gravidez.

Os antecedentes familiares das doenças da tireoide são indicativos para pesquisa. Na gestação, a fácies característica da doença de Graves, com exoftalmo, a frequência cardíaca superior a 100 bpm e o ganho ponderal insuficiente ou até mesmo a perda de peso são

sinais altamente sugestivos da doença. Os sintomas gerais de nervosismo, sudorese, hipersensibilidade ao calor, palpitações, fadiga, dispneia, diarreia e sinais como taquicardia, bócio, alterações cutâneas, tremores, perda de peso, sopro tireoidiano e hiper-reflexia são os achados possíveis nessa gestante, porém em graus variados e, na suspeita, a avaliação laboratorial se impõe. Sinais fetais, principalmente taquicardia, podem ser sugestivos de hipertireoidismo materno decorrente de doença de Graves, por passagem de anticorpos estimuladores da tireoide, e não do próprio hormônio, que, como se ressaltou, não passa a barreira em quantidades significativas.

O diagnóstico laboratorial se faz pela constatação do TSH baixo ou suprimido e T4 livre elevada (considerando os mesmos valores de referência de adultas não gestantes). Como foi comentado, no início da gestação, o TSH pode estar baixo pelo aumento da atividade da beta-hCG, porém persiste o TSH, sendo indicador da função tireoidiana na gestação, que, aliado à T4 livre, poderá firmar o diagnóstico, e seu seguimento esclarecerá a investigação inicial (repetir em 3 a 4 semanas).

A avaliação das imunoglobulinas estimulantes da tireoide (TSAb) confirma o diagnóstico e acena para a possibilidade de sua passagem transplacentária, podendo comprometer o feto e o neonato.

Efeitos da tireotoxicose na gravidez

Como já mencionado, a tireotoxicose pode se associar à irregularidade menstrual, anovulação e esterilidade. Esse mecanismo resulta da resposta exagerada da hipófise aos fatores liberadores de gonadotrofinas (GnRH), alterando a harmonia necessária dos picos hormonais que estimulam a ovulação. Em situações não tão graves de descontroles, pode a mulher ovular e engravidar, porém estará mais sujeita a abortamento, inclusive por insuficiência lútea, além de problemas relacionados ao fato de ser uma doença autoimune, e essas alterações podem interferir nas perdas gestacionais. Alterações cromossômicas também podem ocorrer, contribuindo para as taxas de perdas fetais. O crescimento fetal restrito (CFR), parto prematuro e associação com pré-eclâmpsia são outras combinações decorrentes da tireotoxicose materna.

Tratamento

O ideal é o planejamento pré-concepcional pois, eventualmente se evitaria o tratamento durante a gravidez, além de se diminuir o risco de abortamentos decorrentes de gestação em momento inoportuno, com insuficiência lútea ou maior risco de anomalias cromossômicas. O tratamento na gestação visa à normalização da tireotoxicose e, para tanto, se utilizam antitireoidianos ou, excepcionalmente, a cirurgia, haja vista que a iodoterapia radioativa está contraindicada.

O princípio do tratamento é controlar a tireotoxicose até o parto, quando será reavaliado o tratamento e identificado o risco fetal, buscando utilizar as menores doses necessárias para o tratamento, uma vez que os antitireoidianos ultrapassam a barreira placentária, podendo atingir e comprometer o feto. O tratamento do hipertireoidismo é feito com o uso de propiltiouracil (PTU) ou metimazol; na gestação, a melhor opção é o PTU, pois atravessa a placenta mais lentamente que o metimazol, bloqueia a conversão periférica de T4 em T3 e a dose secretada no leite é 10% do nível sérico materno, ao passo que o metimazol se encontra em concentrações iguais às maternas. O importante das opções terapêuticas é que o uso dessas drogas pode determinar leucopenia, artralgia, efeitos gastrintestinais, febre, vasculites e hepatites, que são mais comuns com o PTU, e este poderá ser substituído então por metimazol. Existe descrição de *aplasia cutis* associada ao uso de metimazol, mas são entidades bastante raras.

Conforme apresentado anteriormente, a gestante com hipertireoidismo fica mais protegida pelo aumento da TBG, portanto podem-se utilizar doses menores desde o início do tratamento (iniciando esquemas com 300 ou 400 mg de PTU ou 30 a 40 mg de metimazol) e, com o avançar da gravidez, as doses podem ser diminuídas baseadas nas avaliações clínicas e laboratoriais. A utilização de dose inferior a 200 mg de PTU é segura de não se determinar hipotireoidismo, podendo excepcionalmente ocorrer bócio fetal, e com 100 mg de PTU, o bócio e o hipotireoidismo fetais são praticamente inexistentes.

Ao se iniciar o tratamento, até que os bloqueadores da tireoide possibilitem uma queda nos hormônios circulantes e nos seus efeitos, pode ser necessária a administração de betabloqueadores do tipo propranolol para diminuir os efeitos periféricos dos hormônios tireoidianos. Embora a droga determine uma diminuição no débito cardíaco, poderá ser utilizada até 80 mg/dia com posterior redução, assim que for possível. Uma vez instituída a terapêutica, a gestante deverá ser avaliada clinicamente, sendo efetuada mensalmente uma reavaliação laboratorial para se discutir a possibilidade da redução dos antitireoidianos, de forma a usar a menor dose suficiente para a manutenção da homeostase materna, mantendo-a num discreto estado de hipertireoidismo.

A indicação cirúrgica só terá lugar em situações em que existe uma intolerância ao tratamento clínico por todas as drogas disponíveis, ou pelo aparecimento de hepatite tóxica, e muitas vezes algumas pacientes parecem não responder à terapêutica medicamentosa por não aderirem ao tratamento, e nesses casos a internação em geral consegue compensar a gestante, evitando-se a cirurgia nesse período. Quando indicada, a cirurgia deverá ser, de preferência, no segundo trimestre, mas o grande inconveniente é a dificuldade de preparação da paciente, pois não se poderão dar as doses altas de lugol e a manipulação da glândula poderá desencadear uma tempestade tireotóxica.

No seguimento obstétrico, por se tratar de uma gestação de alto risco, com probabilidade de passagem de drogas antitireoidianas e, simultaneamente, anticorpos estimulantes da tireoide (TSAbs) para o feto, os riscos de hipo e hipertireoidismo fetal existem, sendo importantes o seguimento clínico apurado e o ultrassonográfico, com avaliação de peso fetal e de sua frequência cardíaca, bem como um seguimento morfológico pela possibilidade do aparecimento de bócio e, na suspeita de comprometimento, as dosagens podem ser feitas em líquido amniótico e sangue fetal, embora as dosagens em líquido não reflitam o estado tireoidiano fetal com segurança, sendo a cordocentese a avaliação ideal.

O tratamento obstétrico se prende à avaliação da vitalidade e ao seguimento do crescimento fetal; na situação de compensação materna, não costuma aumentar o risco fetal. A assistência ao parto deverá ser monitorizada dos pontos de vista materno e fetal, evitando-se aumentar o estresse, primando-se pela analgesia.

Hipotireoidismo

A associação de hipotireoidismo e gravidez é menos frequente que a de hipertireoidismo, embora essa situação possa ser decorrência dos casos de hipertireoidismo que foram operados. Pode ser também consequente a doenças autoimunes, como a tireoidite de Hashimoto. Os casos em que ocorre essa associação não incluem mulheres com quadros graves, pois estas também não engravidam, visto que se associam com frequência a amenorreia e anovulação. A prevalência, segundo alguns autores, varia de 0,9 a 3%, incluindo as mulheres com tratamento ablativo da doença de Graves com reposição inadequada de hormônio. Se, por um lado, a gestação tende a melhorar o hipertireoidismo pelo aumento da TBG e imunossupressão fisiológica nesse quadro, no hipotireoidismo, a tendência é piorar com o decorrer da gravidez, pois existe uma necessidade maior de hormônio tireoidiano, determinando uma reposição crescente em relação à dose inicial. Alguns casos de hipotireoidismo referem-se a gestantes provenientes de área de bócio endêmico por falta de ingestão de iodo na dieta, as quais deverão receber a suplementação de iodo habitual, porém o hipotireoidismo necessitará ser tratado com hormônio. Em casos de portadoras de carcinoma de tireoide operadas, normalmente estão sob reposição hormonal.

Diagnóstico

A maioria das pacientes com hipotireoidismo tem antecedente de doença da tireoide e cirurgia, na maioria das vezes, ou por Graves ou por carcinoma de tireoide, em uso irregular ou inadequado de reposição hormonal.

Os sinais e sintomas estão na dependência da intensidade do hipotireoidismo e se constituem em fraqueza, fadigabilidade, letargia, sonolência, redução da capacidade

para o trabalho, sensibilidade para o frio, atos motores e raciocínio lentos, desatenção, perda de memória, bradicardia, pele seca, áspera, obstipação, mialgia e ganho de peso. O bócio nem sempre existe.

Nem sempre o quadro clínico é tão exuberante, pois as pacientes que conseguem engravidar não apresentam quadro tão descompensado. O exame laboratorial com TSH elevado e hormônios T4 e T3 livres baixos fecham o diagnóstico. Na avaliação dos hormônios totais, estes podem estar em valores normais para o método em função do aumento da TBG. Como pode se tratar de doença autoimune, na maioria das vezes, é importante a pesquisa de anticorpos antitireoide e anticorpos antirreceptores de TSH.

Efeitos do hipotireoidismo na gravidez

Existem relatos de aumento na incidência de anormalidades congênicas e partos pré-termo. Gestantes com hipotireoidismo não tratado têm filhos menos inteligentes que as submetidas a tratamento, comprovado em trabalho, com acompanhamento até os 7 anos. Em áreas de bócio endêmico, há maior incidência de surdo-mudez, deficiência mental e defeitos do sistema nervoso central, decorrentes da deficiência de iodo e não do hipotireoidismo. Maior incidência de hipertensão nas pacientes com hipotireoidismo também foi relatada.

Tratamento

O tratamento deve ser feito com terapêutica de reposição com tiroxina em doses variáveis, com ajustes pela clínica, de 100 a 200 µg/dia, em administrações únicas em jejum, longe da primeira refeição, tentando-se manter os níveis de T4 livre ligeiramente acima dos valores de referência, bloqueando o TSH. O acompanhamento laboratorial se faz a cada 40 a 60 dias.

A conduta obstétrica baseia-se no acompanhamento clínico, baseado nos preceitos gerais para gestação de alto risco, porém, estando a gestante compensada, a gravidez deve evoluir normalmente. Deve-se somente ficar atento, pois, embora a tiroxina não atravesse a placenta, os anticorpos maternos podem atravessar e seus efeitos sobre o feto precisam ser avaliados, tanto no possível desencadeamento de hiper como de hipotireoidismo fetal. Lembrando que algumas hipotireoideas são portadoras de doença de Graves operadas, que ainda podem estar na atividade da doença, os anticorpos estimuladores podem atravessar a placenta, podendo-se ter fetos hipertireoideos em mães hipotireoideas. A avaliação fetal pela ultrassonografia morfológica, bem como o acompanhamento seriado, é importante.

Bibliografia

- Abalovich M. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(suppl. 8): S1-47.
- Burrow GN. Pituitary and adrenal disorders. In: Burrow GN, Ferris TF (eds.) *Medical complications of pregnancy.* 3 ed. Philadelphia: Saunders, 1988. p. 254-70.
- McAnulty JH, Matcalfe J, Ueland K. Cardiovascular disease. In Burrow GN, Ferris TF (eds.) *Medical complications of pregnancy.* 3 ed. Philadelphia: Saunders, 1988. p. 180-203.
- Ramsay I. Thyroid disease. In: de Sweit M (ed). *Medical disorders in obstetric practice.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989. p. 633-59.
- Ramsay I, Kaur S, Krassas G. Thyrotoxicosis in pregnancy: results of treatment by antithyroid drugs combined with T4. *Clin Endocrinol.* 1983; 18:73-85.

EPILEPSIA E GRAVIDEZ

Objetivos globais

- Saber a importância da epilepsia no determinismo da morbidade materno-perinatal.
- Saber identificar as pacientes de risco e orientar quanto ao uso de medicações.
- Fazer o tratamento que melhor controle suas crises, preferindo monoterapia.
- Saber as medidas que podem ser tomadas para reduzir os agravos ao produto conceptual.
- Orientar as pacientes quanto ao futuro obstétrico, com planejamento cuidadoso.

Considerações à respeito do binômio epilepsia e gestação

A epilepsia é a doença neurológica mais comum em mulheres em idade reprodutiva. Os resultados perinatais tendem a ser bons e semelhantes aos da população geral, se houver bom controle das crises previamente à concepção e adesão ao tratamento. Por outro lado, a doença não controlada, com crises frequentes, aumenta o risco de prematuridade, baixo peso e aborto espontâneo. No entanto, todas as drogas antiepilépticas (DAE) têm potencial teratogênico e esta permanece como a principal preocupação.

As DAE associam-se a um risco duas a três vezes maior de anomalias congênitas (defeitos cardíacos, fendas labial e do palato, defeitos do tubo neural e anomalias do aparelho urinário)¹.

A taxa de malformações com o uso de valproato (3,8%) é superior à da carbamazepina (1%). Um fármaco mais recente, lamotrigina, parece ser seguro na gravidez e nos estudos efetuados tem apresentado uma taxa de malformação baixa (2%)⁶.

O EURAP (*European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy*), que é um registro internacional de DAE e gravidez, analisou cerca de 6.000 mulheres. A taxa de malformações (MF) congênitas maiores foi de 5,7%. As MF mais comuns foram as cardíacas, esqueléticas, urológicas (hipospádias) e neurológicas. Nessa amostra, as drogas mais utilizadas foram carbamazepina, lamotrigina e ácido valproico.

Os registros do Reino Unido, que incluíam 153 grávidas até maio de 2004, revelaram uma taxa de malformação de 2,3% para a carbamazepina, 8% para o valproato e 2,1% para a lamotrigina⁷.

Outros fármacos têm sido usados, como a oxcarbazepina, zonisamida, topiramato, tiagabina e levetiracetam, mas as séries incluem um número muito baixo de casos, o que impossibilita a obtenção de dados estatísticos⁸.

Na grávida epilética, no que diz respeito ao tratamento medicamentoso, recomenda-se, antes da concepção, usar as DAE em monoterapia, escolhendo a mais eficaz no controle das convulsões, usando a menor dose eficaz⁹.

A gravidez, numa mulher com epilepsia, deve ser cuidadosamente planejada, a fim de reduzir os riscos materno-fetais. Uma consulta pré-concepcional é primordial, no sentido do ajuste terapêutico para uma melhor estabilização da doença com a menor dose possível da DAE¹⁰. Todos os serviços de atenção à saúde da mulher epilética devem estimular o planejamento familiar, com anticoncepção adequada e gestações programadas. De maneira geral, preconiza-se um controle pré-concepcional adequado por, pelo menos, 1 ano antes da gestação, com monoterapia e evitando-se o uso do ácido valproico, que, pelas evidências atuais, é a droga de maior potencial teratogênico. Se for imprescindível seu uso, a gestante deve ser orientada sobre seus riscos e benefícios.

Os princípios gerais do tratamento medicamentoso se aplicam de maneira geral às gestantes também e são os seguintes:

1. A monoterapia, ou seja, o uso de uma única DAE é preferível na maioria dos casos.
2. A simplificação do esquema posológico é desejável. Os ajustes de dose devem ser crescentes, até o controle completo das crises, com a mínima dose efetiva e com menos efeitos adversos. Se a eficácia não é atendida, a medicação pode ser aumentada até a dose máxima tolerada. Se ainda assim não se obtiver o controle das crises, a medicação deve ser substituída.
3. Nunca parar a medicação de modo abrupto. Esse é um erro comum entre neurologistas e obstetras. O receio da teratogênese e o desconhecimento da relação risco-benefício das DAE fazem com que muitas mulheres tenham agravamento das crises, dificultando o controle posterior. Em princípio, nenhuma mulher deve ter sua DAE suspensa antes da avaliação do neurologista (Tabela 1).

Tabela 1*. Orientações importantes aos profissionais que prestam assistência às gestantes portadoras de epilepsia

1. O aconselhamento pré-concepcional deve ser oferecido a todas as mulheres epiléticas (C).
2. Se forem necessárias alterações nas DAE, estas devem ser feitas antes da concepção (B).
3. Se for necessário o uso de DAE, a monoterapia é recomendada (B).
4. O risco de malformações de MF fetais é maior em mulheres em uso de DAE, quando comparado ao de não usuárias (II).
5. A maioria das MF ocorre em estágios muito precoces da gestação, muitas vezes antes do diagnóstico de gravidez (I).
6. Mulheres epiléticas que planejam engravidar devem iniciar uso de ácido fólico, 5 mg ao dia, e manter o uso durante a gestação (B).
7. O uso de fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina e fenobarbital está associado a um risco maior de MF maiores e menores (II).
8. Embora o ácido valproico seja a droga mais indicada para determinadas mulheres epiléticas, os riscos e benefícios de seu uso devem ser discutidos individualmente com cada uma delas (C).
9. Não há dados conclusivos sobre a teratogenicidade das seguintes drogas: vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina, pregabalina e tiagabina; gabapentina, pregabalina e tiagabina não foram associadas a MF em estudos animais (III).

* Modificado de Crawford¹⁴, 2005.

Novas drogas antiepiléticas

Várias novas DAE chegaram ao mercado mais recentemente. Ao contrário da eficácia relativamente modesta, observada em pacientes refratários, a monoterapia com oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, vigabatrina e clobazam tem mostrado boa eficácia e, em alguns casos, até melhor tolerabilidade que as drogas convencionais².

Entretanto, como a questão de eficácia e segurança a longo prazo não está claramente definida na comparação entre as DAE novas e as convencionais, o uso daquelas geralmente está reservado aos pacientes com ineficácia ou intolerância às DAE convencionais. Com a experiência crescente e novos estudos comparando as DAE, provavelmente algumas delas terão, no futuro, um papel definitivo no início da terapia³.

Com o objetivo de reduzir o efeito teratogênico para o feto, é importante a suplementação de ácido fólico, que se deve iniciar antes da concepção e é crucial nos primeiros 30 dias de gestação, para proteção contra defeitos do tubo neural. A dose ótima ainda não está estabelecida para as mulheres com epilepsia, mas as recomendações variam entre 0,4 e 5,0 mg/dia¹¹.

O pré-natal deve ser feito em serviço especializado em gestação de alto risco. Deve-se dar ênfase à ultrassonografia morfológica e ecocardiografia para detecção de defeitos do tubo neural e cardíacos.

Várias DAE induzem a uma deficiência de vitamina K no feto, com risco de distúrbios hemorrágicos no período neonatal. Deve-se administrar vitamina K no recém-nascido, na dose de 1 mg via intravenosa ou intramuscular¹².

A grávida epiléptica deve usar DAE durante toda a gravidez. À luz dos conhecimentos atuais, a carbamazepina e a lamotrigina são os fármacos de eleição na gestação. No entanto, deve-se tratar a epilepsia com a DAE mais adequada e indicada para a paciente em questão.

A maioria das drogas comumente utilizadas é compatível com o aleitamento e este deve ser estimulado em todas as mulheres epiléticas. O fenobarbital pode, ocasionalmente, causar sonolência, e o aleitamento artificial pode ser uma opção alternativa.

Referências bibliográficas

1. Genton P, McMenamin J. Aggravation of seizures by antiepileptics drugs: what to do in clinical practice. *Epilepsia*. 1998; 39(3):26-9.
2. Ditcher MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 1996; 334:1583-90.
3. Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: the pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology*. 1995; 45(2):12-6.
4. Regis J, Rey M, Bartolomei F, Vladyka V, Liskac R, Schrottner O, Pendl G. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsy*. 2004; 45(5):504-15.
5. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA. The teratogenicity of anticonvulsivant drugs. *N Eng J M, Med*. 2001; 344:1038-132.
6. Brodie M. Lamotrigine versus other antiepileptic drugs: a star rating system is born. *Epilepsia*. 1994; (5):43-6.
7. Kaplan PW. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Neurology*. 2004; 63:13-23.
8. Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbotton J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Rev*. 2004; CD004848.
9. Pennell PB. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology*. 2003; 60:31-8.
10. Malone F, Dalton M. Drugs in pregnancy: anticonvulsivants. *Semin Perinatol*. 1997; 21:114-23.
11. Page B, Pennell MD. Pregnancy in woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Seminars in Neurology*. 2002; 22:207-99.
12. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *American Neurology Academy*. 2002; 58:549-53.
13. EURAP. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry. Disponível em: < http://www.eurapinternational.org/pdf/private/reports/Rep_May_2009.pdf >. Acesso em: 1 Mar 2010.
14. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46:117-24.

ESTEATOSE HEPÁTICA AGUDA DA GRAVIDEZ

Objetivo global

- Saber reconhecer e tratar em tempo hábil esta importante causa de morbimortalidade materno-perinatal.

Introdução

A esteatose hepática aguda da gravidez (EHG) ou fígado gorduroso da gestação é uma complicação rara, porém com elevadas morbidade e mortalidade, se o diagnóstico e a conduta obstétrica não forem precoces e adequados.

A mortalidade materna, apesar de decrescente nos últimos anos, ainda pode chegar a 10 a 20%, e a mortalidade perinatal está em torno de 15 a 25%¹⁻³. Cifras tão elevadas estão relacionadas a aspectos únicos da EHG: é uma doença de início súbito, cujos sintomas são inespecíficos, o que faz com que, muitas vezes, o diagnóstico seja tardio, após um longo período de manifestações clínicas inaparentes.

Conceito

Insuficiência hepática aguda que ocorre no terceiro trimestre de gestação e mais raramente no puerpério.

Epidemiologia

A incidência estimada de EHG é de 1 a cada 7.000 a 20.000 partos¹⁻³. Há grandes variações na incidência relatada na literatura, pois não há grandes ensaios clínicos realizados sobre EHG, e a maioria dos relatos é proveniente de centros de referência.

Nuliparidade e gemelaridade são fatores de risco reconhecidos, bem como a associação com pré-eclâmpsia²⁻⁵.

Fisiopatologia

A EHG pode estar relacionada, em alguns casos, a defeitos mitocondriais de oxidação de ácidos graxos. De maneira sucinta, mães heterozigotas (e assintomáticas) para anormalidades enzimáticas genéticas do metabolismo oxidativo de ácidos graxos e que têm fetos homozigotos são submetidas à sobrecarga de metabólitos tóxicos provenientes da circulação fetal, causando a lesão classicamente descrita como infiltração gordurosa microvesicular hepatocítica. Cerca de 20% dos recém-nascidos de mães que desenvolveram EHG podem apresentar deficiências autossômicas na desidrogenase do 3-hidróxi-acil-CoA de cadeia longa. No entanto, na maioria dos casos, a etiologia é indefinida^{1,3,5,6}.

Manifestações clínicas

Os sintomas clínicos da EHG ocorrem no terceiro trimestre, em média por volta de 36 semanas, podendo variar de 27 a 40 semanas. Mais raramente, podem surgir no puerpério ou no final do segundo trimestre². De maneira geral (até 80% dos casos) predominam os sintomas inespecíficos, em particular mal-estar, anorexia, fadiga, dor abdominal em epigástrio ou hipocôndrio direito de intensidade variável, náusea, vômitos, icterícia e cefaleia. Tais sintomas são, muitas vezes, interpretados como próprios ou associados à gestação, em consequência de dispepsia e refluxo gastroesofágico⁷. Os sintomas gerais precedem o surgimento de sinais mais graves de comprometimento hepático em 1 a 2 semanas, quando então a icterícia, colúria e encefalopatia hepática já podem estar presentes³. Não é infrequente, associado aos sintomas iniciais, o relato de diminuição de movimentação fetal (com alterações de vitalidade fetal) ou de atividade uterina. Portanto, gestantes no terceiro trimestre, com sintomas digestivos (náusea e vômitos persistentes sem causa aparente, com visitas frequentes a pronto-atendimento), dor abdominal e redução de movimentação fetal, devem ser prontamente avaliadas com suspeita de EHG⁴.

O exame físico pode ser pobre em sinais, e podem ser observadas queda do estado geral, dor em andar superior do abdome e desidratação nos estágios iniciais. À medida que a doença progride e a lesão hepática ocorre, icterícia, ascite e febre baixa podem aparecer, além de sinais neurológicos de encefalopatia (alteração do nível de consciência, confusão mental). A hipoglicemia é um sinal importante de disfunção hepática e de gravidade, além de sangramentos cutâneo-mucosos espontâneos. Hipertensão leve e proteinúria podem estar presentes e o diagnóstico, à primeira vista,

pode ser pré-eclâmpsia¹. A insuficiência renal ocorre em até 60% dos casos, agravando ainda mais o quadro. A pancreatite é uma das mais temidas complicações da EHG e está associada à elevada mortalidade^{3,8}.

Diagnóstico

Laboratorialmente, nos estágios iniciais, há elevação variável dos níveis de enzimas hepáticas, e mesmo com a progressão da doença, raramente atingem mais de 1.000 U/mL, estando em torno de 300 a 500 U/mL. Ao contrário, a hiperbilirrubinemia é acentuada e costuma estar acima de 5 mg/dL, à custa de bilirrubina indireta. A leucocitose é característica em mais de 80% dos casos e costuma ser bastante frequente, em níveis muitas vezes acima de 20.000². Os testes de coagulação frequentemente se alteram, como na coagulação intravascular disseminada, porém na EHG a coagulopatia não é de consumo, mas por deficiência de produção, observando-se redução do fibrinogênio e da antitrombina e alargamento do TP/AP. As plaquetas podem estar normais ou diminuídas moderadamente⁹.

A ocorrência de coagulopatia grave é um fator de mau prognóstico, aumentando significativamente a morbidade e a mortalidade maternas³. Tais alterações se devem à disfunção hepática intracelular, e não à destruição de hepatócitos, como na hepatite aguda viral, por exemplo. Níveis leves a moderadamente elevados de creatinina são frequentes, e alterações eletrolíticas secundárias à insuficiência renal podem ocorrer. As sorologias para hepatites virais (A, B e C) são negativas. Níveis séricos de lipase e amilase devem ser monitorizados durante toda a evolução do quadro.

Exames de imagem não são necessários para confirmar o diagnóstico, mas são úteis no diagnóstico diferencial de doenças biliares, neoplasias e hematomas subcapsulares hepáticos. Nenhuma das modalidades de diagnóstico (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) é suficientemente sensível para afastar a hipótese de EHG^{3,10}.

A biópsia hepática, que pode confirmar a lesão histológica característica (infiltração microvesicular hepatocítica), não é indicada de rotina, pelo risco de procedimento em mulheres em coagulopatia e porque o diagnóstico se baseia fundamentalmente nos quadros clínico e laboratorial^{3,5,6}.

O diagnóstico diferencial é amplo e inclui as hepatites virais, hepatites tóxicas (paracetamol, anticonvulsivantes, metildopa, envenenamentos), colestase intra-hepática da gestação e doenças biliares. A EHG é considerada um dos “imitadores” da pré-eclâmpsia”, juntamente com a púrpura trombocitopênica trombótica, a síndrome hemolítico-urêmica, o lúpus eritematoso sistêmico, a síndrome antifosfolípide e a sepse grave³.

Tratamento

A partir do momento em que é levantada a suspeita diagnóstica de EHG, a interrupção da gestação deve ser programada com rapidez, pois há evidências mostrando que possivelmente é a única estratégia capaz de reduzir a mortalidade materna. Algumas mulheres podem apresentar deteriorações súbitas e imprevisíveis. A gestante deve ser transferida para centro de referência, já que frequentemente são necessários suporte intensivo e hemoterapia agressiva¹. Uma vez internada, a avaliação fetal (cardiotocografia, perfil biofísico fetal) deve ser realizada e, algumas vezes, ocorrem alterações críticas de vitalidade, mesmo em mães aparentemente estáveis⁷.

A estabilização hemodinâmica e a correção de distúrbios de coagulação (hemoterapia agressiva com plasma fresco congelado, crioprecipitado, plaquetas, fibrinogênio, fator VII ativado) devem ser realizadas antes do parto. Em relação à via de parto, as condições fetais, a idade gestacional e a presença de atividade uterina espontânea podem permitir o parto vaginal. Em mães estáveis e fetos com vitalidade preservada, é possível a indução do trabalho de parto sob rigorosa vigilância das condições fetais e maternas e desde que haja progressão satisfatória e rápida. Deve ser evitada a episiotomia e os bloqueios locorregionais. Em outras situações, a cesariana é a via de escolha, porém são necessários cuidados especiais peri, intra e pós-operatórios. Anestesia geral, evitar incisões abdominais transversas, dar preferência a incisões medianas e hemostasia rigorosa são os princípios básicos^{1,3}.

É conveniente que essas mulheres tenham suporte de terapia intensiva no puerpério, período de maior suscetibilidade à instabilidade hemodinâmica, especialmente após o parto cirúrgico. Para os casos em que há piora mesmo, após a interrupção da gestação, a plasmafêrese foi descrita em uma série de casos, mas seu papel no tratamento da EHG está por ser determinado. A insuficiência hepática fulminante da EHG é uma indicação de transplante⁶.

Prognóstico

A maioria das mulheres evolui satisfatoriamente após o parto, com melhora a partir de 48 a 72 horas e, mais raramente, nos primeiros 7 dias pós-parto pode haver agravamento e a recuperação se iniciar somente após esse período. Geralmente, as internações são prolongadas pela miríade de complicações clínicas (renais, hematológicas, cirúrgicas, infecciosas) que essas mulheres apresentam, mas a maioria recupera-se completamente⁹. Com suporte intensivo e diagnóstico precoce, a mortalidade materna atualmente é menor que 10%. A mortalidade perinatal (óbitos fetal e neonatal) está em torno de 10 a 15%. O retardo no diagnóstico e a condução clínica inadequada são os principais determinantes da morbidade e da mortalidade⁵.

Perspectivas

Como mencionado anteriormente, algumas mulheres portadoras de mutações hereditárias do metabolismo mitocondrial oxidativo de ácidos graxos podem desenvolver EHG. Em princípio, mulheres com história de EHG ou síndrome HELLP recorrente, associada a recém-nascidos com diagnóstico de doença mitocondrial, devem ser encaminhadas para aconselhamento genético e pesquisa das mutações mais frequentes¹¹.

Referências bibliográficas

1. Guntupalli SR, Steigrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care ;Med.* 2005; 33:S332-9.
2. Knight M, Nelson-Piercy C, Kuriczuk JJ. And on behalf of UK obstetric surveillance system (UKOSS). A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut.* 2008; 57:951-6.
3. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Semin Perinat.* 2009; 33:196-205.
4. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:1416-9.
5. Cappell MS. Hepatic disorders severely affected by pregnancy: medical and obstetric management. *Med Clin N Am.* 2008; 92:739-60.
6. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008; 47:1067-76.
7. Vigil de Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct disorders of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2001; 73:215-20.
8. Moldenhauer JS, O'Brien JM, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: a life-threatening complication. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190:502-5.
9. Castro MA, Fasset MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181:389-95.
10. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:211-6.
11. Treem WR, Shoup EM, Hale DE, Bennett MJ, Rinaldo P, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long-chain 3-hydroxy-acil-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91:2293-300.

ANEMIAS NA GESTAÇÃO

Objetivos globais

- Importância das anemias no determinismo de eventos obstétricos desfavoráveis.
- Saber identificar as principais causas de anemias e realizar o tratamento adequado.

Conceito

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), define-se como anêmica a gestante que apresentar concentração de hemoglobina igual a ou abaixo de 11g/dL¹. A determinação do valor de hemoglobina e/ou hematócrito é o exame inicial para a pesquisa de anemia na gravidez, porém não é específica para determinar a deficiência de ferro. A utilização da ferritina como coadjuvante apresenta maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de depleção de ferro nos pacientes anêmicos².

Incidência

A anemia é considerada por alguns autores como a doença de maior ocorrência na gravidez^{3,4}.

Repercussões da anemia sobre o organismo materno

Dependerão do grau de hipóxia tissular. Com taxas de hemoglobina entre 10 e 6 g/dL ocorre aumento da morbidade, representada por maior suscetibilidade a infecções, tempo de internação prolongado e lenta recuperação no pós-parto. Na anemia grave

(taxas de hemoglobina abaixo de 6 g/dL), o sangramento do parto pode determinar insuficiência cardíaca congestiva e até o óbito materno.

Principais causas de anemia na gestação

a) Carenciais:

- Anemia ferropriva.
- Anemia megaloblástica (deficiência de ácido fólico).

b) Hereditárias:

- Anemia falciforme.
- Talassemia.

Anemia ferropriva

É a mais frequente, sendo responsável por cerca de 90% dos casos de anemia na gestação, variando sua ocorrência diretamente com o nível socioeconômico. Durante a primeira metade da gestação não há demanda significativa de ferro e a alimentação é suficiente para nutrir essa necessidade. Na segunda metade da gestação ocorre maior demanda de ferro devido ao aumento da massa eritrocitária fetal, assim como pelo crescimento fetal progressivo, o que torna necessária a complementação exógena de ferro na dose de 60 mg diários de ferro elementar (300 mg de sulfato ferroso/dia).

As principais causas de anemia ferropriva são:

- carência alimentar;
- perda crônica de sangue como nas parasitoses intestinais;
- deficiência na absorção intestinal;
- perda aguda de sangue.

Diagnóstico clínico

Normalmente, só há sintomas nos quadros de anemias graves, com taxas de hemoglobina abaixo de 6 g/dL, quando a gestante apresenta palidez cutâneo-mucosa, astenia, cansaço fácil e sopro sistólico suave.

Parâmetros laboratoriais

O hemograma apresenta as seguintes características:

- Hemoglobina menor que 11 g/dL.
- Microcitose (volume corpuscular médio, VCM < 89,6 fL).
- Hipocromia (hemoglobina corpuscular média, HCM < 27,2 pg).
- Ferro sérico abaixo de 60 mg/mL.
- Saturação de transferrina abaixo de 20%.
- Ferritina abaixo de 12 mg/dL.

Considerando os valores de hemoglobina e/ou hematócrito, a anemia é classificada em:

Leve: hemoglobina entre 10 e 11 g/dL e/ou hematócrito entre 30 e 33%.

Moderada: hemoglobina entre 7 e 10 g/dL e/ou hematócrito entre 21 e 30%.

Grave: hemoglobina menor que 7 g/dL e/ou hematócrito menor que 21%.

Consequências da anemia sobre a gestação

A diminuição da concentração do ferro e a consequente diminuição da concentração de hemoglobina circulante podem ocasionar menor oxigenação fetal, acarretando vários graus de hipóxia fetal, determinando:

- restrição do crescimento intrauterino (baixo peso);
- trabalho de parto prematuro com aumento da natimortalidade por prematuridade⁵.

Conduta no pré-natal

Melhorar a dieta, quando possível, com maior ingestão de alimentos ricos em ferro como fígado, rins e vegetais verdes (espinafre e brócolis).

Suplementação, após a 12ª semana de gestação, com 60 a 180 mg de ferro elementar diários. Dose de 300 mg de sulfato ferroso, duas a três vezes ao dia, nos casos de anemias leve e moderada, que devem ser administrados em jejum ou até uma hora antes das refeições, para serem mais bem absorvidos.

As transfusões de sangue estão indicadas somente quando ocorrem perdas sanguíneas agudas ou quando a anemia é grave (< 6 g/dL).

Anemia megaloblástica

A principal causa de anemia megaloblástica na gestação é a deficiência de folatos, sendo rara a deficiência de vitamina B₁₂, normalmente secundária a pacientes

gastrectomizadas ou com doença de Crohn. Ocorre em cerca de 30% das gestações, sendo mais frequente nas gestações múltiplas.

Causas

- Maior demanda durante a gestação, principalmente se gemelar.
- Ingesta inadequada.
- Cozimento das verduras.
- Uso de medicamentos que reduzem a absorção de folatos, como anticonvulsivantes e álcool.
- Maior consumo por anemias hemolíticas e hemoglobinopatias.

Efeitos sobre o feto e a mãe

A deficiência de ácido fólico está relacionada à ocorrência de malformações fetais, abortamento, prematuridade, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta e restrição do crescimento intrauterino.

Diagnóstico

No hemograma encontramos:

- hemoglobina entre 6 e 8 mg/dL;
- macrocitose;
- hipocromia;
- leucopenia;
- plaquetopenia;
- hipersegmentação dos neutrófilos.

Tratamento

Ácido fólico 5 mg/dia, VO.

Cianocobalamina 1.000 µg, IM.

Hemoglobinopatias (hereditárias)

São classificadas em dois grupos:

- Anemia falciforme.
- Talassemias.

Anemia falciforme

É consequente a uma mutação no gene da betaglobina, que provoca a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta da hemoglobina, originando uma hemoglobina anormal denominada hemoglobina S (HbS, traço falciforme). Apresenta duas formas: a homozigota (HbSS) e a heterozigota (HbAS). A hemoglobina S confere às hemácias a forma de foice ou semilunar e maior rigidez, podendo ocasionar trombozes e hemólise, principalmente em ambientes com baixa tensão de oxigênio, o que caracteriza o fenômeno de falcização⁶.

São mais frequentes na segunda metade da gestação, devido à maior congestão vascular e à maior demanda de oxigênio. As crises de falcização também podem ser desencadeadas por processos infecciosos, desidratação e acidez⁷.

Os homozigotos apresentam, em quase sua totalidade, a hemoglobina S em seus eritrócitos, sendo sintomáticos e tendo expectativa de vida reduzida. Os heterozigotos têm traços falciformes (40% de HbS) e sua evolução clínica é benigna, com pouca tendência a crises de falcização.

Efeitos sobre a mãe e o feto

Nos homozigotos, há piora clínica durante a gestação representada por:

- aumento da frequência das crises de falcização (embolias, dores ósseas, articulares e abdominais);
- lesões pulmonares, cardíacas, cerebrais, renais, hepáticas e placentárias (microinfartos);
- maior suscetibilidade às infecções, principalmente pielonefrite;
- maior incidência de doença hipertensiva específica da gestação;
- piora da anemia;
- aumento da incidência de abortamento;
- aumento da mortalidade perinatal.

Os heterozigotos têm melhor evolução da gestação, apesar de apresentarem maior risco de pielonefrite, bacteriúria e hematúria por microinfartos renais.

Avaliação laboratorial

- Hemoglobina entre 6 e 8 mg/dL.
- Anemias normocítica e normocrômica acompanhadas de hemólise.
- Eletroforese de hemoglobina.

- Dosagens do ferro sérico e ferritina.
- Avaliação das funções renal e hepática.
- Urocultura.

Tratamento

A gestação deve ser contraindicada às mulheres homozigotas. O tratamento consiste em:

- transfusão sanguínea, visando manter o hematócrito em torno de 25% e a hemoglobina em torno de 60%;
- Ácido fólico – 5 mg/dia + ferro durante toda a gravidez;
- tratamento das crises com hidratação, analgésicos, transfusão e oxigênio.
- tratar precocemente as infecções.

Talassemias

A talassemia é uma hemoglobinopatia de transmissão hereditária, caracterizada por diminuição da velocidade na síntese de uma ou mais cadeias de globina. Pode ser classificada em:

- alfatalassemia;
- betatalassemia *major*;
- betatalassemia *minor*;

A betatalassemia *major* ou anemia de Cooley ou do Mediterrâneo é a forma homozigota e se caracteriza por intensa anemia que causa o óbito em torno da segunda década de vida, sendo excepcional sua ocorrência em gestantes.

A betatalassemia *minor*, a forma heterozigota, é assintomática. Pode ser evidenciada na gestação por anemia microcítica e hipocrômica refratária ao uso de ferro. Apresenta granulado basófilo e hemácias em alvo. A evolução da gestação é normal.

Diagnóstico

Feito por:

- hemograma com anemias microcítica e hipocrômica;
- eletroforese de hemoglobina.

Tratamento

Consiste na suplementação de ácido fólico, estando contraindicado o uso de ferro.

Conclusões⁸

- A suplementação de ferro diminui a prevalência de anemia materna (nível A).
- Anemia ferropriva está associada a aumento do risco de baixo peso, parto prematuro e mortalidade perinatal (nível B).
- Anemia materna grave (Hb < 6 g/dL) está associada à oxigenação fetal deficiente, o que ocasiona redução do ILA, hiporresponsividade, centralização e/ou morte fetal. Nesta situação pode ser indicada transfusão de sangue (nível B).
- Todas as grávidas devem passar por triagem para anemia e aquelas com anemia ferropriva devem ser tratadas com suplementação de ferro em adição às vitaminas usadas no pré-natal (nível C).
- Em gestantes com outros tipos de anemia devemos aprofundar a investigação (nível C).
- Falha do tratamento sugere diagnóstico incorreto, não adesão, patologia associada, má-absorção do trato gastrointestinal e perda sanguínea (nível C).

Referências bibliográficas

1. WHO Expert Committee. Nutrition in pregnancy and lactation; report of a WHO Expert Committee. World Health Org Techn Rep Ser. 1965; 302:5-19.
2. Ontario Association of Medical Laboratories. Guidelines for the use of serum tests for iron deficiency. Guidelines for Clinical Laboratory Practice CLP 002. North York(ON): OAML, 1995. Available at: <http://www.oaml.com/PDF/CLP002.pdf>. Retrieved April 4, 2008.
3. Beard JL. Iron deficiency: assessment during pregnancy and its importance in pregnant adolescents. Am J Clin Nutr. 1994;59(suppl.):502S-510S.
4. Bergmann RL, Gravens-Muller L, Hertwig K, Hinkel J, Andres B, Bergmann Ke, et al. Iron deficiency is prevalent in a sample of pregnant women at delivery in Germany. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002; 102:155-60.
5. Scholl TO. High third-trimester ferritin concentration: associations with very preterm delivery, infection, and maternal nutritional status. Obstet Gynecol. 1998; 92:161-6.
6. Aster JC. Red blood cell and bleeding disorders. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2004. pp. 619-59.
7. Tomé-Alves R, Marchi-Salvador DP, Orlando GM, Palharini LA, Imperial RE, Naoum PC, et al. Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas AS/alfatalasemia: importância diagnóstica. Rev Bras Hematol Hemoter. 2000; 22(3):388-94.
8. ACOG Practice Bulletin Anemia in Pregnancy. 2008 July;112(1).

TROMBOFILIAS

Objetivos globais

- Conhecer a importância deste evento como importante causa de morbimortalidade materno-perinatal.
- Saber identificar os casos herdados e adquiridos e proceder ao tratamento adequado para cada situação.

Introdução

Durante a gravidez, a predição, prevenção e tratamento dos estados trombofílicos e do tromboembolismo assumem atualmente grande importância, por se traduzirem em causa de perdas fetais recorrentes e complicações obstétricas graves¹.

A gravidez é um estado de hipercoagulabilidade associado a aumento do risco para fenômenos tromboembólicos, que se destacam como problemas importantes entre gestantes e puérperas, considerando-se que há chance dez vezes maior de morte entre as mulheres com idade ≥ 35 anos^{2,3}.

Conceito

Trombofilias são distúrbios hemostáticos, hereditários ou adquiridos, que podem predispor aos fenômenos tromboembólicos^{1,4}.

Classificação

As trombofilias são classificadas em adquiridas e hereditárias. As adquiridas são representadas pela síndrome antifosfolípide (SAF) e as hereditárias, por de-

ficiência de antitrombina, deficiência da proteína S, deficiência da proteína C, hiper-homocisteinemia e mutações genéticas do fator V (fator de Leiden) e do fator II (protrombina)^{5,6} (B).

Epidemiologia

Em um estudo de base populacional, com 24.000 mulheres, a incidência de tromboembolismo durante o parto e o puerpério foi de 103:100.000 (intervalo de confiança, IC 95% 55-177)² (B), afetando principalmente a população caucasiana (15%). Aproximadamente 50% dos fenômenos tromboembólicos gestacionais relacionam-se às trombofilias hereditárias e, destas, o fator V de Leiden é o mais prevalente, sendo responsável por 40 a 50% dos casos⁴. Gestantes com positividade para o fator V de Leiden e antecedente de tromboembolismo venoso podem aumentar o risco de fenômeno trombótico em até 50 vezes, ou seja, de 0,2 para 10%⁷.

As especificações epidemiológicas relevantes das trombofilias hereditárias podem ser descritas na seguinte ordem: fator V de Leiden como herança genética autossômica dominante (AD), com prevalência de 2 a 5% e aumento do risco tromboembólico de três a oito vezes; na mesma sequência, essas características são referidas para protrombina mutante (G20210A) – AD – 2 a 3% e três vezes, deficiência da antitrombina – AD – 0,02% e 25 a 50 vezes, deficiência da proteína S – AD – 0,1 a 2,1% e duas vezes, deficiência da proteína C – AD – 0,2 a 0,3% e 10 a 15 vezes, e a hiper-homocisteinemia – AR – 11% e 2,5 vezes ($> 18,5$ Umol/L) e 3 a 4 vezes (> 20 Umol/L)⁴.

A síndrome antifosfolípides é reconhecida como a trombofilia adquirida mais comum, sendo diagnosticada em 2% dos pacientes com trombose venosa não traumática. Em mulheres portadoras de síndrome antifosfolípide, 5 a 24% podem desenvolver eventos tromboembólicos durante a gestação⁵.

Fisiopatologia

O fator V de Leiden é uma mutação do gene localizado no cromossomo 1, que codifica o fator V, resultando em resistência à degradação da proteína C ativada⁸. Essa modificação diminui a inativação do fator V (pró-coagulante), tornando-o dez vezes mais resistente e elevando o risco de trombose. Cerca de 20 a 40% das mulheres com tromboembolismo são heterozigotas para essa modificação. Em geral, essa mutação está presente na raça branca, sendo rara entre negros e asiáticos, com prevalência que oscila entre 2 e 15%. A variante homozigota é pouco frequente (0,02 a 0,1%), porém confere aumento do risco de tromboembolismo em 80 a 100 vezes^{1,4}.

A resistência à proteína C ativada pode ser causada pela síndrome antifosfolípide ou outros defeitos genéticos na molécula do fator V⁹.

A presença da protrombina mutante ocorre pela mudança da guanina para arginina, no nucleotídeo da posição 20210 do gene que codifica a protrombina (fator II), e cursa com elevação dos níveis séricos da protrombina, que é um pró-coagulante em 150 a 200%¹⁰. A forma heterozigota dessa mutação é observada em 2 a 3% da população geral¹¹.

A proteína antitrombina, também denominada antitrombina III, é um dos mais importantes inibidores da trombina na formação do coágulo, sendo a mais trombogênica das trombofilias hereditárias, com probabilidade de 70 a 90% de ocorrência de fenômeno tromboembólico. Sua deficiência resulta de várias modificações genéticas, apresentando-se geralmente na forma autossômica dominante, sendo sua forma homozigota letal¹².

A proteína S é um anticoagulante circulante ativado pela proteína C para reduzir a formação da trombina. Na circulação, encontra-se em 40% dos casos na forma livre e no restante, na forma ligada¹.

A proteína C é um anticoagulante natural quando ativada e, na presença da proteína S, controla a formação de trombina pela inativação dos fatores V:a e VIII:a. Estão descritas mais de 160 mutações do gene da proteína C^{1,4}.

O aumento da homocisteína (hiper-homocisteinemia) associa-se ao risco de trombose arterial e venosa, pela ativação do fator V em células endoteliais, resultando na inibição da ativação da proteína C^{1,4}. Outros mecanismos envolvidos são modificações na função plaquetária e na fibrinólise. A causa mais comum da hiper-homocisteinemia é a mutação termolábil C677T da enzima 5,10-metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), com troca de citosina por timina no nucleotídeo de posição 67, resultando na substituição da alanina pela valina¹³.

Os autoanticorpos antifosfolípidos podem interferir na função normal dos fosfolípidos ou proteínas que se ligam aos fosfolípidos, envolvidos com a coagulação, incluindo a protrombina, proteína C, anexina V, beta-2-glicoproteína-1, prostaciclina e fator tissular. Muitos desses anticorpos estão dirigidos contra a beta-2-glicoproteína-1, com função anticoagulante. Outro mecanismo proposto é que esses anticorpos levariam à trombose por dano de células endoteliais¹⁴.

Fatores de risco associados

Algumas mulheres apresentam maior risco de trombofilias durante a gestação, na dependência da associação de um ou mais fatores. A avaliação individual desse risco deve ser realizada antes da gestação ou o mais precocemente possível durante sua realização.

Fatores de risco preexistentes: episódios tromboembólicos, presença de trombofilias congênitas e adquiridas, idade ≥ 35 anos, multiparidade ≥ 4 , obesidade

(IMC > 30 kg/m²), presença de varizes em membros inferiores, paraplegia, anemia falciforme, doenças cardíacas e desordens mioproliferativas (trombocitopenia e policitemia vera).

Intercorrências recentes: procedimento cirúrgico na gestação ou no puerpério, infecção grave (por ex., pielonefrite aguda), imobilização > 4 dias por outras doenças intercorrentes, parto cesáreo, parto instrumentado, trabalho de parto > 12 horas^{1,4}.

Manifestações clínicas

As trombofilias podem se manifestar por eventos de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda) e tromboembolismo pulmonar. Também estão invariavelmente associadas de maneira significativa a intercorrências obstétricas, como abortos precoces (risco relativo, RR 1,4 – 6,2), perdas fetais tardias (RR 1,3 – 20,0), doença hipertensiva específica da gestação (RR 1,4 – 3,4), descolamento prematuro da placenta (RR 1,4 – 7,7), crescimento intrauterino restrito e prematuridade espontânea^{7,15}.

A presença da protrombina mutante aumenta o risco de trombose em aproximadamente duas a três vezes¹⁰. Nos casos de deficiência de antitrombina III, o risco de trombose é de 50 a 60% durante a gestação e de 33% no puerpério^{4,16}. Em pacientes com deficiência da proteína S, o risco de tromboembolismo é de 50%. Durante a gestação, tal risco pode ocorrer em até 6% das mulheres e, nos casos de associação com a deficiência da proteína C, eleva-se para 22% no puerpério⁹.

Cerca de 50% dos indivíduos com deficiência da proteína C podem sofrer tromboembolismo durante a vida e na gravidez os episódios variam de 3 a 20%, com maior incidência no puerpério^{4,16}.

Nos casos de hiper-homocisteinemia durante a gestação, o risco de trombose aumenta em duas a três vezes, sendo maior quando associado ao fator V de Leiden ou à protrombina mutante¹⁷.

A síndrome antifosfolípide é caracterizada por hipercoagulabilidade sanguínea mediada por autoanticorpos trombogênicos capazes de desencadear eventos tromboembólicos arteriais, venosos, doença hipertensiva específica da gestação, precoce e grave, restrição de crescimento fetal, prematuridade, descolamento prematuro da placenta e perdas fetais de repetição¹⁸.

Diagnóstico

A avaliação da trombofilia inclui testes laboratoriais e a identificação de fatores de risco, para determinação do risco tromboembólico. Constituem indicação para o estudo de trombofilia: antecedentes de tromboembolismo, morte fetal tardia, abor-

tamento de repetição, descolamento prematuro da placenta, pré-eclâmpsia grave, restrição de crescimento fetal grave, trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$), história de tromboembolismo em familiar de primeiro grau e de familiar de primeiro grau portador de trombofilia¹⁰.

A resistência à proteína C ativada normalmente está elevada, após o final do primeiro trimestre de gravidez, devido a alterações das outras proteínas da coagulação. Assim, na gestação, sua avaliação deve ser substituída pela análise do DNA para o fator V de Leiden. Para a população geral, não estão indicados o rastreamento do fator V de Leiden e a profilaxia das portadoras dessa mutação sem outros fatores de risco, com exceção da forma homozigota da mutação, que deve receber profilaxia durante a gravidez^{10,19}.

Os níveis séricos da proteína S total, livre e funcional, podem ser determinados para o diagnóstico dessa deficiência. Deve-se considerar que essas frações diminuem consideravelmente durante a gravidez, podendo chegar a 50% e, com isso, dificultando o diagnóstico⁴.

Os níveis de proteína C não se alteram na gestação normal. Os níveis de homocisteína na gestação são considerados normais em até 12 umol/mL^{20} .

A síndrome antifosfolípide tem critérios diagnósticos e deve ser confirmada, quando existem um ou mais critérios clínicos associados a um ou mais laboratoriais.

Os critérios clínicos são: um ou mais episódios de trombose arterial ou venosa, um ou mais óbitos fetais, um ou mais partos prematuros antes de 34 semanas, causados por doença hipertensiva específica da gravidez, eclâmpsia ou insuficiência placentária e três ou mais abortamentos consecutivos antes da 10ª semana.

Os critérios laboratoriais são presença de anticoagulante lúpico no plasma materno em duas ou mais ocasiões com intervalo de 12 semanas, presença de anticorpo anticardiolipina IgG e/ou IgM em títulos acima de 40 GPL ou MPL ou maiores que o percentual 99, presença do anticorpo antibeta-2-glicoproteína -1 IgG e/ou IgM, em títulos maiores que o percentual 99, em duas ou mais ocasiões com intervalos de 12 semanas^{14,18}.

Avaliação laboratorial

Laboratório de imunologia: anticorpo anticardiolipina (IgG e IgM) e anticorpo antibeta-2glicoproteína 1 (IgG e IgM).

Laboratório de imuno-hemoterapia: pesquisa de inibidor lúpico, dosagem de antitrombina III (déficit: $\leq 0,70$), dosagem de proteína S (deficiência: $< 0,50$), dosagem de proteína C (deficiência: $< 0,75$), resistência à proteína C ativada (R-PCA), teste genético para fator V de Leiden, teste genético para PT G20210 A, teste genético para a mutação MTHFR.

Laboratório de bioquímica: dosagem de homocisteína⁶.

Tratamento

O benefício potencial de anticoagulação, de médio e longo prazos, em mulheres grávidas com antecedentes de complicações obstétricas, é motivo de controvérsia, por existirem poucos ensaios clínicos randomizados²¹ (D). Não existe evidência suficiente na literatura para recomendação de profilaxia do tromboembolismo durante a gravidez e o puerpério na ausência de trombofilias²² (A).

Em gestantes, deve-se indicar a utilização de meia elástica de compressão graduada durante toda a gestação, o parto e nas primeiras 6 a 12 semanas do puerpério, e a elevação dos membros inferiores e o incentivo à deambulação precoce após o parto.

As pacientes com fenômenos tromboembólicos anteriores e que estejam utilizando anticoagulantes orais, drogas consideradas teratogênicas, devem trocar os dicumarínicos por heparina fracionada ou de baixo peso molecular.

As heparinas de baixo peso molecular devem ser consideradas de escolha na gestação, por demonstrarem maior segurança, menor incidência de efeitos adversos (sangramento, plaquetopenia e osteoporose), maior facilidade posológica (1 a 2 mg/kg/dia de enoxaparina – 40 mg/dia, ou 200 UI/kg/dia de daltaparina – 5.000 UI/dia) e facilidade de dispensar o controle por coagulograma.

A heparina não fracionada (HNF), administrada na dose de 5.000 unidades via subcutânea (SC), 8/8 horas ou 12/12 horas, pode ser indicada nas situações em que o custo impedir a utilização da heparina de baixo peso molecular, sendo necessário o controle pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), ajustado entre 1,5 e 2,5 do normal.

Na síndrome antifosfolípide, deve-se associar ácido acetilsalicílico (100 mg/dia, VO) até 35 semanas de gestação.

A heparina pode causar trombocitopenia imune em 3% das gestantes. Portanto, as plaquetas devem ser dosadas antes de sua introdução, a cada 15 dias no primeiro mês e mensalmente após o início do tratamento. Quando a concentração for inferior a 100.000/mm³ ou ocorrer queda de 50% na contagem inicial, deve-se ponderar a suspensão da anticoagulação. Também pode promover osteopenia e osteoporose após 30 dias ou mais de administração, indicando-se como prevenção a suplementação de 500 mg de carbonato de cálcio três vezes ao dia.

O estudo ultrassonográfico fetal deve ser indicado a cada 30 dias e a dopplerverlocimetria obstétrica tem papel fundamental no acompanhamento das gestantes com diagnóstico de trombofilia¹⁸.

Considerações para anestésias regionais

A heparina de baixo peso molecular (HBPM) exige cuidados especiais, pelo maior risco de complicações. A raquianestesia parece ser uma técnica mais segura

que a peridural, devendo ser realizada 12 horas após a última dose profilática de HBPM ou 24 horas antes das doses terapêuticas. Em casos de alto risco, usar heparina não fracionada até 6 horas antes do procedimento cirúrgico.

Conduta clínica pós-parto

As gestantes com episódios de tromboembolismo devem permanecer anticoaguladas até 4 a 6 semanas após o parto, e caso o fenômeno tenha ocorrido no final da gestação ou no puerpério, a anticoagulação deve ser mantida por 3 a 6 meses.

Para o uso prolongado no pós-parto, deve-se usar anticoagulantes orais dicumarínicos – warfarina 5 a 19 mg/dia e controlar a anticoagulação com *International Normalized Ratio* (INR), que deve permanecer entre 2 e 3.

No caso das grávidas de risco alto, risco moderado e homozigotas para a mutação da MTHFR, deve-se proceder à orientação para a consulta de trombofilias (serviço de imuno-hemoterapia).

A amamentação é segura com heparina ou anticoagulantes orais.

Contracepção aconselhada: método definitivo (esterilização cirúrgica), método de barreira, contracepção hormonal só com progestativo ou dispositivo intrauterino (DIU) com progestativo⁴.

Referências bibliográficas

1. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom MD, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Thromboembolic disorders. In: Williams Obstetrics. 22 ed. New York: McGraw-Hill, 2005. p.1073-91
2. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. Arch Intern Med. 2000; 160:3415-20.
3. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW, Colberg KS. Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970-85. Am J Public Health. 1990; 80:720-2.
4. Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. Obstet Gynecol. 2002; 99(2):333-41.
5. Silver RM, Draper ML, Scott JR, Lyon JL, Reading J, Branch DW. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: an historic cohort study. Obstet Gynecol. 1994; 83(3): 372-7.
6. Robertson L, Wu O, Langhorne P. thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006; 132(2):171-96.
7. Zatz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia ant gestacional venous thromboembolism. Best Pract Res Clin Haematol. 2003;16(2):243-59.
8. Kalafatis M, Rand MD, Mann KG. The mechanism of inactivation of human factor V and human factor V: a By activated protein C. J Biol Chem. 1994; 269(50): 31869-80.
9. Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. Thromb Haemost. 2001; 86(1):104-11.
10. Dizon-Townson D. Pregnancy-related venous thromboembolism. Clin Obstet Gynecol. 2002; 45(2):363-8.

11. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996; 88(10):3698-703.
12. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost*. 2002; 87(5):791-5.
13. Hague WM, Decker GA. Risk factors for thrombosis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003; 16(2):197-210.
14. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol*. 1991; 49:193-280.
15. Rades R. Investigação de trombofilias em gestantes de risco para parto prematuro. Tese (Doutorado). São Paulo: FMUSP, 2007.
16. Eldor A. Thrombophilia and its treatment in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2001; 12 (1):23-30.
17. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden: effect on thrombosis. *N Engl J Med*. 1996; 334(12):763-8.
18. Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstet Gynecol*. 2003; 101:1333-44.
19. Walker MC, Garner PR, Keely EJ, Tock GA, Reis MD. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177(1):162-9.
20. Fought W, Garner P, Jones G, Ivey B. Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172 (1):147-50.
21. Brenner BR, Nowak-Gottl U, Kosch A, Manco-Johnson M, Laposata M. Diagnostic studies for thrombophilia in women on hormonal therapy and during pregnancy, and in children. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126:1296-303.
22. Gates S, Brocklehurst P, Davis L. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004.

DESCOLAMENTO PREMATURO DA PLACENTA

Objetivo global

- Saber identificar e tratar adequadamente este evento obstétrico.

Conceito e incidência

Descolamento prematuro da placenta (DPP), normalmente inserida, é definido como a separação prematura da placenta do local de implantação uterino, antes da saída do feto, durante a segunda metade da gestação. A incidência é de aproximadamente 1 para 80 nascimentos. Nos casos graves, em que ocorre a morte fetal, a incidência passa a ser 1 para 500 a 750 casos. É responsável por 15 a 20% de todas as mortes perinatais e 1 a 2% da mortalidade materna.

O fator predisponente mais importante é a recorrência do DPP (10 a 17% dos casos); os estados hipertensivos (hipertensão crônica e pré-eclâmpsia/eclâmpsia) também podem contribuir (2 a 17% dos casos). Há outros fatores, como idade materna avançada, multiparidade, uso de drogas (tabagismo¹⁻³, álcool, cocaína, *crack*), doenças maternas (diabetes, colagenoses, anemia, má nutrição, miomatose). Fatores precipitantes são mais raros, como a placenta circunvalada, trauma (por versões uterinas, brevidade de cordão, descompressão súbita uterina no polidrâmnio e gestações múltiplas ou por acidentes automobilísticos)⁴⁻⁷.

Fisiopatologia

Vários mecanismos podem causar o DPP: uma lesão vascular que provoca alterações de permeabilidade dos vasos uterinos e processos ateromatosos nas arteríolas espiraladas. Esta hemorragia na decídua basal, com a consequente formação de um hematoma retroplacentário, faz a separação e perda de função placentária. O sangramento decidual pode ser eliminado pelo colo uterino ou ficar retido como hematoma. Pode também infiltrar-se no líquido amniótico (hemoâmnio) ou no miométrio (apoplexia uteroplacentária ou útero

de Couvelaire). Quando a tromboplastina decidual passa para a circulação materna, ativando o sistema fibrinolítico, advêm os casos mais graves com a coagulação intravascular disseminada. Outro mecanismo que pode causar um DPP é o aumento da pressão venosa transmitida para o espaço intervuloso. Distúrbios de coagulação e traumatismos também podem ser outras causas de pequenos sangramentos e descolamentos da decídua basal⁸.

Classificação

Podemos classificar os quadros de DPP, de acordo com o grau de descolamento placentário, em leves (não detectáveis) até graves (choque materno e morte fetal)⁹. Outra classificação proposta leva em consideração o tipo de sangramento uterino: *forma externa* (80%), na qual aparece o sangramento no colo uterino, e *forma oculta*, na qual o sangue permanece intrauterino.

Diagnóstico

Geralmente, a clínica do DPP aparece de acordo com a área de descolamento da placenta. Em aproximadamente 30% dos casos, o diagnóstico de DPP é realizado após o parto, por não existirem sinais ou sintomas. São pacientes que apresentam pequenos sangramentos vaginais durante o trabalho de parto, com alguma hipercontratilidade uterina, e muitas vezes com trabalho de parto rápido (parto precipitado).

Os sinais clínicos clássicos do DPP são a hipertonia uterina, que é referida como dor constante no baixo ventre, e o sangramento vaginal. Sabe-se que 80% dos quadros clássicos apresentam sangramento vivo por via vaginal, sendo o restante sangue oculto.

É importante considerar que nem todos os casos de DPP se apresentam com clínica clássica, que, sem dúvida, são os mais graves. A maioria dos casos aparece como formas intermediárias, com quadros clínicos apresentando poucos sinais. É preciso suspeitar sempre de DPP no trabalho de parto prematuro, nos pequenos sangramentos vaginais, assim como ter a sensibilidade de identificar pequenas hipertônias uterinas.

Diagnóstico diferencial

A anamnese, o exame ginecológico especular e a ultrassonografia podem fazer o diagnóstico das seguintes patologias:

- placentação prévia;
- sangramentos do seio marginal;
- ectopias cervicais;
- pólipos cervicais;
- carcinoma cervical.

Conduta

A cesariana é a via de parto mais indicada. Nos casos de DPP, em que não houver repercussão fetal ou materna, a via vaginal poderá ser tentada com cuidados maternos (venóclise, controle dos sinais vitais maternos e provas de coagulação) e monitorização da vitalidade fetal grau C de recomendação.

A evolução desses partos em geral é rápida, não devendo ultrapassar aproximadamente 4 horas nos fetos vivos e 6 horas nos fetos mortos. A realização de amniotomia sempre deverá ser realizada, com o intuito de diminuir a área de descolamento e prevenir a passagem de tromboplastina decidual para a circulação materna.

Durante a realização de cesariana, em casos de DPP, são quase obrigatórios a disponibilidade de hemocomponentes (concentrado de hemácias e plasma fresco), maior cuidado com a técnica operatória e hemostasia rigorosa.

Nos casos de grave apoplexia uteroplacentária (útero de Couvelaire), com atonia uterina e coagulopatia de consumo, a histerectomia e a ligadura das artérias hipogástricas podem se fazer necessárias.

Complicações

As complicações mais frequentes do DPP são coagulopatia de consumo, lesão renal e choque hipovolêmico¹⁰. A morbimortalidade fetal dependerá da área de descolamento, bem como do tempo de resolução do caso.

Referências bibliográficas

1. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding. *Am J Epidemiol.* 1996;144(9):881-9.
2. Hardman IG, Limbird LE. (eds.). *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* New York: Pergamon, 1990.
3. Naeye RL, Harkness WL, Utts J. et al. Abruption placentae and perinatal death: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol,* 1977, 128:740.
4. Anath CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy; a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol.* 1999 Apr; 93(4):622-8 (nível II-2 de evidência).
5. Huise GK, Milne E, English DR, Holman CD. Assessing the relationship between maternal cocaine use and abruption placentae. *Addiction.* 1997 Nov; 92(11):1547-51 (nível II -2 de evidência).
6. Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. The effect on the likelihood of further pregnancy placental abruption and the rate of its recurrence. *Br J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;104(11):1292-5 (nível III de evidência).
7. Van Rijn M, Van Der Schouw YT, Hagens AM, Visser GH, Christiansens GC. Adverse obstetric outcome in low and high risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *Obstet Gynecol.* 1999 Dec; 94(6):929-34 (nível II-2 de evidência).

8. Ramos JGL, Costa SHM, Muller ALL, Valério EG. Rotinas em obstetrícia. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 590.
9. Sher G, Statland BE. Abruption placental with coagulopathy; a rational basis for management. Clin Obstet Gynecol. 1985 Mar; 28(1):15-23 (nível III de evidência).
10. Carter B. Premature separation of the normally implanted placenta: six death due to gross bilateral cortical necrosis of the kidneys. Obstet Gynecol. 1967; 29:30.

PLACENTA PRÉVIA

Objetivo global

- Saber identificar e tratar adequadamente este evento obstétrico.

Conceito e incidência

A placenta prévia ou precedente é aquela que está implantada no segmento inferior do útero, dificultando, em maior ou menor grau, a passagem do feto pelo canal de parto.

Na maioria das gestações, a placenta está implantada na parte superior do útero (fundo, paredes anterior e posterior do corpo uterino). A placenta prévia está implantada em um lugar anômalo, isto é, na parte inferior do corpo uterino, de modo que uma parte dela esteja recobrimdo parcial ou totalmente o orifício cervical interno, ou até esteja próxima a ele.

A placenta prévia é encontrada em aproximadamente 1 para 200 nascimentos¹. A incidência é muito maior na idade materna avançada, na multiparidade (1 para 20 nascimentos) e nas mulheres com cicatrizes uterinas prévias, como as cesarianas ou mesmo por traumatismos endometriais, causados por curetagens ou infecções, que diminuem a vascularização do endométrio, fazendo com que a placenta, ao se implantar, procure áreas de maior vascularização que, muitas vezes, se tornam grandes ou com cotilédones anômalos, como a placentação sucenturiada.

Fisiopatologia

O segmento inferior uterino, durante a gestação e nas primeiras e leves contrações, se torna fino e alargado, ao contrário da parte superior que se retrai com as contrações. Quando a superfície de adesão placentária está no segmento inferior uterino, com o

início das contrações, a placenta não se dilata, separando-se do tecido subjacente que forma sua base. Durante a gestação ou mais tarde no período de dilatação do parto, temos como consequência o desprendimento dessa parte da placenta, com hemorragia na zona do lóbulo desprendido pela abertura do espaço intervuloso, fluindo sangue materno. Raras vezes, encontramos rompimento das vilosidades coriônicas com perda de sangue do feto, que pode ocasionar sua morte por hemorragia (choque pós-hemorragico do recém-nascido).

Outras causas de sangramento na placenta prévia são as infecções (placentites), a ruptura de lagos venosos e a manipulação intravaginal ou retal. Portanto, diante da suspeita ou diagnóstico de placenta prévia, são contraindicados os toques vaginal e retal.

Classificação

Teoricamente, diferentes classificações clínicas de placenta prévia já foram propostas e todas levam em conta a localização da borda placentária em relação ao orifício cervical interno. Praticamente, a precisa localização da placenta prévia tem importância na definição da via de parto. Nos dias atuais, a ultrassonografia transvaginal nos permite a localização precisa em quase 95% dos casos:

- Placenta prévia total: ocorre em aproximadamente 20% dos casos, obstruindo totalmente o orifício cervical interno.
- Placenta prévia parcial: obstrui parte do orifício cervical interno. Classicamente seu diagnóstico só poderá ser realizado com a dilatação cervical de 3 a 4 cm.
- Placenta prévia marginal: a borda placentária está em contato com o orifício cervical interno.
- Implantação baixa da placenta: a borda placentária está ao nível do segmento inferior do útero, distando de 4 a 10 cm do orifício cervical interno (dependendo da idade gestacional).

Diagnóstico

É clínico, sendo confirmado pela ultrassonografia. Clinicamente, por meio da anamnese, o sangramento vaginal, não acompanhado de outra queixa nos últimos meses de gestação, sugere o diagnóstico. Sangramento que surge sem causa aparente, contrações ou dor, mesmo em completo repouso durante o sono, ou durante o dia ao andar. Esse primeiro sangramento da placenta prévia era conhecido antigamente como “hemorragia de aviso ou de advertência”. A ultrassonografia transvaginal confirma o diagnóstico e a localização placentária^{2,3} (Figura 1).

O sangramento materno pode apresentar-se de várias maneiras, podendo o intervalo ser de dias ou semanas. A intensidade é variável e não se pode avaliar anteci-

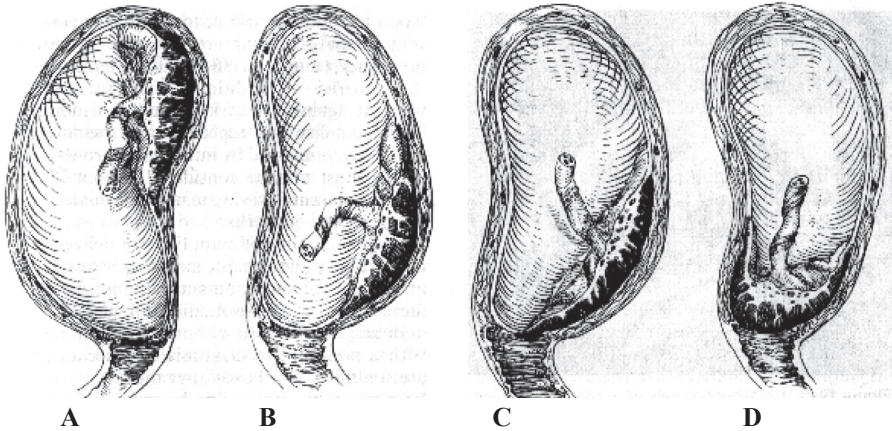


Figura 1. (A) Implantação normal, (B) implantação baixa, (C) placenta prévia parcial, (D) placenta prévia total.

padamente. Após um sangramento insignificante pode advir inesperadamente outro muito forte, pondo em perigo a saúde materna e a fetal.

Outro achado frequente na placenta prévia são as apresentações fetais anormais, como a pélvica e a córmica. A placenta ocupa uma parte do espaço do estreito superior, impedindo a insinuação normal do polo cefálico.

Diagnóstico diferencial

Praticamente, 70 a 80% das hemorragias na segunda metade da gestação são decorrentes de placenta prévia. A anamnese, o exame ginecológico especular e a ultrassonografia podem diferenciar o diagnóstico das seguintes patologias:

- descolamento prematuro da placenta normalmente inserida;
- sangramentos do seio marginal;
- ectopias cervicais;
- pólipos cervicais;
- carcinoma cervical;

Conduta

É dependente do tipo de localização da placenta prévia, volume da hemorragia materna, idade gestacional e vitalidade fetal.

Toda gestante com sangramento e suspeita diagnóstica de placenta prévia deverá ser hospitalizada. A conduta será conservadora com a recomendação de repouso e reposição das perdas maternas, se necessário, com o intuito de levar a gestação até o termo ou o mais próximo possível dele (nível 2 de evidência e grau de recomendação C)⁴.

É recomendado administrar corticoide entre 24 e 34 semanas de gestação (nível 1 de evidência e grau de recomendação A)⁴. Os cuidados maternos serão em relação a tipagem sanguínea, anemia e provas de coagulação. Em relação ao feto, os cuidados sobre a vitalidade e a maturidade se fazem imperativos. A antecipação do parto será de acordo com os resultados desses cuidados⁵.

Qualquer episódio de sangramento pré-parto deverá ser tratado com a administração de uma dose de imunoglobulina Rh em mulheres fator Rh negativo (nível 1 de evidência e grau de recomendação B)⁶.

A via de parto dependerá das condições maternas e fetais. A via vaginal é preferencial nas placentas prévias marginais ou placentas baixas, com a indicação de amniotomia e uso de ocitócicos, na tentativa de evitar o descolamento da placenta (sempre com monitorização da frequência cardíaca fetal). Na placenta prévia oclusiva parcial ou total, existe a indicação absoluta de cesariana. Pode-se agendar a interrupção após 36 semanas, depois de comprovar a maturidade pulmonar⁴.

Complicações

Distúrbios de coagulação, perda da função renal, choque e morte materna podem ocorrer resultantes de sangramento intenso no parto ou pós-parto, por trauma operatório, infecção ou embolia.

O descolamento da placenta ocorre praticamente em quase todos os casos de placenta prévia com sangramento e sem dor, entretanto o descolamento total da placenta não é muito comum até o final da dilatação cervical. O acretismo placentário também é raro, mas, dependendo de seu grau, poderá levar à perda do útero.

Quanto ao feto, a prematuridade é a maior causa de morte (60% das mortes perinatais). Nos casos de cesariana transplacentária, a perda sanguínea fetal é diretamente dependente do tempo entre a laceração do cotilédone e a ligadura do cordão.

Referências bibliográficas

1. Baxley E, Deutchman M, Atwood L, Murphy N, Yu J. 4. ed. Advanced life support in obstetrics. ASLO 2000-2001. p. 2.
2. Cunningham FG, MacDonald PC. Obstetrical hemorrhage. In: Cunningham FG, Gilstrap LC, Gant NF, Leveno KJ, Hauth JC, Wenstrom KD (eds.). Williams Obstetrics. 20. ed. New York: McGraw-Hill, 1997. p. 619-70.
3. Leerentveld RA, Gilberts EC, Arnold MJ, Wladimiroff JW. et al. Accuracy and safety of transvaginal sonographic placental localization. *Obstet Gynecol.* 1990;76:759-62.
4. Up to date 2010. Disponível em: <www.uptodate.com.br>.
5. Ramos JGL, Costa SHM, Muller ALL, Valério EG. Rotinas em obstetrícia. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 595.
6. Baxley E, Deutchman M, Atwood L, Murphy N, Yu J. 4. ed. Advanced life support in obstetrics. ASLO 2000-2001. p. 2.

RUPTURA UTERINA

Objetivo global

- Saber identificar e tratar adequadamente este evento obstétrico.

Conceito

Quando sintomática, consiste na separação completa de todas as camadas uterinas com saída de parte ou de todo o feto da cavidade uterina. Por outro lado, pode ser uma separação oculta, afinamento ou deiscência relacionada a cicatrizes prévias.

É considerada uma complicação obstétrica grave devido à alta morbimortalidade materno-fetal. Sua prevalência é 0,03 a 0,08% de todos os partos, porém de 0,3 a 1,7% entre pacientes com cicatriz uterina (nível 2 de evidência)¹. Tal diferença se deve a inúmeros fatores, sendo os principais a qualidade de assistência ao parto e a incidência anterior de cesarianas.

Fatores predisponentes à ruptura uterina são²:

- cirurgia uterina prévia;
- anomalias congênitas uterinas;
- neoplasia trofoblástica gestacional;
- adenomiose;
- uso de misoprostol e ocitocina;
- anomalia fetal;
- multiparidade;
- hiperdistensão uterina;
- insistência de parto por via baixa, em casos de desproporção;
- uso inadequado do fórcepe;
- trabalho de parto após cesariana;
- acretismo placentário.

Diagnóstico

Podem ocorrer sinais e sintomas inespecíficos, porém o quadro clínico clássico compreende a interrupção das contrações com sangramento vaginal, ausência de batimentos cardíacos fetais, mudança de posição fetal (não identificação da apresentação no canal de parto), sendo as partes fetais palpáveis no abdome materno, dor súbita, hipotensão e taquicardia materna. Há relato de dor suprapúbica entre as contrações uterinas com um primeiro sinal. Na síncope pós-parto, deve-se suspeitar de ruptura.

Sinais de iminência de ruptura para prevenção³:

- Contrações excessivamente dolorosas.
- Taqui e hipersístolia.
- Palidez, sudorese, agitação.
- Distensão segmentar:
 - Sinal de Bandl: anel fibromuscular transversal no segmento inferior.
 - Sinal de Frommel: ligamentos redondos retesados e hipercontraídos.

Conduta

Laparotomia imediata com sutura uterina. A demora na retirada do feto pode corresponder a aumento na mortalidade fetal. A morbidade materna dependerá do grau de hemorragia e do pronto tratamento do choque⁴. Nos casos de ruptura assintomática de uma cicatriz uterina, a conduta é expectante com documentação adequada⁵.

Referências bibliográficas

1. Phelan JP, Korst LM, Settles OK. Uterine activity patterns in uterine rupture: a case control study. *Obstet Gynecol.* 1998; 92:394-7 (nível II–2 de evidência).
2. Neme B. *Obstetrícia básica*. São Paulo: Sarvier, 2006. p. 757.
3. Ministério da Saúde, 2003. Secretaria de Política de Saúde. Área técnica de saúde da mulher. Urgências e emergências maternas: guia para diagnóstico em situações de risco de morte materna. 2 ed. Brasília.
4. Ramos JGL, Costa SHM, Muller ALL, Valério EG. *Rotinas em obstetrícia*. 5. ed. Porto Alegre: Art-med, 2006. p. 595.
5. Baxley E, Deutchman M, Atwood L, Murphy N, Yu J. 4. ed. *Advanced life support in obstetrics*. ASLO 2000-2001. p. 2.

VASA PRÉVIA

Objetivo global

- Saber identificar e tratar adequadamente este evento obstétrico.

Definição

É definida como o sangramento proveniente de vasos fetais do cordão umbilical através do colo uterino. Está associada ao cotilédone acessório da placenta sucenturiada e à inserção velamentosa do cordão umbilical, que, no seu trajeto extraplacentário forma, *vasos prévios*, que se localizam adiante da apresentação fetal e podem se romper e ocasionar anemia aguda com altas taxas de mortalidade (ao redor de 50%), uma vez que o sangue é de origem fetal. A sua incidência é em torno de 1 para cada 3.000 nascimentos¹.

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado a partir da informação materna de sangramento vaginal iniciado após a ruptura das membranas e a presença de sangue mesclado ao líquido amniótico. A palpação digital das membranas, antes da realização de uma amniotomia, é uma medida de precaução apropriada, podendo-se perceber a presença de cordão umbilical. A ecografia com mapeamento em cores pode ser útil (nível 3 de evidência e grau de recomendação C)^{2,3}, assim como a amnioscopia. A perda sanguínea não costuma ocorrer em grande quantidade, mas por ser de origem fetal torna-se muito grave.

Existem testes rápidos para a realização de pesquisas de células fetais na vagina. O Apt Test baseia-se na resposta colorimétrica da hemoglobina fetal (sangue vaginal é coletado e misturado com água corrente; após 5 minutos de centrifugação, mistura-se

o sobrenadante com NaOH a 1% na proporção de 5 mL por 1 mL, respectivamente). A cor rosa indica hemoglobina fetal (a hemoglobina do adulto é marrom). Outro complemento é o uso do corante de Wright no sangue vaginal coletado para avaliar a presença de hemácias nucleadas (comuns no sangue fetal). O teste de Kleinhauer-Betke não é recomendado por levar aproximadamente 2 horas para sua realização⁴.

Os testes descritos só podem ser realizados se, na presença do sangramento vaginal, a monitorização fetal for tranquilizadora. Caso contrário, deve-se realizar uma cesariana imediatamente, com possibilidade de estado de choque do recém-nascido.

Conduta

Não existem estudos grandes, nem controlados, para determinar a conduta ideal nos casos diagnosticados.

Recomenda-se a realização de testes de vitalidade fetal a cada 2 semanas, a partir da 28^a à 30^a semana de gestação. Deve-se internar a gestante com 32 semanas, para avaliações mais frequentes e facilidade, em caso de urgência, como compressão de cordão (nível 2 de evidência e grau de recomendação C)⁵.

Sugere-se interrupção precoce para prevenir a ruptura prematura de membranas (nível 2 de evidência e grau de recomendação C). Deve-se realizar amniocentese com 36 semanas para avaliar maturidade pulmonar; se o resultado for positivo, realizar cesariana. Se o teste for negativo, administrar corticoide e interromper 48 horas depois⁵.

Referências bibliográficas

1. Chen KH, Konchak P. Use transvaginal color Doppler ultrasound to diagnose vasa previa. *Am J Osteopath Assoc.* 1998;98:116-7.
2. Harding JA, Lewis DF, Major CA, Crade M, Patel J, Nageotte MR. et al. Color flow Doppler – A useful instrument in diagnose of a vasa previa. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Nov; 163 (5pt. 1):1566-8 (nível III de evidência).
3. Lee W, Lee VL, Kirk JS, Sloan CT, Smith RS, Comstock CH. Vasa previa: prenatal diagnoses, natural evolution and clinical outcome. *Obstet Gynecol.* 2000;95:572-6.
4. Baxley E, Deutchman M, Atwood L, Murphy N, Yu J. ASLO 2000-2001. 4. ed. *Advanced life support in obstetrics. ASLO 2000-2001.* p. 2.
5. Up to date, version 2010. Disponível em: <www.uptodate.com>.

INFECÇÃO URINÁRIA NA GESTAÇÃO

Objetivos globais

- Saber a importância da infecção urinária no determinismo da morbimortalidade perinatal.
- Orientar o rastreamento sistemático na gestação e formas de prevenção e tratamento.

Introdução

Apresentaremos neste trabalho os graus de evidências científicas na infecção urinária na gestação, com base nos trabalhos de Hélio Vasconcellos Lopes e Walter Tavares¹ e no Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira².

A infecção do trato urinário é a mais frequente durante a gestação (D)², com uma prevalência de 5 a 15%, dependendo da população estudada³, e está associada a aumento de morbidade e mortalidade maternas e fetais⁴ (C).

As mudanças fisiológicas da gestação aumentam a suscetibilidade da gestante à infecção urinária⁵ (A), sendo as principais responsáveis a progesterona e a compressão mecânica sobre o útero grávido. A secreção aumentada de progesterona leva a maior complacência vesical, redução do tônus muscular e da peristalse do ureter⁴, induzindo

Grau de recomendação e força de evidência científica

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

aumento do volume residual na bexiga, refluxo vesicoureteral e, associada à compressão pelo útero gravídico, à estase de urina nos ureteres, resultando em hidronefrose, principalmente à direita. Ocorrem também mudanças na filtração glomerular durante a gestação, aumentando a concentração urinária de glicose, tornando a urina mais alcalina, o que predispõe ao desenvolvimento de bactérias⁵. O hiperestrogenismo gestacional também favorece a aderência de certas cepas de *Escherichia coli*, que contêm adesinas tipo 1, às células uroepiteliais⁶.

Outros fatores reconhecidamente associados ao aumento do risco de bacteriúria incluem história de infecção urinária recente, *diabetes mellitus* e anormalidades anatómicas e cálculos do trato urinário⁷.

Os micro-organismos mais frequentes são da flora perineal normal, sendo a *Escherichia coli* responsável por 70 a 85% das infecções do trato urinário adquiridas na comunidade. Também são responsáveis, em menor frequência: *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo B (agalactiae)⁴ (C).

Em estudo realizado pelo Programa Mãe Curitibana da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, as bactérias mais frequentes nas infecções do trato urinário (ITUs) em 2007, foram: *E. coli* – 45,3%; *Streptococcus agalactiae* – 24,1%; *Enterococcus* sp. – 8,4%; *Proteus* sp. – 3,9%; *Klebsiella* sp. – 2,9%; *Staphylococcus* sp. – 5,4% e outros – 10%⁴.

Complicações maternas associadas às infecções do trato urinário

A complicação mais frequente é a pielonefrite durante a gestação, que pode induzir, se não for tratada adequadamente, bacteremia (15 a 20%), septicemia e raramente choque séptico, podendo levar até a óbito materno^{6,4}. Segundo Duarte *et al.*, também ocorre insuficiência respiratória pelo aumento de permeabilidade da membrana alveolocapilar, podendo resultar em edema pulmonar, o que pode ser agravado pela hiper-hidratação e uso de útero inibidores no trabalho de parto prematuro (C). Pode resultar ainda em insuficiência renal e anemia^{6,7}.

Complicações perinatais associadas às infecções do trato urinário

As principais complicações perinatais são trabalho de parto prematuro, prematuridade, crescimento intrauterino restrito, com recém-nascidos de baixo peso, ruptura prematura das membranas amnióticas, infecção fetal intrauterina, seps

neonatal e óbito fetal⁶. Existem evidências de que as citocinas pró-inflamatórias, secretadas pelos monócitos e macrófagos maternos ou fetais, em resposta a endotoxinas bacterianas, podem desencadear o trabalho de parto. Outra forma pela qual o trabalho de parto pode ser desencadeado é a colonização do líquido amniótico por bactérias originárias do trato urinário⁸. Segundo Figueiró-Filho *et al.*, essas bactérias produzem fosfolipases A e C, que atuam sobre os precursores das prostaglandinas E2 e F2-alfa, iniciando o trabalho de parto. A ITU também apresenta um risco maior de provocar amniorrexe prematura, pela secreção de prostaglandinas, ou indiretamente pela secreção de interleucina-1, fator de necrose tumoral ou fator ativador plaquetário. Também as bactérias que colonizam o canal vaginal podem produzir proteases, incluindo as colagenases, que reduzem a elasticidade e a resistência da membrana amniótica⁸.

Vazquez, em revisão de Cochrane, em 2007, sobre bacteriúria na gestação, menciona que a bacteriúria assintomática não está associada a trabalho de parto prematuro, somente se progredir para pielonefrite, mas que resultados de metanálise de 17 estudos mostram associação entre bacteriúria assintomática e baixo peso ao nascer⁷ (A).

Uso de antimicrobianos

De acordo com Figueiró-Filho *et al.*, o uso de antibióticos durante a gestação deve levar em conta a sensibilidade das bactérias mais prevalentes, além de outros fatores, como facilidade de sua obtenção pela paciente, comodidade da posologia, custo e toxicidade, pois os antibióticos devem ser prescritos quando os benefícios sobrepujarem os riscos.

A seguir, na tabela 1, modificada de Figueiró-Filho *et al.*, a classificação da Food and Drug Administration (FDA) é baseada no grau de informações disponíveis quanto ao risco para o feto e balanceada quanto ao potencial benefício da droga para o paciente. *Categoria A*: estudos controlados não demonstram riscos; *categoria B*: sem evidências de risco em humanos. Estudos em animais não demonstram riscos ou estudos em animais demonstram riscos, porém estudos em humanos não demonstram; *categoria C*: risco não pode ser definido pela falta de estudos, porém, potencial benefício pode justificar seu uso, apesar do risco; *categoria D*: evidência positiva de risco para o feto. Em algumas circunstâncias, o benefício do uso pode justificar o risco. *Categoria X*: contraindicação na gravidez. O risco fetal contraindica claramente o uso.

Os sinais e sintomas variam de acordo com o tipo da infecção. As ITUs na gestação são classificadas pelo local da proliferação bacteriana em bacteriúria assintomática, cistite e pielonefrite⁵ (D).

Tabela 1. Toxicidade dos agentes antibióticos mais utilizados no tratamento de ITU durante a gravidez

Droga	Classe FDA*	Toxicidade fetal-materna
Cefalexina/ cefalotina	B	Riscos mínimos** – Alergia
Cefuroxima/ Cefazolina	B	Riscos não detectados Alergia
Ceftriaxona	B	Riscos mínimos** – Alergia
Penicilina	B	Teratogenicidade improvável Alergia
Eritromicina	B	Toxicidade não conhecida Alergia
Sulfas	C	<i>Kernicterus</i> Hemólise Alergia
Nitrofurantoína	B	Hemólise Pneumonia intersticial Neuropatias
Metronidazol	B	Baixo risco de toxicidade fetal Discrasia sanguínea
Clindamicina	B	Colite Dados disponíveis não sugerem pseudoteratogenicidade membranosa Alergia
Tetraciclina	D	Displasia dentária Hepatotxicidade Retardo do crescimento ósseo Insuficiência renal
Cloranfenicol	C	Síndrome cinzenta Toxicidade para a medula óssea
Gentamicina	C	Ototoxicidade Ototoxicidade

Modificada de Figueiró-Filho *et al.* ⁸.

Bacteriúria assintomática

O rastreamento para bacteriúria assintomática na gestação faz parte da maioria dos protocolos de pré-natal e deve ser feito por urocultura, a qual é positiva quando ocorre desenvolvimento de 100.000 colônias/mL de urina^{3,4,7}. O Consenso Curitiba-ano, em 2005, recomendou a realização de exame de urina parcial e urocultura nos três trimestres da gestação, ocorrendo com isso diminuição das ITUs complicadas na gestação⁴ (D).

Sua incidência varia de 2 a 10% no primeiro trimestre da gestação^{3,4,7}. Se não for tratada, evolui para pielonefrite em 20 a 30% das vezes, e se for adequadamente tratada, essa evolução ocorrerá somente em 1 a 1,5% das gestantes⁴. Algumas patologias aumentam a incidência da bacteriúria assintomática na gestação, como imunoglobulinopatias, anemias, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, anormalidades do trato urinário e tabagismo⁶.

O tratamento da bacteriúria assintomática deve ser realizado de acordo com a sensibilidade do microrganismo identificado na urocultura e com o antibiograma. Esta ação é efetiva na redução da incidência de pielonefrite e de baixo peso ao nascer^{3,4,7} (B).

A escolha do antibiótico deverá ser realizada por antibiograma, e a duração do tratamento poderá ser de 3 a 7 dias, de acordo com as *Guidelines for Asymptomatic Bacteriuria* da IDSA (Infections Diseases Society of America)⁹ e com o Consenso Curitiba de 2005; sua duração não deve ser inferior a 7 dias^{4,6}.

Os antibióticos mais recomendados são a nitrofurantoína 100 mg, via oral (VO), 6/6h, ou a axetil-cefuroxima 250 mg, VO, 8/8h, sulfametoxazol-trimetoprima 800/160 mg, VO, 12/12h (usar somente no segundo trimestre da gestação)^{3,4,6} (D). A cefalexina já apresentou um alto grau de resistência, mas em estudo realizado pelo Programa Mãe Curitibana, relatado no Protocolo de Urgências e Emergências em Obstetrícia, encontrou-se sensibilidade de 84% para a cefalexina nas infecções por *E. coli*, sendo novamente recomendado o tratamento com cefalexina 500, VO, 6/6h, para as ITUs não complicadas (D). A ampicilina deve ser utilizada quando a infecção ocorrer por *Streptococcus agalactiae*, na dose de 500 mg, 6/6h, por 7 dias (sensibilidade de 100%)⁴ (D).

Após o tratamento, nova urocultura deverá ser realizada para o controle de cura, 7 dias após o término do antibiótico^{3,4} (D).

Cistite

Essa forma clínica de infecção do trato urinário baixo é mais comum no segundo e terceiro trimestres da gestação e, em geral, diferencia-se da bacteriúria assintomática

pelos sintomas: disúria, dor, polaciúria, urgência miccional, dor em região suprapúbica, urina com odor fétido ou sangue, e somente em casos excepcionais apresenta febre^{1,4} (D).

Ocorre em 1 a 5% das gestações e pode ser recorrente em 30% dos casos. Seu diagnóstico em geral é clínico, pelos sintomas, e sempre que possível deve ser colhido material para urina parcial e urocultura, mas o tratamento deve ser iniciado imediatamente após a coleta dos exames, pois os sintomas podem piorar e agravar a infecção^{3,4}. Pode ser avaliado o aspecto da urina – turvo ou com sangue, o exame parcial de urina muitas vezes não elucida o diagnóstico, pois o teste do nitrito positivo apresenta baixa sensibilidade e especificidade. A urocultura é o padrão-ouro para o diagnóstico, mas não é necessário esperar o resultado para o tratamento das ITUs sintomáticas⁶ (D). A cistite aguda também está associada ao trabalho de parto e ao parto prematuro⁵.

Após o tratamento é obrigatória a realização de urocultura de controle, o que deve ocorrer 7 dias após o término dele mesmo^{3,4,6} (D).

O tratamento para cistite deve ser mantido por 7 dias. Os antimicrobianos mais adequados (D) são axetil-cefuroxima 250 mg, 8/8h, por 7 dias; nitrofurantoína 100 mg, 6/6h, por 7 dias (usar até 36 semanas) e cefalexina 500 mg, 6/6h, por 7 dias. Use ampicilina 500 mg, 6/6h, quando o agente for *Enterococcus* sp. e *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo B^{3,4,6} (D).

Se a ITU for recorrente, é melhor internar a paciente para melhor controle do tratamento, após a realização da urocultura. Também está recomendada a quimioprofilaxia, se houver dois ou mais episódios de ITU na gestação, ou um fator de risco associado, como litíase, malformação do trato urinário ou dilatação pielocalicial, realizando-se a urocultura mensal para controle. Os antimicrobianos mais indicados são nitrofurantoína 100 mg, VO, por dia, até 36 semanas ou cefalexina 500 mg por dia, até o final da gestação (D). A eficácia do tratamento deve ser avaliada com a melhora clínica e se, em 48 horas, não houver resposta terapêutica, deve-se trocar o antibiótico, baseado na urocultura e no antibiograma^{3,4,6}.

Um grande estudo europeu sobre o risco de anormalidades congênitas associadas às infecções urinárias durante a gravidez e o seu tratamento concluiu que não foram encontradas anomalias congênitas em associação com as infecções urinárias na gestação e as drogas utilizadas, portanto o tratamento precoce das infecções urinárias na gestação é fortemente recomendado¹⁰ (B).

Pielonefrite aguda

É a infecção urinária que compromete o sistema coletor e a medula renal, ocorrendo em 1 a 2% das gestações, com recorrência em 10 a 25%. Em geral, é decorrente

de bacteriúria assintomática não tratada. Cerca de 15% das gestantes com pielonefrite apresentam bacteremia, podendo evoluir para sepse, choque séptico e insuficiência respiratória. Estão associadas ao trabalho de parto e parto prematuro corioamnionite, crescimento intrauterino restrito, infecção perinatal e óbitos fetal e neonatal^{3,4,11} (C).

O diagnóstico de pielonefrite aguda é feito com base no quadro clínico de febre (acima de 38°C), calafrios, taquicardia, dor em região lombar, sensibilidade ao toque em região lombar, náuseas, vômitos, urina turva e comprometimento do estado geral e achados laboratoriais, como bacteriúria, sendo confirmado com urocultura positiva^{3,4,11}.

O diagnóstico é clínico, baseado nos achados anteriormente mencionados, devendo ser solicitados os seguintes exames: parcial de urina, urocultura, hemograma, creatinina (C). A amostra para hemocultura deve ser colhida, se a temperatura for maior que 38,5°C ou houver sinais de sepse (D). Quando existe insuficiência respiratória, a paciente apresenta dispneia, taquipneia, hipoxemia e sinais radiográficos de infiltrado pulmonar. Nem sempre todos os sintomas e sinais estão presentes, isso depende da gravidade do quadro clínico da paciente.

Todas as pacientes com pielonefrite aguda têm indicação de internação hospitalar, e se tiverem sinais de sepse ou insuficiência respiratória, deverão ser internadas na unidade de terapia intensiva (UTI) (D).

Devem ser adotadas medidas gerais, como hidratação, administração de antitérmicos, analgésicos e antiespasmódicos para controle da dor, via intravenosa. Também deverão ser utilizados antieméticos, se houver náuseas e vômitos^{3,4,6,11} (D).

A terapêutica antimicrobiana deve ser iniciada logo que forem colhidos os exames, vias parenteral, intravenosa (IV), só passando para via oral após 24 a 48 horas da remissão dos sintomas. Os antimicrobianos mais indicados são as cefalosporinas de segunda geração: ceftriaxona 1 g, IV, 12/12h, cefotaxima 1 g, IV, 8/8h ou cefuroxíma 750 mg, IV, 8/8h^{3,4,6}. Outra opção é o uso da gentamicina 160 mg, IV, em dose única diária, dependendo da sensibilidade do antibiograma⁴. Após a melhora clínica com o tratamento intravenoso, a via oral deve ser orientada, já baseada na sensibilidade do antibiograma. Uma boa opção é o uso da axetilcefuroxíma, 250 mg, VO, 8/8h, sendo mantida por 14 dias^{3-6,11} (D).

Posteriormente, deverá ser mantido esquema de quimioprofilaxia, com nitrofurantoína 100 mg por dia até 36 semanas, ou cefalexina 500 mg ao dia até o final da gestação¹¹ (D).

Deve ser feito controle de cura com nova urocultura com antibiograma, 7 dias após o término dos 14 dias de tratamento.

Estudo prospectivo de mulheres com pielonefrite aguda anteparto refere que 2,7% das pacientes com pielonefrite foram readmitidas com infecção recorrente. Recomenda, nesses casos, sempre investigar possíveis fatores de risco, como nefrolitíase, por meio de ultrassonografia do trato urinário¹¹.

Conclusões

Está fortemente recomendada a investigação da bacteriúria assintomática durante a gestação, pois sua identificação e tratamento diminuem o risco de evolução para pielonefrite, devendo ser realizada por exame de urina parcial e urocultura nos três trimestres da gravidez. O tratamento é baseado na sensibilidade bacteriana detectada no antibiograma, com duração de 7 dias. O controle de cura é feito por nova urocultura 7 dias após o término do tratamento.

Na cistite aguda, está indicado o início imediato do tratamento, devido aos sintomas, com coleta de exame parcial de urina e urocultura, sempre que possível. Este deverá ter 7 dias de duração, e está recomendado o controle de cura com nova urocultura 7 dias após o término do tratamento.

Na pielonefrite aguda, o diagnóstico inicial é clínico, com recomendação de internação da gestante e início imediato do tratamento logo após a coleta dos exames. Este deverá ser realizado por via parenteral por 3 a 4 dias, até 24 a 48 horas após a melhora dos sintomas e sinais clínicos, e será mantido via oral por um total de 14 dias. Também está recomendada a quimioprofilaxia após o tratamento, para diminuir a recorrência. O controle do tratamento deve ser realizado com urocultura 7 dias após o término do tratamento e mensalmente até o final da gestação.

Referências bibliográficas

1. Vasconcellos L, Tavares W. Diagnóstico das infecções urinárias. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2005 nov/dez;51:6.
2. Lopes HV, Tavares W. Infecções do trato urinário: diagnóstico. Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Urologia, Projeto Diretrizes, Associação Médica Brasileira, Junho de 2004.
3. Saab Neto JA, Silveira SK. Infecção do trato urinário. Manual de rotinas de ginecologia e obstetria da Maternidade Carmela Dutra. 2 ed. Florianópolis, 2009.
4. Infecção Urinária na Gestação (Consenso 2005). Protocolo de urgências e emergências em obstetria. Maternidades Vinculadas ao Programa Mãe Curitibana, 2009. p. 39
5. Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. *Clinics in Perinatology*. 2005;32:749-64.
6. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção urinária na gravidez. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2008 fev;3(2).
7. Vazquez JC, Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Review). *Cochrane Review*. Cochrane Library, 2007, Issue 4.
8. Figueiró-Filho EA, Bispo AMB, Vasconcelos MM, Maia MZ, Celestino FG. Infecção do trato urinário na gravidez: aspectos atuais. *Femina*. 2009 Mar; 37:3.
9. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Infectious Diseases Society of America Guidelines*. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 March 1; 40:643-54.
10. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Maternal urinary tract infection and related drug treatments during pregnancy and risk of congenital abnormalities in the offspring. *BJOG*. 2006; 113:1466-71.
11. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2005 Jan; 105(1):18-23.

DEPRESSÃO NA GESTAÇÃO¹

Objetivo global

- Conhecer a importância e prevalência dos estados depressivos na gestação, suas principais características clínicas e as diretrizes para diagnóstico e tratamento adequados.

Introdução

A depressão acomete 12% dos homens e 20% das mulheres ao longo da vida¹. O transtorno representa um desafio para o obstetra na prática diária, que amiúde é consultado acerca das opções terapêuticas e segurança de iniciar, manter ou suspender medicamentos antidepressivos na mulher grávida ou com desejo de engravidar. Se, por um lado, é pertinente a preocupação com o risco de medicamentos na gestação, isso não justifica que o manejo do transtorno seja negligenciado e postergado até o fim da gravidez. No presente manual, considerando as enormes diferenças regionais, no que tange ao acesso a serviços de referência especializados, serão apresentadas as diretrizes para diagnóstico e tratamento adequados da depressão durante a gestação. As recomendações aqui apresentadas permitem que o obstetra adote condutas com respaldo na literatura científica, mas não substituem a participação do especialista em saúde mental que, à medida do possível, deve participar da tomada de decisões.

Definição

A depressão é um transtorno do humor caracterizado principalmente por rebaixamento do humor e falta de prazer nas atividades habituais, com duração de, pelo

¹O autor agradece a revisão técnica do Dr. Eduardo Sá Oliveira, especialista em saúde mental.

menos, 2 semanas, interferindo significativamente no funcionamento, trabalho e relações familiares do indivíduo. O diagnóstico não se baseia em nenhum achado clínico ou laboratorial patognomônico, mas na constatação de uma série de sintomas que, em conjunto, caracterizam o quadro. Os critérios de uso mais amplo no mundo ocidental são os propostos pela Associação Americana de Psiquiatria, publicados no *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-IV*² (Quadro 1).

Epidemiologia

A prevalência de depressão na gestação foi estimada em 7,4%, no primeiro trimestre, e em 12%, no segundo e terceiro trimestres³. A prevalência de depressão no período pós-parto oscila em torno de 13%⁴.

Manifestações clínicas

Os sintomas de depressão na gestação não diferem dos observados em outras fases da vida (Quadro 1), mas existem fatores de confusão: queixas de cansaço, fadiga, distúrbios sexuais e alterações do sono são comuns nas mulheres grávidas. Assim, o diagnóstico requer que o médico assistente conheça o transtorno e suspeite dele mulheres com múltiplas queixas ou sintomas persistentes.

Diagnóstico

O diagnóstico de depressão baseia-se na constatação dos critérios citados no quadro 1 (grau de evidência: D – consenso de especialistas)². Idealmente deveria ser realizado por meio de uma entrevista estruturada, aplicada por um especialista em saúde mental. No entanto, como essa situação está longe da realidade da maior parte dos centros urbanos e rurais do país, é importante que o obstetra de atenção primária conte com uma ferramenta de rastreamento de fácil aplicação e interpretação. Um questionário de autopreenchimento, que se mostrou útil em diversas culturas para o rastreamento da depressão na gestação e no pós-parto, é a Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo (EPDS) (Anexo 1)^{5,6}. Uma pontuação igual ou superior a doze pontos indica que a paciente pode estar com depressão, merecendo ampliar o interrogatório para confirmação diagnóstica.

Tratamento

A oportunidade de oferecer tratamento adequado habitualmente se perde em razão de duas crenças equivocadas: (a) que o tratamento implica obrigatoriamente o

Quadro 1. Critérios diagnósticos de episódio depressivo maior

- A.** Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é: (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer nas coisas:
- (1) Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito).
 - (2) Interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros).
 - (3) Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês) ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias.
 - (4) Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
 - (5) Agitação ou retardamento psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, e não meras sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
 - (6) Fadiga ou falta de energia quase todos os dias.
 - (7) Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).
 - (8) Capacidade diminuída de pensar ou se concentrar ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros).
 - (9) Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico; tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
- B.** Os sintomas não satisfazem os critérios para um episódio misto (que inclui episódios de humor anormalmente elevados).
- C.** Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- D.** Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou condição médica geral (por ex., hipotireoidismo).
- E.** Os sintomas não são explicados melhor por luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

Associação Americana de Psiquiatria – 1999².

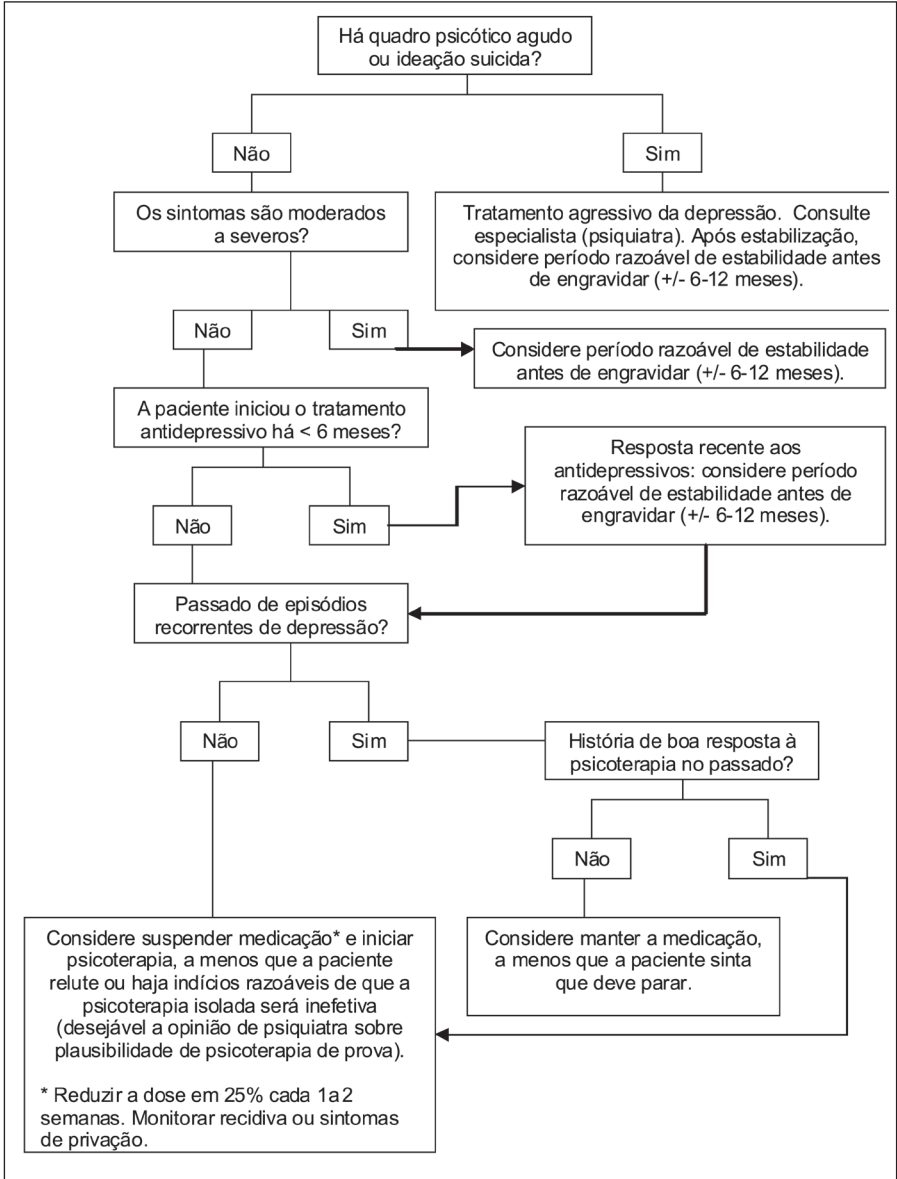
uso de psicofármacos, e; (b) que todos os psicofármacos são perigosos e contraindicados durante a gestação. Considerando que a gênese dos transtornos mentais se apoia em uma tríade de fatores – biológicos, psicológicos e sociais –, a abordagem

racional deve considerar também uma tríade terapêutica: apoio social e familiar, psicoterapia e, quando necessário, farmacoterapia⁷. Hábitos de vida saudável (atividade física, nutrição adequada, abandono de cigarro e drogas e comparecimento regular ao pré-natal) fazem parte do tratamento e devem ser recomendados a todas as pacientes.

Uma recente publicação conjunta do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) e da Associação Americana de Psiquiatria (APA) definiu as diretrizes para o manejo da depressão em pacientes grávidas ou com intenção de engravidar (grau de evidência: D – consenso de especialistas)⁸. Os algoritmos desse consenso podem ser consultados nas figuras 1 a 3.

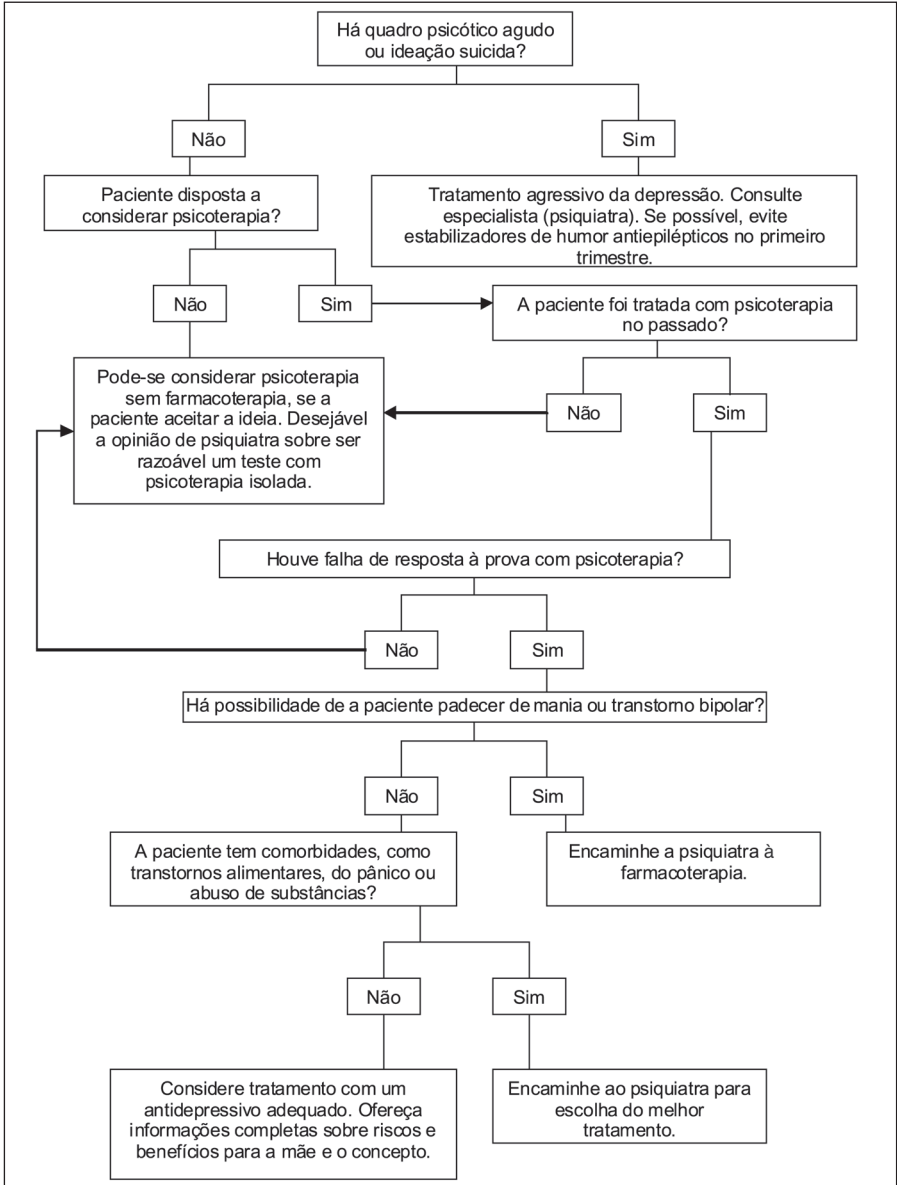
Gestantes com indicação de farmacoterapia devem ser esclarecidas sobre os riscos da medicação, mas não de uma maneira assustadora a ponto de desestimular o tratamento. O médico e o casal devem ter consciência de que, nessa situação, os malefícios do transtorno depressivo não tratado possivelmente superam o risco de transtornos infrequentes ou transitórios. A droga de primeira escolha é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS)⁹, com a possível exceção de pacientes com depressão e agitação, que podem se beneficiar do efeito sedativo dos antidepressivos tricíclicos⁸. Obtendo-se resposta adequada em 6 semanas, deve-se manter a medicação por, pelo menos, 6 meses para evitar recaídas. Na falha de resposta, recomenda-se encaminhamento ao psiquiatra.

As características das principais drogas usadas para tratar a depressão na gestação podem ser observadas no quadro 2.



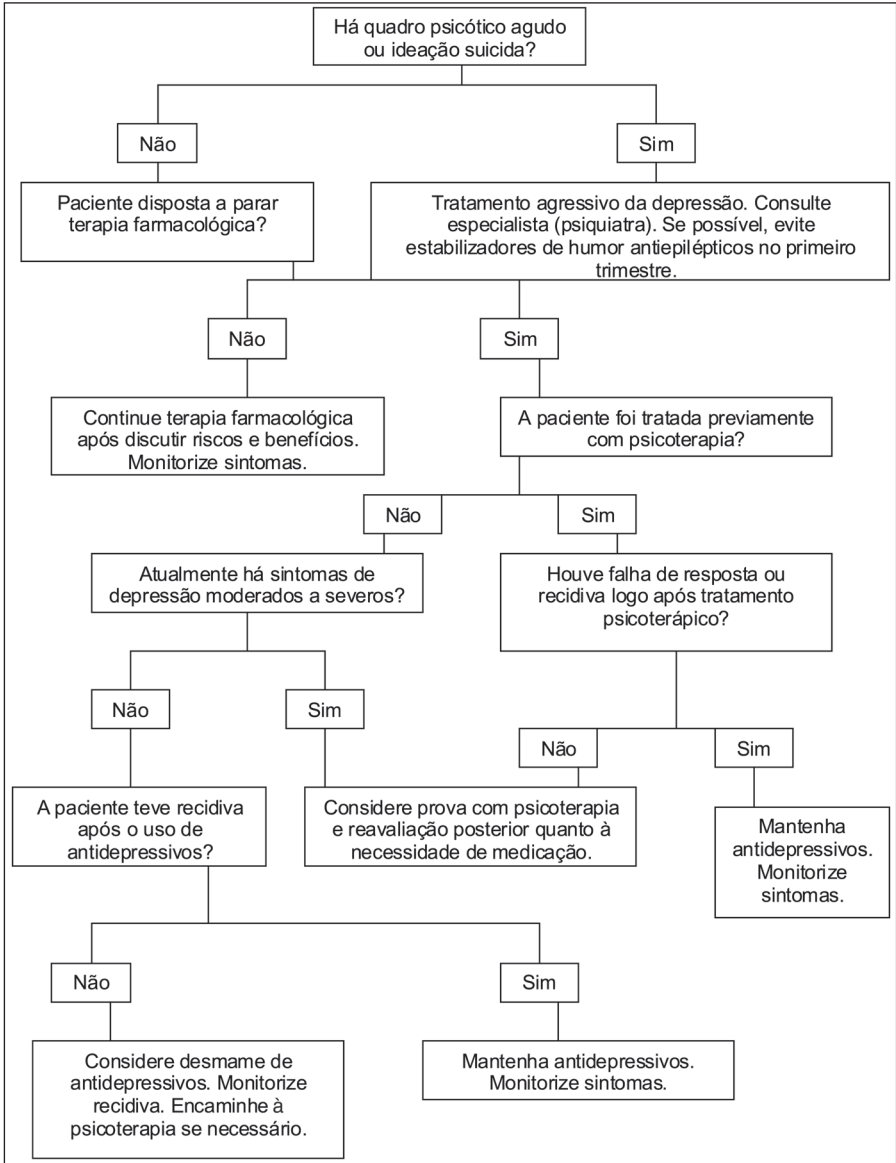
Yonkers *et al.*, 2009⁸.

Figura 1. Conduta perante paciente em uso de medicamentos antidepressivos que planeja engravidar.



(Yonkers *et al.*, 2009)⁸.

Figura 2. Conduta frente à gestante com transtorno depressivo atual, sem uso de medicamentos antidepressivos.



Yonkers *et al.*, 2009⁸.

Figura 3. Conduta perante gestante portadora de transtorno depressivo atualmente em uso de medicamentos antidepressivos.

Quadro 2. Antidepressivos usados na gestação e pós-parto

Droga	Dose diária	Classe (FDA)	Efeitos fetais e neonatais
ISRS			
Fluoxetina	20 mg	C	Exposição no primeiro trimestre: paroxetina associada a cardiopatias congênitas. Evitar na mulher tentando engravidar e no primeiro trimestre. Exposição no terceiro trimestre: a) Síndrome de má adaptação neonatal: nervosismo, tremores, hipertonia muscular, distúrbios alimentares ou digestivos, irritabilidade, agitação, desconforto respiratório. Sintomas geralmente leves e autolimitados (+/- 2 dias) ⁹ . Incidência: 15 a 30%. b) Hipertensão pulmonar persistente: hipertensão pulmonar, <i>shunt</i> direita-esquerda, hipoxemia severa. Incidência: 1%. Mortalidade: 10-20%. Exposição no pós-parto (lactação): considerada segura. Níveis lácteos muito baixos ou indetectáveis ⁹ .
Paroxetina	20 mg	D	
Tricíclicos			
Amitriptilina	75-150 mg	C	Exposição na gestação: não há evidências de teratogenicidade. Exposição no pós-parto (lactação): considerada segura. Níveis lácteos muito baixos ou indetectáveis ⁹ . Iniciar com 25 mg e aumentar a dose em 25 mg a cada 5 dias. Alertar sobre efeitos de hipotensão postural e boca seca (menos frequentes com nortriptilina).
Nortriptilina	75-150 mg	C	

FDA: Food and Drug Administration.

Anexo 1. Escala de Depressão Pós-natal de Edimburgo⁶

Marque a resposta de como você tem se sentido NOS ÚLTIMOS 7 DIAS, não apenas agora.

1. Eu tenho sido capaz de rir e achar graça das coisas.

- (0) Como eu sempre fiz.
- (1) Não tanto quanto antes.
- (2) Sem dúvida, menos que antes.
- (3) De jeito nenhum.

2. Eu tenho pensado no futuro com alegria

- (0) Sim, como de costume.
- (1) Um pouco menos que de costume.
- (2) Muito menos que de costume.
- (3) Praticamente não.

3. Eu tenho me culpado sem razão quando as coisas dão errado.

- (0) Não, de jeito nenhum
- (1) Raramente
- (2) Sim, às vezes
- (3) Sim, muito frequentemente

4. Eu tenho ficado ansiosa ou preocupada sem uma boa razão.

- (3) Sim, muito seguido.
- (2) Sim, às vezes.
- (1) De vez em quando.
- (0) Não, de jeito nenhum.

5. Eu tenho me sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo.

- (3) Sim, muito seguido.
- (2) Sim, às vezes.
- (1) Raramente.
- (0) Não, de jeito nenhum.

6. Eu tenho me sentido sobrecarregada pelas tarefas e acontecimentos do meu dia a dia.

- (3) Sim. Na maioria das vezes eu não consigo lidar bem com eles.
- (2) Sim. Algumas vezes não consigo lidar bem como antes.
- (1) Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles.
- (0) Não. Eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes.

7. Eu tenho me sentido tão infeliz que tenho tido dificuldade para dormir.

- (3) Sim, na maioria das vezes.
- (2) Sim, algumas vezes.
- (1) Raramente.
- (0) Não, nenhuma vez.

8. Eu tenho me sentido triste ou muito mal.

- (3) Sim, na maioria das vezes.
- (2) Sim, muitas vezes.
- (1) Raramente.
- (0) Não, de jeito nenhum.

9. Eu tenho me sentido tão triste que tenho chorado.

- (3) Sim, a maior parte do tempo.
- (2) Sim, muitas vezes.
- (1) Só de vez em quando.
- (0) Não, nunca.

10. Eu tenho pensado em fazer alguma coisa contra mim mesma.

- (3) Sim, muitas vezes.
- (2) Às vezes.
- (1) Raramente.
- (0) Nunca.

Nota: A EPDS deve ser preenchida sem ajuda ou interferência de terceiros, em lugar reservado, sem limite de tempo. Na versão entregue à paciente não devem constar os itens de pontuação (0,1,2,3). Uma pontuação igual ou superior a 12 indica que a paciente pode estar com depressão, merecendo ampliar o interrogatório para confirmação diagnóstica.

Referências bibliográficas

1. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med.* 2008; 358:55-68.
2. Associação Americana de Psiquiatria. Transtornos do humor. In: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. DSM-IV. 3.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995. p. 303-73.
3. Bennet HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004; 103:698-709.
4. Wisner KL, Parry BL, Piontek CM. Postpartum depression. *N Engl J Med.* 2002; 347(3):194-9.
5. Cox JL, Holden M, Zagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatr.* 1987; 150:782-6.
6. Santos IS, Matijasevich A, Tavares BF, Barros AJD, Botelho IP, Lapolli C, et al. Magalhães PVS, Barbosa APPN, Barros FC. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Cad Saúde Pública.* 2007 Nov, 23(11):2577-88.
7. Oliveira ES, Zaconeta AM. Transtornos mentais. In: Motta LDC, Ferraz EM, Zaconeta AM (eds.). *Condutas em obstetria.* Rio de Janeiro: Medbook, 2008. p. 465-73.
8. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Berlander TF, Dell DL, Stotland N, et al. Ramin S, Chaudron L, Lockwood L. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(3):703-13.
9. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY (eds.). *Williams obstetrics.* 23. ed. New York: McGraw-Hill, 2010.



O conteúdo deste material é de total responsabilidade dos autores que informam que não houve conflito de interesse na confecção dos mesmos, e os direitos autorais foram cedidos à Casa Leitura Médica e à Merck Sharp & Dohme para sua impressão e distribuição.

NUVARING®: Etonogestrel/ Etilinestradiol. **Apresentação:** Cartucho contendo 1 anel vaginal acondicionado em um sachê de alumínio à prova de água. Cada anel vaginal contém etonogestrel 11,7 mg e etilinestradiol 2,7 mg. NuvaRing® libera uma quantidade média diária de etonogestrel e etilinestradiol de 0,120 mg e 0,015 mg, respectivamente, por um período de 3 semanas. **Indicações:** Contraceção. **Contra-indicações:** NuvaRing® não deve ser utilizado na presença de qualquer das condições mencionadas a seguir ou se as mesmas ocorrerem pela 1ª vez e o anel deve ser retirado imediatamente: trombose venosa (TVP) atual ou progressiva, acompanhada ou não de embolia pulmonar; trombose arterial ou progressiva ou respectivas condições pródrômicas; predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial; diabetes mellitus com comprometimento vascular; presença de fator de risco grave ou múltiplos fatores para TVP ou arterial; presença ou história de hepatopatias graves com persistência de valores anormais das provas de função hepática; presença ou história de tumores hepáticos benignos ou malignos; condições malignas suspeitas ou conhecidas dos órgãos genitais ou das mamas, quando induzidas por esteróides; sangramento vaginal não diagnosticado; hipersensibilidade a qualquer dos componentes de NuvaRing®. **Precauções e advertências:** O uso de contraceptivos hormonais tem sido associado com a ocorrência de trombose venosa (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e trombose arterial e suas complicações, algumas vezes com consequências fatais. Considerar o risco aumentado em mulheres submetidas à imobilização prolongada, cirurgia grande, qualquer cirurgia nos membros inferiores ou traumatismo importante. Outras condições médicas que foram associadas a eventos adversos circulatórios incluem o diabetes mellitus, lupus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, doença intestinal inflamatória crônica (doença de Crohn ou colite ulcerativa). Deve-se considerar o aumento do risco de tromboembolismo no puerpério. Aumento na frequência ou intensidade de crises de enxaqueca durante o uso de contraceptivos hormonais (que pode ser considerado pródrômico de evento cerebrovascular), pode ser uma razão de descontinuação imediata de NuvaRing®. Alguns estudos epidemiológicos mostraram que o uso prolongado de contraceptivos orais aumenta o risco de câncer cervical uterino em usuárias infectadas pelo HPV. Não estão disponíveis dados epidemiológicos sobre o risco de câncer cervical em usuárias de NuvaRing®. Dados epidemiológicos mostraram que há um discreto aumento do risco relativo (RR=1.24) de apresentar câncer de mama diagnosticado em mulheres utilizando contraceptivos orais. Foram relatados em usuárias de contraceptivos orais, em raros casos, tumores benignos do fígado e, ainda mais raramente, tumores malignos hepáticos. Mulheres com diagnóstico ou com antecedentes familiares de hipertrigliceridemia poderiam estar sob risco aumentado de pancreatite quando em uso de contraceptivos hormonais. Embora tenham sido relatados pequenos aumentos da pressão arterial em muitas mulheres recebendo contraceptivos hormonais, são raros aumentos clinicamente relevantes. Não foi estabelecida uma relação entre o uso de contraceptivos hormonais e diagnóstico clínico de hipertensão arterial. A ocorrência ou a deterioração das condições mencionadas abaixo foram relatadas tanto durante a gravidez quanto durante o uso de contraceptivos hormonais, mas a evidência de associação com o uso dos contraceptivos não foi conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado a colestase, formação de cálculos biliares, porfiria, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, coréia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição relacionada a otosclerose. Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem necessitar a descontinuação de NuvaRing® até que os valores das provas de função hepática retornem ao normal. Se houver recorrência de icterícia colestática e/ou prurido relacionado a colestase, ocorridas previamente durante a gravidez ou durante a utilização anterior de esteróides sexuais, o uso de NuvaRing® deve ser suspenso. Embora os estrogênios e os progestagênicos possam apresentar um efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidências de que seja necessário alterar o esquema terapêutico em pacientes diabéticas utilizando contraceptivos hormonais. Foram relatadas piora da doença de Crohn e colite ulcerativa em associação ao uso de contraceptivos hormonais. Ocasionalmente pode ocorrer cloasma. Caso a mulher apresente uma das condições a seguir, ela pode não ser capaz de inserir NuvaRing® corretamente ou pode perder o anel: prolapso uterino, distocele ou retocelo, constipação grave ou crônica. Ocasionalmente as pacientes podem apresentar vaginite durante o uso de NuvaRing®. Não há indicações de que a eficácia de NuvaRing® seja afetada pelo tratamento de vaginite, nem que o uso de NuvaRing® afete o tratamento da vaginite. As pacientes devem ser informadas de que NuvaRing® não protege contra infecções por HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis. A eficácia de NuvaRing® pode ser reduzida caso não sejam seguidas as recomendações desta bula ou se houver uso concomitante com outros medicamentos. Durante o uso de NuvaRing® pode ocorrer sangramento irregular em algumas mulheres e pode não ocorrer sangramento de privação durante o período de intervalo sem o anel. Em ocasiões muito raras foram relatados casos de rompimento de NuvaRing® durante o uso. NuvaRing® destina-se ao uso em mulheres em idade fértil. O uso de NuvaRing® durante a gravidez não é indicado. Devido à administração intravaginal, as concentrações uterinas dos esteróides contraceptivos em usuárias de NuvaRing® são provavelmente mais altas do que nas usuárias de COCs. Desta forma, não pode ser excluído efeito sobre o feto. NuvaRing® não deve ser recomendado até que a mãe tenha completado o período de amamentação desejado. **Reações adversas:** Cefaléia, vaginite e leucorréia, cada uma relatada por 5-6% das mulheres. Outras reações adversas comuns > 1/100 foram: dor abdominal, náusea, vômito, expulsão do anel, desconforto relacionado ao anel, aumento de peso, cefaléia, labilidade emocional, diminuição da libido, dor pélvica, dor nas mamas, sensação de corpo estranho na vagina, dismenorréia, leucorréia, desconforto lúvovaginal, acne. **Interações medicamentosas:** Podem levar à sangramento intermenstrual e/ou falha contraceptiva. Podem ocorrer interações com medicamentos indutores de enzimas microossomais, que podem resultar em aumento do clearance dos hormônios sexuais (por ex., fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente, também oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina e produtos contendo *Hypericum perforatum*). No uso de antibióticos (exceto amoxicilina e doxiciclina) deve-se utilizar método contraceptivo de barreira até 7 dias após a descontinuação do fármaco. É improvável que antimicóticos e espermicidas administrados por via vaginal afetem a eficácia contraceptiva e a segurança de NuvaRing®. Dados farmacocinéticos demonstraram que o uso de absorventes internos não afetou a absorção sistêmica dos hormônios liberados por NuvaRing®. O uso de contraceptivos esteróides pode influenciar o resultado de determinados exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos hepáticos, funções renal, tireoidal e adrenal, níveis plasmáticos de proteínas carreadoras, frações lipídicas/lipoproteína, parâmetros do metabolismo de carboidratos e de fibrinólise e da coagulação. **Posologia:** NuvaRing® é colocado e retirado da vagina pela própria paciente. O médico deve instruí-la quando você for utilizar NuvaRing® pela 1ª vez. É importante que o anel seja inserido no dia apropriado (1ª dia do ciclo natural da mulher; no caso de troca de COC, o mais tardar, no dia seguinte ao intervalo sem medicamento/ imediatamente em caso de aborto de 1º trimestre e método oral à base de progestagênio isolado/ durante a 4ª semana após parto ou aborto no 2º trimestre). Para a inserção a mulher deve escolher a posição que achar mais confortável. NuvaRing® deve ser comprimido e inserido na vagina até se obter sensação de conforto. A posição exata de NuvaRing® na vagina não é crítica para o efeito contraceptivo do anel. Após inserido, NuvaRing® deve permanecer na vagina durante 3 semanas, continuamente. Caso o anel seja expelido acidentalmente, ele pode ser enxaguado com água fria ou morna e deverá ser reinserido imediatamente. Inserir novo anel após intervalo de uma semana. NuvaRing® pode ser removido engançando o dedo indicador sob o anel ou segurando o anel entre os dedos indicador e médio. Uma vez retirado, o anel usado deve ser colocado no sachê e descartado no lixo comum. **Superdose:** Não há relatos de eventos adversos graves em decorrência de superdosagem de contraceptivos hormonais. Nesta situação os sintomas que podem ocorrer são: náuseas, vômitos e, em meninas e adolescentes, discreto sangramento vaginal. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático. **Armazenagem:** Nas distribuidoras e nas farmácias NuvaRing® deve ser conservado em geladeira (entre 2 - 8 °C). Quando a paciente compra o produto, a farmácia deve anotar no cartucho (em local próprio para isto) a data da venda e a data limite para uso. O produto poderá ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) por um período máximo de 4 meses após a compra na farmácia. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. MS – 1.0171.0101. RA 0560 EU S5 (ref.3.0) CPP, NL 0056816.

Referências bibliográficas: 1. Saaved GA, et al. Change in trend of contraceptive uptake—effect of educational leaflets and counseling. *Contraception*. 2008;77(5):377-81. 2. Yassin AS, Cordwell D. Does decanted pre-abortion contraception counselling help to improve post-abortion contraception uptake? *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2005;31(2):115-6. 3. Floyd RL, et al. Preventing alcohol-exposed pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2007;32(1):1-10. 4. Letai I, et al. Factors affecting women's selection of a combined hormonal contraceptive method: the TEAM-06 Spanish cross-sectional study. *Contraception*. 2007;76:77-83. 5. Novak E, et al. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception*. 2003; 67(3):187-94. 6. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod*. 2001;16(3): 469-475. 7. Circular aos Médicos (bula) de NUVARING®. São Paulo; Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda, 2011.

NUVARING® não deve ser utilizado na presença de trombose venosa ou arterial atual ou progressiva, acompanhada ou não de embolia pulmonar.

Pode-se esperar interações durante o uso concomitante de NUVARING® com hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina e rifampicina.

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

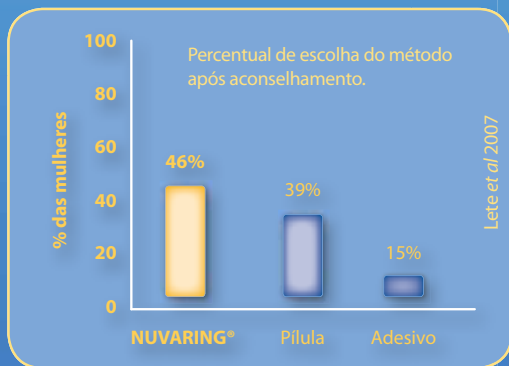
A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVE SER CONSULTADO.



Um bom aconselhamento pode ajudar as mulheres a escolherem o anticonceptivo mais adequado para elas.¹⁻⁴

- Após o aconselhamento completo sobre os métodos hormonais combinados, mais mulheres escolheram NUVARING®.⁴

Estudo Team envolvendo 9.700 mulheres.⁴



NUVARING® 
etonogestrel
etinilestradiol

Uma vez ao mês.

Conveniência que nenhuma pílula pode oferecer.⁵⁻⁶



2011



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia