

EDITORIAL

Espelhando qualidade	99
<i>Eduardo Passos</i>	
Serviço de referência	101
<i>Fernando Freitas</i>	

ARTIGOS ORIGINAIS

Níveis de calciúria em gestantes com pressão arterial elevada	103
<i>José Geraldo L. Ramos, Sérgio Martins-Costa, Janete Vettorazzi-Stuczynski, Daniela Vanessa Vettori, Marcelo Louzado, Maria Stela Dornelles, Michel Bastos</i>	
Avaliação dos programas de <i>screening</i> para o câncer de colo uterino no Estado do Rio Grande do Sul	108
<i>Paulo Naud, Jean Carlos de Matos, Luciano Hammes, Janete Vettorazzi</i>	
Complicações da gemelaridade em um hospital universitário	114
<i>José Geraldo Ramos, Sérgio Martins-Costa, João Sabino Cunha Filho, Carlos Souza, Melissa Castilhos, Fabíola Castilhos</i>	
Avaliação da sensibilidade e especificidade do <i>dipstick</i> como teste de rastreamento para doença hipertensiva induzida pela gestação	119
<i>João Sabino da Cunha Filho, Janete Vettorazzi-Stuczynski, Letícia Terres, Maria Emilia Ferronato, Daniela Vetori, José Geraldo L. Ramos, Sérgio Martins-Costa</i>	

ARTIGOS ESPECIAIS

Índice proteinúria/creatininúria em gestantes com hipertensão arterial	124
<i>José Geraldo L. Ramos, Elvino G. Barros, Sérgio Martins-Costa</i>	
Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV)	138
<i>Paulo Naud, Jean Carlos de Matos, Luciano Hammes, Janete Vettorazzi</i>	
Infertilidade masculina	143
<i>Carlos Augusto B. de Souza, Andréa C. Facin, João Sabino Cunha Filho, Cristiano Caetano Salazar, Fernando M. de Freitas, Eduardo P. Passos</i>	

Endometriose	150
<i>Eduardo Pandolfi Passos, Fernando Freitas, João Sabino da Cunha Filho, Andréa C. Facin, Carlos Augusto B. de Souza, Cristiano Caetano Salazar</i>	
Medicina fetal	157
<i>José Antônio A. Magalhães</i>	
Aspectos bioéticos e jurídicos do transexualismo.....	169
<i>Francis C. Bordas, Marcia M. Raymundo, José Roberto Goldim</i>	
RELATO DE CASO	
Embolia por líquido amniótico: relato de caso	174
<i>Jean Carlos Matos, Janete Vettorazzi-Stuczynski, Taciana Lidinéia Alfen, Rui Lara de Carvalho</i>	
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	177
GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION.....	183

Espelhando qualidade

O número 2 do volume 20 da *Revista HCPA* traz uma amostra das atividades exercidas pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia deste Hospital. Dr. Fernando Freitas, chefe de Ginecologia e Obstetrícia e editor associado da edição, reuniu e organizou um número de trabalhos representativos, que espelham o alto nível de qualificação dos médicos e pesquisadores ligados ao Serviço. A Maternidade do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas, por exemplo, é referência para cuidado de alto risco, com equipes multiprofissionais especializadas no atendimento de gravidez em que há risco de vida para a mãe, para o feto ou para o recém-nascido. Esta edição traz artigos originais, especiais e um relato de caso que, com toda a certeza, vão contribuir para o enriquecimento de discussões sobre a ampla gama de assuntos relacionados ao tema Ginecologia.

Certamente a construção de um serviço de qualidade não termina aqui, nas páginas da nossa *Revista HCPA*. Mas, reafirmando sua tarefa de divulgadora de trabalhos de pesquisa, esta funciona como elemento instigador dos trabalhos científicos realizados dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – e fora dele. A divulgação da produção de pesquisadores do Hospital de Clínicas também representa a divulgação da qualidade de tudo o que acontece na Instituição e, mais do que isso, confirma que a busca pelo aprimoramento e pela excelência do atendimento ao paciente está presente no seu dia-a-dia.

Representing our qualified service

Number 2 of the 20th volume of *Revista HCPA* delivers a sample of the activities carried out at the Gynecology and Obstetrics Service of our Hospital. Doctor Fernando Freitas, chief of Gynecology and Obstetrics and associate editor of this issue, has put together and organized a number of significant studies reflecting the qualified staff of doctors and researchers of the Service. These studies include original contributions, special contributions, and a case report that are altogether fitting to the betterment of discussions regarding the wide spectrum of matters related to Gynecology. As an example of the quality of the Obstetrics and Gynecology Service at Hospital de Clínicas, the maternity at that service is a reference center for high risk care. Patients at the maternity will receive care from multiprofessional teams specialized on high risk situations involving the mother, the fetus, and the newborn.

The present issue of *Revista HCPA* brings original and special articles

as well as a case report that will certainly contribute to enhance the discussion concerning the wide range of topics encompassed by the field of obstetrics and gynecology.

The debate should not end right here, within the pages of our *Revista HCPA*. In reaffirming its task as a medium for the publication of research studies, *Revista HCPA* operates as a means to encourage scientific studies carried out within the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and outside hospital walls. Publishing the scientific production of our researchers allows us to present the qualified work that is carried out in this institution, and reflects our day-to-day search for the betterment and improvement of the services offered to our patients.

Eduardo Passos
Editor

Serviço de referência

Este número da *Revista HCPA* é uma homenagem ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, que teve início em 1972, quando um grupo de professores da Universidade Federal do Rio Grande do Sul iniciou a ocupação inteligente do Hospital. Seria difícil citar todos os nomes envolvidos, mas como dever ético aos já falecidos me vêm à mente as fantásticas figuras de Isaac Lewin e Lea Muxfeld.

A Maternidade do Hospital de Clínicas foi inaugurada em 1980 sob a orientação do Prof. Erwino Diefenthaler, sendo então o Prof. Werner Soldan o chefe da Ginecologia. Desde 1982 tenho tido a honra de ser o chefe do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas. No período de 1988-92, exercemos a função de chefe do Departamento da Faculdade de Medicina e o Prof. Carlos Henrique Menke, o de chefe do Serviço.

Somos 21 professores – um número reduzido em relação a outros departamentos com a mesma carga horária de ensino – divididos em 5 equipes profissionais com médicos contratados, médicos residentes e alunos (Med.7001, Med. 7707, Med.7708, Med.775).

Nossa Maternidade é uma das mais procuradas e referenciada para Alto Risco, ou seja, possui equipes multiprofissionais especializadas no atendimento de gravidez em que há risco de vida para a mãe, para o feto ou para o recém-nascido. Em 1980, realizamos 1.036 partos, e em 2000 efetuamos 4.153, com índices de mortalidade e morbidez materna e neonatal comparável aos melhores centros mundiais. Nosso índice de cesarianas permanece nos últimos 20 anos em 27%, o que atesta a excelência da nossa assistência obstétrica, em se tratando de maternidade para alto risco.

O atendimento ambulatorial – sempre com a presença de professores – é referendado para pré-natal de alto risco, gestação em adolescentes, medicina fetal ou para especialidades ginecológicas (oncologia, ginecologia endócrina e infertilidade, infanto-puberal, fertilização assistida, uroginecologia, sexologia, DST e serviço de mastologia). Realizamos, no último ano, 33 mil consultas ambulatoriais e 2.800 procedimentos cirúrgicos.

Nosso Serviço, na segunda gestão do presidente Sérgio Pinto Machado, tem como objetivos a reforma do Centro Obstétrico e do Ambulatório (zona 6) – sonhos antigos mas que estão próximos de serem concretizados – ; a instalação, em 2001, da pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia, tarefa coordenada pelo Prof. Eduardo Passos; a implementação da assistência integral à saúde da mulher, através do atendimento de convênios e particulares; organizar o instituto de pesquisas em reprodução; somar esforços com a

direção da Faculdade de Medicina e Conselho da Unidade para que a nossa centenária Faculdade tenha uma correta avaliação de desempenho através de uma participação efetiva do seu corpo discente e docente.

Crescer e deixar crescer, fazer com que cada um trabalhe na área que mais se adapta a sua formação médica, estimular o trabalho em equipe, estimular a assistência, o ensino e a pesquisa, estar presente, assumir responsabilidades, prestigiar as Direções e sobretudo saber transmitir aos profissionais da saúde o respeito humano, moral e bioético às pacientes que procuram assistência médica no Hospital: esta tem sido a nossa receita na chefia do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia.

Fernando Freitas
Editor Associado
Serviço de Ginecologia e Obstetrícia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Níveis de calciúria em gestantes com pressão arterial elevada

José Geraldo L. Ramos¹, Sérgio Martins-Costa¹,
Janete Vettorazzi-Stuczynski², Daniela Vanessa Vettori³,
Marcelo Louzado⁴, Maria Stela Dornelles⁵, Michel Bastos⁴

OBJETIVO: A hipertensão arterial é uma das principais causas de morbimortalidade materna e perinatal no Rio Grande do Sul. A maioria dos estudos que avaliaram a excreção urinária de cálcio durante a gestação detectaram uma excreção significativamente menor deste íon nas pacientes com pré-eclâmpsia, quando comparadas com gestantes normotensas ou com hipertensão arterial crônica sem pré-eclâmpsia sobreposta. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a excreção urinária de cálcio em pacientes com distúrbios hipertensivos da gestação.

MATERIAIS E MÉTODOS: Todas as gestantes que internaram no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas por aumento de pressão arterial, no período de dezembro de 1998 a setembro de 1999, foram submetidas a um protocolo para coleta de dados demográficos, pressóricos e de exames laboratoriais (proteínúria, calciúria e creatinúria de 24 horas, relação proteinúria/calciúria e ácido úrico sérico). Estabeleceu-se como hipocalciúria a excreção urinária de cálcio < 100 mg/24h e como proteinúria alterada a excreção > 300 mg/24h.

RESULTADOS: As 71 pacientes estudadas tinham, em média, 26 anos, idade gestacional de 34 semanas e pressão arterial sistólica/diastólica de 151/98 mmHg. Quanto à evolução clínica, 35,2% apresentaram pré-eclâmpsia, 8,5% hipertensão crônica, 2,8% eclâmpsia, 15,5% pré-eclâmpsia sobreposta, 2,8% síndrome de HELLP e 35,2% evoluíram com normalização da pressão arterial. As pacientes com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia apresentaram uma calciúria/24 horas média (132,8 mg) significativamente menor que as pacientes com aumento transitório de pressão arterial (199,3 mg). Quando comparadas com as hipertensas crônicas (174,3 mg), as pacientes com pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (132,8 mg) também mostraram menor calciúria/24 horas, mas sem significância estatística.

CONCLUSÕES: Estes resultados sugerem que a simples mensuração da excreção urinária de cálcio pode auxiliar no diagnóstico dos distúrbios hipertensivos na gestação.

Unitermos: Calciúria na gestação; pré-eclâmpsia; hipertensão na gestação.

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Rua Padre Hildebrando 585/412, CEP 91030-310, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3343-8158; e-mail: elzira@cpovo.net

³ Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁴ Médicos.

⁵ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Calciuric levels in pregnant women with high blood pressure

OBJECTIVE: Arterial hypertension is one of the main causes of maternal and perinatal morbimortality in Southern Brazil. Most studies concerning urinary calcium excretion during pregnancy have found lower levels of calcium excretion in patients with preeclampsia compared with normotensive pregnant patients and with pregnant patients with preexisting chronic hypertension and without preeclampsia. The objective of this study was to evaluate urinary calcium excretion in women with hypertensive disorders during pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: All pregnant women who were hospitalized at the Obstetric Center of the Hospital de Clínicas Teaching Hospital for increased blood pressure and between December 1998 and September 1999, were submitted to a protocol for collection of demographic data, blood pressure data, and laboratory exams data (proteinuria; calciuria; and creatinuria from 24-h urine samples; proteinuria/creatinuria ratio; and serum uric acid). We determined hypocalciuria for urinary calcium excretion < 100 mg/24h and significant proteinuria for protein excretion > 300 mg/24h.

RESULTS: The 71 patients studied presented averages of 26 years of age, 34 weeks of gestation, and mean blood pressure of 151/98 mmHg. As to clinical development, 35.2% of patients were diagnosed with preeclampsia, 8.5% with chronic hypertension, 2.8% with eclampsia, 15.5% with preeclampsia over essential hypertension, 2.8% with HELLP syndrome, and 35.2% with transient hypertension. Patients with preeclampsia showed 24-h calciuria significantly lower than that of patients with transient increase in blood pressure. There was no significant difference in 24-h calciuria from pregnant women with chronic hypertension and from women with preeclampsia.

RESULTS: These results suggest that simple mensuration of urinary calcium excretion can help diagnose hypertensive disorders during pregnancy.

Key-words: Calciuria in pregnancy; preeclampsia; pregnancy induced hypertension.

Revista HCPA 2000;20(2):103-7

Introdução

A hipertensão arterial complica cerca de 10% de todas as gestações. É uma causa importante de morbidade materna e perinatal e uma das principais causas de mortalidade materna no Rio Grande do Sul. Geralmente os distúrbios hipertensivos da gestação são classificados em 3 grandes grupos: pré-eclâmpsia/eclâmpsia, hipertensão crônica, hipertensão crônica com pré-eclâmpsia/eclâmpsia sobreposta e hipertensão arterial transitória (1). Gestantes com pré-eclâmpsia – hipertensão arterial (HAS) e proteinúria que surgem pela primeira vez após a 20ª semana da gestação – têm um prognóstico materno e

perinatal pior se comparados aos casos de hipertensão arterial sem proteinúria (2).

Tanto o diagnóstico preditivo de pré-eclâmpsia quanto o diagnóstico diferencial entre pré-eclâmpsia e outras formas de hipertensão arterial associada à gestação são muitas vezes de difícil realização, principalmente na vigência de proteinúria. A identificação de um ou mais marcadores capazes de distinguir quais gestantes estão sob maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia ao longo da gestação, ou diferenciar com precisão gestantes com pré-eclâmpsia das com hipertensão arterial de outra etiologia, é há muito tempo um objetivo perseguido pelos pesquisadores. Nos últimos anos, a identificação de que pacientes com pré-

eclâmpsia apresentam hipocalciúria quando comparadas às gestantes com hipertensão arterial crônica ou às gestantes normotensas (3-5) trouxe a possibilidade de utilizar-se a medida do cálcio urinário no diagnóstico dos distúrbios hipertensivos da gestação.

Segundo Hutchesson et al. (6) a hipocalciúria pode ser apenas o reflexo do comprometimento renal da hipertensão induzida pela gestação. Já Covi et al. (4) mostraram uma correlação interessante entre a hipocalciúria e a redução na excreção urinária de prostaglandinas renais nas pacientes com hipertensão arterial transitória e pré-eclâmpsia. Neste caso pode-se conjecturar que a redução da produção das prostaglandinas renais está de alguma maneira ligada com a redução na excreção de cálcio. É possível que juntamente com um mecanismo hemodinâmico dependente das prostaglandinas, que reduz tanto o cálcio como o sódio urinários, possa também haver uma grande reabsorção tubular de cálcio, devido a atividade aumentada do hormônio paratireóideo e da vasopressina, que estão também sujeitos à ação das prostaglandinas (7).

Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar a hipocalciúria na pré-eclâmpsia, como: diminuição na reabsorção tubular distal de cálcio, diminuição da taxa de filtração glomerular e insuficiente hidroxilação da 25-hidroxivitamina D comprometendo a absorção intestinal de cálcio. Além disso, estudos epidemiológicos têm mostrado que a incidência da eclâmpsia é inversamente proporcional à ingesta de cálcio pela gestante (8).

O presente estudo teve como objetivo avaliar a excreção urinária em 24 horas de cálcio em pacientes com distúrbios hipertensivos na gestação.

Materiais e métodos

Este foi um estudo transversal, prospectivo, no qual foram incluídas todas as gestantes que internaram no Centro Obstétrico (CO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por aumento de pressão arterial, no período de dezembro de 1998 a setembro de 1999, e que concordaram em participar do estudo por assinatura de consentimento pós-

informado. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HCPA.

Todas as pacientes incluídas nesse estudo foram submetidas a um protocolo para coleta de dados demográficos, pressóricos e de exames laboratoriais (proteinúria, calciúria e creatinúria de 24 horas; relação proteinúria/creatinúria; ácido úrico sérico) solicitados como parte da rotina inicial de acompanhamento.

Estabeleceu-se como hipocalciúria a excreção urinária de cálcio < 100 mg/24h e como proteinúria alterada a excreção > 300 mg/24h.

Os dados foram analisados no Epi-Info, através do teste de Kruskal-Wallis, tendo sido adotado o nível de significância de 0,05 ($P = 5\%$).

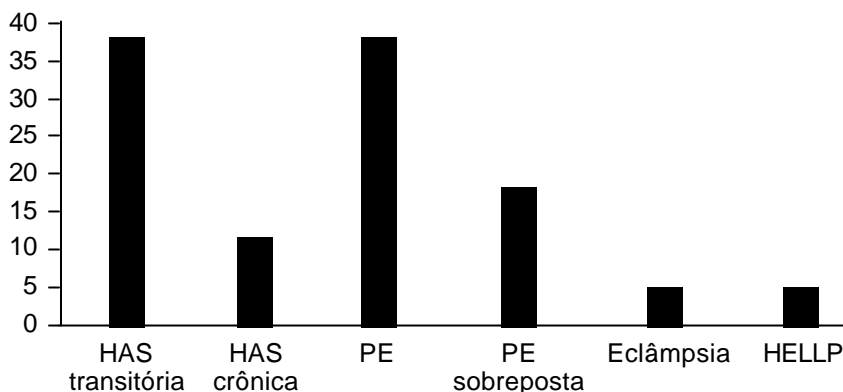
Resultados

No período de estudo, foram atendidas 71 gestantes com aumento de pressão arterial. As pacientes tinham em média 26 anos, idade gestacional de 34 semanas e pressão arterial sistólica/diastólica de 151/98 mmHg na chegada ao CO. Entre as gestantes com pressão aumentada na chegada ao CO, 25 pacientes (35,2%) evoluíram para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, seis (8,5%) para hipertensão crônica, 11 (15,5%) para pré-eclâmpsia sobreposta, duas (2,8%) para eclâmpsia, duas (2,8%) para síndrome de HELLP, e 25 (35,2%) para a normalização da pressão arterial (gráfico 1).

As gestantes com pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia sobreposta, ou eclâmpicas, tiveram uma calciúria significativamente menor (132,8 mg/24 horas) que as normotensas (199,3 mg/24 horas) ($P < 0,05$) (tabela 1). Quando comparadas com as hipertensas crônicas (174,3 mg/24 horas), as pré-eclâmpicas/eclâmpicas (132,8 mg/24 horas) também mostraram uma menor excreção urinária de cálcio, mas sem significância estatística (tabela 2).

As pacientes com pré-eclâmpsia/eclâmpsia tiveram uma excreção urinária de proteína significativamente menor (1958,3 mg/24 h) que as gestantes com aumento transitório de pressão arterial (159,2 mg/24 h) ou aquelas com hipertensão crônica (200 mg/24 h).

Gráfico 1. Distribuição dos distúrbios hipertensivos na gestação entre gestantes que chegam com hipertensão arterial no centro obstétrico.



Discussão

Os dados desse estudo mostram que as pré-eclâmplicas e eclâmplicas apresentam uma calciúria/24 horas significativamente menor que as pacientes com aumento transitório de pressão arterial e normotensas. A possibilidade de utilizar-se a medida do cálcio urinário/24 horas no auxílio diagnóstico dos distúrbios hipertensivos na gestação tem um significado clínico relevante por tratar-se de procedimento simples, não invasivo, barato e acessível a qualquer nível de complexidade do sistema de saúde.

Também observamos como marcadores de pré-eclâmpsia, além da calciúria/24h, a proteinúria/24h, a relação Pr/Cr em amostra urinária e o ácido úrico sérico, dados que confirmam a literatura (1,2). A pré-eclâmpsia distinguiu-se da hipertensão crônica apenas pela proteinúria/24h e pelo ácido úrico.

Cifras de uricemia acima de 4,5 mg/dl

são anormais na gestação (1). O ácido úrico eleva-se precocemente na pré-eclâmpsia e tem correlação positiva com lesões de ateromatose do leito placentário e recém-nascidos de menor peso (9) e gravidade da glomerulo-endoteliose (10).

Tanto o significado diagnóstico (preditivo ou atual) como o significado prognóstico da hipocalciúria na pré-eclâmpsia permanecem ainda não muito claros. Busca-se ainda correlacionar o grau de calciúria com o grau de gravidade clínica da pré-eclâmpsia. Ainda necessitam ser elaborados estudos prospectivos, que possam identificar melhor o momento da ocorrência da hipocalciúria no desenvolvimento da pré-eclâmpsia, sua correlação ou não com a deterioração do quadro clínico da enfermidade, ou que possam identificar melhor se a hipocalciúria está especificamente ligada à pré-eclâmpsia ou é somente um reflexo do comprometimento renal da doença.

Tabela 1. Características laboratoriais das pré-eclâmplicas e das pacientes com aumento transitório da pressão arterial

	PE/PE sobreposta/Eclâmplicas ^a	Aumento transitório PA	Valor P
Calciúria/24 h média	132,8 mg	199,3 mg	< 0,05
Proteinúria/24 h média	1958,3 mg	159,2 mg	< 0,05
Creatinúria/24 h média	977,9 mg	1076,9 mg	> 0,05
Ácido úrico médio	5,8 mg/dl	4,3 mg/dl	< 0,05
Relação Pr/Cr média	2,58	0,27	< 0,05

^aPE = pré-eclâmpsia/ PE sobreposta = pré-eclâmpsia sobreposta

Tabela 2. Características laboratoriais das pré-eclâmpticas e das pacientes com hipertensão crônica

	PE/PE sobreposta/Eclâmpticas ^a	Hipertensão crônica	Valor P
Calciúria/24 h média	132,8 mg	174,3 mg	> 0,05
Proteinúria/24 h média	1958,3 mg	200 mg	< 0,05
Creatinúria/24 h média	977,9 mg	1073,3 mg	> 0,05
Ácido úrico médio	5,8 mg/dl	4,5 mg/dl	< 0,05
Relação Pr/Cr média	2,6	0,23	> 0,05

^aPE = pré-eclâmpsia/ PE sobreposta = pré-eclâmpsia sobreposta.

Referências

- Martins-Costa, SH, Ramos JGL e Barros E. Doença hipertensiva na gravidez. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL e Magalhães JA. Rotinas em Obstetrícia. 3ª edição, Porto Alegre, Artes Médicas, 1997, p. 272-285.
- Friedman EA, Neff RK. Pregnancy outcome as related to hypertension and proteinuria. In: Lindheimer MD, Katz AI, Zuspan FP, eds. Hypertension in pregnancy. New York: John Wiley, 1976: 13-22.
- Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in Preeclampsia. N Engl J Med 1987; 316: 715-8.
- Covi G, Corsato M, Paluani F, Marcolongo A, Minuz P & Lechi. Reduced urinary excretion of calcium in pregnancy-induced hypertension: relationship to renal prostaglandin excretion. Clinical and Experimental Hypertension Part B-Hypertension in Pregnancy 1990; B9 (2): 151-68.
- Huikeshoven FJM, Zuijderhoudt FMJ. Hypocalciuria in hypertensive disorder in pregnancy and how to measure it. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990; 36: 81-5.
- Hutchesson ACV, Macintosh MC, Duncan SLB & Forrest ARW. Hypocalciuria and hypertension in pregnancy: a prospective study. Clinical and Experimental Hypertension Part B-Hypertension in Pregnancy 1990; B9 (2): 115-34.
- Roman RJ, Skelton M, Lechene C. Prostaglandin-vasopressin interactions on the renal handling of calcium and magnesium. J Pharmacol Exptl Ther 1984; 230-95.
- Belizan JM, Villar J. The relationship between calcium intake and edema-proteinuria and hypertension gestosis: an hypothesis. Am J Clin Nutr 1980;33:2202-10.
- Ramos JG, Martins-Costa SH, Edelweiss MI. Placental bed lesions and infant birth weight in hypertensive pregnant women. Brazilian J Med Biol Research 1995; 28:447-55. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankings GDV and Clark SL. Williams Obstetrics. United States of America, 1997, 20th, Printice – Hall international.
- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankings GDV, et al. Williams Obstetrics. 2nd ed. USA: Printice-Hall International, 1972.

Avaliação dos programas de *screening* para o câncer de colo uterino no Estado do Rio Grande do Sul

**Paulo Naud¹, Jean Carlos de Matos¹, Luciano Hammes¹,
Janete Vettorazzi¹**

OBJETIVO: Comparar duas modalidades de screening de câncer de colo uterino por exame citopatológico (CP) desenvolvidas no Estado do Rio Grande do Sul: uma, sazonal e isolada, promovida pelo Ministério da Saúde em 1998; outra, regular, promovida pela Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul no período de 1991 a 1996.

MATERIAIS E MÉTODOS: avaliou-se retrospectivamente os resultados obtidos com a coleta de exames citopatológicos de colo uterino da campanha do Ministério da Saúde e do programa regular da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

RESULTADOS: Comparando-se o percentual de alterações nos exames coletados pela Secretaria da Saúde em 1996 com os exames coletados pelo Ministério da Saúde em 1998, obteve-se, respectivamente: NIC I - 0,55% / 0,29%; NIC II - 0,25% / 0,15%; NIC III - 0,16% / 0,14%; carcinoma - 0,04% / 0,04%. Quanto aos exames coletados pela Secretaria da Saúde no período 1991-1996, 58,64% não eram representativos da junção escamo-colunar (JEC). Sobre estes, somente 13,74% das lesões de alto grau encontravam-se em CPs não representativos da JEC, enquanto 85,22% das lesões de alto grau encontravam-se nos CPs representativos da JEC (1,04% dos resultados ignorados).

CONCLUSÕES: A campanha sazonal do Ministério da Saúde no Rio Grande do Sul apresentou desempenho desfavorável quando comparada ao programa regular da Secretaria da Saúde, sugerindo que rastreamentos isolados tenham eficácia menor que rastreamentos planejados e contínuos. O próprio rastreamento regular possui falhas que devem ser corrigidas, como a baixa representatividade da junção escamo-colunar.

Unitermos: Câncer de colo uterino; citologia cervical; programas de screening para câncer de colo uterino.

Evaluation of cervical cancer screening programs in the State of Rio Grande do Sul - Southern Brazil

OBJECTIVE: To compare two modalities of cervical cancer screening using Pap Smear that were carried out in the state of Rio Grande do Sul - Southern Brazil. The first one is a seasonal and isolated campaign that was promoted by the Brazilian Ministry of Health in 1998; the second one is a regular screening program promoted by the Rio Grande do Sul State Department of Health from 1991 to 1996.

¹ Ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Jean Carlos de Matos/Dr. Paulo Naud: Rua Ramiro Barcelos 2350/12º andar, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone +55-51-3316-8117; e-mail: jcmatos@cpovo.net

MATERIAL AND METHODS: We carried out a retrospective study of the results of the two screening campaigns.

RESULTS: Comparison of the Pap smear sample alterations verified from 1991 to 1996 by the State Department of Health with the Pap smear sample alterations verified in 1998 by the Ministry of Health allowed for the following data, respectively: CIN 1 - 0.55%/0.29%; CIN 2 - 0.25%/0.15%; CIN 3 - 0.16%/0.14%; carcinoma - 0.04%/0.04%. Out of the samples collected by the State Department of Health, 58.64% were not representative for squamous columnar junction (SCJ), out of which 13.74% of high-grade lesions were not representative for SCJ and 85.22% of high-grade lesions were representative for ECJ (1.04% of results were ignored).

CONCLUSIONS: The isolated campaign of the Brazilian Ministry of Health in the state of Rio Grande do Sul presented poorer results when compared to the regular screening program promoted by the Rio Grande do Sul State Department of Health, suggesting, thus, that isolated screening efforts do not offer results that are as good as those of planned and continuous screening programs. However, the regular screening program has faults that need to be corrected, such as that in the reduced number of Pap smear samples representative of squamous columnar junction.

Key-words: Cervical cancer; cervical cytology; cervical cancer screening program.

Revista HCPA 2000;20(2):108-13

Introdução

O câncer de colo uterino é o segundo câncer mais comum em mulheres no mundo todo, sendo que cerca de 437 mil novos casos são diagnosticados anualmente. Em países desenvolvidos, o risco de uma mulher desenvolver câncer cervical durante sua vida - sem nunca ter participado de um programa de *screening* - é de 1%. Em países em desenvolvimento, este risco aumenta para 5% (1,2).

Uma das principais características desta doença é ser potencialmente previsível (e prevenível), passando por diferentes estágios até o desenvolvimento de uma doença invasiva e letal. A introdução do exame citopatológico há 50 anos, como um método de *screening*, provocou uma espetacular redução dos casos de morte por câncer de colo uterino. Em países onde se ofereceu uma efetiva cobertura pelo *screening*, encontra-se uma redução de até 70% dos casos (3).

Análises da modalidade de *screening* pelo exame citopatológico foram realizadas em

diversas partes do mundo, sendo que Gustafsson et al. (4) avaliaram seu impacto em 17 países. Para 11 destes, houve uma redução de mais de 25% na incidência de câncer de colo uterino. Em regiões onde não se desenvolveu efetivamente modalidade de *screening* não houve redução do número de casos durante o período analisado (4).

Cabe salientar que nenhum outro método de *screening* para câncer de colo uterino mostrou-se redutor das taxas de mortalidade. A partir da década de 40, aceitou-se que a citologia poderia identificar lesões precursoras do câncer cervical e passou-se a utilizá-la sem nenhuma avaliação formal da sua efetividade em ensaios-clínicos. Como resultado, a avaliação deste método de *screening*, e do próprio *screening* em si, só foi realizada posteriormente em estudos observacionais que comprovaram sua efetividade em reduzir a incidência de câncer invasivo e a mortalidade decorrente (5).

O Brasil, sendo um país em desenvolvimento, possui uma incidência alarmante de câncer cervical. Em 1999, o

Instituto Nacional do Câncer do Brasil (INCA) estimou que ocorrem 30,34 casos de câncer cervical para cada 100 mil mulheres, com 6.900 vidas perdidas naquele ano por esta patologia. Em países como a Finlândia, a incidência de câncer de colo uterino alcança a marca de 4,4 casos/100 mil mulheres/ano (6).

Nos últimos anos, identificou-se um aumento na incidência e mortalidade por câncer de colo uterino em nosso meio. Estudos na literatura avaliada demonstram uma tendência crescente desta patologia e enfatizam a necessidade tanto de programas adequados de *screening*, como de tratamento precoce de lesões precursoras do câncer de colo uterino.

Discute-se a qualidade dos programas de *screening*, as taxas inaceitáveis de resultados falsos negativos e a adoção de novos métodos de rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino, com a adoção de métodos de identificação do HPV (PCR ou hibridização molecular) e adoção de programas de controle de qualidade dos laboratórios de citologia e de clínicas de colposcopia (7).

A realidade é completamente diferente em países em desenvolvimento, onde as taxas de cobertura dos programas de *screening* do câncer de colo uterino atingem apenas 5% da população, em comparação aos cerca de 40% de cobertura em países desenvolvidos. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, somente 10% da população está coberta por programas de *screening*. No Rio Grande do Sul, segundo dados da Secretaria da Saúde, cerca de 20% das mulheres estão cobertas por programas de *screening* que iniciaram em 1975.

Estes resultados explicam porque na maioria dos países em desenvolvimentos o diagnóstico das lesões é tardio, e algumas pacientes chegam a morrer sem atendimento. Programas de prevenção almejam a detecção precoce de lesões em unidades básicas de saúde, diminuindo a necessidade de referência de pacientes com alterações. Para serem viáveis, estes programas devem ter baixo custo, fácil aplicabilidade e baixas taxas de resultados falsos negativos e positivos. Existe uma urgência na organização de programas de *screening* racionalmente estabelecidos com

cobertura de populações-alvo, escalonados com controle de qualidade desde a coleta, armazenamento, transporte e análise do material coletado. A adoção de novos métodos disponíveis, como a inspeção visual com ácido acético e lugol e teste para a identificação do HPV, devem ser considerados úteis, porém ainda necessitam de estudos maiores (8).

Materiais e métodos

O objetivo deste estudo é avaliar dois programas de *screening* de câncer de colo uterino do Estado do Rio Grande do Sul: um desenvolvido regularmente pela Secretaria da Saúde, e outro desenvolvido sazonalmente pelo Ministério da Saúde.

O estudo avalia retrospectivamente as duas modalidades de *screening* para câncer de colo uterino no Estado do Rio Grande do Sul: regular e sazonal. Os resultados obtidos na campanha do Ministério da Saúde são referentes ao ano de 1998. Os dados da Secretaria da Saúde são relativos ao período entre os anos de 1991 a 1996.

O programa de *screening* desenvolvido pelo Ministério da Saúde refere-se à campanha efetuada isoladamente em 1998, quando se desenvolveu um grande chamamento à população feminina para a realização de exame citopatológico de colo uterino. O programa de *screening* desenvolvido pela Secretaria da Saúde refere-se ao período compreendido entre os anos de 1991 a 1996.

Resultados

A campanha de *screening* desenvolvida pelo Ministério da Saúde em 1998 atingiu o número de 163.929 citopatológicos de colo uterino no Estado. Já o programa tradicional de *screening* mantido pela Secretaria da Saúde realizou 913.596 exames citopatológicos no período de 1991 a 1996 (média de 152.266 citopatológicos/ano) (figura 1).

O programa de *screening* desenvolvido pela Secretaria da Saúde apresentou no período analisado um incremento de mais de 300% no número de mulheres avaliadas. Em 1991, realizou-se 64.336 exames, enquanto em 1996 este número aumentou para 204.307.

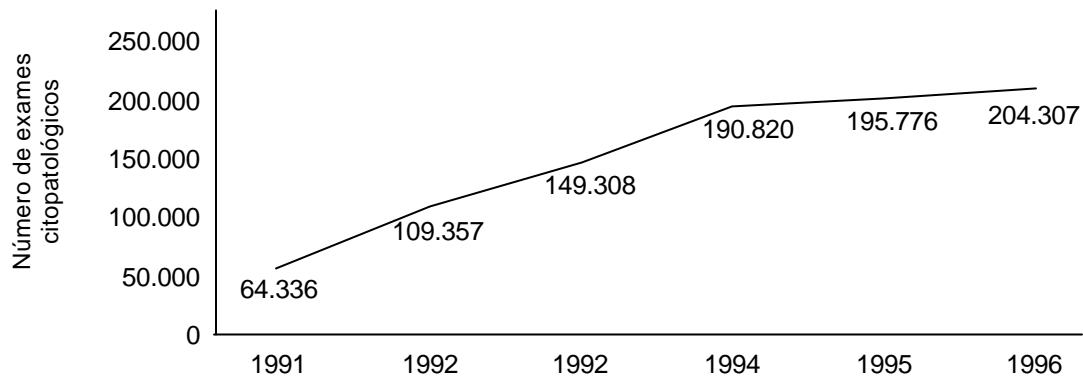


Figura 1. Número de exames citopatológicos de colo uterino realizados no Estado do Rio Grande do Sul pela Secretaria da Saúde no período de 1991 a 1996.

Comparando-se os achados dos exames citopatológicos realizados pelo programa tradicional da Secretaria da Saúde e pela Campanha do Ministério da Saúde, levando em conta que tratamos do mesmo público alvo, encontramos um menor diagnóstico de lesões precursoras pela campanha sazonal do Ministério da Saúde (figura 2).

Dados do Programa Estadual sugerem que a qualidade do esfregaço é muito baixa, refletindo o pobre desempenho e capacitação dos profissionais que realizam a coleta do material na rede pública: em torno de 60% das amostras coletadas pela Secretaria da Saúde (1991-1996) não são representativas da junção escamo-colunar (JEC) (figura 3).

É de conhecimento que cerca de 55% dos casos de câncer de colo uterino iniciam nesta região, sendo necessária a sua representatividade na amostra colhida para termos um exame com qualidade (9). Segundo

autores especializados em controle de qualidade no exame citopatológico e em dados não publicados da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, aproximadamente 50% dos falsos negativos se devem à coleta de material não representativo da JEC.

Corroborando o que se afirmou anteriormente, podemos observar na figura 4 que os exames citopatológicos colhidos sem a representatividade da JEC apresentam uma menor incidência de lesões pré-malignas e malignas.

Discussão

A análise dos dados encontrados pela Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul nos permite afirmar que a qualidade de nosso *screening* para câncer de colo uterino está aquém dos objetivos almejados. Temos apenas cobertura de 10% da população gaúcha. As

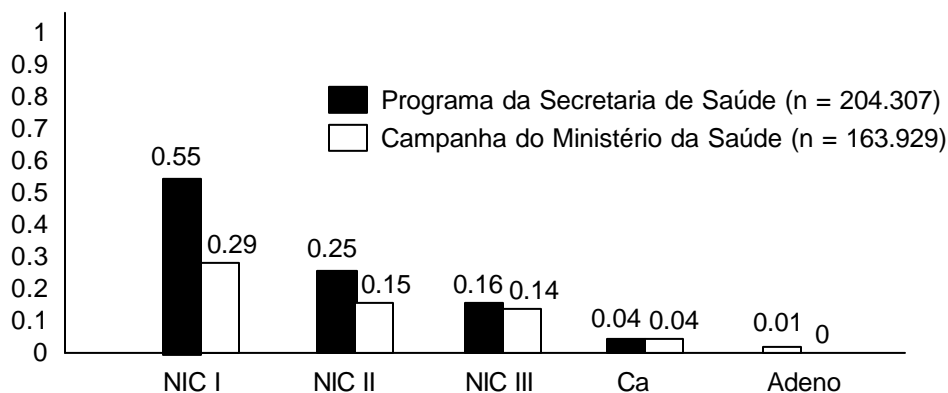


Figura 2. Percentual de alterações de exames citopatológicos realizados pela Secretaria da Saúde em 1996 e pelo Ministério da Saúde em 1998 no Rio Grande do Sul.

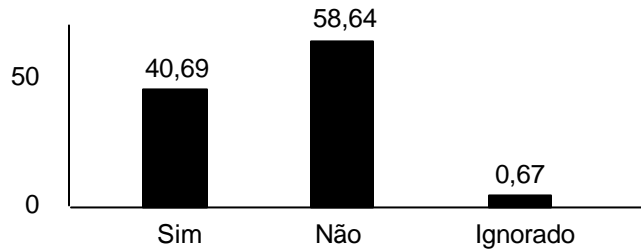


Figura 3. Percentual de representatividade da junção escamo-colunar nos exames citopatológicos colhidos pela Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul no período de 1991 a 1996.

amostras colhidas em nossos postos e hospitais conseguem apenas representatividade da junção escamo-colunar em apenas 40% dos casos. E o que é pior, deixamos de diagnosticar casos de lesões precursoras e malignas quando aceitamos este material como adequado.

O Rio Grande do Sul tem um dos melhores programas de rastreamento de câncer de colo uterino do Brasil, mas nossa capacidade de rastreamento ainda é modesta. Os dados obtidos pelo Programa Estadual desde 1991, quando se iniciou o registro informatizado das requisições de exame citopatológico do colo uterino, a 1996, último ano em que se conseguiu manter o programa informatizado sob a coordenação do Laboratório Central de Anatomia Patológica e Citopatologia, nos permite concluir que ainda somos precários em termos de rastreamento de câncer de colo uterino.

Quando se tenta realizar campanhas pontuais e isoladas, como a promovida pelo

Ministério da Saúde em 1998, acabamos por sobrecarregar os laboratórios, técnicos e citopatologistas, com detrimento do diagnóstico. Por exemplo, conforme mostrado na figura 2, a incidência de NIC I na campanha do Ministério da Saúde ocorre com metade do percentual encontrado no rastreamento da Secretaria da Saúde.

Podemos concluir que programas de *screening* devem ser dirigidos a populações específicas, com maior risco de desenvolver câncer de colo uterino, e devem ser realizados de forma escalonada e gradual, evitando um aumento exagerado do número de exames em um determinado período de tempo, o que certamente provoca uma redução significativa tanto na qualidade da coleta quanto na avaliação das lâminas pelos laboratórios de citologia.

O exame citopatológico do colo uterino é uma das armas mais eficazes, relativamente de baixo custo para a prevenção deste tipo de câncer. Estudos demonstram que a periodicidade do exame (trienal após 2 exames

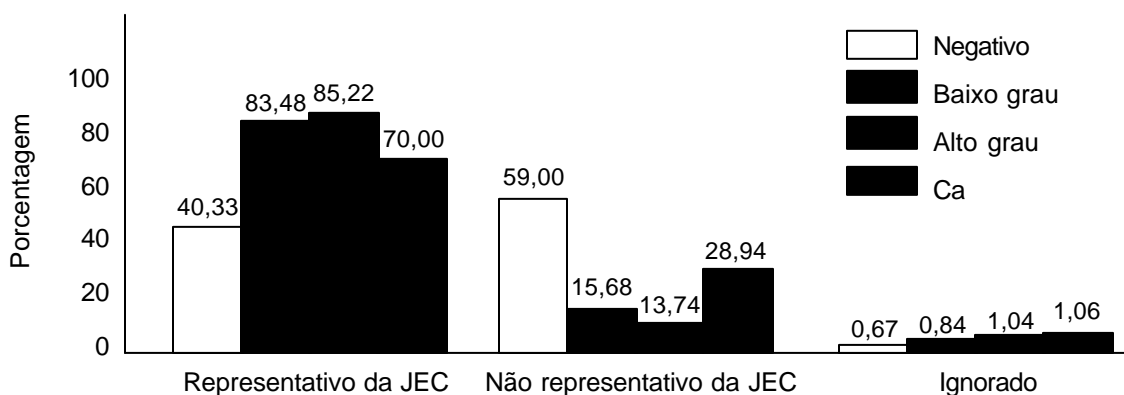


Figura 4. Representatividade da junção escamo-colunar e diagnósticos em exames citopatológicos de amostras da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul no período de 1991 a 1996.

negativos com intervalos de 1 ano) e sua realização em pelo menos 85% da população são características essenciais dos programas eficazes (10).

As experiências em países com programas adequados de prevenção desta patologia demonstram que programas de prevenção dirigidos a uma população específica, com seguimento do tratamento preconizado para aquelas que apresentavam alterações em seus exames são essenciais para a obtenção de resultados adequados. É reconhecido que a prevenção do câncer de colo uterino não pode ser tratada como ação a ser desenvolvida para as mulheres que procuram os serviços médicos espontaneamente. Este grupo de mulheres tende a procurar excessivamente os serviços que prestam tal atendimento, sobrecarregando o sistema. Outras procuram porque, sintomáticas, encontram-se em estágios tardios da doença, o que implica em fracasso da prevenção. Devemos, sim, estimular aquelas mulheres que raramente procuram ou têm acesso ao serviço médico, aquelas 95% de brasileiras em que deixamos de rastrear câncer de colo uterino

Referências

1. Bosch FX, De Sanjosé S, Castellsagué X, et al. Geographical and social patterns of cervical cancer incidence. New developments in cervical cancer screening and prevention. Cambridge: Blackwell Science; 1997. p 23-33.
2. Villa LL, Franco EL. Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. J Natl Cancer Inst 1989;81:332-40.
3. Hakama M, Magnus K, et al. Effect of organized screening on the risk of cervical cancer in the Nordic countries. In: Miller AB, Hakama M, editors. Cancer screening. Cambridge: University Press; 1991. p. 153-62.
4. Gustafsson L, Poter J, Zack M, et al. International comparison of screening effects on cancer of the cervix uteri. 1996.
5. Parkin DM. The epidemiological basis for evaluating screening policies. New developments in cervical cancer screening and prevention. Cambridge: Blackwell Science; 1997. p 51-69.
6. Ministério da Saúde, Brasil. Dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA/Pro Onco Câncer no Brasil; 1999. p. 35.
7. Franco E, Monsonego J. New development in cervical cancer screening and prevention. London: Blackwell Science; 1997.
8. Miller, AB. Cervical cancer screening programmes. Managerial guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
9. Rivoire WA, Monego HI, Dos Reis R. Neoplasia Intra-epitelial cervical. Rotinas em ginecologia. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p 186-93.
10. Blyng E. Cervical screening in Denmark: can cervical cancer screening be cost effective? New insights in gynecology and obstetrics: research and practice. In: Ottesen B, Tabor A, editors. Proceedings of the XV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics; August 1997; Copenhagen, Denmark.

Complicações da gemelaridade em um hospital universitário

José Geraldo Ramos¹, Sérgio Martins-Costa¹,
João Sabino da Cunha Filho¹,
Carlos Souza¹, Melissa Castilhos¹, Fabíola Castilhos¹

OBJETIVO: Comparar os fatores de risco materno, os tipos de gemelaridade e complicações da gestação gemelar.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foi realizado um estudo retrospectivo com revisão dos prontuários das gestações gemelares que apresentaram parto no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com idade gestacional entre 20 semanas e o termo. Foram revisados 323 casos, sendo analisadas as variáveis sobre características maternas, gestacionais, do parto e dos recém-nascidos.

RESULTADOS: As pacientes apresentaram idade média de 27,5 anos e 106 eram primigestas (32,8%). O parto ocorreu com uma média de idade gestacional de 35,3 semanas. Entre as complicações mais encontradas, a prematuridade foi a mais importante, com 138 nascimentos pré-termo (42,7%) e 98 casos de trabalho de parto pré-termo (30,3%). As complicações foram mais freqüentes quando a idade materna era menor do que 35 anos de idade ($P = 0,01$) e quando a idade gestacional era menor do que 32 semanas ($P = 0,002$). As apresentações fetais foram distribuídas em 176 cefálica/cefálica, 101 cefálica/pélvica, 23 pélvica/pélvica, entre outras.

CONCLUSÕES: A prematuridade foi a maior complicação de gestações gemelares no nosso estudo. Fatores de risco para as complicações foram idade menor do que 35 anos e IG inferior a 32 semanas.

Unitermos: Gestação gemelar; complicações da gestação; prematuridade.

Complications of twin pregnancies in a teaching hospital

OBJECTIVE: To compare maternal risk factors, types of twins, and complications of twin pregnancies.

MATERIALS AND METHODS: We carried out a retrospective study of twin pregnancies born at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and with gestational age from 20 weeks to term. We assessed data regarding 323 twin pregnancies concerning maternal, gestational, labor, and neonatal characteristics.

RESULTS: Our patients presented an age average of 27.5 years and 106 were nulliparas (32.8%). Babies were born after an average 35.3 weeks of pregnancy term. Prematurity was the most important complication, with 138 cases of preterm births (42.7 %) and 98 cases of preterm labor (30.3%). Complications occurred most frequently when the

¹ Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. José Geraldo Ramos, Rua Ramiro Barcelos 2350/11° andar, Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90035-003. Fone: +55-51-3316-8117; fax: +55-51-3316-8148; e-mail: ramosjg@zaz.com.br

maternal age was less than 35 years old ($P = 0.01$) and the gestational age was less than 32 weeks ($P = 0.002$). Presentation of the fetuses were distributed in 176 cases of cephalic/cephalic, 101 cases of cephalic/pelvic, 23 cases of pelvic/pelvic, among others. CONCLUSIONS: Prematurity was the most frequent complication found in twin pregnancies. Maternal age of less than 35 years and gestational age of less than 32 weeks were factors for twin pregnancies at risk for complications.

Key-words: Twin pregnancy; pregnancy complications; prematurity.

Revista HCPA 2000;20(2):114-8

Introdução

A prevalência de gestação gemelar é de 10 casos a cada mil partos. Há ampla variação destes dados, indo desde 40 a 50 gestações gemelares por mil partos na Nigéria, 12 partos por mil nos Estados Unidos, até 6,7 partos por mil no Japão (1). Em nosso serviço, a prevalência de partos gemelares é de 8,9 partos por mil (2).

A gestação gemelar está associada a uma mortalidade perinatal três a 11 vezes maior do que quando comparada às gestações únicas (2). Desta forma, gêmeos contribuem de forma desproporcional para as estatísticas de mortalidade, sendo responsáveis por pelo menos 10% da mortalidade perinatal. Em Illinois (1990), as gestações gemelares foram responsáveis por 12,6% da mortalidade, porém os gemelares eram apenas 2,5% da população em estudo. Ainda que as taxas de mortalidade perinatal para gestações únicas tenham declinado nas últimas três décadas, as taxas relativas aos gêmeos persistem sem alteração (1).

Associado a esta alta taxa de mortalidade há também um aumento da morbidade. Este aumento recai principalmente sobre a prematuridade, apesar de que outras patologias da gestação têm sua prevalência aumentada tais como anemia, pré-eclampsia, polidrâmnio, malformações fetais, crescimento intra-uterino restrito e distocias fetais (3,4). Estas causas de aumento de morbimortalidade têm sua prevalência muito diferentes dependendo da população estudada.

Outros fatores, como um maior número de cesarianas em relação à gestação única, podem estar associados à maior morbimortalidade das gestações gemelares. Ocorrências próprias da gestação gemelar como a discordância de peso, a síndrome de transfusão feto-fetal e um maior número de mortes fetais sem explicação, certamente contribuem para aumentar as estatísticas de morbimortalidade (1,5).

Para avaliar as características, as complicações e os fatores de risco associados a gestações gemelares no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi proposto este estudo.

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo durante o segundo semestre de 1998 no serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA. Foram selecionados os casos de gestações gemelares que apresentaram o parto no Centro Obstétrico do HCPA com idade gestacional entre 20 semanas e o termo. Os dados foram obtidos através da relação de nascimentos ocorridos nos últimos 10 anos no Centro Obstétrico (1988 a 1998) e posterior revisão do prontuário médico. Foram excluídos do estudo os casos que não possuíssem no prontuário pelo menos 80% dos dados pesquisados.

Foram revisados um total de 376 prontuários; desses, 53 foram excluídos por preenchimento incompleto (menos do que 80%). As variáveis analisadas foram: idade materna, raça, paridade materna, tipo de

Tabela 1. Distribuição por idade gestacional^a

Idade gestacional em semanas	Frequência (%)
20 - 27	19 (6,0)
28 - 31	32 (10,1)
32 - 35	87 (27,5)
> 36	229 (72,4)
Total	316

^a (7 casos sem idade gestacional definida)

placentação e complicações da gestação. Os seguintes dados do parto foram coletados: idade gestacional, tipo de apresentação, tipo de parto, uso de fórceps, intervalo entre os nascimentos e complicações relacionadas ao parto. Quanto aos recém-nascidos, foram coletadas as seguintes variáveis: peso ao nascimento e Apgar no primeiro e no quinto minuto.

Os dados foram analisados com os programas estatísticos EPI-Info 6.0 e PEPI. Para a análise estatística, foi utilizado o teste do χ^2 com correção de Mantel e Yates. Estabelecemos um nível de significância de 0,05. O projeto foi avaliado e aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do HCPA.

Resultados

A amostra consistiu de um total de 323 pacientes com uma média de idade de 27,5 (14 - 42) anos. Duzentos e sessenta e seis pacientes eram brancas (82,4%), 49 eram negras (15,2%) e oito eram mulatas (2,5%). Quanto à paridade, 106 pacientes eram primigestas (32,8%) e 217 eram multíparas. Noventa e nove gestações apresentaram placentação dicoriônica-diamniótica (52,9%), 61 diamniótica-monocoriônica (32,6%) e 27 monocoriônica-monoamniótica (14,5%). Nos 136 casos restantes não foi realizada análise anatomo-patológica para definição da placentação.

O parto ocorreu com 35,3 (20-43) semanas de gestação em média. A tabela 1 mostra a distribuição por idade gestacional. Na amostra, 43,7% das pacientes nasceram com idade gestacional inferior a 35 semanas, e 21%, com idade gestacional inferior a 32 semanas.

Cento e trinta e nove pacientes tiveram parto normal e 184 parto cesáreo (56,96%). Entre os partos vaginais, 13 (4,02%) foram instrumentados (11 fórceps de Simpson e 2 de Kielland). O intervalo médio entre os nascimentos, incluindo a cesariana, foi de 11 minutos (1 - 332 minutos). O intervalo médio entre os nascimentos nos partos vaginais foi de 22 minutos.

As apresentações fetais no momento do parto foram distribuídos da seguinte maneira: 176 cefálica/cefálica, 101 cefálica/pélvica, 23 pélvica/pélvica, 19 cefálica/córmica, 4 pélvica/córmica. Um total de 337 complicações ocorreu durante a gestação, demonstradas na tabela 2. A tabela 3 mostra as complicações ocorridas durante o parto. O trabalho de parto prolongado ocorreu em 28 gestantes, o sofrimento fetal em 17 e a desproporção cefalo-pélvica em nove. O peso do primeiro feto gemelar foi de 2299 g em média e o peso do segundo foi em média de 2277,3 g. Não houve diferença estatística entre o peso dos fetos gemelares ($P > 0,05$). A mediana do escore de Apgar do primeiro e do segundo gemelar não foram diferentes, sendo no primeiro e quinto minuto de 7 e 8, respectivamente.

Para a análise dos fatores de risco relacionado à idade, foi considerado como ponto de corte a idade de 35 anos. As pacientes com idade inferior a 35 anos apresentaram complicações durante o parto em 60 casos, enquanto que as pacientes com mais do que 35 anos apresentaram complicações em apenas 2 casos. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($P = 0,01$ teste do

Tabela 2. Complicações durante a gestação (n = 323) ^a

Complicações	Frequência (%)
Nascimentos pré-termo	138 (42,7)
Trabalho de parto pré-termo	98 (30,3)
Pré-eclampsia	56 (17,3)
Ruptura prematura de membranas	16 (4,9)
Morte fetal	9 (2,8)
Outras	20 (6,2)
Total	337

^a (mais de uma complicação por gestante)

Tabela 3. Distribuição das complicações durante o parto (n = 323)

Complicações	Frequência (%)
Trabalho de parto prolongado	28 (8,7)
Sofrimento fetal agudo	17 (5,2)
Desproporção cefalo-pélvica	9 (2,8)
Feto morto	4 (1,2)
Distocia	4 (1,2)

χ^2 com correção de Mantel, $P = 0,02$ com correção de Yates). Na avaliação dos tipos de complicações ocorridas durante a gestação não foram encontradas diferenças significativas.

Na avaliação entre idade gestacional e presença de complicações foi encontrado um maior número de complicações durante a gestação em gestações com 32 semanas ou menos ($P = 0,003$, c com correção de Yates). Na análise das complicações em comparação à paridade e tipo de placentação, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Na análise dos outros parâmetros (raça, paridade, placentação, índice de Apgar, peso e apresentação) não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($P > 0,05$).

Não houve casos de morte materna. Ocorreram 13 mortes fetais ou 20,4 mortes por mil nascidos vivos. Destes, 9 casos ocorreram durante a gestação e, em 4, durante o trabalho de parto e/ou parto.

Discussão

A prematuridade baseada na idade gestacional tem sido questionada na gestação gemelar. As curvas percentuais da gestação gemelar são semelhantes às de gestação com feto único; entretanto, com 2 semanas de precocidade (6). A média de peso também sofre modificação na gemelaridade, tanto que o diagnóstico de crescimento intra-uterino restrito para gêmeos necessita de tabelas e curvas próprias para gestações gemelares. A discussão tem resultado em questionar se uma gestação gemelar a termo tem 35 ou 37

semanas (6).

A nossa pesquisa encontrou um maior número de complicações relacionadas ao parto em pacientes com menos de 35 anos, e um maior número de complicações relacionadas a gestação em pacientes com menos de 32 semanas. O trabalho conseguiu caracterizar a amostra de pacientes com gestações gemelares que procuram nosso serviço. Não foram encontrados outros fatores de risco para complicações relacionadas à gestação ou ao parto.

O número de recém-nascidos pré-termo foi bastante elevado, constituindo a maior morbidade isolada, ainda mais quando acrescido dos episódios de trabalho de parto pré-termo que conseguiram ser sedados. A redução da taxa de prematuridade em gemelares é o principal objetivo de todo obstetra. A frequência de parto pré-termo é sabidamente maior nesta população (50,7% x 9,4%). Gêmeos tem 5,4 vezes mais chance de nascer antes da 37ª semana de gestação e 8,2 vezes mais de nascer antes da 33ª semana (7). Cerca de 43% de nossos gemelares nascem prematuramente, 2,86 vezes mais do que a taxa de prematuridade da cidade de Porto Alegre (8).

Vários fatores são relacionados como importantes na maior morbimortalidade da gestação gemelar. São eles prematuridade, patologias próprias da gemelaridade – como a síndrome de transfusão feto-fetal – e patologias próprias da gestação como hipertensão induzida pela gestação, diabetes melito gestacional e poli-hidrânio, entre outras. A hipertensão arterial tem sido relatada como uma das principais complicações que encontra-se aumentada na gestação gemelar. As frequências variam de 12,9% a 25,4% com razão de chance de 1,8 a 3,4 (9). Na nossa população estudada, encontramos 17,3% de hipertensas: 1,64 vezes mais do que em estudo prévio do próprio hospital (8). Analisamos que gestações gemelares com idade gestacional superior a 32 semanas possuíam um maior número de complicações. Desta forma, patologias como a pré-eclampsia, diabetes melito gestacional, crescimento intra-uterino restrito devem ser mais pesquisadas. Foi visto ainda que pacientes mais jovens (idade inferior

a 35 anos) apresentaram mais complicações relacionadas ao parto. É conhecido que gestações em pacientes adolescentes são acompanhadas de um maior número de complicações. Não encontramos, no entanto um maior risco nas pacientes de mais idade.

A determinação da amnionidade é baseada na visualização ou não da membrana inter-gêmeos. O diagnóstico da amnionidade é importante para o manejo diferenciado de gêmeos monoamnióticos, os quais estão mais associados a parto precoce, sofrimento fetal, sendo mais recomendada a cesariana (10). Em uma situação onde existe a discrepância de tamanho entre os fetos, o diagnóstico da corionicidade é essencial para a diferenciação entre a síndrome de transfusão gêmeo-gemelar e a restrição de crescimento fetal devido ao fluxo placentar anormal (5).

Na nossa amostra, em 42% das gestações não foi possível definir quanto a sua amnionidade; contudo, a maioria era diamnióticas-dicoriônicas (52,9%). As gestações com placentação monócoriônica-monoamniótica são normalmente acompanhadas de maior morbidade fetal. Em nosso trabalho, conseguimos dados de 187 pacientes para esta variável, e não foi encontrado um risco significativo associado. Apesar do desempenho inicial dos fetos nascido em primeiro lugar na nossa avaliação não foram encontradas diferenças (3).

A taxa de cesariana em gestações gemelares de 1980 a 1985 aumentou de 32,4% para 54,5% nos Estados Unidos, de 29,7% para 42,5% na Dinamarca, e de 11,6% para 20,5% na Holanda (10). Uma taxa de 57% para gemelares em um hospital onde a média é de 26% parece ser razoável. A diferenciação do tipo de apresentação pode influenciar as taxas de cesariana. Quando o primeiro apresenta-se de vértice, normalmente procede-se o parto normal, especialmente em gestações diamnióticas-dicoriônicas. Sendo o primeiro com apresentação não-cefálica, normalmente indica-se cesariana.

A gestação gemelar é uma situação comum em obstetrícia e que possui um número

de complicações elevado. A vigilância do obstetra deve ser permanente, e redobrada quando estiver assistindo uma gestação gemelar em paciente jovem com idade gestacional inferior a 32 semanas.

Referências

1. Hollenbach KA, Hickok DE. Epidemiology and diagnosis of twin gestation. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:42-51.
2. Martins-Costa SH, Ramos JGL, Cunha F° JSL, Souza CAB. Gemelaridade. In: Freitas F, editor. *Rotinas em Obstetrícia*. 3 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p. 139-43.
3. Beasley E, Megerion G, Gerson A, Roberts NS. Monoamniotic twins: case series and proposal for antenatal management. *Obstet Gynecol* 1999;93:130-6.
4. Blickstein I, Goldman RD, Smith-Levinton M, Greenberg M, Sherman D, Rydhstroen H. The relation between intertwin birth weight discordance and total twin birth weight. *Obstet Gynecol* 1999;93:113-7.
5. Chasen ST, Chervelak FA. What is the relationship between the universal use of ultrasound, the rate of detection of twins, and outcome differences? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:67-77.
6. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Paplernik E. Who are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:115-25.
7. Paplernik E, Keith L, Oleszcink JJ, Cervantes A. What interventions are useful in reducing the rate of preterm delivery in twins? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:13-23.
8. Prefeitura Municipal de Porto Alegre. Relatório do Comitê de Perinatologia do Município de Porto Alegre. Agosto, 1998. p. 18.
9. Senat MV, Ancel PY, Bouvier-Colle MH, Bréart G. How does multiple pregnancy affect maternal mortality and morbidity? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:79-83.
10. Benachi A, Pons JC. Is the route of delivery a meanful issue in twins? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:31-5.

Avaliação da sensibilidade e especificidade do *dipstick* como teste de rastreamento para doença hipertensiva induzida pela gestação

**João Sabino da Cunha Filho¹, Janete Vettorazzi-Stuczynski²,
Letícia Terres³, Maria Emilia Ferronato³, Daniela Vetori¹,
José Geraldo L. Ramos⁴, Sérgio Martins-Costa⁴**

OBJETIVO: Os distúrbios hipertensivos da gestação são importante fator causal de morbimortalidade materna, fetal e neonatal. É inquestionável a necessidade de um diagnóstico preciso e simplificado para uso em emergência obstétrica. O uso de fita reagente de imersão em urina (dipstick) é utilizado amplamente como método de detecção de proteína na urina. Este estudo tem como objetivo principal comparar os resultados do dipstick em amostra urinária ao resultado da proteinúria de 24 horas que é considerado o teste padrão-ouro na detecção de proteínas na urina.

MATERIAIS E MÉTODOS: Realizamos um estudo retrospectivo dos prontuários das pacientes que internaram no centro obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 1998 com algum distúrbio hipertensivo na gestação. Na análise dos dados, utilizou-se o teste χ^2 . Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTADOS: Foram analisados 175 prontuários de pacientes com algum distúrbio hipertensivo, com idade média de 28 anos. Trinta e quatro por cento eram primigestas e 54% apresentavam idade gestacional inferior a 36 semanas. Quanto ao diagnóstico definitivo, 21% apresentaram pré-eclampsia leve, 20,4% pré-eclampsia grave, 9,2% pré-eclampsia sobreposta, 37% hipertensão transitória e 10% hipertensão arterial sistêmica crônica. A sensibilidade do dipstick, quando comparado à proteinúria de 24 horas maior que 300 mg, foi de 78%; a especificidade, de 64%; o valor preditivo positivo, de 59%, e negativo, de 81%.

CONCLUSÕES: Esses resultados nos levam a concluir que este teste deve ser visto com restrições como único teste de rastreamento da pré-eclampsia (PE) e que nas emergências obstétricas devemos dar prioridade à apresentação clínica da paciente. Outros métodos de rastreamento de proteinúria devem ser avaliados, com o objetivo de diminuir o número de falso-negativo.

Unitermos: Pré-eclampsia; gestação; proteinúria; teste de fita reagente na urina.

¹ Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Rua Padre Padre Hildebrando 585/412, CEP 91030-310, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3343-8158/+55-51-3222-5988; e-mail: elzira@cpovo.net

³ Médica.

⁴ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Assessment of dipstick sensitivity and specificity for screening of hypertensive pregnancies

OBJECTIVE: Hypertensive disorders during pregnancy are a significant cause of maternal, fetal, and neonatal morbimortality; hence the need for an accurate and simple diagnostic method for situations of obstetrical emergencies. The dipstick is widely used as method for the detection of protein in urine. The objective of our study is to compare dipstick results obtained from urinary samples with the results of 24-h proteinuria tests, which is considered the gold standard for detection of urinary protein.

MATERIALS AND METHODS: We carried out a retrospective study with medical records of patients admitted to the Obstetrics Center of the Hospital de Clínicas in 1998 due to increase in blood pressure. Statistical analysis of data was carried out using the χ^2 test. This study was approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital de Clínicas.

RESULTS: 175 medical records of patients who presented hypertensive disorder were retrospectively studied. Our population presented an age average of 28 years, 34% of mothers were primiparas and 54% presented a gestational age of less than 36 weeks. As to the final diagnosis, 21% showed mild preeclampsia, 20.4% severe preeclampsia, 9.2% preeclampsia over essential hypertension, 37% transient hypertension, and 10% chronic systemic hypertension. Comparison of dipstick test to 24-h proteinuria exam indicated dipstick sensitivity of 78%, specificity of 64%, positive predictive value of 59%, and negative predictive value of 81%.

CONCLUSIONS: Our results suggest that dipstick should not be used as the sole method for screening preeclampsia and that, in obstetrical emergencies, clinical presentation of the patient should be given priority over the dipstick. Other methods of screening of proteinuria should also be assessed with the objective of reducing false-negative results.

Key-words: Pregnancy; proteinuria; urinary dipstick protein; hypertension.

Revista HCPA 2000;20(2):119-23

Introdução

Os distúrbios hipertensivos na gestação incidem em cerca de 10% das gestações e são importante causa de morbi-mortalidade materna, fetal e neonatal. No Rio Grande do Sul e em Porto Alegre, a doença hipertensiva na gestação é uma das principais causas de mortalidade materna (1-3). Sendo assim, necessitamos de testes que nos auxiliem para a realização de um diagnóstico preciso e simplificado nas emergências obstétricas. Segundo o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas de 1972, os distúrbios hipertensivos são classificados em pré-eclampsia (PE) e eclâmpsia, hipertensão arterial sistêmica crônica (HAS), hipertensão crônica com pré-eclampsia sobreposta e

hipertensão transitória. A PE ainda pode ser classificada em pré-eclampsia leve (PEL) ou pré-eclampsia grave (PEG), sendo considerada grave na presença de alguns sinais e sintomas como oligúria, oligoidrâmio, perda de função renal, alteração das provas de função hepática, plaquetopenia, proteinúria $\geq 3,0$ g em 24 horas, pressão arterial diastólica ≥ 110 e sistólica ≥ 160 mmHg, entre outros.

A hipertensão na gestação é definida como pressão arterial (PA) de 140/90 mmHg ou mais, ou aumento de 30 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) ou de 15 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD) (1). Os critérios diagnósticos para PE são a presença de hipertensão arterial após a 20ª semana de gestação e proteinúria significativa (mais de 3000 mg em urina de 24 horas) com ou sem

edema. Nas gestantes previamente hipertensas que apresentarem proteinúria e piora dos níveis pressóricos após a 20ª semana de gestação, realizamos o diagnóstico de PE sobreposta; naquelas que apresentarem níveis pressóricos elevados no final da gestação sem proteinúria significativa, realizamos o diagnóstico de hipertensão transitória (1,2).

O uso de fitas reagente de imersão em urina (*multistix*, *dipstick*, etc.) é difundido internacionalmente como método de rastreamento de proteínas e outras substâncias na urina. A fita do teste utiliza um corante como indicador de pH para detectar a presença de proteínas: dependendo da concentração de proteínas na urina, ocorrerá ou não a mudança na cor. A menor concentração de proteínas detectada pela fita é de 30 mg/dl. O resultado do teste pode ser dado em cruces ou em mg/dl, sendo que 1+ corresponde a 30 mg/dl; 2+, a 100 mg/dl; 3+, a 500 mg/dl e 4+, a mais de 500 mg/dl (4,5). Este teste poderá apresentar resultados falsamente negativos naquelas pacientes com diurese alta, com uma concentração de proteínas por dl pequena, mas que no total da excreção em 24 horas terão proteinúria significativa (5).

O padrão-ouro para medida de proteinúria ainda é a coleta de urina durante 24 horas e a medida das proteínas nesta urina. Na maioria dos casos de emergência obstétrica não é possível aguardar 24 horas para a realização do diagnóstico. Além disso, a coleta durante 24 horas com frequência gera transtornos, perda de material e um custo maior. Nas gestantes, consideramos como normal a excreção de até 300 mg de proteínas em urina coletada durante 24 horas, tendo em vista a ocorrência de aumento na taxa de filtração glomerular na gestação (6). Outro método de detecção rápida de proteinúria ou indicativo de proteinúria significativa é a determinação do índice proteína/creatinina em uma amostra de urina. A obtenção de um índice maior ou igual a 0,5 é indicativo de proteinúria significativa, apresentando uma sensibilidade e especificidade de 96% (5).

Para um teste ser considerado um bom teste de rastreamento, deve apresentar uma acurácia adequada, principalmente uma

sensibilidade próxima de 100%, em especial quando a doença rastreada for considerada grave. Realizamos este estudo, tendo em vista a discordância na literatura quanto à sensibilidade e especificidade do teste de fita reagente no diagnóstico da PE.

Nosso objetivo principal foi determinar a sensibilidade e especificidade do teste para proteína em fita reagente (*dipstick*) para o diagnóstico de PE comparado ao padrão-ouro da proteinúria de 24 horas. Como objetivo secundário, correlacionamos os resultados da fita reagente com os desfechos materno e perinatais e fizemos uma análise descritiva da população de pacientes com distúrbios hipertensivos que procuram atendimento em nosso hospital, bem como da incidência destes na população atendida.

Materiais e métodos

Realizamos um estudo retrospectivo dos prontuários das pacientes que internaram no ano de 1998, no centro obstétrico (CO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), apresentando algum distúrbio hipertensivo na gestação. Na revisão dos prontuários, foram anotados dados como idade, cor, paridade, diagnóstico presuntivo na internação e, após a realização de exames, resultado de exames como *dipstick*, relação proteína/creatinina e proteinúria de 24 horas, via de parto e complicações maternas, fetais e neonatais. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O resultado do *dipstick* foi expresso e analisado em forma de cruces (1+, 2+, 3+ ou 4+) e a proteinúria como valor integral em mg no período de 24 horas. Na análise final utilizou-se o critério de positiva se maior que 300 mg e negativa se menor que 300 mg. Os distúrbios hipertensivos foram classificados em PEL, PEG, PEG com HELLP, eclampsia, HAS, HAS com PE sobreposta e HAS transitória, conforme descrito anteriormente.

Para análise dos dados utilizou-se um banco de dados no programa SPS. A análise estatística foi realizada utilizando-se o teste χ^2 e teste T de Student. A acurácia foi determinada utilizando-se a tabela 1, e realizando o cálculo

Tabela 1. Acurácia do teste dipstick para rastreamento de doença hipertensiva induzida pela gestação (DHEG)

		Proteinúria 24 horas		
		Positiva	Negativa	
dipstick	Positivo	40	27	67
	Negativo	11	48	59
		51	75	126

da especificidade, sensibilidade e outras propriedades do teste diagnóstico da fita reagente. Como padrão-ouro, considerou-se o resultado da proteinúria de 24 horas. Nesta análise foram consideradas somente as pacientes que haviam realizado os dois testes de forma completa.

Resultados

Foram estudadas 175 pacientes internadas no ano de 1998, no centro obstétrico (CO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que apresentavam algum distúrbio hipertensivo na gestação. A idade média das pacientes foi 28 anos (14-42); 84% eram brancas; 34% primigestas; e 25% haviam tido pelo menos 1 aborto previamente. A idade gestacional (IG) média do grupo foi de 36 semanas, sendo que 54% tinham IG menor que 37 semanas e 27% menor que 34 semanas.

Quanto ao diagnóstico presuntivo, no momento da internação 46% foram classificadas como PEL, 9% como PEG, 24%

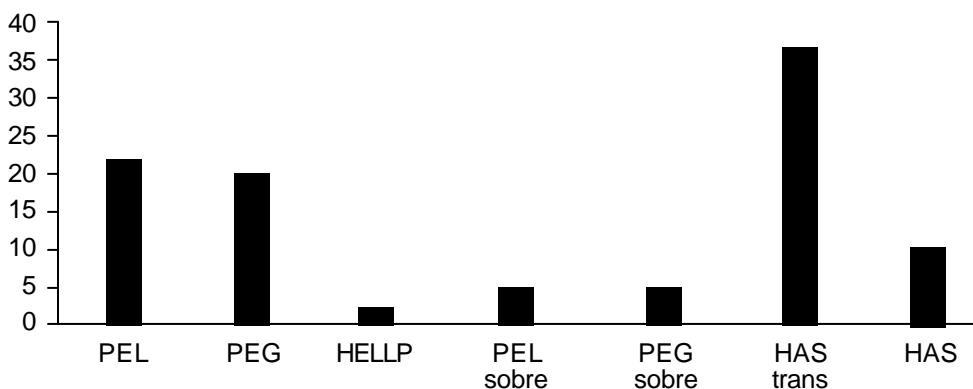
como HAS transitória, 6,5% como HAS crônica e 10% como PE sobreposta. Após a realização dos exames para confirmação da suspeita, o número de pacientes classificadas como PE diminui. O diagnóstico definitivo de PEL ocorreu em 21%, PEG em 20,4%, HELLP em 0,6%, PEL sobreposta em 4,3%, PEG sobreposta em 4,9%, HAS transitória em 37% e HAS crônica em 10% (gráfico 1).

Cinquenta e um por cento das pacientes foram submetidas à cesariana, sendo as principais indicações em ordem decrescente: sofrimento fetal agudo (23%), cesariana iterativa (18%), desproporção céfalo-pélvica (10%), falha de indução, colo desfavorável, entre outras. Quanto ao peso do recém-nascido, 29% apresentaram peso inferior a 2500 g e 9% peso inferior a 1500 g. Quanto ao índice de Apgar no primeiro e no quinto minuto de vida, respectivamente 24% e 5% apresentaram índices menores que 6.

Cento e quarenta e cinco pacientes realizaram o teste *dipstick*, sendo este positivo em 77 pacientes. Cento e vinte e seis pacientes realizaram o teste do *multistix* e da proteinúria de 24 horas completo, sendo estes resultados utilizados na análise da acurácia do teste da fita reagente. Todos os casos que apresentaram *dipstick* acima de 3+ apresentaram proteinúria significativa, sendo a totalidade dos casos classificada como PEG.

A sensibilidade do *dipstick*, quando comparado à de proteinúria de 24 horas, foi de 78%; a especificidade, de 64%; o valor preditivo positivo de 59%; e o valor negativo de 81%. A probabilidade de uma paciente com proteinúria significativa apresentar o *dipstick* positivo é de

Gráfico 1. Prevalência dos diferentes distúrbios hipertensivos no HCPA no ano de 1998



75%; em até 25% dos casos, o resultado do teste pode ser negativo em pacientes com proteinúria significativa.

Conclusões

A partir dos resultados, concluímos que este teste deve ser visto com restrições como único teste de rastreamento da PE, e que nas emergências obstétricas devemos dar prioridade à apresentação clínica da paciente. Outros métodos de rastreamento de proteinúria devem ser avaliados concomitantemente, com o objetivo de diminuir o número de falso-negativo. Em nossa maternidade, além do teste da fita reagente, já usamos rotineiramente a dosagem da proteína e creatinina em amostra urinária para determinação do índice proteína/creatinina, que apresenta uma sensibilidade maior para o rastreamento da PE. Lembramos, entretanto, que na presença de *dipstick* com mais de 3+, o diagnóstico de PE, e especialmente de PEG, fica evidente.

Referências

1. Martins-Costa SH, Ramos JGL, Barros E. Doença hipertensiva na gravidez. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, editores. Rotinas em Obstetrícia. 3a edição. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p. 272-85.
2. Cunningham FG, et al. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hanks GDV, et al. Williams Obstetrics. 20th ed. London: Prentice-Hall International; 1997. p. 693-744.
3. Martins-Costa SH, Ramos JGL, Brietzke E, Vettorazzi-Stuczynski J. Mortalidade materna no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - um estudo de 20 anos. XIII Jornada Sul Riograndense de Ginecologia e Obstetrícia; Novembro 2000. Porto Alegre: Rio Grande do Sul, Brasil.
4. Meyer NL, Mercer BM, Friedman AS, Sibai BM. Urinary *dipstick* protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994;170:137-41.
5. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Matias MM. Protein/creatinine ratio in hypertensive pregnancy. 10th World Congress hypertension in Pregnancy ISSHP. Poster session. Seattle: 1996.
6. Dunlop D, Davison JM. Renal Haemodynamics and tubular function in human pregnancy. Baillière's Clin Obstet Gynaecol 1987;1:769-88.

Índice proteinúria/creatininúria em gestantes com hipertensão arterial

José Geraldo L. Ramos¹, Elvino G. Barros¹, Sérgio Martins-Costa¹

OBJETIVO: Estabelecer o nível da relação proteína/creatinina urinária com melhor predição para o diagnóstico de proteinúria significativa em gestantes com hipertensão arterial sistêmica.

MATERIAIS E MÉTODOS: Uma revisão de literatura, que compara coeficientes de correlação entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina urinária, busca cumprir o objetivo do presente trabalho.

RESULTADOS: O coeficiente de correlação entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina urinária encontrado foi de 0,94 (0,53-0,98). Não foi achada diferença significativa entre as medidas do índice pelos períodos variados do dia. É demonstrada uma curva ROC através da análise da sensibilidade e especificidade do índice para o diagnóstico de proteinúria significativa (> 300 mg/24 horas). A especificidade e o valor preditivo positivo foram de 100% para um índice > 0,8. Os melhores valores de sensibilidade (0,96), especificidade (0,96) e valores preditivos positivo (0,96) e negativo (0,96) para o diagnóstico de proteinúria > 300 mg/24 horas ocorreram quando o índice proteína/creatinina foi de 0,5 mg/mg.

CONCLUSÕES: O índice proteinúria/creatininúria, em amostra aleatória de urina de gestantes com hipertensão arterial, apresenta boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de proteinúria > 300 mg/24 horas e uma forte correlação com a proteinúria de 24 horas. Um índice de 0,5 mg/mg apresenta uma predição de proteinúria significativa, podendo ser utilizado para o diagnóstico em gestantes com hipertensão arterial.

Unitermos: Proteinúria; creatininúria; gestantes; hipertensão.

The protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women

OBJECTIVE: To determine optimal protein/creatinine ratio for positive predictive value of significant proteinuria in pregnant women with systemic arterial hypertension.

PATIENTS AND METHODS: We carried out a review of the literature with the objective of obtaining correlation coefficients of protein/creatinine ratio and 24-hour proteinuria.

RESULTS: The correlation coefficient for protein/creatinine ratio and 24-hour proteinuria was 0.94 (0.53-0.98). There was no significant difference between the results obtained at different times of the day. We present an ROC curve of the analysis of sensitivity and specificity of the ratio for the diagnosis of significant proteinuria (> 300 mg in 24 hours). Specificity and positive predictive values were of 100 % for a ratio of > 0.8. The optimum values of sensitivity (0.96), specificity (0.96), positive predictive value (0.96), and negative predictive value (0.96) for the diagnosis of proteinuria > 300 mg in 24 hours occurred when the protein/creatinine ratio was 0.5 mg/mg.

¹ Serviço de Ginecologia e Obstetrícia e de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

CONCLUSIONS: The protein/creatinine ratio of random urine samples from hypertensive pregnant women presented good sensitivity and specificity for the diagnosis of proteinuria > 300 mg in 24 hours and strong correlation with 24-hour proteinuria. A ratio of 0.5 mg/mg presented a significant positive predictive value for proteinuria and can be used in the diagnosis of hypertensive pregnant women.

Key-words: Proteinuria; creatininuria; pregnant women; hypertension.

Revista HCPA 2000;20(2):124-37

Introdução

A filtração glomerular normal produz aproximadamente 180 litros de ultrafiltrado diariamente, essencialmente livres de proteínas. Mesmo que grandes quantidades de proteínas de alto peso molecular circulem pelos vasos capilares glomerulares, elas não entram no espaço urinário. Desta maneira, é possível a conservação de proteínas no organismo, processo de fundamental importância para a regulação da pressão oncótica, proteção imunológica, coagulação sanguínea normal e uma série de outros processos vitais para o indivíduo. Mesmo assim, uma pequena quantidade de proteínas é encontrada na urina das pessoas saudáveis. Essas proteínas urinárias podem se originar, basicamente, de três locais distintos. Em primeiro lugar, aquelas provenientes do plasma que conseguem ultrapassar a barreira de filtração glomerular; em segundo lugar, os próprios túbulos renais são fonte de proteínas na urina através da secreção tubular – o melhor exemplo desta situação é a proteína de Tamm-Horsfall, uma glicoproteína não encontrada no plasma, de origem tubular, presente na urina de pessoas saudáveis; em terceiro lugar, temos proteínas, em pequena quantidade, originadas do trato urinário inferior por produção de muco ou descamação de células do revestimento do trato urinário.

Aproximadamente 30 a 40% da proteinúria total é constituída de albumina, 15 a 20% de globulinas como IgG, IgA e proteínas de cadeias leves, sendo o restante constituído por proteína de Tamm-Horsfall.

Manuseio renal de proteínas

O manuseio renal de proteínas é complexo e consiste, fundamentalmente, de três

componentes principais: permeabilidade da parede capilar glomerular às proteínas plasmáticas, do metabolismo tubular de proteínas filtradas e da produção e secreção de proteínas pelas células tubulares renais. Os principais fatores que limitam a filtração de proteínas plasmáticas são mecânicos e eletroquímicos, conforme pode ser visto na figura 1.

A parede capilar glomerular apresenta três componentes: a célula endotelial fenestrada, a membrana basal glomerular e os podócitos da célula epitelial. Os poros entre os podócitos são fechados por uma fina membrana, chamada de fenda diafragmática (figura 1). A parede do capilar glomerular apresenta uma propriedade de selecionar pelo tamanho e pela carga elétrica a passagem dessas proteínas. As células endoteliais apresentam uma rede de cargas negativas, devido a poliânions como os proteoglicanos. Cria-se assim uma barreira para ânions como a albumina. Em contraste, a IgG circulante é predominante catiônica ou neutra e sua filtração glomerular não é limitada pela carga elétrica (1).

Moléculas pequenas como a inulina, peso molecular de 5.200 daltons e raio molecular de 1,4 nm, atravessam livremente a barreira glomerular. Em seu trajeto, inicialmente, esta pequena molécula atravessa a barreira endotelial, uma camada de células fenestradas com diâmetro de abertura de seus poros de até 100 nm. A próxima barreira é constituída de três camadas. A lâmina rara interna, camada imediatamente adjacente ao endotélio, é constituída de fibrilas com laminina, heparan sulfato, entactina e outras proteínas estruturais. A camada seguinte é constituída de uma lâmina densa composta de várias proteínas, incluindo o colágeno IV. A terceira camada é a lâmina rara externa, com composição semelhante à camada

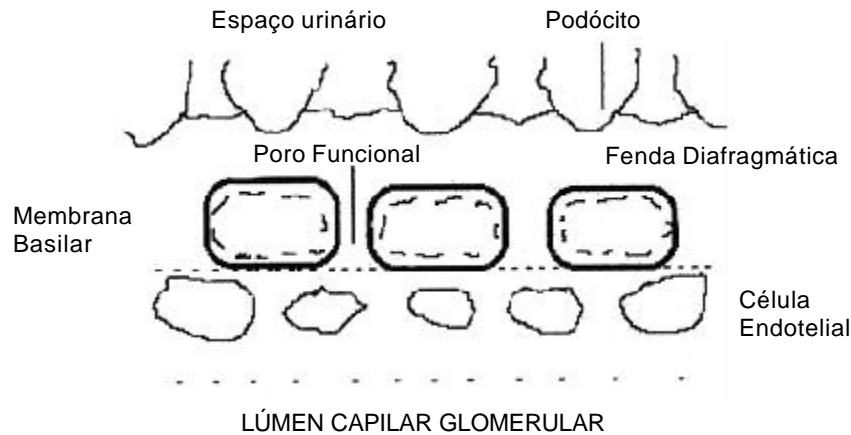


Figura 1. Parede Capilar Glomerular: Vista esquemática da parede capilar glomerular. As cargas negativas resultam da presença de poliânions que previnem a filtração da albumina. Os poros funcionais limitam a passagem de moléculas pelo seu tamanho.

interna. Esta camada está em íntimo contato com os podócitos, que apresentam, como já vimos anteriormente, uma fina membrana (o diafragma) com poros de aproximadamente 4 a 14 nm. Baseados apenas no tamanho molecular, poderíamos dizer que a membrana basal é uma barreira para a filtração de proteínas plasmáticas maiores do que 4 a 5 nm. Entretanto, o tamanho não é a única barreira às proteínas plasmáticas. Cargas elétricas na membrana basal também desempenham um importante papel de seletividade da filtração de proteínas. Por exemplo, a albumina, com um raio molecular de 3,6 nm e peso molecular de 69 mil daltons, deveria, facilmente, transpor a barreira capilar glomerular se o tamanho fosse a única questão a ser considerada. Isto não ocorre pelo fato desta molécula ser carregada eletricamente com cargas negativas. Uma vez que a barreira capilar glomerular também é constituída de cargas negativas em todas as camadas da membrana basal, isto impede a passagem da albumina. O endotélio fenestrado é coberto por ácido siálico e poliglicano heparan sulfato, substâncias fortemente carregadas com cargas negativas. Os pedicelos também são cobertos com sialoglicoproteínas contendo cargas negativas e, com isto, contribuindo com a integridade dos pedicelos e do diafragma entre eles. Portanto, as várias proteínas aniônicas nas três camadas da membrana basal contribuem de forma decisiva para a manutenção das proteínas plasmáticas na circulação sanguínea.

Este é o elemento mais importante para explicar a virtual ausência de albumina no espaço urinário. De fato, ela é repelida pelas cargas elétricas negativas encontradas nas várias camadas da membrana basal. Por outro lado, as proteínas de baixo peso molecular, abaixo de 25 mil daltons, ou com raio molecular menor do que 2,3 nm, são pequenas o suficiente para atravessar a barreira do capilar glomerular. Nestes casos, a carga elétrica tem um papel secundário no processo de filtração glomerular. Elas são extensivamente filtradas e, após, reabsorvidas pelos túbulos proximais. Alguns autores têm demonstrado que, apesar de toda barreira do capilar glomerular, uma pequena porção de albumina, globulina e outras proteínas plasmáticas conseguem passar pela membrana capilar, sendo reabsorvidas nas células do túbulo proximal após a sua filtração glomerular. Outras pequenas proteínas, com peso molecular menor do que 20 mil daltons, conseguem passar mais facilmente por esta barreira, mas são normalmente reabsorvidas pelo túbulo proximal. Assim, proteínas pequenas, como a b2-microglobulina, apoproteínas, enzimas e hormônios peptídeos, podem ser normalmente encontradas em pequenas quantidades na urina (2).

Como já discutido anteriormente, a maior proteína encontrada na urina é a uromodulina - também chamada de proteína de Tamm-Horsfall. Esta é uma glicoproteína com peso molecular de 7 milhões de daltons, secretada e

excretada na urina, em quantidades que variam de 20 a 100 mg nas 24 horas. Ela é secretada principalmente pelas células do ramo ascendente da alça de Henle e também pela parte inicial do túbulo distal. A proteína de Tamm-Horsfal é o principal componente dos cilindros hialinos presentes na urina.

Mecanismos fisiopatológicos da proteinúria

Aparentemente, a proteína pode aparecer de forma anormal na urina por três mecanismos principais. No primeiro, devido a uma alteração na barreira da membrana capilar, que permite a passagem de proteínas de alto peso molecular, normalmente retidas. Como não há capacidade de reabsorção destas proteínas pelos túbulos, a proteína aparece na urina. No segundo, uma insuficiência ou dano tubular leva à inibição na capacidade absorviva do túbulo proximal, facilitando o aparecimento de proteínas de baixo peso molecular na urina. No terceiro, uma produção aumentada de proteínas no plasma faz com que a quantidade filtrada de proteínas ultrapasse a capacidade de reabsorção do túbulo proximal. Desta maneira, a proteinúria pode ser didaticamente classificada em glomerular, tubular ou por aumento de produção de proteínas séricas.

A proteinúria glomerular é secundária à lesão do glomérulo com alteração de permeabilidade da barreira de filtração glomerular. Isto ocorre em várias glomerulopatias primárias ou secundárias, como no diabetes e nas pacientes com pré-eclampsia. O aspecto mais importante desta proteinúria é a presença de albuminúria.

Um padrão de predominância na excreção de proteínas urinárias, de baixo peso molecular, constitui achado comum em pacientes com várias patologias renais que afetam as células tubulares, especialmente as células dos túbulos proximais. Isto ocorre em doenças tubulares hereditárias, como na síndrome de Fanconi, na doença de Wilson, e nas doenças túbulo-intersticiais, com lesão predominante de células tubulares proximais. Portanto, pacientes com lesão tubular renal, especialmente de túbulos proximais, terão uma menor reabsorção tubular de pequenas proteínas normalmente filtradas

para o espaço urinário.

Os pacientes portadores das gamopatias, como o mieloma múltiplo e macroglobulinemia, apresentam um aumento na excreção de proteínas de cadeia leves, pesadas e outros fragmentos de imunoglobulinas. Desta forma, podemos observar um excesso exagerado na produção e concentração de proteína filtrável.

Medida da proteinúria

Uma das maneiras mais simples e rápida de realizar o diagnóstico de proteinúria é através dos testes com fitas reagentes de imersão (*dipstick*). Este teste semiquantitativo é feito em amostra isolada de urina. Detecta uma concentração total de proteína na urina e não necessariamente uma excreção aumentada. Portanto, estas fitas podem ser positivas em pacientes com baixo volume urinário, mesmo com uma excreção normal de proteína, não ocorrendo em pacientes com alto volume urinário, ainda que a excreção de proteínas esteja aumentada. Na verdade, o teste utiliza uma fita reagente com corante indicador de pH, azul de tetrabromofenol, para detectar a proteína. O teste é baseado na capacidade da proteína mudar a cor do tetrabromofenol. O grau de mudança da cor é grosseiramente proporcional à quantidade de proteína presente, com a cor variando de amarelo a azul. A fita detecta concentração de proteína de 30 mg/dl ou mais; mas, abaixo deste valor, ela pode ser negativa ou somente levemente positiva. Um paciente, excretando 300 mg/24 horas de proteinúria em um total de 1500 ml de urina, apresentará uma concentração protéica de 20 mg/dl, que poderá não ser detectada com a fita reagente. O teste também é insensível a proteínas de cadeias leves.

Estas fitas são bastante populares também para a medida de várias outras substâncias na urina. Ainda em relação à proteinúria, o resultado pode ser dado em cruzes: 1+ corresponde a 30 mg/dl; 2+, a 100 mg/dl; 3+, a 500 mg/dl e 4+, a mais de 500mg (3). Para avaliação mais adequada da proteinúria, pode-se usar a medida de urina de 24 horas ou a relação proteinúria/creatininúria.

A medida da proteinúria de 24 horas utiliza o ácido tricloacético ou o ácido sulfossalicílico.

A adição do ácido sulfossalicílico deixa a amostra de urina turva; a turbidez é medida em um fotômetro (4). A maioria dos indivíduos sadios apresentará uma excreção de 30 a 130 mg/dl durante 24 horas. Aceita-se como uma excreção normal de proteínas totais o limite superior de 150 mg/dl em 24 horas.

Alternativamente, a medida de proteínas na urina de 24 horas pode ser estimada utilizando-se a razão proteína/creatinina em uma amostra isolada de urina. O racional para utilizarmos esta relação é o fato da excreção de proteína e creatinina ser relativamente estável durante o dia com uma boa correlação com a proteinúria de 24 horas. A validade do método proteína/creatinina foi proposto no início da década de 1980 e tem sido demonstrado em vários trabalhos mais recentes.

Classificação da proteinúria

A proteinúria pode ser classificada em 3 grandes grupos: transitória ou intermitente, ortostática e persistente.

Proteinúria transitória é a mais comum, atingindo 4% dos homens e 7% das mulheres. Febre e exercícios são responsáveis pela maioria dos casos de proteinúria transitória, e geralmente apresentam resolução espontânea. Provavelmente esta alteração na permeabilidade capilar seja devido a modificações induzidas pela angiotensina II ou pela norepinefrina. A excreção de proteínas de alto e baixo peso molecular sugere haver tanto um aumento da filtração glomerular, quanto uma diminuição da reabsorção tubular (5).

A proteinúria ortostática ocorre principalmente em adolescentes e caracteriza-se por uma excreção aumentada de proteínas quando na posição ereta, mas normal na posição supina (< de 50 mg/8 horas). O mecanismo responsável parece ser um aumento da permeabilidade capilar devido ao aumento na angiotensina II e norepinefrina em indivíduos suscetíveis quando eretos. A excreção total de proteínas é geralmente menor do que 1 g/dia e o prognóstico é benigno, já que a função renal geralmente permanece normal (6).

A modificação da posição deitada lateral para supina durante o final da gestação causa

modificações fisiológicas importantes na função renal (o manejo renal de sódio, água e ácido úrico são alterados), que podem simular uma pré-eclampsia. O efeito da modificação postural na excreção de proteínas não foi observado em gestantes normais, não gestantes ou em gestantes com pré-eclampsia, tanto quantitativa quanto qualitativamente. Já a fração de albumina excretada foi aumentada quando da realização de exercícios em gestantes com pré-eclampsia, mas não na posição deitada (tanto supina quanto lateral). A postura deve sempre ser considerada na avaliação da função renal da proteína em gestantes (7).

A proteinúria persistente reflete doença sistêmica ou renal. Doenças sistêmicas que aumentam a permeabilidade capilar glomerular (como insuficiência cardíaca, infecções virais e febre) podem levar a perdas urinárias de proteínas. A doença renal pode ser primária (glomerulopatia membranosa ou glomeruloesclerose focal) ou secundária a alguma doença sistêmica com repercussão local (nefropatia diabética, nefropatia lúpica ou nefroesclerose devido à hipertensão arterial sistêmica - HAS). Pelo menos metade das crianças com proteinúria persistente apresenta glomeruloesclerose, seguida de nefropatia por IgA ou membranosa (8).

Aspectos gerais da creatininúria

O uso da depuração da creatinina é a melhor maneira para a realização da medida da função renal, principalmente quando comparada à creatinina sérica. Entretanto, a medida da creatinina urinária pode ser imprecisa em grande parte dos pacientes pela dificuldade da coleta adequada em períodos prolongados. A medida de 24 horas acaba não sendo fidedigna pelos constantes erros de coleta. Para nos certificarmos de que a coleta foi adequada por um período de 24 horas é necessário que haja um mínimo de excreção urinária da creatinina. Aceita-se como valores normais de creatinina urinária 15 a 20 mg/kg para as mulheres e 20 a 25 mg/kg para os homens. Em um indivíduo com função renal normal, admite-se como 800 mg o mínimo de excreção urinária de creatinina durante período de um dia (2).

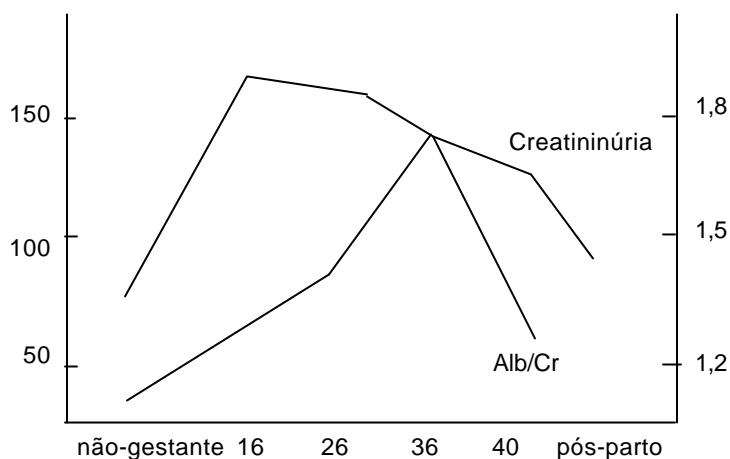


Figura 2. Efeito da gestação na taxa de filtração glomerular (Creatinina) e a taxa de excreção da razão albumina/creatinina (Alb/Cr).

Alterações da função renal na gestação

A gestação leva a alterações na função renal, especialmente nas pacientes que apresentam o quadro clínico de pré-eclampsia. A permeabilidade capilar glomerular aumenta ao longo da gravidez, acompanhando o incremento do fluxo plasmático renal que cresce com a evolução da gestação. O pico da permeabilidade glomerular ocorre em torno da 36ª semana de gestação, quando a depuração da albumina e a razão albumina/creatinina urinária encontram-se aumentadas (figura 2). Este efeito é transitório, voltando ao normal na sexta semana pós-parto (9).

A proteinúria da paciente com pré-eclampsia é não seletiva e persistente enquanto durar a gestação. Seu prognóstico é benigno, retornando à excreção normal de proteínas após o parto. A permeabilidade glomerular capilar aumentada, encontrada na pré-eclampsia, parece estar associada ao edema celular intracapilar glomerular encontrado patognomonicamente e definido como glomeruloendoteliose capilar (10).

Uma das tentativas de realizar o diagnóstico precoce, ou de prever o aparecimento da pré-eclampsia, foi feita através da medida da microalbuminúria. Infelizmente, a medida da microalbuminúria não mostrou diferença significativa para o diagnóstico precoce ou no valor preditivo positivo (VP+) para o diagnóstico de pré-eclampsia. A microalbuminúria não deve, pois, ser utilizada

como um método preditivo de pré-eclampsia (11).

A excreção da albumina pode apresentar características diversas entre gestantes sem ou com hipertensão. Em contraste com a hiperfiltração glomerular e com o aumento da excreção urinária de proteínas totais, Misiani et al. (12) verificaram que primigrávidas normais excretavam significativamente menos albumina do que no período pós-parto e não-gestacional. As primigrávidas normais, como um grupo, demonstraram um paralelo nas modificações da excreção da albumina urinária e na pressão arterial diastólica (PAD) por toda gestação e puerpério, sugerindo uma parcela importante dos fatores de regulação hemodinâmica na regulação da permeabilidade glomerular à albumina. Por outro lado, o aumento da excreção de albumina urinária precede o início da hipertensão arterial em gestantes primigestas que irão desenvolver pré-eclampsia. Outro fato importante é que a excreção de albumina urinária é alterada durante o dia em primigestas com pré-eclampsia. Enquanto a excreção urinária de albumina não altera durante todo o dia em primigestas normais, em primigestas que desenvolveram hipertensão induzida pela gestação (HIG) a excreção de albumina urinária foi significativamente maior no período diurno do que no noturno após a 28ª semana de gestação.

Hipertensão arterial na gestação

A HAS incide em cerca de 10% da

população de gestantes, sendo uma das principais causas de morbi-mortalidade materna e perinatal. No estado do Rio Grande do Sul, bem como em todo o Brasil, as síndromes hipertensivas são a causa mais freqüente de óbito materno (13).

A classificação mais utilizada e propagada das síndromes hipertensivas na gestação, em nosso meio, tem sido a do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas de 1972. Nesta classificação, os distúrbios hipertensivos são divididos em hipertensão crônica (de qualquer etiologia), pré-eclampsia/eclampsia, hipertensão crônica com pré-eclampsia superajuntada e hipertensão transitória (14).

Pré-eclampsia é a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). Ela normalmente surge após a 20ª semana de gestação (exceção quando na presença de mola hidatidiforme ou hidropsia fetal). A pré-eclampsia é constituída pelo aumento da pressão arterial acompanhada de proteinúria, edema, ou ambos. O critério para o diagnóstico de HAS é a medida de 140/90 mmHg ou mais.

Como pequenas variações da pressão arterial podem ter significado diagnóstico importante na gestação, faz-se necessário tomar cuidados que minimizem os erros de aferição. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomendam os seguintes cuidados para a correta mensuração da pressão arterial na gravidez:

- a) paciente sentada e em repouso por pelo menos 5 minutos antes da aferição;
- b) braço estendido na altura do coração (utilizar sempre o mesmo braço em medidas subseqüentes);
- c) preferentemente esfigmomanômetro com coluna de mercúrio;
- d) manguito com largura padrão de 12 cm;
- e) medida da pressão diastólica quando ocorrer o desaparecimento do último som diastólico (fase V de Korotkoff). Em 15% das gestantes, o quinto som de Korotkoff está ausente (próximo de zero). Nestas, utiliza-se o quarto som (abafamento do som).

Freqüentemente, mulheres grávidas têm edema, em geral de membros inferiores mas também de distribuição generalizada, sem que isso tenha qualquer significado patológico. Por

outro lado, um edema generalizado (parede abdominal, face, região lombo-sacra, mãos) associado a um aumento de peso acima de 1000 g por semana, em gestante com hipertensão arterial, é fortemente sugestivo de DHEG.

O diagnóstico de pré-eclampsia deve ser presumido naquelas gestantes em que hipertensão arterial e proteinúria significativa surgirem após a 20ª semana de gestação (exceto na mola hidatidiforme quando a pré-eclampsia pode surgir antes da 20ª semana). Freqüentemente, hipertensão e proteinúria surgem acompanhados de edema patológico. Se o aumento da pressão arterial e a proteinúria ocorrerem após a 20ª semana em uma primigesta com história familiar (principalmente irmã ou mãe) de pré-eclampsia ou eclampsia, a probabilidade de acerto no diagnóstico de pré-eclampsia é maior do que 90% (15).

O ácido úrico sérico eleva-se precocemente na pré-eclampsia e tem correlação positiva com lesões de ateromatose do leito placentário e recém-nascidos de menor peso, grau de hemoconcentração e gravidade da glomeruloendoteliose. Cifras de uricemia acima de 4,5 mg/dl são anormais na gestação. A atividade diminuída da antitrombina-III (< 70%) correlaciona-se com a glomeruloendoteliose renal e sua medida pode ser de valia no diagnóstico diferencial com HAS crônica. Outra medida, que pode ser utilizada para o diagnóstico diferencial entre pré-eclampsia e HAS crônica, é a dosagem de calciúria urinária. Uma medida abaixo de 100 mg/24 horas é mais provável para o diagnóstico de pré-eclampsia (16).

Quando hipertensão e proteinúria surgem pela primeira vez em primigesta após a 20ª semana da gestação, o diagnóstico de pré-eclampsia é facilmente inferido. Do mesmo modo, gestantes que apresentam níveis pressóricos elevados antes da 20ª semana ou mesmo ainda antes do início da prenhez, devem ser diagnosticadas como portadoras de hipertensão arterial crônica. Por outro lado, o diagnóstico diferencial pode tornar-se difícil quando a gestante é vista pela primeira vez após a 20ª semana com hipertensão arterial e não sabe informar com precisão seus níveis pressóricos anteriores. Se a gestante não for

primigesta, conviver com o mesmo companheiro de sua primeira gestação e apresentar ácido úrico sérico menor do que 4,5 mg/dl, o diagnóstico de HAS crônica é mais provável, mesmo que proteinúria significativa esteja presente. Faz-se o diagnóstico de pré-eclampsia superajuntada à HAS crônica quando ocorrer piora dos níveis pressóricos, aumento da uricemia (> 6 mg/dl) e proteinúria significativa após a primeira metade da gestação, em grávidas previamente hipertensas.

Proteinúria na gravidez

A maioria dos indivíduos sadios apresentará uma excreção de 30 a 150 mg durante 24 horas. A maior parte desta proteinúria normal é relativa à albumina. Em gestantes, devido a um aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal efetivo, aceita-se como limite superior de excreção de proteínas a taxa de 300 mg/dl em 24 horas (17).

Proteinúria na gestação é definida como a excreção de 0,3 g ou mais em um período de 24 horas. Isto pode ser correlacionada com 30 mg/dl (1+ no exame qualitativo de urina) em mais de uma determinação de urina aleatória. Proteinúria geralmente é um sinal tardio da pré-eclampsia: embora inespecífica, seu surgimento praticamente confirma o diagnóstico de pré-eclampsia. O edema pode não estar presente na pré-eclampsia (14). Chesley (18) concluiu que o diagnóstico de pré-eclampsia é questionável na ausência de proteinúria.

Na pré-eclampsia/eclampsia, as modificações na permeabilidade capilar das células endoteliais fazem com que grandes quantidades de proteínas – que não podem ser reabsorvidas pelos túbulos proximais – sejam excretadas. A proteinúria na pré-eclampsia corresponde a proteínas de alto peso molecular, especialmente à albumina (19).

A proteinúria também faz parte dos critérios de gravidade da pré-eclampsia. Cunningham et al. (20) estabeleceram que a presença de 4 g na urina de 24 horas determina o diagnóstico de pré-eclampsia grave, aumentando a morbidade materna. A diferenciação de pré-eclampsia leve ou grave pode passar despercebida e necessita de parâmetros laboratoriais para o seu diagnóstico. A importância desta diferenciação reside na possibilidade de uma doença,

aparentemente inócua, tornar-se rapidamente grave sem sintomatologia.

Friedman & Neff (21), analisando 38 mil gestações, referem que a proteinúria, acompanhando pressão arterial diastólica de 95 mmHg ou mais, aumenta a taxa de mortalidade fetal.

Stettler & Cunningham (22), revendo 53 gestantes com proteinúria acima de 500 mg/dia, concluíram que proteinúria assintomática está associada a um número aumentado de conseqüências adversas na gestação e a um aumento na morbidade materna.

Combs et al. (23) concluíram que gestantes diabéticas com proteinúria de 24 horas de 190-499 mg/dia antes da 20ª semana apresentam risco aumentado de desenvolver pré-eclampsia posterior, provavelmente devido à presença de nefropatia diabética.

A combinação de proteinúria e hipertensão aumenta significativamente a morbidade e mortalidade perinatal, conforme estudo de Ferrazzani et al. (24).

Kahhale et al. (25), analisando 2.130 gestantes hipertensas com proteinúria, verificaram que a mortalidade perinatal aumentava em 7,6 vezes quando o nível de proteinúria alcançava o seu grau máximo. Este estudo concluiu que o aumento da proteinúria foi gradativamente maior com a prematuridade, o crescimento intra-uterino restrito, o índice de Apgar menor do que 7 no quinto minuto de vida e os níveis pressóricos.

A proteinúria está intimamente ligada à pré-eclampsia e a importância de sua medida está bem estabelecida. Proteinúria pode ser medida em amostras aleatórias, em amostras de tempo pré-determinado ou em coleta de 24 horas. A proteinúria na urina de 24 horas, embora mais fidedigna, pode apresentar erros significativos na coleta da urina, especialmente em pacientes ambulatoriais. Testes que consigam realizar o diagnóstico de proteinúria mais rapidamente e de forma simplificada têm sido procurados em várias especialidades (2).

Índice proteinúria/creatininúria

Vários testes têm procurado facilitar o diagnóstico de proteinúria significativa de maneira mais rápida e fidedigna. Um deles tem comparado a relação proteína/creatinina em

amostra isolada de urina aleatória, ou no início da manhã, com a proteinúria de 24 horas de pacientes ambulatoriais com doença renal. O índice proteína/creatinina (definido como [proteína em mg/l dividido pela creatinina mmol/l] vezes 10) abaixo de 125, em uma urina aleatória, exclui proteinúria patológica (ou definida como acima de 150 mg em 24 horas). Por outro lado, um índice maior do que 136 indica a presença de proteinúria significativa. O índice para uso randômico mostrou ser uma medida semiquantitativa útil da excreção protéica em 24 horas; contudo, o índice quando utilizado na urina do início da manhã foi menos fidedigno. Esses autores propõem o uso deste índice de proteína/creatinina como rastreamento de proteinúria (26).

Em um estudo com 46 pacientes não definidos quanto à doença renal básica, Ginsberg et al. (27) encontraram uma excelente correlação ($r = 0,97$) da razão proteína/creatinina em uma medida única de urina com a proteinúria de urina coletada durante 24 horas. A melhor correlação ocorreu quando as medidas eram coletadas na primeira urina da manhã e antes de dormir. Estes autores concluíram, então, que uma razão proteína/creatinina maior do que 3,5 (mg/mg) representara uma proteinúria nefrótica, e uma razão menor do que 0,2 ficara dentro dos limites de normalidade na presença de uma função renal estável.

Esse índice passa a ter maior importância em pacientes pediátricos, onde a coleta de urina, por longo tempo, torna-se praticamente inviável. Houser (28), a fim de determinar a acuracidade da proteinúria de 24 horas comparada com a medida da razão proteína/creatinina em crianças (idade de 5 a 17 anos), encontrou uma forte correlação entre as duas medidas ($r = 0,986$). O índice pode ser amplamente utilizado na prática pediátrica.

Abitbol et al. (29) examinaram 64 crianças com síndrome nefrótica ($> 1,0$ g/24 horas) e verificaram uma correlação forte entre a razão proteína/creatinina com a medida da proteinúria em 24 horas ($r = 0,97$). A sensibilidade (Se), a especificidade (Sp), os valores preditivos positivo (VP+) e negativo (VP-) da razão proteína/creatinina para o diagnóstico de proteinúria nefrótica ($> 1,0$ g/24 horas) foi de 90%, 84%, 85% e 97%, respectivamente. Estes

investigadores referem que a dificuldade na coleta de urina 24 horas em crianças é grande e sugerem a medida da razão proteína/creatinina como a mais indicada para crianças.

Nas doenças renais, esse índice foi analisado por Schwab et al. (30), que verificaram, em 101 pacientes com doença renal definida (glomerulonefrite, nefrite intersticial, hipertensão, nefropatia diabética, entre outras) uma forte correlação entre a razão proteína/creatinina em amostra isolada de urina com a quantificação em urina coletada por 24 horas ($r = 0,96$). A razão proteína/creatinina foi determinada como acurada, barata, conveniente e confiável para estimar a proteinúria total tanto de pacientes ambulatoriais ($r = 0,97$) como de pacientes imobilizados ($r = 0,95$).

Dados semelhantes foram encontrados por Lemann & Doumas (31), que evidenciaram forte correlação ($r = 0,97$) entre a razão proteína/creatinina urinária e a proteinúria de 24 horas em indivíduos adultos normais, em pacientes nefróticos e em pacientes transplantados renais. Como em indivíduos normais a proteína/creatinina urinária nunca excedeu 100 mg/g, esses autores propõem que uma razão < 100 mg/g, obtida na ausência de febre, exercício ou outra evidência de doença renal, seja considerada um critério de função renal normal. Em contrapartida, em pacientes nefróticos (excreção protéica urinária > 4000 mg/dia) a razão proteína/creatinina sempre excedeu a 2000 mg/g.

Índice proteinúria/creatininúria na gravidez

Na gravidez, Boler, Zbella e Gleicher (32) definiram que a razão proteína/creatinina de uma amostra simples de urina é um método de alta acuracidade para avaliar a função renal em gestantes normais ($r = 0,8526$), em gestantes com gestação gemelar ($r = 0,9557$) e em gestantes hipertensas ($r = 0,9628$), parecendo ser mais prático do que a medida da urina de 24 horas.

Jaschevatzky et al. (33) encontraram uma forte correlação entre a razão proteína/creatinina em amostras de urinas randomizadas de gestantes com pré-eclampsia ($r = 0,9278$). Baseados em suas observações, uma razão de proteína/creatinina abaixo de 200 mg/g excluía

proteinúria em gestantes saudáveis. Esses autores apresentam a razão proteína/creatinina como um método barato, simples e mais confiável do que a proteinúria de 24 horas.

Combs, Wheeler e Kitzmiller (34) estudaram 133 mulheres diabéticas das classes B até RF e ratificaram uma correlação entre a razão proteína/creatinina e a proteinúria de 24 horas ($r = 0,977$), não sendo afetada essa correlação pela gestação, trimestre ou pré-eclampsia. Entretanto, os valores preditivos apresentaram um erro médio de 19 a 27%. Devido ao grande erro no valor de predição da razão proteína/creatinina, estes autores concluíram que este método de estimar a excreção de proteínas tem valor limitado em gestantes com diabetes, possivelmente devido ao fato das amostras aleatórias apresentarem pouca Se e Sp para nefropatia diabética, ou para nefropatia incipiente.

Kruseman et al. (35) concluíram que a razão albumina/creatinina, medida na primeira urina da manhã, apresentou alta correlação com a excreção urinária noturna de albumina ($r = 0,95$) em pacientes diabéticos não gestantes. A Se, Sp, VP+ e VP- de uma razão albumina/creatinina $> 3,0$ em predizer uma microalbuminúria definida como > 20 mg/min foi de 94, 92, 92 e 94%, respectivamente.

Lindow & Davey (36), medindo a variabilidade da excreção urinária de proteínas em gestantes com proteinúria, verificaram que a razão proteína/creatinina na urina não obteve uma acuracidade adequada para predizer a medida da proteinúria de 24 horas ($r = 0,36-0,53$). Esse achado possivelmente foi devido ao fato de que o volume de urina excretado não foi adequadamente coletado. A variabilidade do volume urinário durante três períodos do dia chegou a 41%, enquanto que a variabilidade da excreção de proteínas atingiu 44%. A perda urinária de proteínas em gestantes hipertensas, durante o dia, não foi linear, por isso medidas isoladas podem evidenciar falsos resultados. Lindow & Davey (36), devido a essa intensa variabilidade, consideram que a coleta de 24 horas permanece como o padrão para a medida de proteinúria em gestantes com HAS.

Quadri et al. (37) avaliaram a correlação da razão proteína/creatinina com a proteinúria de 24 horas em gestantes com insuficiência

renal leve (creatinina $< 1,4$ mg/dl). A média da razão proteína/creatinina encontrada ($2,03 + 3,15$) correlacionou-se significativamente com a média de proteinúria medida em 24 horas ($2,25 + 4,21$ g; $r = 0,92$). Uma amostra aleatória de urina, com razão proteína/creatinina $< 0,3$, correlacionou-se com uma excreção de proteínas, em 24 horas, < 300 mg com uma Se de 90,1%, uma Sp de 86,1%, um VP+ de 88,1% e um VP- de 93,9%. A Se, Sp, VP+ e VP- de uma amostra aleatória de urina, com razão proteína/creatinina $> 3,0$ para corresponder a uma proteinúria de 24 horas $> 3,5$ g, foi de 100%, 94,2%, 72,7% e 100%, respectivamente.

Saudan et al. (38) encontraram que a razão de proteína : creatinina de 30 mg de proteína/mmol de creatinina foi discriminatória para o diagnóstico de proteinúria verdadeira (> 300 mg/dia). A correlação da razão proteína : creatinina com a proteinúria de 24 horas foi de 0,93.

Ramos et al. (39) definiram que o coeficiente de correlação do índice para uma proteinúria de 24 horas foi de 0,94 para gestantes com hipertensão arterial na gestação. O índice com melhor sensibilidade e especificidade encontrado na Curva ROC foi de 0,5 (gráfico 1). Um índice proteína/creatinina em urina aleatória acima de 0,5 praticamente diagnóstica uma proteinúria maior do que 300 mg/24 horas (VP+ = 0,96).

A razão proteína/creatinina urinária foi estudada sob diversos aspectos. Existem evidências que seu uso é acurado em diversas situações clínicas como em indivíduos normais, pacientes com diabetes melito, com insuficiência renal, com síndrome nefrótica, com lúpus eritematoso sistêmico, em crianças e também em gestantes.

Discussão

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a mortalidade materna continua apresentando taxas de 10 a 15 vezes maiores do que em países desenvolvidos. Constatam-se aqui taxas de 132 mortes por 100 mil nascimentos em hospitais para alto risco, como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A hipertensão arterial na gestação constitui, neste meio, a principal causa destas mortes,

correspondendo a um quarto dos casos (13).

A constatação dos casos mais graves de doença hipertensiva na gestação constitui, por uso, uma das maneiras de tentar interromper quadros tempestivos desta doença. O principal parâmetro para o diagnóstico desta situação tem sido a procura de proteinúria significativa que, quando associada à hipertensão arterial, forma o quadro clínico de pré-eclampsia. O critério diagnóstico mais aceito em todo mundo é a medida da proteinúria em coleta de urina de 24 horas. Para o obstetra, que muitas vezes necessita de um diagnóstico rápido, a espera do término da coleta de urina em 24 horas pode não ser possível, pois a gravidade do quadro clínico exige providências imediatas. Outra dificuldade é verificada no emprego da técnica de coleta que, muitas vezes, é inadequado: muitas pacientes desprezam parte da urina ou não realizam um adequado repouso durante a coleta. A dificuldade das pacientes em realizar coleta de urina confiável faz com que haja, muitas vezes, um excesso na internação de gestantes com hipertensão arterial (13).

A busca de um método eficiente, mais rápido e facilmente exequível não é exclusivo da obstetrícia. Várias especialidades têm procurado uma metodologia mais simples para a estimativa de proteinúria de 24 horas. O rápido diagnóstico de proteinúria através das fitas de imersão (*dipstick*) é bastante usado para várias medidas de substâncias na urina. Em relação a proteinúria, 1+ corresponde a 30 mg/dl, 2+, a 100 mg/dl e 3+, a 500 mg/dl. Kuo et al. (40) tentaram correlacionar esse método simples com a medida da proteinúria de 24 horas em gestantes normais e hipertensas. Estes autores não conseguiram, porém, assegurar o método da fita de imersão como confiável, tanto para detectar como para excluir uma proteinúria significativa em mulheres gestantes. A concentração de proteínas era subestimada em 20% das amostras com 500 mg/dl. A taxa de falso negativo com 1+ aproximou-se de 40%.

Com o propósito de comparar o valor da fita de imersão com a excreção urinária de 24 horas, Meyer et al. (3) compararam estes dois métodos de medida da proteinúria em 300 gestantes com hipertensão arterial. Os valores > 1+ obtiveram um VP+ de 92% para prever

uma proteinúria > 300 mg/24 horas. Em contraste, uma medida negativa na fita de imersão apresentou um VP- de 34% para descartar proteinúria significativa. Mais ainda, valores de 3+ e 4+ apresentaram um baixo VP+ (36%) para diagnosticar pré-eclampsia grave, sendo sugerido por estes autores que a medida pela fita de imersão não deve ser considerada em gestantes hipertensas.

A tentativa de prever a pré-eclampsia através de um teste laboratorial tem sido perseguida por vários pesquisadores e através de várias técnicas. Infelizmente, porém, os resultados continuam inadequados. Nakamura et al. (41) tentaram prever a ocorrência de hipertensão induzida pela gestação subsequente através da medida da razão albumina/creatinina na 20ª semana de gestação. Uma razão albumina/creatinina (mg/g) de 16 ou mais foi considerada como o melhor resultado positivo representativo para o diagnóstico preditivo de HIG (VP+ = 43% e VP- = 94%).

Com o objetivo de verificar a potencialidade de rastreamento para a HIG, Baker & Hackett (42) realizaram um estudo observacional em 500 gestantes nulíparas normotensas da medida da razão albumina/creatinina e da razão cálcio/creatinina urinárias (Ca/Cr) na 19ª semana de gestação. Tanto a medida de Alb/Cr como da Ca/Cr urinárias não demonstraram diferenças significativas em pacientes que posteriormente desenvolveram HIG comparadas àquelas que permaneceram normotensas. Esse estudo ratifica a inexistência de um marcador laboratorial confiável para o rastreamento de HIG.

O índice ou razão proteína/creatinina urinária tem apresentado estudos adequados para o diagnóstico de proteinúria em várias situações clínicas. A correlação entre a medida da proteinúria de 24 horas e o índice tem sido bastante alta (0,95 a 0,98) em várias doenças clínicas, especialmente entre os nefróticos (27,30). Este índice torna-se, ainda, preferencial sedutor em situações clínicas onde a dificuldade de coleta da urina é mais problemática, como no caso da clínica pediátrica (29).

A medida do índice proteína/creatinina apresentou correlações fortes com a

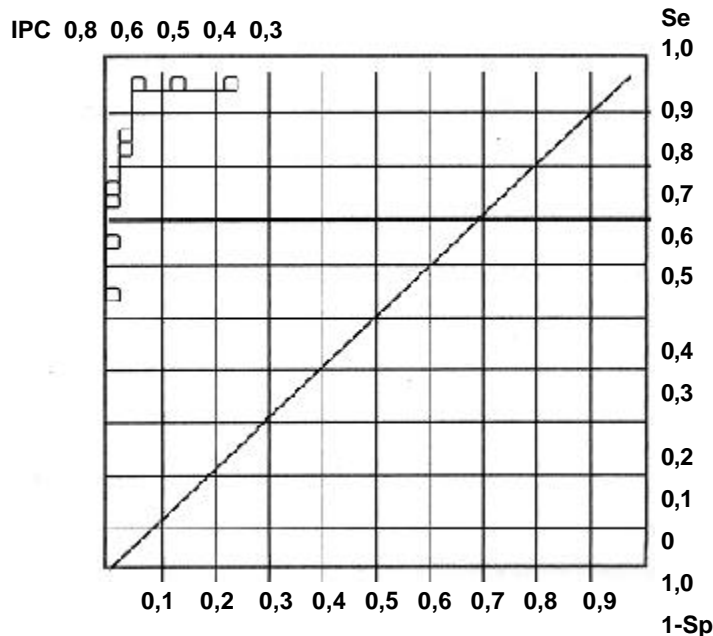


Gráfico 1. Curva Operadora Receptora do índice proteinúria/creatininúria (ROC CURVE).

proteinúria de 24 horas em pacientes com insuficiência renal ($r = 0,97$), em crianças ($r = 0,986$), em transplantados ($r = 0,96$), em nefróticos ($r = 0,97$), em mulheres diabéticas ($r = 0,977$), podendo tanto ser utilizado como método de rastreamento como de diagnóstico nestas situações (27-29,31,34).

Quando estudado o índice em gestantes hipertensas, o índice de correlação entre a razão proteína/creatinina e a proteinúria de 24 horas apresentou dados conflitantes. Jaschevatzky et al. (33), Quadri et al. (37) e Saudan et al. (38) apresentaram correlações fortes ($r = 0,9278$, $0,92$ e $0,93$, respectivamente), enquanto o estudo de Lindow & Davey (36) apresentou uma correlação média ($r = 0,53$). Entretanto, quando a creatininúria estava acima de 800 mg em 24 horas (o que representa uma coleta de urina mais adequada), é achada uma correlação forte ($r = 0,94$). Parece que o índice proteína/creatinina apresenta até um resultado mais fidedigno do que a própria proteinúria de 24 horas quando controlada a coleta pela creatininúria, pois apresenta uma menor chance de erro de coleta. Pode-se até discutir se o padrão-ouro para a dosagem de proteínas urinárias não deveria ser o índice, e não uma coleta de 24 horas. Conclui-se que para o diagnóstico de proteinúria deve sempre haver informação da dosagem de creatinina urinária, principalmente quando a coleta for feita em urina de 24 horas.

Embora uma correlação totalmente linear não tenha sido encontrada na totalidade das pacientes (mesmo considerando a creatininúria urinária em 24 horas abaixo de 800 mg), um índice maior do que $0,8$ praticamente diagnostica todos os casos de proteinúria acima de 300 mg em 24 horas. Quadri et al. (37) diagnosticaram todos os casos de proteinúria nefrótica com um índice maior do que $3,0$. Jaschevatzky et al. (33) praticamente excluíram a proteinúria significativa quando o índice estava abaixo de $0,2$. Pode-se afirmar que um índice baixo de $0,2$ exclui proteinúria significativa e acima de $3,0$ apresenta proteinúria nefrótica em gestantes com hipertensão arterial. Valores intermediários podem apresentar falsos positivos e negativos.

Outro fato que requer discussão relaciona-se ao tempo em que ocorreu a coleta. A razão proteína/creatinina foi medida em amostras de urina de 51 pacientes com variado espectro de função renal e proteinúria, obtidas durante 3 períodos diferentes do dia e comparada à proteinúria de 24 horas por Kristal et al. (43). Esses autores encontraram uma correlação linear entre as duas variáveis. A correlação foi maior quando a medida era realizada às 8 e 12 horas, enquanto que a menor ocorreu às 16 horas. Esta correlação não foi dependente do sexo, mas levemente da taxa de filtração glomerular. A conclusão da pesquisa sugere que a razão proteína/creatinina deve ser, pelo

menos, utilizada para o seguimento e rastreamento de doenças renais, substituindo coletas de 24 horas. Ginsberg et al. (27) encontraram, no entanto, uma melhor correlação quando as medidas eram coletadas na primeira urina da manhã e antes de dormir.

Um dado importante parece ser o de haver um ponto de corte onde existe uma significativa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de proteinúria acima de 300 mg em 24 horas. O índice de 0,5 ou mais apresenta alta probabilidade de apresentar proteinúria significativa, fato que facilitará o diagnóstico de pré-eclampsia na prática obstétrica diária (gráfico 1). Resta ainda, em estudos futuros, verificar se este índice pode ser utilizado para o acompanhamento da gravidade da proteinúria de pacientes com hipertensão arterial na gestação.

O índice proteína/creatinina, em amostra de urina, apresenta adequada sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo para o diagnóstico de proteinúria significativa. O nível da relação proteína/creatinina que apresentou melhor predição para o diagnóstico de proteinúria significativa, foi de 0,5 mg/mg. A medida do índice proteína/creatinina urinário não apresenta diferença significativa em diferentes períodos do dia.

Referências

- Black RM. Isolated proteinuria and hematuria. In: Black RM, editor. *Rose & Black's Clinical Problems in Nephrology*. 1st ed. Boston: Little, Brown and Co; 1996. p. 193-9.
- Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease: clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, editor. *The kidney*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 1137-74.
- Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:137-41.
- Schriever H, Gambino SR. Protein turbidity produced by trichloroacetic and sulfosalicylic acid at varying temperatures and varying ratios of albumin and globulin. *Am J Clin Pathol* 1965;44:667-72.
- Robinson R. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980;18:395-9.
- Springberg P, Garret LE, Thompson AL, Collins NF, Lordon RE, Robinson RR. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: Results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1982;97:516-9.
- Toback F G, Hall P W, Lindheimer M D. Effect of Posture on Urinary Protein Patterns in Nonpregnant, pregnant, and Toxemic Women. *Obstet Gynecol* 1970;35:765-8.
- Yoshikawa N, Kitagawa K, Ohta K, Tanaka R, Nakamura H. Asymptomatic constant isolated proteinuria in children. *J Pediatr* 1991;119:375-9.
- Wright A, Steele P, Bennett J R, Watts G, Polak A. The urinary excretion of albumin in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;408-12.
- Barron WM. Hypertension. In: Barron WM, Lindheimer MD, editors. *Medical Disorders During Pregnancy*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1995. p. 1-36.
- Konstantin-Hansen KF, Hesseldahl H, Pedersen SM. Microalbuminuria as a predictor of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:343-6.
- Misiani R, Marchesi D, Tiraboschi G, Gualandris L, Pagni R, Goglio A, et al. Urinary albumin excretion in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Nephron* 1991;59:416-22.
- Martins-Costa SH, Ramos JGL, Barros E. Doença hipertensiva na gravidez. In: Freitas F, Martins-Costa SH, Ramos JGL, Magalhães JA, editores. *Rotinas em obstetria*. 3a. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p. 272-85.
- Department of Health and Human Services/U.S. National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP). Working group report on high blood pressure in pregnancy; 1991.
- Martins-Costa S, Ramos JG, Cericatto R, Schlatter D, Petry SM. Causas de mortalidade materna no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS - Análise de 15 anos. *Rev Bras Ginec Obstet* 1997;19:507-13.
- Ramos JGL, Martins-Costa SMC, Kessler JB, Costa CA, Barros E. Calciúria and preeclampsia. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:519-22.
- Dunlop D, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1987;1:769-88.
- Chesley LC. Diagnosis of Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985;65:423-5.
- Alvarez RR. Hypertensive disorders in pregnancy: toxemias of pregnancy, preeclampsia, eclampsia.

- In: Alvarez RR, editor. The kidney in pregnancy. 1st ed. New York: Wiley; 1976. p. 113-32.
20. Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, et al. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, Clark SL, editors. Williams Obstetrics. 20th ed. Stamford: Prentice-Hall International; 1997. p. 693-44.
 21. Friedman EA, Neff RK. Pregnancy outcome as related to hypertension, edema, and proteinuria. In: Lindheimer MD, Katz AI, Zuspan FD. Hypertension in pregnancy. 1st ed. New York: Wiley; 1976. p.13.
 22. Stettler RW, Cunningham FG. Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;167:1219-24.
 23. Combs C A, Rosenn B, Kitzmiller J L, Khoury J C, Wheeler B C, Miodovnik M. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia. Obstet Gynecol 1993;83:802-7.
 24. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 1990;62:332-71.
 25. Kahhale S, Bittar RE, Carrara W, Komogata HA, Cardoso RHA, Zugaib M. Proteinúria como fator de risco no prognóstico da gestação associada à síndrome hipertensiva. Revist Ginecol Obstet 1992;3:122-9.
 26. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. Br Med J 1983;287:929-32.
 27. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983;309:1543-6.
 28. Houser M. Assessment of proteinuria using random urine samples. J Pediatr 1984;104:845-8.
 29. Abitbol C, Zilleruelo G, Freundlich M, Strauss J. Quantification of proteinuria with urinary protein/creatinine ratios and random testing with dipsticks in nephrotic children. J Pediatr 1990; 116:243-7.
 30. Schwab S J, Christensen L, Dougherty K, Klahr S. Quantification of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. Arch Intern Med 1987;147:943-4.
 31. Lemann J, Dumas B. Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinine ratio. Clin Chem 1987;33:297-9.
 32. Boler L, Zbella EA, Gleicher N. Quantification of proteinuria in pregnancy by the Use of Single Voided Urine Samples. Obstet Gynecol 1987;70:99-100.
 33. Jaschevastzky OE, Rosenberg RP, Shalit A, Zonder HB, Grunstein S. Protein/creatinine ratio in random urine specimens for quantification of proteinuria in preeclampsia. Obstet Gynecol 1990;75:604-6.
 34. Combs C A, Wheeler B C, Kitzmiller J L. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:920-93.
 35. Kruseman ACN, Van Den Berg BW, Degenaar CP, Wolfenbuttel BHR. Screening for micro-albuminuria with micro-bumintest tablets and albumin/creatinine ratio. Horm Metab Res 1992 (Suppl.);26:71-5.
 36. Lindow SW, Davey DA. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuric hypertension. Br J Obstet Gynecol 1992;869-72.
 37. Quadri KHM, Bernardini J, Greenberg A, Laifer S, Syed A, Holley JL. Assessment of renal function during pregnancy using a random urine protein to creatinine ratio and Cockcroft-Gault formula. Am J Kidney Dis 1994;24:416-20.
 38. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:1159-64.
 39. Ramos JGL, Martins-Costa SMC, Mathias MM, Guerin YLS, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. Hypert Pregnancy 1999;18(3):209-18.
 40. Kuo VS, Kuomantakis G, Gallery EDM. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;167:723-8.
 41. Nakamura T, Ito M, Yoshimura T, Mabe K, Okamura H. Usefulness of the urinary microalbumin/creatinine ratio in predicting pregnancy-induced hypertension. Int J Gynecol Obstet 1992;37:99-103.
 42. Baker PN, Hackett GA. The use of urinary albumin-creatinine ratios and calcium-creatinine ratios as screening tests for pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol 1994;83:745-9.
 43. Kristal B, Shasha SM, Labin L, Cohen A. Estimation of quantitative proteinuria by using the protein-creatinine ratio in random urine samples. Am J Nephrol 1988;8:198-203.

Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV)

Paulo Naud¹, Jean Carlos de Matos¹, Luciano Hammes¹,
Janete Vettorazzi¹

A infecção pelo HPV é extremamente prevalente e transformou-se em queixa freqüente tanto na prática ginecológica como em outras especialidades, como dermatologia, urologia e proctologia. O objetivo deste trabalho é esclarecer sobre este agente viral. A compreensão de sua importância é fundamental tanto para o controle e erradicação de outras doenças sexualmente transmissíveis, entre as quais a infecção pelo HIV, quanto para o controle do câncer de colo uterino, uma neoplasia freqüente, principalmente em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil.

Unitermos: HPV; DST; controle; câncer.

Infection by the human papillomavirus (HPV)

Infection by the human papillomavirus (HPV) is a prevalent case of infection and is frequently the reason for complaints in Gynecology services as well as in those of other branches of specialization, such as Dermatology, Urology, and Proctology. The objective of this study is to contribute to the understanding of this viral agent, which is fundamental for both the control and eradication of other sexually transmitted diseases, including infection by the HIV, and the control of collum cancer, a common neoplasia, especially in developing countries such as Brazil.

Key-words: HPV; STD; control, cancer.

Revista HCPA 2000;20(2):138-42

Introdução

A infecção pelo HPV é extremamente prevalente e transformou-se em queixa freqüente tanto na prática ginecológica quanto em outras especialidades, como dermatologia, urologia e proctologia. A compreensão da importância deste agente viral é fundamental tanto para o controle e erradicação de outras doenças sexualmente transmissíveis, entre as quais a infecção pelo HIV, como para o controle do câncer de colo uterino, uma neoplasia freqüente, principalmente em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil.

O HPV é um vírus DNA pertencente ao grupo papovavírus que apresenta tropismo pelo epitélio escamoso, mas acomete também o epitélio cilíndrico. Apresenta uma infectividade que varia entre 25 a 65%. O período de incubação é extremamente variável, de 2 semanas até cerca de 8 meses, com média de 3 meses. Em alguns casos, o período de latência pode chegar a anos ou indefinidamente.

Atualmente, são reconhecidos cerca de 100 sorotipos diferentes e cerca de 1/3 infectam o trato genital. A Organização Mundial da Saúde estima cerca de 30 milhões de novos casos/ano no mundo.

¹ Programa de detecção precoce e prevenção do câncer de colo uterino, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

Estima-se que as taxas de incidência de infecção para o HPV possam alcançar cerca de 30-40% em pacientes abaixo dos 20 anos; depois dos 35 anos, a prevalência diminui para cerca de 10%, e a de infecção para HPV de alto risco (oncogênicos) para cerca de 5% (1).

Enquanto a infecção pelo HPV diminui com a idade, a incidência do câncer cervical aumenta, sugerindo que a persistência da infecção é necessária para produzir lesões de alto grau. O pico de incidência do câncer de colo uterino ocorre 5 a 10 anos após a infecção pelo HPV. Estes dados reforçam a importância do controle desta infecção para que se consiga uma redução no número de casos de câncer de colo do útero (2,3).

Naud et al. (4) demonstraram em estudo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com 1.790 pacientes que 10,6% das mulheres que procuraram o ambulatório de ginecologia para realizarem o exame citopatológico do colo uterino são portadoras de HPV oncogênico (dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), detectados através de testes de captura híbrida para o HPV (2,3,5).

Para Ferenczy (5), podemos afirmar que não existe câncer de colo do útero sem infecção pelo HPV e que em mais de 97% dos casos de câncer de colo do útero é possível identificar a presença de infecção por HPV oncogênico (capacidade de DNA do HPV se integrar no cromossoma das células infectadas), resultando na inibição e eventual degradação do p53 e PRB, genes supressores e controladores da reprodução celular.

Alguns fatores podem estimular o crescimento das lesões condilomatosas: vaginites, má higiene, gravidez, anticoncepcional oral, alteração imune, tabagismo, umidade genital. A associação do HPV ao HSV parece aumentar o risco de displasias (6,7).

Classificação

Podemos classificar os tipos virais pela capacidade do vírus de se integrar ao genoma celular, separando-os nos seguintes sub-grupos:

- baixo risco (condiloma acuminado): 6, 11, 42, 43, 44;

- risco intermediário: 30, 34, 40, 57;
- alto risco (lesões pré-neoplásicas): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56;
- risco indeterminado: 53, 54, 55, 58.

Formas clínicas

As formas clínicas da infecção pelo HPV são atualmente classificadas em três categorias:

1. Clínica: é a forma evidenciável a olho nu (condiloma acuminado, plano). Representa apenas 2 a 3% dos casos;
2. subclínica: diagnóstico através do exame colposcópico ou microscópico (citologia ou histologia). Representa 60% do HPV anogenital externo e 95% do HPV cervical;
3. latente: diagnóstico apenas através das técnicas de hibridização do DNA viral em indivíduos com clínica e cito/histologia normal.

As lesões clínicas da vulva e região anogenital são representadas principalmente pelo condiloma acuminado ou pequenas pápulas lisas, que podem ser pigmentadas ou não. São mais frequentes em áreas úmidas, tais como o intróito e os lábios. Algumas lesões podem regredir espontaneamente, enquanto outras persistem ou progridem para lesões extensas (tumor de Buschke-Lowenstein). O condiloma acuminado de vagina pode ser detectado por um exame cuidadoso em mais de 1/3 das mulheres com condiloma vulvar. Geralmente são assintomáticos, mas pode ocorrer secreção vaginal, prurido, dispareunia e sinusorragia.

As lesões acuminadas do colo (pouco frequentes) são geralmente detectadas dentro da zona de transformação (ZT). Comumente, encontramos as lesões planas (condiloma plano). A presença da lesão acuminada cervical representa um marcador das infecções pelos HPVs de alto risco (20% apresentam lesões intra-epiteliais associadas).

Cerca de 75% dos companheiros de mulheres com HPV também apresentam o vírus. Há duas formas clínicas de apresentação do HPV peniano: as lesões exofíticas ou acuminadas (em qualquer área genital) e as lesões papulares, geralmente na face externa do prepúcio (7).

As lesões subclínicas da vulva e região perianal podem determinar sintomas incômodos como prurido, ardência e vulvodínea. Geralmente são lesões macropapilares ou micropapulares, que só são evidenciáveis após exposição ao ácido acético 5%. O diagnóstico definitivo deve ser estabelecido histologicamente, pois a micropapilomatose vulvar (micropapilas na face interna dos pequenos lábios) é idêntica a condilomatose micropapilar, mas é uma condição fisiológica ou secundária à vulvovaginite comum (8).

A vagina é menos receptiva à infecção pelo HPV, mas pode conter lesões subclínicas do tipo micropapilar ou espicular.

A maioria das infecções cervicais é subclínica e se caracteriza por uma área acetobranca com margens irregulares e lesões satélites além da ZT. A colpíte micropapilar é a forma mais freqüente, mas as lesões mosaiciformes e leucoplásicas também podem ser visualizadas através da colposcopia. Os efeitos citopáticos da infecção são encontrados em cerca de 3% dos esfregaços de rotina.

As formas subclínicas penianas aparecem com maior freqüência como lesões maculares (similares à vulva) e micropapilares. As lesões do tipo dedilhado podem aparecer na margem coronal da glândula (papiloma hirsutóide), cujo diagnóstico diferencial com hirsutismo papilar, que é uma situação fisiológica, nem sempre é fácil. Essas lesões são diagnosticadas através da peniscopia, utilizando-se ácido acético a 5%, azul de toluidina 1% e lugol 2% (uretra).

As formas latentes não possuem importância epidemiológica, provavelmente por não serem transmissíveis.

Diagnóstico

1. Clínica: diagnóstico das formas clínicas;
2. inspeção visual com ácido acético a 5% e iugol;
3. colposcopia, vaginoscopia, vulvoscopia, perineoscopia, peniscopia: diagnóstico das lesões subclínicas, utilizando substâncias reveladoras;
4. microcolpoisteroscopia: diagnóstico *in vivo* das alterações celulares;

5. citologia: detecta apenas 15% dos casos de infecção pelo HPV quando comparado com as técnicas de hibridização;

6. histologia: presença de coilocitose (patognomônico), papilomatose, hiperqueratose e parakeratose;

7. hibridização molecular: método que sorotipa os vírus de alta sensibilidade e especificidade. Várias técnicas (Southern-blot invertido, Northern-blot, Dot blot, hibridização *in situ*, PCR) têm sido utilizadas;

8. captura híbrida do DNA: método que associa a hibridização molecular com anticorpos monoclonais. Sensibilidade alta (igual ao PCR), rápido (resultado em 6 horas), detecta qualitativamente (14 sorotipos) e quantitativamente (inócuo: importante fator de agressividade viral);

9. imunológico: identifica antígenos do capsídeo. Baixa sensibilidade nas lesões intra-epiteliais de alto grau.

Tratamento

Fundamentos:

- Nenhum tratamento erradica o HPV;
- objetivo do tratamento é a remoção da lesão, melhora clínica e evitar transmissão;
- não existe tratamento ideal;
- recidiva alta: 25% em 3 meses, independente do tipo de tratamento;
- regressão espontânea: 20 a 30% em 3 meses, 60% em 1 ano;
- infectividade das lesões subclínicas duvidosas e das latentes desconhecidas.

Medidas gerais

- Higiene local;
- tratar infecções associadas;
- eliminar fumo e anticoncepcional (se possível);
- uso de preservativo durante tratamento;
- avaliar parceiro quando se opta por tratar a infecção.

A indicação de tratamento das lesões clínicas exofíticas deve ser feita principalmente para a prevenção da disseminação de DSTs, como também por motivos estéticos.

As lesões sub-clínicas cervicais, que estão intimamente relacionadas com o câncer de colo uterino, devem ser encaradas com

cuidado, tanto para evitar um tratamento agressivo demais como também evitar condutas que permitam a progressão das lesões, principalmente em pacientes de risco.

Dividiremos as pacientes como portadoras de lesões de baixo e alto grau. Todas as pacientes com lesões de alto grau devem receber tratamento imediato, já que a chance de remissão espontânea é pequena. Devemos sempre confirmar o achado citológico, correlacionando com análise histológica. A indicação da realização de uma conização uterina é formal; em nosso serviço orientamos a indicação da utilização do bisturi a frio ou do CAF, dependendo da profundidade da lesão. Preconizamos a realização de cones a frio para lesões mais profundas. O cone será tanto diagnóstico como terapêutico e definirá a conduta a ser seguida. Para o seguimento das pacientes nas quais o cone foi adequado, orientamos o controle colposcópico em 3, 6, 9 e 12 meses após o procedimento, e citológico 3 e 12 meses após a conização (8,9).

Em relação às lesões de baixo grau podemos individualizar o acompanhamento. Pacientes jovens (< 35 anos), sem doenças imunossupressoras, que possuam condições de terem um seguimento adequado podem ser acompanhadas com exame colposcópico em 3 e 6 meses. Se a lesão progrediu no 3º mês ou persistiu na avaliação do 6º mês, indicamos a realização de uma biópsia da lesão e o tratamento adequado. Em pacientes de risco,

indicamos a avaliação histológica e tratamento após o resultado da biópsia.

A tabela 1 apresenta alternativas de tratamento para lesões clínicas e para lesões sub-clínicas.

A utilização do 5 Fluorouracil caiu em desuso pelos efeitos adversos provocados pela droga (7), tais como irritação das mucosas, aderências e adenoses vaginais de difícil tratamento.

Novas drogas estão em teste para o tratamento de lesões exofíticas, como o Imiquimod (estimula a produção de interferon endógeno). Sua resposta clínica é boa, mas o custo ainda é excessivo. A droga pode ser uma alternativa para o tratamento de pacientes imunossuprimidos que possuem altas taxas de recorrência.

Vacinas contra os subtipos 16 e 18 ainda estão em fase de teste e espera-se que possam ser utilizadas brevemente para a prevenção da infecção pelo HPV. Atualmente tem-se dado preferência para o tratamento com ressecção da lesão (material para reavaliação pelo patologista) em vez do tratamento destrutivo, que deve ser feito depois da avaliação histológica.

Lembramos que pacientes com infecções pelo HPV podem ter outras DSTs associadas. Especialmente em pacientes com lesões muito agressivas temos a obrigação de investigar uma possível infecção pelo vírus do HIV (6-9).

Tabela 1. Métodos e indicações terapêuticas para a infecção HPV

Localização	Lesão	1ª escolha	2ª escolha
Colo	Clínica	CAF	DTC/CRIO/ATA
	Subclínica	Nenhum	Nenhum
Vagina	Clínica	CAF/ ATA	
	Difusa	ATA/Imuno/FITO	
	Subclínica	Nenhum	
Vulva	Clínica	CAF/ ATA	
	Subclínica	ATA	
Uretra	Clínica	CAF/ATA	

CAF = cirurgia de alta freqüência; DTC = Diatermocoagulação (eletrocauterização); CRIO = criocauterização; ATA = ácido tricloro-acético; IMUNO = imunoterapia.

Referências

1. Schiffman MH. Latest HPV findings: some clinical implications. *Contemp Ob/Gyn* 1993;27-41.
2. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:958-64.
3. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: Overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1099-104.
4. Naud P, Matos JC, Hammes L. Apresentado em Barcelona, Espanha em julho de 2000.
5. Ferenczy A. Epidemiology and clinical pathophysiology of condyloma acuminada. *Am J Obstet Gynecol* 1995.
6. Marte C, et al. Papanicolaou smear abnormalities in ambulatory care sites for woman infect with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:(4)1232-7.
7. Naud P, Matos JC, et al. Doenças Sexualmente Transmissíveis. Em *Tratado de Ginecologia-Febrasgo*. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Rewinter; 2000. p. 731-44.
8. Naud P, et al. Doenças Sexualmente Transmissíveis. In Freitas F, editor. *Rotinas em Ginecologia*. 3ª Edição. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
9. Center for Disease Control. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 47(RR-1) 1998.
10. Kraus SJ, Stone KM. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Reviews Infect Dis* 1990;12(56):5620.

Infertilidade masculina

Carlos Augusto B. de Souza¹, Andréa C. Facin¹,
João Sabino da Cunha Filho¹, Cristiano Caetano Salazar¹,
Fernando M. de Freitas¹, Eduardo P. Passos¹

Entre 10 a 15% dos casais falham em ter filhos após um ano de intercursos sexuais não protegidos. Cerca de 50% das causas de infertilidade são de origem masculina. Como causa simples de infertilidade, alterações espermáticas são a condição mais freqüente. A infertilidade de causa masculina foi tradicionalmente considerada como uma condição de difícil tratamento. Novos estudos na área da genética têm encontrado deleções ou mutações em grupos de genes que poderiam explicar a infertilidade nesses pacientes. A maior parte dos avanços no tratamento destes casos reside nas técnicas de reprodução assistida, que tiveram seu maior avanço após o desenvolvimento da tecnologia da micromanipulação de gametas. O presente trabalho faz uma análise de causas e de tratamentos para dar solução à infertilidade masculina.

Unitermos: Infertilidade; fator masculino; ICSI; FIV.

Male infertility

Between 10 to 15% of couples can be unsuccessful at trying to have children after one year of unprotected sexual intercourse. About 50% of cases of infertility are related to male infertility. The cause of male infertility, in turn, is frequently associated with sperm alterations. Traditionally, male infertility has been considered as a condition that is difficult to be treated. New studies in the field of Genetics have presented findings of deletion or mutation in groups of genes that could have a causal relation to infertility in male patients. Most advancements in the treatment of male infertility are in the area of assisted reproduction, which, in turn, has developed following the progress in technologies of gamete micromanipulation. Our study is aimed at assessing causes of, and treatment for male infertility.

Key-words: Infertility; male factor; ICSI; FIV.

Revista HCPA 2000;20(2):143-9

Introdução

Entre 10 a 15% dos casais falham em ter filhos após um ano de intercursos sexuais não protegidos. É importante que ambos

parceiros sejam investigados, já que cerca de 50% das causas de infertilidade são de origem masculina (1). Como causa simples de infertilidade, alterações espermáticas são a condição mais freqüente. A infertilidade de

¹ Setor de Reprodução Assistida, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Eduardo Pandolfi Passos, Rua Ramiro Barcelos 2350/11º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8117; fax: +55-51-3341-7155; e-mail: epp@pro.via-rs.com.br

causa masculina foi tradicionalmente considerada como uma condição de difícil tratamento. Provavelmente isto ocorre devido ao fato da infertilidade masculina refletir uma variedade de situações patológicas em que estratégias de tratamento não eram disponíveis (2).

Atualmente, cerca de 40% dos homens com infertilidade possuem alguma causa reconhecível. Os outros 60% possuem avaliação normal e a causa da infertilidade permanece desconhecida. Novos estudos na área da genética têm encontrado deleções ou mutações em grupos de genes que poderiam explicar a infertilidade nesses pacientes (2). Estas novas causas poderiam explicar porque muitas terapias permanecem empíricas e sem sucesso. A maior parte dos avanços no tratamento destes casos reside nas técnicas de reprodução assistida, que tiveram seu maior avanço após o desenvolvimento da tecnologia da micromanipulação de gametas (*intracytoplasmic sperm injection* - ICSI) (3).

Etiologias

As alterações poderiam ser divididas em ausência de tecido testicular, alterações da produção e função espermáticas, alteração do transporte espermático e alterações na fusão espermatozóide – oócito (4).

Alterações da produção e função espermáticas

As alterações relacionadas à produção e função espermáticas são mostradas na tabela 1. Há um grande número de fatores genéticos associados à deficiência da produção e função espermática determinados, no entanto sua prevalência é pequena. Esses defeitos são associados a uma ampla variedade de alterações, que vão desde diminuição das gonadotrofinas até falha na espermatogênese ou azoospermia obstrutiva.

Recentes estudos têm focado a importância do receptor androgênico na gênese

Tabela 1. Alterações na produção e função espermática

Hipogonadismo hipogonadotrófico
Anormalidades genéticas
Causas pré-testiculares
Síndrome de Kallman
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Bardet-Biedl
Ataxia cerebelar
Talassemia
Causas testiculares
Síndrome de Klinefelter
Síndrome XYY
Síndrome de Noonan
Causas pós-testiculares
Fibrose cística
Ausência congênita dos ductos deferentes
Deficiência de 5 a-redutase
Síndrome de Young
Criptorquidismo
Neoplasia testicular
Varicocele
Síndrome células de Sertoli
Exposição à radiação
Exposição a fármacos

da infertilidade. Alterações na ligação da testosterona ao receptor androgênico têm sido detectadas em 12 a 15% dos homens inférteis, e mutações no gene do receptor androgênico podem levar a defeitos na espermatogênese. Um outro ponto importante é a descoberta do gene do fator azoospermico no braço longo do cromossomo Y. Estudos em homens azoospermicos e com oligoastenotazoospermia severa têm demonstrado que 12 a 18% destes homens possuem deleções em porções específicas do gene do fator azoospermico (5).

Os pacientes com neoplasias testiculares apresentam alteração severa da espermatogênese em 25% dos casos. A criptorquidia usualmente também é responsável por alterações da espermatogênese. Alterações hormonais como hipogonadismo hipogonadotrófico (Síndrome de Kallman, prolactinoma, craniofaringioma etc) também estão associadas à deficiência na espermatogênese. Medicamentos como quimioterápicos ou antiinflamatórios possuem efeitos deletérios na espermatogênese. Substâncias como pesticidas, álcool, nicotina e metais também devem ser destacadas. Deve ser pesquisada a ocorrência de caxumba pelo risco de orquite, ou dor testicular na infância ou adolescência (pode estar associado a um episódio de torção testicular). Patologias associadas do paciente podem alterar a fertilidade por várias causas, devendo sempre ser pesquisadas (4,5).

Alterações do transporte espermático

O exato papel dos anticorpos em infertilidade masculina permanece indeterminado. Há uma ampla gama de pesquisa sobre anticorpos no espermatozóide, plasma seminal, muco cervical e sangue. Ainda que seja possível que a presença de anticorpos no espermatozóide tenha melhor valor prognóstico do que aqueles em outras localizações, provavelmente a infertilidade por causa imunológica ocorra nos casos onde os anticorpos se ligam a antígenos relevantes envolvidos em processos específicos da função de fertilização espermática (2,6). Os casos de azoospermia obstrutiva podem ser

ocasionados por alterações genéticas, como por exemplo os casos de fibrose cística, ou relacionados a doenças sexualmente transmissíveis, cirurgias ou trauma. As doenças sexualmente transmissíveis são uma importante causa de epididimite e podem levar a bloqueio do sistema ductal. Os distúrbios da função sexual também podem ser incluídos nesta fase, pois não ocorre deposição espermática no fundo vaginal. Várias cirurgias podem impedir a fertilidade. A ejaculação retrógrada pode ocorrer em cerca de 40% dos homens após incisão no colo vesical e é ainda mais comum após prostatetomia transuretral. Os reparos de hérnia inguinal podem afetar o suprimento sanguíneo testicular ou os ductos deferentes, e disseções retroperitoneais podem afetar a ejaculação por dano ao sistema nervoso simpático (7,8).

Avaliação

A coleta de uma anamnese detalhada com enfoque nos pontos destacados acima deve iniciar a investigação. A inspeção física geral confirmará que o paciente possui as características sexuais secundárias normais. Anormalidades como hepatomegalia ou ginecomastia podem sugerir hipogonadismo ou anormalidades hormonais. Deve ser confirmada a presença dos testículos na bolsa escrotal, bem como seu volume e consistência. Os ductos deferentes, relatados como ausentes em 2% dos homens inférteis, devem ser cuidadosamente palpados. A presença e grau de varicocele deve ser avaliada (9).

Espermograma

Usualmente os pacientes que chegam à avaliação por infertilidade já possuem uma ou mais análises do seu sêmen. Uma avaliação detalhada dos espermogramas prévios pode ditar um modelo de investigação. Quando os resultados são anormais é extremamente importante revisar como a amostra de sêmen foi coletada. Deve ser garantido a todos os pacientes um ambiente calmo e tranquilo para a coleta; a amostra deve ser coletada após higiene prévia com substâncias não tóxicas ao espermatozóide; deve haver um período de

Tabela 2. Parâmetros do espermograma segundo OMS 1999

Volume	2,0 ml
pH	7,2
Concentração	20 x 10 ⁶ espermatozóides/ml
Número total de espermatozóides	40 x 10 ⁶ espermatozóides por ejaculado
Motilidade	50% espermatozóides de graus A e B
Morfologia	25% espermatozóides grau A após 1 h da coleta espermatozóides normais
Vitalidade	50% vivos
Células redondas	< 1 x 10 ⁶ /ml

abstinência entre 3 a 5 dias; e não pode haver atraso na análise do material no laboratório (7).

Um novo ciclo de espermatogênese ocorre a cada 72 dias. A produção espermática depende de uma série de fatores, podendo ser extremamente variável em um indivíduo. Devido à subjetividade na avaliação das amostras, além das variações da produção espermática num mesmo indivíduo, nenhuma conclusão pode ser tirada com base em apenas um exame. Além disso, as orientações para coleta e análise devem ser seguidas para que se possa avaliar de forma adequada a fertilidade de um paciente.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) procura há vários anos adequar o espermograma em todos os laboratórios de andrologia. Não existem valores normais do espermograma, apenas valores de referência. Em nosso serviço, seguimos a orientação da OMS de 1999 (tabela 2). São avaliados os seguintes parâmetros: volume, cor, viscosidade, aparência, pH, concentração total e por ml, motilidade (A,B,C e D), vitalidade e morfologia. Um mínimo de 2 amostras por paciente deve ser avaliado em casos de subfertilidade (7).

A avaliação seminal com dosagem de carnitina, a-gluconidase, frutose, fosfatase ácida e zinco é considerada acessória ao espermograma e está indicada naqueles casos onde há um ejaculado com pequeno volume ou aumento das células redondas no ejaculado. Pacientes com causas infecciosas e/ou obstrutivas podem apresentar-se com baixo volume seminal e alterações como diminuição da secreção destes marcadores (7-9).

A espermocultura auxilia na busca de infecções das glândulas acessórias e está indicada quando houver uma concentração de leucócitos maior que 1 x 10⁶ células / ml, baixo volume, pH elevado, alterações morfológicas acentuadas e alta viscosidade, além das alterações de coloração do esperma.

Avaliação hormonal

A avaliação hormonal raramente é diagnóstico em infertilidade masculina. Menos de 3% dos homens investigados possuem anormalidades hormonais como causas primárias. O hormônio folículo estimulante (FSH) é normalmente regulado por um *feedback* negativo da inibina produzida pelos túbulos seminíferos. Assim, em casos de insuficiência testicular, concentrações de FSH e do hormônio luteinizante (LH) estão elevados pela perda do controle. Os níveis de testosterona normalmente estão normais. As alterações centrais de hipotálamo ou hipófise comportam-se de outra forma, os baixos níveis de FSH e LH levam à redução na produção de testosterona pelas células de Leydig no testículo. Esta situação é potencialmente tratável com a reposição de FSH e LH. Desta forma, o uso da avaliação hormonal não possui benefícios na investigação (10).

Estudos genéticos

Os pacientes com azoospermia, oligospermia severa, níveis de FSH elevados e volume testicular reduzido (2 a 6 ml) devem ser avaliados geneticamente. A anormalidade

cromossômica mais comum nestes casos é a Síndrome de Klinefelter (47 XXX) que é responsável por até 20% dos casos em algumas séries. A triagem para fibrose cística é necessária em pacientes com ausência congênita dos vasos deferentes. Atualmente, técnicas de biologia molecular são disponíveis para busca de deleções em regiões específicas do cromossomo Y, bem como para procura de mutações no gene do receptor androgênico. Microdeleções no cromossomo Y são encontrados em até 15% dos homens com oligoastenoteratozoospermia ou azoospermia (2,5).

Biópsia testicular

A utilidade deste procedimento estava declinando nas últimas décadas. No entanto, com os avanços nas tecnologias de micromanipulação de gametas, tem ressurgido seu valor. O declínio estava baseado no uso de critérios clínicos e laboratoriais para diferenciar entre causas obstrutivas e insuficiência testicular. Inicialmente de valor apenas diagnóstico da presença de espermatozoides no tecido testicular, o surgimento das técnicas de micromanipulação a transformaram em uma arma terapêutica. A biópsia testicular é atualmente realizada rotineiramente em todos os casos de azoospermia para determinar a presença de espermatozoide e para sua obtenção a fim de utilização para procedimentos de microinjeção (11,12).

Testes espermáticos especializados

O uso de testes laboratoriais para avaliar função espermática procuram prever a capacidade fertilizante espermática. Estes testes baseiam-se em que espermatozoides funcionais serão mais capazes de penetrar em ovos de *hamster* ou zona pelúcida. Por outro lado, espermatozoides alterados produzirão menor porcentagem de fertilização nos meios testados. A determinação no número de espermatozoides com penetração por ovo (índice de capacitação espermática) têm aumentado a sensibilidade dos testes e permitido a comparação entre os trabalhos. Desta forma, casais que possuem testes

positivos teriam uma predição de sucesso na fertilização *in vitro*, enquanto que um teste negativo seria sugestivo de procedimentos de microinjeção. No entanto, o exato valor dos testes na rotina de avaliação ainda não foram alcançados, nem com sua padronização. Os testes mais pesquisados são avaliação morfológica estrita, análise computadorizada da motilidade espermática, teste de penetração e fixação dos espermatozoides à zona pelúcida ou testes de penetração oócitos de *hamster* (4,5).

Por último cabe ressaltar o papel dos testes de seleção espermática. Estes testes – migração ascendente, gradiente – procuram selecionar a população espermática com melhores características e potencial reprodutivo. Em nosso serviço preconizamos que todos os pacientes que serão submetidos a tratamento de reprodução assistida devem realizar pelo menos um teste de seleção a fim de, em conjunto com a patologia da esposa, definir qual a melhor técnica a ser proposta.

Outros exames

O uso da ultra-sonografia auxilia na detecção de hidrocele e outras anormalidades escrotais. A associação com dopplervelocimetria pode ser utilizada para o diagnóstico de varicocele. O diagnóstico de anormalidades prostáticas, vesículas seminais e ductos ejaculatórios podem ser avaliadas com o uso de ultra-sonografia transretal. Métodos diagnósticos radiográficos podem ser utilizados na avaliação de causas obstrutivas. A pesquisa de espermatozoides na urina está indicada em casos com suspeita de ejaculação retrógrada.

Tratamento

Como a causa exata da infertilidade masculina dificilmente é determinada, o uso de tratamentos lógicos ou efetivos afeta apenas uma pequena parcela dos pacientes. A maior parte dos tratamentos é muito mais empírico, e se ocorre melhora dos parâmetros do espermograma, isto não necessariamente correlaciona-se com melhora em taxas de gestação.

Tratamentos de benefício não comprovado

Está cada vez mais definido que tratamentos hormonais não possuem benefício em infertilidade masculina, com exceção dos raros casos de síndrome de Kallman ou insuficiência hipofisária. O uso de citrato de clomifeno, tamoxifeno, vitamina E, bromocriptina ou androgênios em baixa dose são de comprovada ineficácia. O uso de hormônio do crescimento também tem sido desapontador.

O papel dos anticorpos anti-espermatozóide é controverso. A utilização de tratamento imunológico (glicocorticóides) não tem sido efetiva. Entre as técnicas de reprodução, apenas a ICSI demonstrou melhores taxas de gestação (5).

Situações sem tratamento

Estas situações incluem pacientes com falha testicular primária ou adquirida. Devem ser comprovadas pela avaliação genética e a presença de espermatozoides no testículo, acessada com a biópsia de testículo. Em casos com diagnóstico comprovado, o casal deve ser orientado sobre a carência de medidas terapêuticas. Nestes casos devem ser consideradas as opções de reprodução assistida heteróloga (sêmen de doador) ou a adoção. A taxa de gestação com inseminação intra-uterina é de 10 a 15% por mês, chegando a uma taxa cumulativa de 50% em 6 meses (2).

Infecção

Os pacientes com diagnóstico comprovado de infecção no trato genital devem ser tratados com antibióticos de amplo espectro de preferência guiado pelo teste de sensibilidade. No entanto, a lesão aos ductos e glândulas acessórias já pode ter ocorrido e o prognóstico de fertilidade normalmente não é alterado de maneira significativa.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico em infertilidade, no

geral, não apresenta bons resultados. A cirurgia para criptorquidia deve ser realizada o mais precocemente possível; no entanto, provavelmente promoverá pouca melhora no prognóstico de fertilidade. A realização da cirurgia na idade adulta não possui nenhum benefício fértil. Há apenas o benefício da colocação em uma localização onde a malignidade pode facilmente ser detectada (3).

O tratamento para varicocele permanece uma controvérsia. Os trabalhos prospectivos com melhores resultados normalmente incluem uma população mais jovem do que os trabalhos com resultados negativos. Usualmente, há melhora no espermograma, que não necessariamente é traduzida por melhores taxas de gestação. Maiores estudos são necessários; no entanto, parece lógico recomendar a cirurgia para casais mais jovens, onde, em caso de falha, se pode realizar as técnicas de reprodução assistida (2,3).

Os resultados de gestação após cirurgia para reversão de vasectomia são melhores que os outros tratamentos. O tempo de vasectomia e a a função tubária da parceira devem ser avaliados, pois podem modificar a indicação cirúrgica.

Deficiência androgênica

Ainda que rara, esta é uma situação possivelmente tratável com reposição de FSH e LH ou gonadotrofina coriônica humana. Existem vários esquemas possíveis de utilização da medicação, e os resultados devem ser avaliados a longo prazo, pois o ciclo de espermatogênese dura cerca de 72 dias. Os resultados são satisfatórios em 50% dos casos (10).

Alterações da função sexual

Os pacientes com impotência ou disfunção erétil devem ser avaliados para condições tratáveis que possam estar presentes. São usualmente manejados com a combinação de aconselhamento psicológico, tratamento farmacológico e/ou uso de próteses. Em casos de ejaculação retrógrada pode-se utilizar os espermatozoides presentes na urina após ajuste de pH e osmolaridade. Outra opção

é o uso de aparelhos de eletroejaculação.

Reprodução assistida

As técnicas de reprodução assistida são a opção em situações onde não é definida nenhuma causa da infertilidade. Usualmente a fertilização *in vitro* é oferecida em casos mais severos, onde se garante um número adequado de espermatozoides para ser colocado em contato com o oócito. As taxas de gestação variam entre 17 e 27%, dependendo do grau de alteração espermática (11,12).

Desde 1988 os avanços de micromanipulação têm alterado o prognóstico dos casos de infertilidade masculina severa. O advento da primeira gestação com ICSI têm garantido uma chance a praticamente todos os pacientes de se tornarem pais. As situações onde os resultados da fertilização *in vitro* convencional eram escassos tiveram uma modificação radical. Os resultados da ICSI são dependentes do número e qualidade oocitária, idade da esposa, presença de espermatozoides completamente imóveis (provavelmente necrozoospermia). Outro fator importante é a experiência técnica da equipe (13).

Ainda que a ICSI tenha revolucionado o manejo da infertilidade masculina, as implicações genéticas do procedimento têm sido pesquisadas. Até o momento não foram detectadas um maior número de malformações, com exceção de um aumento da incidência de anormalidades cromossômicas após a ICSI.

Criopreservação espermática

Em uma série de situações clínicas é necessária a criopreservação espermática, como nos casos de pacientes que serão submetidos a quimioterapia ou vasectomia. Todos regimes de tratamento em oncologia são tóxicos para espermatogênese, com os efeitos persistindo por alguns anos em algumas circunstâncias. Por outro lado, outros regimes a recuperação é mínima mesmo depois de uma década. Idealmente 3 amostras devem ser coletadas antes do início da quimioterapia (3).

Referências

1. Passos EP, Freitas F, Facin AC, Cunha F^o JSL. Infertilidade e técnicas de reprodução assistida. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP, editores. Rotinas em Ginecologia. 3^a ed. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas; 1997.
2. Kim ED, Lipshultz LI. Male subfertility: diagnostic and therapeutic advances. *Brit J Urol* 1997;80:633-41.
3. ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 1998;13:2025-32.
4. Dawson C, Whitfield H. Subfertility and male sexual dysfunction. *BMJ* 1996;312:902-5.
5. Razvi K, et al. The clinical management of male infertility. *Singapore Med J* 199;40:291-7.
6. Thonneau P, et al. Incidence of main causes of infertility in a resident population of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6.
7. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm –cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
8. Mishell DR. Infertility. In: Mishell DR, editor. *Comprehensive Gynecology*. 3rd ed. Mosby. Missouri: Mosby; 1997.
9. Van Den Eude B. Investigation and treatment of infertile couples: ESHRE guidelines for good clinical and laboratory practice. *Hum Reprod* 1995;10:1246-71.
10. Jarow JP. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1992;142:62-6.
11. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstrutive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10:1457-60.
12. Verheyen G, Croo ID, Tournaye H, Pletincx I, devroey P, Van Steirteghem AC. Comparison of four mechanical methods to retrieve spermatozoa from testicular tissue. *Hum Reprod* 1995;10:2956-9.
13. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Sterirteghem A. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of single spermatozoon into na oocyte. *Lancet* 1992;340:17-18.

Endometriose

**Eduardo P. Passos¹, Fernando Freitas¹,
João Sabino da Cunha Filho¹, Andréa C. Facin¹,
Carlos Augusto B. de Souza¹, Cristiano Caetano Salazar¹**

Endometriose é caracterizada pela presença de glândulas e estroma endometrial fora da cavidade e musculatura uterinas. É uma doença de contrastes, onde não há associação entre a intensidade do quadro clínico e a quantidade das lesões. Uma parcela das pacientes são assintomáticas, com a outra porção variando na apresentação do quadro clínico que é caracterizado por dor pélvica, infertilidade, dismenorréia e dispareunia. Não existe até o momento uma etiopatogenia definida para a endometriose e as teorias mais conhecidas envolvem a metaplasia celômica, os implantes ectópicos e a indução de células multipotenciais. O diagnóstico da endometriose normalmente é realizado através da laparoscopia, onde a identificação de lesões características firma o diagnóstico. O tratamento pressupõe um estado de pseudogestação. Há diversas medicações que produzem esse efeito como os progestágenos, os derivados androgênicos, os anticoncepcionais e os análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Outra forma de tratamento é o cirúrgico conservador onde há cauterização e/ou ressecção das lesões. Os casos mais resistentes ou onde não existe mais preocupação com fertilidade podem ser manejados com tratamentos cirúrgicos mais agressivos como a histerectomia. A infertilidade é tratada com técnicas de reprodução assistida quando há fator anatômico associado. Em todas as formas de tratamento há um índice relativamente alto de recorrências e falhas a determinados tipos de tratamento, que devem ser manejados com outras opções terapêuticas.

Unitermos: Endometriose; infertilidade; fluido peritoneal; laparoscopia.

Endometriosis

Endometriosis is characterized by the dissemination of glands and endometrial stroma to ectopic sites in the uterine cavity and musculature. It is a contrasting disease that presents no association between clinical status and quantity of lesions. Some of the patients present asymptomatic, whereas others present diverse manifestation of clinical status characterized by pelvic pain, infertility, dysmenorrhea, and dyspareunia. The etiopathogeny of endometriosis is uncertain, and the most widely known hypotheses are related to celomic metaplasia, to transplantation, and to induction. The diagnosis of endometriosis is usually carried out through laparoscopy, in which case the identification of typical lesions confirms the diagnosis. Treatment for endometriosis includes induction of a pseudopregnancy state. There are many drugs that can be used

¹ Setor de Reprodução Assistida, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Eduardo Pandolfi Passos, Rua Ramiro Barcelos 2350/11° andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8117; fax: +55-51-3341-7155; e-mail: epp@pro.via-rs.com.br

to induce pregnancy, such as progestational hormones, derived forms of androgen, birth-control medication, and analogous forms of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Endometriosis can also be surgically treated with a conservative procedure of cauterization and/or resection of the lesions. Cases of endometriosis that are more resistant or that occur in patients who are not worried about their fertility can be managed with more aggressive surgical procedures such as hysterectomy, for example. Infertility is treated with techniques of assisted reproduction in cases associated with anatomical factors. In all forms of treatment there is a relatively high incidence of recurrence and failure, in which case different therapeutic options should be employed.

Key-words: Endometriosis; infertility; peritoneal fluid; laparoscopy.

Revista HCPA 2000;20(2):150-60

Introdução

A endometriose é uma das situações mais encontradas na clínica ginecológica. Sua associação com dor pélvica, infertilidade, dismenorréia e dispareunia torna seu diagnóstico um fato importante para a paciente.

Endometriose é um processo benigno caracterizado pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da musculatura e cavidade uterina. Sampson foi o primeiro a descrever a endometriose como uma entidade clínica em uma paciente com cistos ovarianos de "chocolate" (1). A prevalência da endometriose varia dependendo do modelo do estudo e população estudada. Na população feminina varia de 5 a 15%, chegando até 60% se estudarmos apenas as pacientes com infertilidade. Mulheres com endometriose têm 20 vezes mais chance de serem inférteis (2,3).

Há situações que aumentam a freqüência da endometriose, como história familiar (irmãs ou mães com endometriose), principalmente em suas formas mais graves e recidivantes. É excepcional em mulheres na pós-menopausa ou em homens, exceto se utilizarem hormonioterapia. Em pacientes púberes, deve-se investigar a presença de malformações do trato genital que bloqueia o fluxo menstrual (4). Até o momento, não foi determinada associação com etnia ou outros fatores.

A descoberta da etiopatogenia da endometriose permanece desconhecida. Há inúmeras teorias tentando explicar sua

etiopatogenia. Até agora, 3 teorias são as mais aceitas (4). A teoria da Metaplasia celômica parte do princípio de que o endométrio e as células peritoneais derivam do mesmo epitélio embrionário (epitélio celomático), que teria a capacidade de transformar-se em vários tipos celulares, inclusive células endometriais. Até hoje, no entanto, não se consegue demonstrar que uma célula diferenciada possa transformar-se em outra célula madura. A teoria dos Implantes ectópicos engloba hipótese canalicular descrita por Sampson, em 1927, de que através da menstruação retrógrada as células endometriais seriam implantadas na cavidade peritoneal (1). Outros mecanismos, tais como a disseminação linfática, vascular ou até mesmo iatrogênica, partem do mesmo princípio da teoria descrita por Sampson, ou seja, o implante de células endometriais na superfície peritoneal. Até 30% das pacientes com endometriose têm linfonodos com células endometriais, e a presença de implantes no pulmão ou qualquer outro órgão à distância poderia ser explicada pela disseminação linfática ou vascular, respectivamente. A principal crítica que se faz a essa teoria é que cerca de 70 a 90% das mulheres apresenta menstruação retrógrada e somente uma minoria irá desenvolver endometriose. Como última teoria mais aceita, coloca-se a teoria da Indução, onde substâncias indutoras liberadas por células endometriais ectópicas induziriam as células multipotenciais do mesênquima indiferenciado a transformar-se em novas células endometriais. Seria uma mistura da

teoria canalicular com a metaplásica (5,6).

Fisiopatologia

O quadro clínico da endometriose é bastante variável. Ela é considerada uma “doença dos contrastes” clínicos (doença benigna com quadro clínico que pode ser devastador). Cerca de 30 a 40% dos casos são assintomáticos (5).

O sintoma mais comum é a dor pélvica que, na maioria das vezes, é cíclica, acentuando-se no período perimenstrual, podendo irradiar-se para membros inferiores ou região lombar. Nos casos mais sintomáticos a paciente irá se queixar de dispareunia profunda e dismenorréia (6). A dor pélvica parece ser secundária à reação inflamatória causada pelos implantes peritoneais através da liberação de prostaglandinas e extravasamento de sangue em tecidos adjacentes. Não há correlação entre o quadro clínico e a quantidade dos implantes ou o estadiamento da doença. Podemos relacionar a sintomatologia e a profundidade do tecido ectópico, ou seja, aqueles implantes com invasão tecidual mais profunda seriam mais sintomáticos (4,7).

As pacientes com dispareunia profunda apresentam uma maior incidência de implantes vaginais, assim como as pacientes com endometriose em ovários têm poucos sintomas álgicos (4,7-9). Uma lesão característica são os endometriomas. Estes são focos macroscópicos de endometriose que formam uma lesão expansiva; a paciente terá dor e um desconforto abdominal e sintomas compressivos. Cerca de 15 a 20% das pacientes com endometriose podem apresentar menorragia e *spotting* pré-menstrual (7).

Em casos raros pode ocorrer manifestação da doença através de sintomas como hemoptise, tenesmo, dor pleurítica, derrame pleural, disúria, hematúria ou até mesmo como sintomas focais do sistema nervoso central (7).

Em nosso serviço, em uma revisão de 190 laparoscopias, a endometriose foi o principal diagnóstico em pacientes com queixa de dor pélvica, com 56,1%, e o segundo achado nas pacientes com infertilidade, com 28,3% (10).

A associação da endometriose com infertilidade sempre foi estudada, porém nenhuma justificativa é completamente aceita, principalmente se não existe uma distorção anatômica importante. Parece-nos que as pacientes com endometriose se classificariam como subférteis, e a associação de alterações e mecanismos de sua doença com outros fatores as tornariam inférteis. As pacientes com endometriose têm cerca de 20 vezes mais chance de serem inférteis do que o grupo controle sem endometriose. De 25 a 60% das pacientes com infertilidade apresentam implantes endometrióides (2,11,12).

Há uma série de hipóteses que são apresentadas a seguir:

- **Disfunção tubária:** a concentração aumentada de prostaglandinas no fluido peritoneal secretada pelos implantes e pelas células inflamatórias recrutadas causaria uma disfunção tubária, prejudicando o transporte do espermatozóide e embrião.
- **Fatores mecânicos:** os endometriomas e a fibrose reacional secundária aos implantes alterariam a anatomia da pelve feminina podendo levar à infertilidade. Pacientes com endometriose moderada ou severa pela *American Society for Reproductive Medicine* apresentam obstrução tubária como causa anatômica para a infertilidade.
- **Alterações do líquido peritoneal:** o líquido peritoneal das pacientes com endometriose estaria com maior número de macrófagos e leucócitos ativados; as enzimas proteolíticas derivadas da reação inflamatória também estariam aumentadas, assim como as imunoglobulinas, linfocinas, prostaglandinas, fatores de crescimento e a interleucina-1. Estas alterações consistiriam um ambiente inflamatório e hostil, prejudicando a função ovariana, fagocitando espermatozóides e oócitos, diminuindo a capacidade de captura das fímbrias, alterando a interação espermatozóide-oócito e interferindo no desenvolvimento do embrião e na capacitação espermática.
- **Fatores imunológicos:** haveria um aumento no número de anticorpos antifosfolípidios, antinúcleo e antiendométrio. Clones de células *natural killer* (NK) estariam alterados em algumas pacientes, estas

alterações em conjunto com as alterações do líquido peritoneal produziram uma resposta auto-imune. Vários autores já têm a tendência de classificar a endometriose como uma doença auto-imune, principalmente nas pacientes com história familiar.

- Alteração na secreção de gonadotrofinas: as pacientes teriam uma disfunção hipotalâmica/hipofisiária com secreção anômala do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), cerca de 17% das pacientes seria oligovulatória ou anovulatória, com disfunção oocitária e folicular.
- Hiperprolactinemia: os níveis de prolactina seriam duas vezes maiores do que o grupo controle e a resposta aos testes de estimulação seria exacerbada. Em recente estudo, Cunha Filho demonstrou que pacientes com infertilidade e endometriose leve possuem níveis de prolactina mais elevados que uma população de pacientes férteis. Isto poderia ser uma causa de infertilidade em pacientes sem alterações anatômicas (5).
- Disfunção da fase lútea: 25% teriam alguma disfunção lútea, podendo ser explicada pelo aumento da prolactina basal, diminuição da progesterona ou secreção inadequada de gonadotrofinas.
- Síndrome do folículo não roto luteinizado: condição clínica controversa, caracterizada pela falta da eclosão do oócito, apesar de haver aumento na temperatura basal e progesterona, esta última com níveis inferiores se comparados a pacientes sem endometriose.

Avaliação diagnóstica

Certamente a avaliação diagnóstica da paciente com suspeita de endometriose inclui a laparoscopia. A laparoscopia é o padrão-ouro no diagnóstico de endometriose. As lesões podem ser avaliadas em seus diferentes estágios de evolução, tendo portanto diferentes aspectos. O achado típico é a lesão pigmentada azul-escura (*powderburn*) em ovários, superfície peritoneal, bexiga, ligamentos uterinos, etc. As lesões podem ser vistas ainda como manchas, vesículas ou pápulas, algumas vezes só iremos visualizar retrações cicatriciais secundárias à doença. A cor do implante também é bastante heterogênea, podendo ser vista como “cistos

de chocolate”, amarelada, hemorrágica ou até preta (4,6). Parece que as lesões nodulares infiltrativas e profundas seriam morfologicamente mais ativas e com uma sintomatologia dolorosa mais importante (3) com localização no fundo de saco posterior ou ligamentos útero-sacros (4). As aderências pélvicas são mais prevalentes no grupo de pacientes que apresentam endometriomas (64%); apenas 10% das pacientes com endometriose sem endometrioma terão aderências (3).

O local mais comumente afetado são os ovários, com uma frequência de até dois terços das pacientes; segue em ordem decrescente ligamentos útero-sacros (28 a 60%), fundo de saco posterior (30 a 34%), folheto posterior do ligamento largo (16 a 35%) e fundo de saco anterior (15 a 35%); outros locais como vagina, colo, alças intestinais, bexiga e serosa uterina são menos comuns (3,6).

Em 1985, a *American Society for Reproductive Medicine* revisou sua classificação para endometriose mediante a visualização dos implantes por laparoscopia (13,14). Essa classificação é útil para o seguimento das pacientes em futuras reavaliações, levando em conta a condição anatômica e principalmente o futuro reprodutivo. Porém, não há correlação entre os achados laparoscópicos e a sintomatologia das pacientes, e a classificação proposta tem valor limitado apenas para as pacientes com infertilidade (13).

A anamnese e exame físico são a parte inicial da investigação pois caracterizam a dor e auxiliam no diagnóstico diferencial. O exame físico dificilmente fornecerá o diagnóstico, mas poderá excluir outras causas de dor pélvica.

Outros exames podem auxiliar na avaliação da endometriose:

- Ecografia: como é uma doença de superfície (peritônio), a ecografia somente irá nos ajudar nos casos de endometriomas, os quais serão vistos como massas pélvicas complexas, podendo mimetizar tumores ovarianos (3).
- Ressonância nuclear magnética (RNM): tem uma acurácia de 63%, podendo ser utilizada no diagnóstico de massa pélvica. Não possui perfil para rastreamento ou diagnóstico

da endometriose pela baixa sensibilidade. Alguns autores postulam que se pode realizar ressonância para o controle da doença após iniciado o tratamento (3).

- CA-125: marcador de tumor ovariano epitelial está aumentado em pacientes com endometriose, principalmente nos estágios mais avançados; pode ser útil no seguimento das pacientes (3,6).

Tratamento e seguimento

Há uma alta incidência de recorrência em pacientes tratadas com hormonioterapia e é observada resistência ao tratamento em certos casos. O tratamento hormonal tem como objetivo criar um ambiente desfavorável aos implantes ectópicos, produzindo um estado de pseudomenopausa, pseudogestação ou de anovulação crônica. A nossa meta é fazer com que as pacientes em tratamento hormonal fiquem em amenorréia.

- Acetato de medroxiprogesterona é o progestágeno mais utilizado em nosso meio, principalmente sua forma injetável via intramuscular 100 mg 15/15 dias por 4 vezes, com aplicação de 200 mg ao mês, completando 6 meses. Causa decidualização dos implantes, seu efeito colateral mais comum é o *spotting*, podendo ocorrer edema, ganho de peso e depressão. Pode-se utilizar por via oral com a dose de 10 mg por dia. Nesses casos, a restauração da ovulação é mais rápida que a terapia injetável. Os derivados da norestisterona (C-19) possuem ação mais androgênica.
- Danazol, isoxazol de testosterona é uma droga androgênica e anabolizante sem efeito progestágeno e mínimo efeito estrogênico. Causa diminuição dos picos de FSH/LH, produzindo um estado de anovulação crônica, diminui os níveis da globulina carreadora de esteróides e aumenta a fração livre (ativa) de testosterona. A dose utilizada é de 600 a 800 mg por dia em 4 doses. Há efeitos adversos, algumas vezes irreversíveis, que devem ser acompanhados: aumento de peso, diminuição das mamas, câibra, acne, rubor, hirsutismo, fadiga, depressão, alteração da libido, masculinização, alterações nas provas de função hepática e, se utilizada por longo período, diminuição da lipoproteína de alta densidade.

- A gestrinona é um derivado da 17-nortestosterona, tem ação androgênica, antagoniza os estrógenos e é um agonista-antagonista dos progestágenos. Seu mecanismo de ação é semelhante ao danazol, com inibição do pico de FSH/LH, aumento da testosterona livre e diminuição da SHBG, criando um estado de anovulia. Deve ser tomado de 5,0 a 7,5 mg por semana divididos em 2 ou 3 doses. Seus efeitos colaterais são os mesmos do danazol, porém, como há menor metabolismo hepático, são menos intensos.

Autores comprovaram que os implantes peritoneais das pacientes com endometriose durante a gestação sofriam regressão; a partir desses achados pode-se utilizar como forma de tratamento hormonal pílulas anticoncepcionais combinadas, provocando um estado de pseudogravidez (14).

Pseudomenopausa poderá ser obtida também através da administração de análogos do GnRH, que causariam uma inibição da liberação gonadotrófica por *down regulation*, levando a um hipogonadismo hipogonadotrófico. Os efeitos adversos são de atrofia genital, diminuição da libido, fogachos, insônia, fadiga e dispareunia. A administração dessa droga permite uma aplicação a cada 28 dias, não sendo recomendável a sua utilização por mais de 6 meses pelo risco de osteoporose. Alguns autores já estão utilizando antagonistas do GnRH cujo efeito é imediato e sem os parafefeitos observados com os análogos (15). Os antagonistas do GnRH brevemente estarão no mercado para uso comercial

O tratamento cirúrgico poderá ser radical ou conservador. Caso a paciente tenha prole completa e for resistente ou não tolerar o tratamento hormonal, podemos realizar pan-histerectomia com retirada de lesões visíveis. O tratamento conservador é indicado para a lise de aderências importantes, endometriomas e cauterização de implantes. Vários estudos comparando a ablação por eletrocautério e o tratamento hormonal mostraram resultados semelhantes. Aparentemente, quanto mais precoce é realizada a cauterização dos focos em pacientes com doença dos estádios I e II, melhor é o futuro reprodutivo (16). A neurectomia pré-sacra é raramente indicada,

ficando apenas como alternativa para os casos mais resistentes. Sua indicação ainda carece de maiores comprovações na literatura. A ooforectomia isolada nunca deve ser indicada.

Os antiinflamatórios não-esteróides têm indicação para a melhora da analgesia das pacientes com dismenorréia grave e incapacitante. Tratamento com mifepristone ou tamoxifeno estão em estudo, não tendo uma indicação precisa, o uso de corticóides foi adotado por alguns autores sem muito sucesso (3,12).

Alguns autores citam o uso de tratamento combinado, ou seja, a paciente faz o tratamento hormonal por 3 a 6 meses e uma laparoscopia ou laparotomia posterior para a ablação dos focos residuais. O tratamento hormonal prévio diminuiria as aderências, tornando a cirurgia mais fácil (6,12,15).

A literatura é extensa na comparação dos resultados dos diferentes tratamentos propostos, concluindo que as suas eficácias são equivalentes, isto é, devemos optar pelo melhor tratamento para aquela paciente, individualizando sua resposta terapêutica e os parafeitos apresentados. Para a dor pélvica, 70% das pacientes no final do primeiro mês terão melhora importante dos sintomas; o restante geralmente responde nos próximos 3 a 4 meses. Se as pacientes não fossem tratadas, 64% apresentariam progressão espontânea dos focos (3,12).

Em pacientes com infertilidade e endometriose estádios I e II, o tratamento ou a conduta expectante resultam em índices de gestação semelhantes, não havendo indicação de tratamento hormonal nesse grupo de pacientes (17).

A recidiva após tratamento cirúrgico com ooforectomia é de 10,1%, e de 62% se optarmos em preservar os ovários. O tempo de início da reposição hormonal após o tratamento cirúrgico não é significativo: cerca de 10% das pacientes reativará sua doença com a terapia hormonal substitutiva e terá sintomas (18). A recorrência após tratamento hormonal dependerá do estágio inicial da doença e do tipo de implante; parece que os implantes mais profundos e com fibrose cicatricial têm uma resposta terapêutica pior. Cerca de 25 a 60% das pacientes terá sintomas

após a interrupção do tratamento (19). Nas pacientes com endometriose severa e infertilidade com alteração da anatomia pélvica, o tratamento é a indicação de fertilização *in vitro*.

Referências

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-35.
2. Muse KN, Wilson EA. How does mild endometriosis cause infertility? *Fertil Steril* 1982;38:145-52.
3. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65.
4. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993;328:1759-67.
5. Cunha-Filho JS, Gross JL, Castilho M, Brandelli A, Lemos NA, Passos EP. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild/minimal endometriosis. Submitted to publication. *Horm Endocrinol Metabol Resarch*, 2000.
6. Passos EP, Cunha Filho JSL, Facin AC. Endometriose. In: Freitas FM, Menke CH, Rivoire W, Passos EP. Rotinas em ginecologia. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p. 78-83.
7. Audebert A, Bäckström T, Barlow DH, et al. Endometriosis 1991: a discussion document. *Hum Reprod* 1992;7:432-5.
8. Vercellini P, Trespidi L, Giorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65:299-304.
9. Kistner RW. The treatment of endometriosis by inducing pseudopregnancy with ovary hormone. A report of 58 cases. *Fertil Steril* 1959;10:539-46.
10. Palma-Dias R, Brugnara L, et al. Indicações e achados em laparoscopia ginecológicas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *FAMED-UFRGS. Rev ATM* 95/1:1995;11-6.
11. Olive DL, Haney AF. Endometriosis — Associated infertility: a critical review of therapeutic approaches. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:538-55.

12. Rodrigues De Lima G, Freitas V, Zamith R. Aspectos endócrinos da endometriose. In: Rodrigues de Lima G, Baracat EC, editores. *Ginecologia Endócrina*. São Paulo: Atheneu; 1995.
13. The American Fertility Society. Management of endometriosis in the presence of pelvic pain. *Fertil Steril* 1993;60:952-5.
14. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985;43:351-2.
15. Shaw RW. *Endometriosis, Current Understanding and Management*. Glasgow: Blackwell Science Ltda; 1995.
16. Murphy AA, Schlaff WD, Hassiakos D, et al. Laparoscopic cautery in the treatment of endometriosis related infertility. *Fertil Steril* 1991;55:246-51.
17. Evers JLH. The pregnancy rate of the no-treatment group in randomized clinical trials of endometriosis therapy. *Fertil Steril* 1989;52:906-7.
18. Nammoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:898-902.
19. Revelli A, Modotti M, Ansaldi C, et al. Recurrent endometriosis: a review of biological and clinical aspects. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:747-54.

Medicina fetal

José Antônio A. Magalhães

Analisamos aqui alguns aspectos da medicina fetal, especialidade que não existia há apenas 30 anos. É certo que, atualmente, outros aspectos estão sendo pesquisados, para que possam ser utilizados na prática clínica após sua comprovação. Algumas das doenças arroladas são raras, havendo poucos relatos na literatura, o que dificulta o seu manejo. Sobre qualquer procedimento a ser implementado, o seu benefício deve estar claro e este deve sobrepujar o risco. Além disso, importante é a questão do treinamento, a prática antes da implementação de um novo procedimento. A terapêutica do futuro deverá passar pela localização gênica precisa e seu manejo precoce (quando alterada), por melhores formas de intervenção intra-uterina com diminuição dos riscos gestacionais, respeitando sempre o objetivo de uma melhor qualidade de vida para a grávida e seu feto.

Unitermos: Gravidez; risco; amniocentese; ultra-sonografia; feto.

Fetal medicine

It is our objective to analyze some characteristics of fetal medicine, a specialization that has existed for over 30 years. To be sure, research in the area of fetal medicine has broadened its spectrum in order to obtain results that should be used in future clinical practices. Some of the diseases listed are rare and, thus, difficult to be handled. The advantages of new procedures should be well-understood before they are put into practice and should surmount the risks. It is also important to underscore the importance of processes of training before new procedures are implemented. In the future, the treatment in fetal medicine will consolidate precise mapping of genes, early management of genetic alterations, and improved forms of intrauterine intervention with reduced gestational risks. It should be emphasized that the decisions of pregnant women should always be observed as to what concerns the search for a better quality of life for the mother and, consequently, for the baby.

Key-words: Pregnancy; risk; amniocentesis; ultrasonography; fetus.

Revista HCPA 2000;20(2):157-68

Introdução

Há apenas 30 anos a medicina fetal não existia. As cesarianas eram realizadas por sofrimento fetal auscultado diretamente no abdômen materno. O útero se constituía num

reduto pouco acessível e a vida fetal em um verdadeiro mundo clandestino (1).

Com a tecnologia de nossos dias, a ultra-sonografia e a genética associadas, foi possível o diagnóstico de um grande número de patologias congênitas e anomalias do

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Setor de Medicina Fetal, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316.8117.

desenvolvimento, resultando em uma maior capacidade terapêutica e, por conseqüência, em uma mudança no manejo obstétrico.

Tornou-se comum na atenção à gestação o reconhecimento do feto humano normal e a eventual necessidade de análises bioquímicas, cromossômicas ou moleculares em tecidos fetais.

A prevenção da morte prematura, cura ou tratamento da doença, dano ou incapacidade, para evitar o sofrimento e a dor desnecessárias, seriam os princípios éticos mais amplos no auxílio à perinatologia.

Amniocentese

A amniocentese, empregada desde o século passado para tratamento de polidrâmio, injeções intra-amnióticas e determinação de bilirrubina em 1935 e 1950, foi utilizada com sucesso no campo da citogenética para determinação do cariótipo fetal em cultura de células de líquido amniótico (LA) (1,2). As indicações encontram-se na tabela 1.

A punção da cavidade amniótica deve ser precedida por ultra-sonografia que avalie a vitalidade fetal, idade gestacional, número de fetos, localização da placenta, quantidade do líquido amniótico e presença de anormalidades que possam afetar o procedimento (miomas uterinos, malformações fetais, etc.).

O período da gestação mais adequado para coleta do LA e análise de células situa-se entre 16/18 semanas. É a chamada amniocentese precoce. Há publicação de centenas de milhares de casos realizados neste período. O risco acarretado pelo exame é de apenas 0,5% de interrupção da gravidez.

Todas as mulheres candidatas ao exame são entrevistadas e orientadas previamente, recebendo um informe por escrito; elas devem

consentir para que o exame seja realizado (3).

Emprega-se uma agulha 20 ou 22 G para a punção. O exame todo é monitorizado pela ultra-sonografia. A coleta deve ser realizada de forma mais estéril possível, pois o material poderá ser perdido para cultura de tecidos se houver contaminação. Enviamos ao laboratório de genética o líquido na própria seringa descartável utilizada para sua aspiração.

Cerca de 18/22 ml de líquido é suficiente para análise, o que consiste em menos de 10% do volume encontrado na bolsa amniótica com 16 semanas. Tal quantidade é repostada naturalmente em menos de 24 horas (4), principalmente por diurese fetal.

O resultado (cariótipo fetal) estará pronto em torno de 21 dias.

A possibilidade de recoleta (ausência de crescimento da cultura) situa-se em torno de 1% em nosso meio, o que é comparável aos dados internacionais.

O risco para anormalidades cromossômicas fetais com relação à idade materna encontra-se na tabela 2.

Atualmente, o estudo citogenético é o motivo mais freqüente para realizar-se a amniocentese; no entanto, diversas outras indicações podem ser encontradas na tabela 3.

Quanto à pesquisa de infecção fetal, ou seja, para saber se o agente infeccioso cruzou a barreira placentária, podemos utilizar a pesquisa por PCR (reação em cadeia da polimerase) no líquido amniótico, sendo de importância os seguintes agentes: toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, parvovírus B19, adenovírus e coxsackie. O período mais indicado para proceder a pesquisa é de no mínimo 16 a 18 semanas de gestação. Deve-se lembrar que o resultado depende da qualidade técnica do laboratório que realizará o processamento.

Tabela 1. Amniocentese: indicações para estudo citogenético

Idade materna acima de 35/37 anos
História familiar ou antecedente de criança com anormalidade cromossômica
História familiar ou antecedente fetal de defeito do tubo neural
Antecedente de criança com múltiplas anomalias congênitas
Anormalidade fetal (anatômica) diagnosticada pela ultra-sonografia
Ansiedade materna

Tabela 2. Idade materna e risco para anormalidade cromossômica^a

Idade	Porcentagem de anomalias
20	0,20
25	0,25
30	0,30
32	0,45
34	0,75
35	1,29
36	1,41
37	1,50
38	1,65
39	2,10
36	2,36
41	2,83
42	4,01
43	5,07
44	5,07
45	7,28
46	10,34

^a(1, 13)

Em mulheres Rh negativas submetidas ao exame, procede-se à prevenção da doença hemolítica perinatal com o emprego da imunoglobulina anti-RhOD humana.

Biópsia de vilosidades coriônicas

Inicialmente realizada por histeroscopia, a biópsia de vilosidades coriônicas (BVC) começou a ser empregada sob visão ultra-sonográfica a partir da década de 80.

Consiste na obtenção de uma amostra de tecido trofoblástico para análise genética, considerando-se a mesma origem embriológica de formação fetal e placentária (as vilosidades coriônicas originam-se do trofoblasto extra-embriônico).

A via de acesso escolhida para sua obtenção pode ser transabdominal ou transvaginal. Atualmente, empregamos quase sempre a primeira, com o auxílio de uma agulha 18 ou 20G, com ponta sonolucida para facilitar sua localização no monitor ultra-sonográfico.

Todos os cuidados de antisepsia devem ser rigorosamente observados. Quanto ao informe e consentimento do casal que deseja realizar o teste faz-se o mesmo procedimento já citado.

É opção mais precoce à amniocentese, pois pode ser realizada com segurança a partir de 11 a 13 semanas de gestação.

O risco de interrupção da gestação provocado pelo procedimento situa-se em torno de 1%. O resultado costuma ser obtido em 7-12 dias, havendo necessidade de repeti-lo para confirmação em 1 a 1,5% dos casos (1,5,6). Sua vantagem é justamente o resultado mais precoce do que o da amniocentese.

Preferimos a BVC do que a amniocentese ultra-precoce (com menos de 15 semanas) por ser o procedimento mais testado (mais de 500 mil exames) e apresentar menor índice de riscos gestacionais, conforme orientação do Prof. Kypros Nicolaidis do King's College Hospital, Londres.

Após a análise de mais de 130 mil BVC (7), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para redução de

Tabela 3. Amniocentese ^a

Pesquisa	Exame praticado	Tempo de realização
Anomalias cromossômicas	Cariótipo fetal; sexo fetal (doenças hereditárias ligadas ao X)	A partir de 15/16 semanas
Doenças metabólicas congênicas	Fenótipo HLA em células de cultura Dosagem enzimática ou dos metabólitos em células amnióticas (diretamente ou após cultura) Dosagem enzimática ou dos metabólitos dentro do sobrenadante do líquido amniótico	A partir de 15/16 semanas
Malformações do tubo digestivo	Dosagem de bilirrubina Dosagem dos ácidos biliares	
Malformações do tubo neural	Dosagem de alfafetoproteína Estudo da acetilcolinesterase Pesquisa de células de origem nervosa em cultura	Variável
Análise de DNA	Sexo fetal Doença genética na qual o gene esteja identificado e que exista sonda molecular Determinação de paternidade Pesquisa de infecções por PCR (rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus)	A partir de 15/16 semanas
Mucoviscidose	Estudo das isoenzimas da fosfatase alcalina, da gamaglutamil transpeptidase, amniopeptidase M, dissacaridases	18 semanas
Infecção ovular	Pesquisa bacteriológica, parasitológica, viral	Variável
Patologia imunológica hemolítica	Após 26 semanas	Dosagem de bilirrubina em casos de anemia
Maturidade pulmonar fetal	Estudo da relação lecitina/esfingomielina, pesquisa fosfatidilglicerol e teste de Clements	Variável

^a Modificado (1,11,15)

membros, provando ser um exame seguro, independente da idade gestacional (a partir de 11 semanas). Também procedemos à imunoprofilaxia em Rh negativas.

As indicações encontram-se na tabela 4, podendo ser para análise bioquímica, molecular ou citogenética.

Gestação gemelar: amniocentese ou biópsia de vilosidades coriônicas?

A corionicidade é fundamental para o manejo da gestação gemelar. Ela pode ser melhor determinada pelo ultra-som de I trimestre. Neste período, a prevalência da

preñez múltipla é aproximadamente 1 a 2%.

Gestações dicoriônicas são caracterizadas pela presença do sinal do lambda (letra grega), ou seja, permeação trofoblástica na base da membrana intergemelar.

As monocoriônicas não apresentam extensão trofoblástica para dentro da membrana. Portanto, formam um desenho semelhante a um T, caracterizando-se como o sinal desta letra.

Em 2/3 dos casos os gêmeos serão não-identicos, portanto, dicoriônicos.

Nos demais 1/3, gêmeos idênticos, poderá haver dicorionicidade (33%) ou

Tabela 4. Biópsia de vilosidades coriônicas: indicações^a

Doenças metabólicas
Acidemia argininosuccínica
Acidemia metilmalônica
Acidemia propiônica
Adrenoleucodistrofia
Citruinemia
Cistinose
Deficiência de piruvato carboxilase
Deficiência de adenosina deaminase
Doença de Fabry
Doença de Tay-Sachs
Doença de Sandhoff
Doença de Gaucher (I,II,III)
Glicogenose tipo II
Homocistinúria
Doença de Krabbe
Doença de Lesch-Nyhan
Leucinose
Leucodistrofia metacromática
Manosidose
Doença de Menkes Mucopolidose (I,II,III)
Mucopolissacaridose:
— I: doença de Hurler
— II: doença de Hunter
— III: doença de Morquio
Niemann-Pick A-B
Doença de Zellweger
Biologia molecular
Adrenoleucodistrofia
Alfa e Beta talassemias
Fibrose cística pulmonar
Distrofia muscular de Duchene e Becker
Hemofilia A e B
Deficiência de 21 hidroxilase
Deficiência de OTC
Fenilcetonúria
Síndrome do X frágil
Osteogênese imperfeita
Infecções fetais (PCR):
— toxoplasmose
— rubéola
citomegalovírus
- parvovírus B19
- herpes simples
- adenovírus
- coxsackie
Cariótipo fetal
Idade materna acima de 35/37 anos
Translocação materna
Translocação paterna
Doença ligada ao X
Sinais precoces de alterações ultra-sonográficas

^aModificado (1,11,15)

monocorionicidade (67%).

A síndrome transfusor-transfundido (STT) ocorre na maioria dos casos em gestações monocoriônicas. Elemento diagnóstico será a presença da combinação oligo/polidrâmnio. Nem todos os fetos que apresentarem crescimento discordante terão STT (8).

No que diz respeito ao risco para trissomias, quando da medida da translucência nucal (TN), comprimento cabeça-nádega entre 45 e 84 mm, os gêmeos dicoriônicos terão um risco separado, calculado com base na idade materna e na medida da TN (9).

Os gemelares monocoriônicos, sempre idênticos, terão o mesmo risco calculado com base na TN. Porém, a utilização da maior, menor ou a média das medidas obtidas ainda não apresenta certeza. Nestas gestações, a obtenção da medida da TN aumentada deve fazer pensar em outras causas, como a STT (10).

Amniocentese em gestação gemelar

A obtenção do cariótipo fetal nas gestações gemelares requer testes invasivos, como a amniocentese ou a biópsia de vilosidades coriônicas (BVC). Na gestação única, a taxa de perda fetal pelo procedimento deve ser somada ao risco basal, e é de 1%. Este risco de perda inerente a qualquer gestação deve ser considerado maior por ser a gestação gemelar acompanhada de um aumento no número de abortos espontâneos ou partos prematuros e suas conseqüências desfavoráveis.

Amniocentese pode ser realizada a partir de 15/16 semanas de idade gestacional.

Para a escolha do método apropriado, deve-se levar em consideração a possibilidade de obter o resultado para ambos os fetos, treinamento e experiência com a técnica escolhida, risco de perda fetal ligado ao procedimento invasivo.

Antes da realização do exame procedemos a uma consulta (entrevista) com o casal, com o objetivo de explicar todos os riscos. Após, o mesmo recebe um consentimento informado, podendo optar pela sua realização.

A coleta do líquido amniótico pode ser

conseguida através de punção única, obtendo-se material de ambas as bolsas âmnicas, sendo seguro como em gestações únicas. A desvantagem fica por conta do tempo para a obtenção do resultado do cariótipo fetal, aproximadamente mais 2 semanas. Opção para o resultado precoce seria o método de FISH (hibridização *in situ* por fluorescência), capaz de diagnosticar aneuploidias para os cromossomos 21, 18, 13, X e Y, com uma sensibilidade em torno de 90%, não detectando microdeleções, podendo, no entanto, ser confirmado pela cultura tradicional.

Além do cariótipo fetal, pode-se usar o líquido amniótico para pesquisar erros inatos do metabolismo, seja por estudos imunoenzimáticos ou por DNA; PCR para infecções como toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, parvovírus B-19 ou ainda a mesma reação em cadeia da polimerase para doenças gênicas que tenha descoberto a sonda específica.

Na técnica de punção única, pode-se empregar uma agulha de 22 ou 20 G. A agulha penetra até o primeiro saco amniótico com o mandril, retira-se o mesmo, aspirando-se 10 a 15 ml de líquido, remove-se a seringa, o mandril é recolocado, a agulha avança através da membrana intergemelar até o segundo saco amniótico, sob visão ultra-sonográfica constante. Retira-se novamente o mandril, aspira-se o líquido, descartando 1 ml inicial, a fim de evitar contaminação com o primeiro saco.

Biópsia de vilosidades coriônicas (BVC) em gestação gemelar

Pode ser realizada na gestação múltipla. No entanto, quando as placentas se localizarem no mesmo lado do útero, em aproximadamente 5% dos casos não se poderá ter certeza se o material coletado corresponde a ambas as placentas.

Para ter certeza que os dois fetos foram cariotipados, a técnica consiste em biopsiar ambas as extremidades das placentas, através de punção única ou através de duas inserções separadas, apresentando o procedimento risco maior que a amniocentese. Utiliza-se agulha de calibre 18 ou 20 G.

A vantagem seria o resultado em tempo mais precoce na gestação. Em geral, entre 11 e 14 semanas de prenhez.

A BVC poderia ser escolhida em situações de risco elevado, calculado pela medida da TN, acima de 1/50. Em situações de risco baixo, poderia ser esperado o tempo para a realização da amniocentes (9).

Cordocentese

É a obtenção de sangue fetal, por punção transabdominal guiada pelo ultra-som, diretamente do cordão umbilical. Suas indicações encontram-se na tabela 5. Emprega-se para diagnóstico ou terapêutica fetal,

tomando-se todos os cuidados relatados anteriormente. A agulha escolhida para punção é de calibre 20 G ou 22 G.

Pode ser realizada a partir de 18 semanas de gestação e apresenta um risco de perda fetal em torno de 0,5 a 1,9%. (1, 11)

Apresenta a vantagem da rápida obtenção do cariótipo, ou seja, em alguns dias.

Ultra-sonografia

Todas as técnicas descritas neste trabalho são guiadas pela ultra-sonografia. Porém, pode-se comentar que o método empregado isoladamente (exame de ultra-som) permite o diagnóstico de aproximadamente 70

Tabela 5. Cordocentese: indicações^a

Diagnóstico pré-natal	Cariótipo rápido	Idade gestacional avançada Dúvidas no exame de LA Malformação no exame de ultra-som Síndrome X frágil
	Doenças genéticas	Distúrbios da coagulação dos glóbulos vermelhos Metabólicas Imunológicas Toxoplasmose Rubéola CMV, varicela Outras Fator Rh
	Infecções congênitas	Plaquetas
Controle do bem-estar fetal	Aloimunizações Púrpura trombocitopênica idiopática Restrição de crescimento intra-uterino Hidropisia não-imune	Equilíbrio ácido-básico Estado nutricional Outras
Terapia fetal	Transfusões intra-uterinas	Eritrócitos Plaquetas
	Drogas	Curare Digoxina Outras
	Seguimento da terapia materna	Corticóides IgG Antibióticos Oxigênio

^a Modificado (1,11,15,16)

Tabela 6. Ultra-sonografia x diagnóstico pela idade gestacional^a

Número de embriões	Até 14 semanas
Vitalidade embrio-fetal	
Pólo cefálico	
Coluna vertebral	
Membros	
Pólo cefálico	17 a 20 semanas
Coluna vertebral	
Face	
Parede abdominal	
Diafragma	
Estômago	
Bexiga	
Órgãos genitais externos	
Membros e extremidades	
Estruturas cerebrais	20 a 24 semanas
Face	
Tórax e coração	
Abdômen e aparelho digestivo	
Rins	
Membros e extremidades	
Anomalias esqueléticas	28 a 32 semanas
Nanismos	
Cistos de ovário	

^a Modificado de Isfer, 1988.

a 80% das malformações estruturais ou anatômicas do feto, isto dependendo da acuidade diagnóstica, da experiência do operador, do tempo despendido para a realização do exame e da qualidade técnica do aparelho empregado.

O ultra-som permitiu que um mundo, antes inexplorado, passasse a ser invadido pelos olhos de todos. Possibilitou que muitas emoções aflorassem quando as imagens mostraram o que queríamos ou o que não queríamos ver (12).

Nas diferentes fases da gestação, o ultra-som permite o reconhecimento de elementos distintos da evolução biológica da espécie, como está demonstrado na tabela 6.

Quando se aborda o diagnóstico genético fetal, podemos partir de um marcador ultra-sonográfico para indicar o estudo cariotípico.

Ou seja, o exame por imagem na gestação detecta uma malformação estrutural (morfológica ou anatômica) no concepto, podendo a mesma associar-se à doença cromossômica (como trissomia, por exemplo) ou não. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período entre 1993 e 1995, realizamos 200 exames para estudo do cariótipo fetal (amniocentese, BVC e cordocentese). Destes casos, 24 foram indicados por anomalia estrutural prévia detectada à ultra-sonografia. Os resultados mostraram 5 gestações com cariótipo alterado, conforme tabelas 7 e 8.

Translucência nuca

Outro aspecto que pode ser focado diz respeito a um teste de *screening* para rastreamento de risco gestacional para cromossomopatia

Tabela 7. Dismorfologia fetal (achado ultra-sonográfico)

Dismorfologia	Nº de casos
Hidropsia fetal não-rhesus	4
Hérnia diafragmática	3
Anencefalia	3
Dupla bolha	2 ^a
Onfalocele	2 ^a
Dandy-Walker	2
Gastrosquise	1
Hidrocefalia, CIV	1 ^a
Cefalocele	1
Meningocele	1
Cisto de plexo coróide, dilatação da cisterna magna	1 ^a
Hipoplasia cardíaca (ventricular E)	1 ^a
Lesão obstrutiva do trato urinário	1
Agenesia do fêmur + encurtamento contralateral	1
Total	24

^a Cariótipo alterado

HCPA/Setor de Medicina Fetal/1993-1995/JAM.

(21, 18 e 13), que se denomina translucência nucal. Através da medida do subcutâneo da nuca do feto, entre 11 e 14 semanas de idade gestacional (comprimento cabeça-nádega: 45 mm a 84 mm), pode-se selecionar pacientes para exames invasivos, como a BVC ou a amniocentese. Se o resultado for um risco

baixo, deve-se excluí-las de outros diagnósticos. Baseado no princípio da correlação da espessura nucal aumentada e doença trissômica. Os cálculos de risco estão calcados em mais de 100 mil exames analisados. O resultado deve ser emitido em número de probabilidade, levando-se em consideração a

Tabela 8. Cariótipo alterado^a

Dismorfologia (ultra-som)	Cariótipo
Dupla bolha, polidrâmnio, RCIU	47,XX+21
Onfalocele, cisto de cordão, polidrâmnio	47,XY+18
Hidrocefalia, CIV	47,XY+21
Cisto de plexo coróide, dilatação da cisterna magna, poliidrâmnio, RCIU	47,XX+18
Hipoplasia ventricular E, RCIU	47,XX+18

RCIU: retardo de crescimento intra-uterino; CIV: comunicação interventricular.

^a As malformações do SNC não costumam vir acompanhadas de cariótipo alterado. Entretanto, se observadas juntamente com outras, podem fazer parte de síndromes. HCPA/Setor de Medicina Fetal/Serviço de Genética Médica/1993-1995/JAM.

Tabela 9. Valor preditivo positivo para trissomias X translucência nucal ^a

Translucência nucal (mm)	Valor preditivo positivo (%)
3	13
4	57
5	80

^a (17)

idade materna, tempo de gestação, antecedentes obstétricos e a medida da translucência nucal. Não apresenta perigo de perda da gravidez, o exame é realizado apenas por uma ultra-sonografia, indicado principalmente em pacientes com menos de 35 anos (baixo risco pela idade) (13). Além das trissomias, pode rastrear também síndrome de Turner, triploidia, defeitos cardíacos, hérnia diafragmática, doenças gênicas, malformações esqueléticas, anomalias renais, uropatia obstrutiva, onfalocele, etc.

Dados sobre valor preditivo positivo para trissomias 13, 18 e 21 calculados em função da medida da translucência nucal podem ser obtidos na tabela 9.

Biópsia e punções intra-útero

Inúmeras doenças têm sido diagnosticadas através da análise do sangue fetal, líquido amniótico e vilosidades coriônicas. Entretanto, pode haver necessidade de se examinar tecidos fetais. Indicamos na tabela 10 os principais procedimentos.

Embrioscopia fetal

Técnica de inspeção intra-amniótica através de um endoscópio, visibilizando-se diretamente o embrião ou feto. É empregada para o diagnóstico de anomalias estruturais. Apresenta como desvantagem o alto índice de

Tabela 10. Biópsias e punções fetais: indicações^a

Biópsia de pele	Alterações na pigmentação Epidermólise bolhosa Alteração na queratinização Displasia ectodérmica anidrótica
Biópsia hepática	Alterações enzimáticas ligadas ao cromossomo X (fetos masculinos) Glicogenose Déficit enzimático do ciclo da uréia Fenilcetonúria
Punção vesical e/ou renal	Para diagnóstico de função renal em uropatia obstrutiva
Punção de derrames serosos e formações císticas	Para diagnóstico citológico, bioquímico ou enzimático Ascite Derrame pleural e pericárdico Hidropsia Cisto pulmonar Cisto renal

^a Modificado (1,11,15)

perda gestacional, entre 5 e 10% (1, 11).

Terapêutica fetal

Podemos dividi-la em clínica e cirúrgica. (1,11,14). A clínica pode abordar um aspecto preventivo, como o emprego do ácido fólico para evitar defeitos de fechamento do tubo neural. Ou ainda terapêutico, como tratamento de arritmias cardíacas pelo uso do digital. Na tabela 11 relacionamos algumas indicações de tratamento pré-natal.

A cirúrgica aborda a via percutânea de acesso fetal e as tentativas a céu aberto. Pode-se proceder a punções, drenagens e derivações intra-uterinas.

Cabe a uma equipe multidisciplinar em centro especializado em medicina fetal o tratamento de casos mais complexos, como da cirurgia de hérnia diafragmática intra-útero, procedimento apenas realizado em dois grandes centros mundiais: o do Prof. Harrison, na Califórnia; e em Paris, pela equipe do Dr. Bargy.

Tabela 11. Terapêutica fetal ^a

Clínica

Preventiva	ácido fólico para defeitos de fechamento do tubo neural, periconcepcional dexametasona para hiperplasia congênita da supra-renal, a partir da 5ª semana cianocobalamina para acidemia metilmalônica, a partir de 32 semanas espiramicina para toxoplasmose (bloqueio transplacentário), a partir do momento do diagnóstico da primoinfecção materna prednisona e ácido acetilsalicílico para perdas gestacionais de repetição por presença de anticorpo lupus anticoagulante, a partir do diagnóstico ácido acetilsalicílico para RCIU secundário à hipertensão-proteinúrica materna, a partir do segundo trimestre glicocorticóides para síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido na ameaça de parto prematuro, entre 28 e 34 semanas
Curativa	digoxina, procainamida, verapamil, betabloqueadores para arritmia cardíaca (diagnóstico-ecocardiográfico). Em insuficiência cardíaca fetal pode-se obter a via de acesso através da cordocentese indometacina na poliídramnia tiroxina no bócio congênito (ultra-sonografia), via LA por amniocentese

Cirúrgica

Percutânea	punção e drenagens, derivação intra-uterina: uropatia obstrutiva bilateral hidrotórax bilateral e compressivo transfusão intra-uterina amnioinfusão
A "céu aberto" ou endoscópica	hérnia diafragmática obstrução do trato urinário obstrução do LCR(espinha bífida) teratoma sacrococcígeo bloqueio cardíaco completo fenda labial craniosinostose

^a Modificada (1,11,14,15,18)

Conclusões

Devemos enfatizar também a importância do psiquismo materno-fetal. Se uma gestação normal produz mudanças profundas na sensibilidade feminina, podemos apenas imaginar o abalo que um diagnóstico de malformação possa representar no âmbito familiar. No setor de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, trabalhamos em conjunto o físico e o mental.

Analizamos alguns aspectos da medicina fetal. É certo que outros estão sendo pesquisados atualmente, para que possam ser utilizados na prática clínica após sua comprovação. Algumas das doenças arroladas são raras, havendo poucos relatos na literatura, o que dificulta o seu manejo, pois não se dispõe de experiência nem mesmo descrita. Sobre qualquer procedimento a ser implementado, deve ficar claro o seu benefício, e este deve sobrepujar o risco.

Outro tópico diz respeito ao treinamento, à prévia prática antes da sua implementação, por parte de quem o indica, não devendo realizá-lo se não estiver embasado na sua execução.

A terapêutica do futuro deverá passar pela localização gênica precisa e seu manejo precoce quando alterada, melhores formas de intervenção intra-uterina com diminuição dos riscos gestacionais, respeitando os desejos da grávida e do seu feto quanto a uma melhor qualidade de vida.

Por fim, deve-se reconhecer que este não é um ramo de estudo médico afeito a uma única especialidade. Pertence a diversas áreas, contando com *experts* em genética, neonatologia, cirurgia pediátrica, hematologia, ultra-sonografia, obstetrícia, etc. Na verdade, existe para auxiliar a obstetrícia moderna.

Referências

- Daffos F, Forestier F. *Médecine et biologie du foetus humain*. Editeur Maloine, Paris: Editeur Maloine, 1988.
- Steele MV, Breg WR. Chromosomal analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1966;1:383-5.
- Papich H, Magalhães JAA. Amniocentese. In: Isfer EV, Sanchez RC, Saito M. *Medicina Fetal*. Rio de Janeiro: Revinter; 1996. Cap. 19.
- Finegan JK. Amniotic fluid and midtrimester amniocentesis: a review. *B J Obstet Gynecol* 1984;91:745-8.
- Simpson NE, Dallaire L, Miller JR. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: report of a collaborative study. *Can Med Assoc J* 1976;115:739-48.
- Tabor A, Philip J, Madsen M. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-92.
- Froster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet* 1996;347:489-94.
- Machin G. *Pathology in twins. Diploma in fetal medicine-multiple pregnancy*. London: The Fetal Medicine Foundation; 1999.
- Nicolaidis KH, Sebire NJ, Snijders JM. *The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities*. London: Parthenon Publishing; 1999.
- Skupski DW. Twin-to-twin transfusion syndrome: do we really understand it? *Frontiers in Fetal Health* 2000 (april);2/4:12-7.
- Isfer EV, Sanchez RC, Saito M, et al. *Manual de Medicina Fetal*. São Paulo; 1993.
- Fonseca MMC, Magalhães JAA, Papich H, Dias R, Schmidt A. *Ultra-sonografia em obstetrícia: explorando um mundo novo. A relação pais-bebê - da observação à clínica*. In: Caron NA, editor. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2000.
- Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992;304:867-9.
- Eskes TKAB. Possible basis for primary prevention of birth defects with folic acid. *Fetal Diagn Ther* 1994;9:165-9.
- Vaughan JI, Rodeck CH. Interventional procedures. In: Cewbury K, Meire H, Cosgrove D, editors. *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. London: Churchill Livingstone; 1993. p. 463-503.
- Wilson RD, Farquharson DF, Wittmann NK, Shaw D, et al. Cordocentesis: overall pregnancy loss rate as important as procedure loss rate. *Fetal Diagn Ther* 1994;9:142-8.
- Nicolaidis KH, Brizot ML, Snijders RJM. Ultra-sonographically detectable markers os fetal chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:45-99.
- De Carolis S, Caruso A, Mancuso S, et al. Poor pregnancy outcome and anticardiolipin antibodies. *Fetal Diagn Ther* 1994;9:296-9.

Aspectos bioéticos e jurídicos do transexualismo

Francis C. Bordas¹, Marcia M. Raymundo², José Roberto Goldim²

O transexualismo tem sido muito discutido atualmente, tanto na área médica como jurídica. Diferentes aspectos relativos à readequação sexual dos portadores de transexualismo estão envolvidos nesta discussão, enfatizando-se, sobretudo, o direito à identidade sexual, que é um direito fundamental. Em 1997, o Conselho Federal de Medicina editou uma Resolução que estabelece critérios diagnósticos de transexualismo e critérios para a realização da cirurgia de transgenitalização. A cirurgia é uma das etapas do processo de readequação sexual.

Unitermos: Transexualismo; área médica; área jurídica; direito; identidade.

Bioethical and juridical aspects of transsexualism

Currently, transsexualism is a widely discussed matter in both the fields of medicine and law. This discussion involves different aspects related to the sexual readaptation of carriers of transsexualism, with special emphasis on the right to sexual identity, which is a fundamental right. In 1997, the Federal Council of Medicine of Brazil passed a resolution establishing diagnostic criteria for transsexualism and for the carrying out of surgery for sex reassignment. The surgery is one of the steps of the process of sexual readaptation.

Key-words: Transsexualism; medicine field; law; rights; identity.

Revista HCPA 2000;20(2):169-73

Introdução

A Felicidade é o fim a que visam todas as ações humanas.

(Aristóteles - Ética a Nicômacos)

A Organização Mundial da Saúde (1) define o transexualismo como um desejo de viver e ser aceito enquanto pessoa do sexo oposto. Este desejo é geralmente acompanhado por um sentimento de mal estar ou de inadaptação em relação a seu próprio sexo anatômico e do desejo de submeter-se a

uma intervenção cirúrgica ou a um tratamento hormonal a fim de adequar o seu corpo tanto quanto possível ao sexo desejado. Definição semelhante é apresentada no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (2) (DSM-IV) onde o transexualismo está caracterizado como Transtorno de Identidade de Gênero.

Este tema tem sido muito discutido atualmente, tanto na área médica quanto jurídica, pois envolve questões que vão desde a readequação de gênero até a troca do nome da pessoa portadora de transexualismo. A

¹ Advogado.

² Grupo de Pesquisa e Pós-graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Márcia M. Raymundo, Rua Ramiro Barcelos, 2350/sala 2227F, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: raymundo@hcpa.ufrgs.br

readequação de gênero envolve a adequação física do indivíduo ao sexo psíquico, ou seja, ao sexo com o qual a pessoa se identifica. A troca de nome complementa esta readequação, permitindo que a pessoa assuma plenamente seu novo gênero.

É importante diferenciar transexualismo de homossexualismo e de travestismo: no homossexualismo e no travestismo não há desejo da troca de sexo, ou seja, não existe desejo de pertencer ao sexo oposto ao sexo biológico. Indivíduos portadores de transexualismo relatam frequentemente que nasceram com o sexo trocado ou no corpo errado e que se sentem prisioneiros do próprio corpo. Há uma constante rejeição do seu corpo, acompanhada da convicção de que pertencem ao sexo oposto ao sexo anatômico. A discrepância entre o sexo anatômico e o sexo psíquico provoca um constante sofrimento, levando os portadores de transexualismo a viverem, muitas vezes, isolados do meio social e familiar. O transexualismo é ainda diferente da situação que ocorre com pessoas com genitália ambígua, sobretudo quanto aos aspectos de identidade de gênero. Enquanto o portador de genitália ambígua possui um conflito decorrente da não definição clara da sua genitália, o transexual apresenta o conflito em função da identificação com o sexo oposto ao da genitália apresentada. O portador da genitália ambígua também tem traços de ambigüidade de gênero (3), o que não ocorre no transexual.

Em 1997, o Conselho Federal de Medicina (CFM) editou a Resolução nº1482/1997 (4) que trata especificamente deste assunto. Segundo esta resolução, a definição de transexualismo obedecerá, no mínimo, aos critérios de desconforto com o sexo anatômico natural, desejo expresso de eliminar os genitais, perder as características primárias e secundárias do próprio sexo e incorporar as do sexo oposto, permanência desse distúrbio de forma contínua e consistente por, no mínimo, dois anos e ausência de outros transtornos mentais. A Resolução estabelece ainda os critérios para a realização da cirurgia de redesignação sexual, que tem o propósito terapêutico específico de adequar a genitália ao sexo psíquico. A seleção dos pacientes para a cirurgia de transgenitalismo obedecerá a avaliação de equipe multidisciplinar

constituída por psiquiatra, cirurgião, psicólogo e assistente social e somente poderá ocorrer em pacientes que estiverem em acompanhamento conjunto por esta equipe por dois anos, possuírem diagnóstico médico de transexualismo, serem maior de vinte e um anos e não apresentarem características físicas inapropriadas para a cirurgia. Tais cirurgias só poderão ser praticadas em hospitais universitários ou hospitais públicos adequados à pesquisa.

A principal questão moral envolvida na redesignação sexual é o respeito à pessoa, o respeito à dignidade humana. Conforme exposto anteriormente, o transexualismo é um transtorno diagnosticável, passível de tratamento, que inclui a readequação de gênero, visando conciliar o sexo anatômico com o sexo psíquico. Logo, portadores de transexualismo devem ser respeitados da mesma forma que portadores de outras moléstias conhecidas.

O dever de respeito à pessoa está baseado, principalmente, nas idéias do filósofo Emmanuel Kant (5), que afirma ser o indivíduo um fim em si mesmo. Acrescenta-se às idéias de Kant a proposição de John Stuart Mill (6): sobre si mesmo, sobre seu corpo e sua mente, o indivíduo é soberano. Portanto, a necessidade do indivíduo portador de transexualismo de adequar-se ao gênero ao qual tem a convicção de pertencer deve ser respeitada, baseada nos pressupostos de respeito à pessoa.

Respeito à pessoa é também respeito pela autodeterminação do indivíduo, ou nos dizeres de Bobbio (7), "a autodeterminação é a situação na qual um sujeito tem a possibilidade de orientar seu próprio querer no sentido de uma finalidade, de tomar decisões, sem ser determinado pelo querer dos outros".

O portador de transexualismo é, como qualquer ser humano, sujeito de deveres e obrigações, mas é também detentor de inúmeros direitos. Ainda que debates sobre sexualidade sejam relativamente novos, eles têm em sua nascente um embasamento ético e jurídico bastante antigo: liberdade de desenvolvimento da personalidade e dignidade da pessoa humana.

De acordo com Guariglia (8), uma das características da sociedade moderna é o reconhecimento da dignidade como sentimento

exclusivo do cidadão. O sentimento de dignidade é tipicamente um sentimento interpessoal, que afeta as relações de reconhecimento entre os indivíduos de uma mesma sociedade. Desta forma, é evidente que a posse da dignidade é um requisito necessário da participação em um Estado Democrático. A exclusão desta participação, por sua perda temporal ou permanente, equivale a uma privação da dignidade da pessoa.

Todo ser humano tem direito a uma identidade social, ou seja, ser conhecido e reconhecido pela sociedade por um nome, característica que define sua individualidade. Homens e mulheres são indivíduos porque são únicos, possuem uma identidade que é definida pelo código genético, nome, experiências de vida, profissão, e, também, pelo sexo. Todos têm direito a ser reconhecidos pelo sexo que lhes identifica. Portanto, todo cidadão tem direito à identidade sexual, de forma a garantir o desenvolvimento pleno de sua personalidade.

Ao nascer, o registro civil da criança é obrigatório. Poucos percebem que neste momento estão garantido ao recém-nascido um dos seus primeiros e mais fundamentais direitos: a identidade. As mais tradicionais e conservadoras doutrinas jurídicas já defendiam a relevância do nome para a qualificação da pessoa, sendo o meio através do qual esta pessoa é conhecida na sociedade.

No caso dos transexuais, o problema quanto à identidade surge passados alguns anos do nascimento, quando eles assumem o sexo ou gênero desejado, isto é, o oposto ao sexo biológico registrado. Neste momento acentua-se o conflito, pois permanece o registro civil do sexo biológico. Não se pretende aqui entrar na controvérsia sobre a indisponibilidade do direito sobre o nome, ou seja, a impossibilidade de cada cidadão, a qualquer tempo, alterar seu nome. A questão colocada aqui é mais complexa: o transexual que busca corrigir a identidade registrada não está simplesmente exercendo uma liberdade, uma vez que na verdade é portador de uma moléstia (Transtorno de Identidade de Gênero). Ou seja, não se pode alegar que seja uma mera correção caprichosa do seu nome. Além disso, a troca de nome é apenas uma das várias etapas do processo de readequação de gênero. Portanto, o direito do

transexual à correção de sua identidade sexual não decorre do exercício da liberdade sexual, a exemplo do que se sustenta em relação aos homossexuais e às demais formas de disposição do próprio corpo (como a prostituição, por exemplo). A fundamentação jurídica para que o transexual possa se realizar pessoalmente decorre do direito à identidade sexual, o qual, como se verá, é variante de um direito maior que embasa as sociedades democráticas modernas, que é o direito à dignidade da pessoa humana.

Embora pudessem ser classificados no gênero "direitos à sexualidade", a liberdade sexual e a identidade sexual têm sentido distinto. O primeiro inclui a liberdade de realizar qualquer tipo de ato sexual com pessoa do mesmo ou do outro sexo, observados, obviamente, a necessária concordância, capacidade jurídica e idade mínima, ou, em sentido oposto, a liberdade de não realizar tais atos. Já a identidade sexual pressuporia a mudança de sexo (o Tribunal Constitucional espanhol, encarregado de garantir efetividade a direitos fundamentais, tem precedentes favoráveis à mudança de sexo justamente sob o fundamento de que a proteção ao direito do cidadão à identidade sexual e ao livre desenvolvimento de sua personalidade justificam "cambios físicos de forma del ser humano" e conclui no sentido de que "la actual inscripción en el Registro Civil como varón contribuye a impedir el libre desarrollo de su personalidad a la que tiende su sexo psíquico, que es de mujer"; SSTS/1a de 2 de julio de 1987, de 15 de julio de 1988 y de 3 de marzo de 1989.) (9).

O fato de uma Constituição escrita não fazer referência uma única vez à expressão transexual (ou transexualismo) não significa que este cidadão não conte com sua proteção. A Constituição brasileira, ainda que sucessivas vezes alteradas desde sua promulgação em outubro de 1988, preserva a capacidade de conciliar a necessária estabilidade com a possibilidade de adaptação a novas circunstâncias e necessidades que a dinâmica da sociedade coloca. A existência destas novas necessidades ou circunstâncias, assim como avanços tecnológicos, científicos, culturais ou sociais, fazem com que surja o reconhecimento de novos direitos, não contemplados expressamente no texto vigente, mas

decorrentes de princípios maiores e direitos fundamentais estabelecidos pelo Legislador Constituinte e por normas internacionais de grande magnitude ("Os homens nascem e permanecem livres e iguais nos direitos" - Declaração dos Direitos do Homem e do Cidadão, 1787; "Todos os homens nascem livres e iguais em dignidade e direitos" - Declaração Universal dos Direitos do Homem, 1948).

Os próprios constituintes, no preâmbulo da Constituição Brasileira, afirmam a necessidade desta para instituir um Estado Democrático, que deve assegurar o exercício dos direitos sociais e individuais, a liberdade, a segurança, o bem-estar, o desenvolvimento, a igualdade e a justiça como valores supremos de uma sociedade fraterna, pluralista e sem preconceitos. O artigo 1º da Constituição brasileira estabelece, entre outros, a dignidade da pessoa humana como fundamento para o Estado Democrático de Direito. Em seu artigo 3º, está posto que constitui um dos objetivos fundamentais da República Federativa do Brasil promover o bem de todos, sem preconceitos de origem, raça, sexo, cor, idade e quaisquer outras formas de discriminação. Em seu artigo 5º, o Constituinte afirma que todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza e que homens e mulheres são iguais em direitos e obrigações.

Nota-se, portanto, a adoção pela constituição brasileira de conceitos de direitos fundamentais gerais e amplos, de forma a permitir que sejam os mesmos moldados ou aproveitados às novas exigências decorrentes da dinâmica social. Assim, estes novos direitos não seriam propriamente novos, mas seriam "novas variações de direitos escritos já existentes e expressamente reconhecidos".

Assim, quando se sustenta que transexuais são detentores de direito à identidade sexual, não está se sustentando que a Constituição deva ser reformada para dizê-lo de forma literal e expressa. Ao contrário, este direito já existe e pode ser exercido por qualquer ser humano em território brasileiro. O fato de haver conflito entre o sexo anatômico e o psíquico não retira do paciente o direito de ter uma única identidade sexual.

Embora a Constituição brasileira não o diga de forma expressa (a Constituição Fundamental

alemã, por sua vez, traz expresso: Art. 2.1. - Todos têm direito ao livre desenvolvimento de sua personalidade sempre que não vulnerem os direitos de outro nem atentem contra a ordem constitucional ou à lei moral). Ao enunciar a defesa da dignidade humana como um dos patamares de nossa sociedade, é certo que o desenvolvimento da personalidade humana - que inicia com a identidade - pode ser exercido sempre que não agrida os direitos de outro ou atente contra a ordem constitucional. No caso de transexualismo, o direito à dignidade humana e o livre desenvolvimento da personalidade não estão limitados ou restritos pela Constituição ou por qualquer lei. Isto quer dizer que nenhum outro brasileiro - e menos ainda o Estado brasileiro - tem o direito de se opor à realização pessoal do portador de transexualismo.

A dignidade humana é um conceito que se refere de forma estática à pessoa, sendo um direito que lhe acompanhará de forma definitiva ao longo de sua vida - e mesmo após a morte, já que a proteção da imagem de uma pessoa é perpetuada. A obtenção de uma identidade sexual é, pois, um direito permanente da pessoa, que surge no momento de seu nascimento. Já a liberdade de desenvolvimento da personalidade é um direito dinâmico, que não se esgota e está em constante exercício. A combinação destes dois conceitos dá aos transexuais a proteção para que busquem da sociedade e dos poderes públicos (no mesmo sentido, REVORIO defende: "El cambio ante los derechos a la libertad o la identidad sexual si há de mantenerse, por mandato del artículo 9.2 [Constituição Espanhola], una actitud positiva, que facilite el ejercicio de dichos derechos) o empenho para que lhe seja garantida uma identidade sexual. Em se tratando de um transtorno devidamente tipificado na literatura médica, a busca desta identidade sexual passa, necessariamente, por todas as etapas da adequação sexual, resultando na troca de sexo. De acordo com Vieira (10), ao "reclamar a realização de uma cirurgia de adequação de sexo não está o transexual a defender o direito de embelezar-se por simples vaidade, mas objetiva ele a proteção ao seu direito à saúde, não merecendo tal prática esbarrar em uma proibição. A saúde do indivíduo é muito mais importante que a manutenção de uma parte do corpo comprovadamente

inoperante." O tratamento é, portanto, uma questão de saúde, que o Poder Público é obrigado a prestar, conforme claramente determinam os artigos 6º e 196 da Constituição Brasileira (11).

Cabe recordar que na hipótese de transexualismo não se está falando de um ato de vontade do cidadão, mas de uma moléstia que nenhum cidadão escolhe ter. Assim, o transexualismo não decorre diretamente da invocação do direito de dispor de seu próprio corpo, como uma variante do direito à liberdade sexual. O transexualismo, no plano jurídico, decorre do direito ao livre desenvolvimento da personalidade.

A real natureza deste direito não escrito está perfeitamente demonstrada por Javier Diaz Revorio (12):

Para no extenderme demasiado, y sin pretensiones de exhaustividad, pasaré a exponer brevemente tales derechos, agrupándolos en los siguientes apartados:

(...)

5. Derechos de identidad, muy relacionados con la dignidad de la persona, y entre los que cabría apuntar:

a) el derecho al nombre y apellidos;

b) el derecho a la identidad sexual. En realidad, este derecho comprende: a) un aspecto físico, que permite cambiar de sexo, y se relaciona con la libertad de disponer sobre el propio cuerpo y con la libertad sexual (y, por tanto, con el libre desarrollo de la personalidad); y b) un aspecto jurídico, más relacionado con los derechos de identidad, que implicaría el reconocimiento de efectos jurídicos (registrales, derecho al matrimonio con persona de distinto sexo ...) al cambio de sexo. (...)

Os portadores de transexualismo têm, pois, um direito fundamental à identidade sexual. Este direito, contudo, não é exercido em sua plenitude. Situações embaraçosas e constrangedoras, que passam desde uma simples apresentação de documento de identidade para um caixa de supermercado até a exposição pública quando tem o nome chamado numa fila de espera, são provas de que estas pessoas sofrem diariamente com restrições de direitos fundamentais. Todos estes

problemas, acrescidos da eterna insatisfação com seu próprio corpo, deveriam despertar nos demais indivíduos compaixão, ao invés de preconceito e discriminação. Compaixão é a virtude de compartilhar o sofrimento do outro. Não significa aprovar suas razões, sejam elas boas ou más. Ter compaixão é recusar a indiferença frente ao sofrimento do outro. Hume dizia que "ninguém é completamente indiferente a felicidade e a miséria dos outros" (13). A compaixão, juntamente com o respeito à pessoa, são sentimentos que se associam na incansável luta dos transexuais pela sua readequação sexual.

Referências

1. Cid-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Transtornos Mentais e Comportamentais OPAS/OMS. São Paulo: Edusp; 2000.
2. DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
3. Ortiz MRL, Goldim JR, Salle JLP, Ferraro K, Antunes CR. Genitália ambígua: impacto nos pais comparativamente às malformações não genitais. Revista HCPA 1994;14(1):12-4.
4. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução Nº 1482/1997. Transexualismo.
5. Kant I. Fundamentos da metafísica dos costumes. Rio de Janeiro: Ediouro. sd: 79.
6. Mill JS. On liberty. Boston: Collier; 1909. p.5.
7. Bobbio N. Igualdade e liberdade. 2. ed. Rio de Janeiro: Ediouro; 1997.
8. Guariglia O. Moralidad. Ética Universalista y Sujeto Moral. Buenos Aires: FCC; 1996.
9. Revorio FJD. Valores superiores e interpretación constitucional. Madrid: Centro de Estudios Políticos y Constitucionais; 1997.
10. Vieira TR. Bioética e Direito. São Paulo: Editora Jurídica Brasileira; 1999.
11. Vieira TR. Direito à adequação de sexo do transexual. Revista Literária de Direito 1996; (Setembro/Outubro:22).
12. Revorio FJD. Tribunal Constitucional y derechos constitucionales "no escritos". In: Templado EEY, editor. La justicia constitucional en el estado democrático. Valencia: Tirant lo blanch; 2000.
13. Goldim JR. Compaixão, Simpatia e Empatia. URL: <http://www.ufrgs.br/HCPA/gppg/compaix.htm>.

Embolia por líquido amniótico: relato de caso¹

Jean Carlos de Matos², Janete Vettorazzi-Stuczynski³,
Taciana Lidinéia Alfen⁴, Rui L. de Carvalho⁵

Os autores relatam um caso de parada cardiorrespiratória em uma paciente previamente hígida submetida à cesariana. A paciente foi atendida no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Após a retirada do feto, a paciente teve uma parada cardiorrespiratória, evoluindo para um quadro de edema pulmonar e de coagulopatia intravascular disseminada (CIVD). O quadro clínico e laboratorial foi sugestivo de embolia por líquido amniótico e a paciente teve evolução favorável. O objetivo deste relato é discutir aspectos sobre a etiopatogenia, diagnóstico e tratamento da embolia por líquido amniótico (ELA), uma complicação rara e fatal na maioria dos casos, com taxas de mortalidade em torno de 90% dos casos.

Unitermos: Coagulopatias; embolia por líquido amniótico; CIVD; gestação de alto risco.

Amniotic fluid embolism: a case report

A case of cardiorespiratory failure in a healthy patient during a C-section is reported. The patient had been admitted to the Obstetrics Center of the Hospital de Clínicas. After the fetus was removed, the patient had an episode of cardiorespiratory failure that developed to pulmonary edema and disseminated intravascular coagulopathy. Clinical and laboratory examinations indicated embolism caused by amniotic fluid. Later, the patient presented positive development. Our objective is to discuss characteristics of etiopathogeny, diagnosis, and treatment of amniotic fluid embolism, a rare and fatal complication with a mortality rate of 90%.

Key-words: Amniotic fluid embolism; maternal mortality; disseminated intravascular; coagulopathy.

Revista HCPA 2000;20(2):174-76

Introdução

A embolia por líquido amniótico (ELA) trata-se de uma pneumopatia aguda com alta morbi-mortalidade (até 80%), apresentando-se

de forma inesperada e abrupta, como colapso cardiopulmonar, durante ou imediatamente após o parto. A incidência da ELA é de 1:8.000 para 80 mil nascimentos e constitui-se em causa comum de mortes maternas (4 a 20%

¹ Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

² Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Hospital Materno Infantil Presidente Vargas. Correspondência: Rua Carlos Gardel 166/602, Bairro Bela Vista, CEP 90450-100, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3332-3957; fax: +55-51-3338-3820; e-mail: jcmatos@covo.net

³ Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Médica.

⁵ Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

dos óbitos no período periparto). O quadro clínico consiste de sofrimento respiratório, colapso cardiocirculatório e coagulação intravascular disseminada. O curso costuma ser catastrófico, com dispnéia aguda, cianose central, choque, convulsões, parada cardiorrespiratória, sangramento profuso, edema pulmonar. Pode ocorrer morte súbita. Também até 80% das pacientes sobreviventes podem ficar com algum comprometimento neurológico (1,2).

Relato de caso

Paciente feminina, 32 anos, negra, com 2 cesarianas prévias procurou atendimento no Centro Obstétrico (CO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por estar com contrações uterinas há \pm 24 horas e gestação de 37 semanas. Negava patologias prévias. Ao exame, apresentava-se em bom estado geral, sem alteração dos sinais vitais, 2 contrações uterinas em 10 minutos, batimentos cardiofetais de 128 bpm e colo do útero fechado. A monitorização fetal registrou presença de desaceleração intraparto (DIP) 1. A paciente foi submetida à cesariana, utilizando-se bloqueio subaracnóide. O procedimento transcorreu sem intercorrências até a retirada do recém-nascido, masculino, com 3240 g e índice Apgar 9/10. Logo após o nascimento, a paciente apresentou quadro de movimentos bruscos dos membros superiores, sugestivos de convulsões tônico-clônicas, e perda da consciência. A FC era de 100 bpm e a SpO₂, 99%. Foi administrado diazepam 10 mg endovenoso e a paciente foi entubada. A seguir, apresentou quadro de bradicardia e evoluiu para parada cardíaca. Neste momento, recebeu atropina, efedrina e massagem cardíaca externa, com resposta em cerca de 2 minutos. Logo após o término da cirurgia, a paciente foi para unidade de tratamento intensivo (UTI), ainda entubada. Foi admitida na UTI em ventilação com T de Ayre, saturando a 96%, obnubilada, não responsiva a estímulos e com agitação psicomotora. Cerca de 1 hora após o término da cesariana, a paciente apresentava-se com taquicardia e sangramento vaginal importante. A impressão foi de se tratar de quadro provável de hipotonia uterina com CIVD. Apesar das medidas, não

houve recuperação do quadro clínico, sendo indicada histerectomia sub-total. A paciente recebeu no pré, trans e pós-operatório imediato 8 UI de concentrado de hemácias (CHAD), 10 UI de plasma, 10 UI de plaquetas e 10 UI de crioprecipitado, retornando à UTI hipotensa, necessitando de dopamina, reposição volêmica, e permaneceu recebendo hemoderivados. No pós-operatório, a paciente evoluiu bem e no 3º pós-operatório estava ventilando espontaneamente, sendo que o exame de cintilografia pulmonar apresentou área de déficit perfusional em segmento apical-posterior do lobo superior do pulmão direito, sugestivo de embolia pulmonar. A paciente teve evolução satisfatória até o 10º pós-operatório, quando apresentou abscesso pélvico tratado com antibióticos. Após 19 dias de internação, teve alta hospitalar em bom estado geral, com resolução laboratorial e clínica de todas as alterações. Quando questionada sobre o que teria acontecido nesta internação, referia lembrar apenas que foi atendida no centro obstétrico do hospital e ter acordado cerca de 2 dias após, já na UTI, não recordando de nada desde momentos anteriores próximos à cesariana.

Discussão

O diagnóstico da embolia por líquido amniótico é fundamentado na suspeição clínica baseada em evidências laboratoriais e clínicas, já que o diagnóstico de certeza só é feito através do exame anatomopatológico. Neste caso, contribuíram para o diagnóstico os achados de um colapso cardiorrespiratório em uma paciente previamente hígida, seguidos de um quadro imediato e grave de CIVD com comprometimento da função pulmonar comprovados por uma cintilografia perfusional pulmonar mostrando déficit pulmonar em um segmento perfusional. Não foi possível a coleta de material pulmonar através de um cateter, que possibilitaria aumentar a suspeita se fossem encontradas células de origem fetal. Mesmo assim, apontamos este caso como bem-sucedido, considerando-se a alta morbimortalidade da patologia (2-4). O diagnóstico de patologias raras é fundamental para a sobrevivência destas pacientes e os poucos

casos existentes, principalmente quando as pacientes sobrevivem, devem servir de modelo para o tratamento de casos parecido.

Referências

1. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, et al. Williams Obstetrics. 20th ed. London: Prentice-Hall International; 1997.
2. Dildy GA. Embolia por líquido amniótico. In: Foley RM, editor. Terapia intensiva obstétrica. São Paulo: Editora Manole; 1999. p. 167-74.
3. Clark SL. Successful pregnancy outcomes after amniotic fluid embolism. Am J Obst Gynecol 1992;167:511-2
4. Clark SL. Amniotic fluid embolism. Crit Care Clin 1991;7:877-82.

Normas para publicação

A Revista HCPA publica trabalhos na área biomédica. Os artigos enviados para avaliação pelo Conselho Editorial poderão ser submetidos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados pelo Conselho Editorial, com base no parecer de dois revisores.

Informações sobre submissão de artigos e cópias das normas para publicação podem ser solicitadas ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação no seguinte endereço: Revista HCPA, Grupo de Pesquisa e Pós Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil ou na Internet: www.hcpa.ufrgs.br/revista.

Tipos de Colaboração

Editoriais. Esta seção inclui o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Artigos originais. São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

Comunicações. Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações

não devem exceder 15 laudas.

Artigos especiais. Esses artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da Revista. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

Relatos de casos. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder

três laudas, conter até duas ilustrações e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

Sessões Anátomo-Clínicas. Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

Cartas ao Editor. Correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da Revista. Não devem exceder duas laudas.

Instruções para os autores

A Revista HCPA adota o estilo Vancouver para publicação de artigos (conforme Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão disponíveis no Grupo de Pesquisa

e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, detalhes sobre o estilo Vancouver são descritos mais adiante.

Submissão dos trabalhos

Os autores deverão submeter quatro cópias da colaboração, juntamente com uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Disquetes serão solicitados em caso de aceitação dos artigos. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós
Graduação
Hospital de Clínicas de Porto
Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
CEP 90035-003
Porto Alegre, RS, Brasil
Todos os artigos serão avaliados

por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas. Quando um artigo for aceito para publicação o Conselho Editorial requisitará aos autores o envio de uma cópia em disquete (3½ polegadas) da versão final do artigo em Word. O texto em versão eletrônica deverá ser digitado sem formatação (sem estilos), alinhado à esquerda e sem separação de sílabas. O disquete deve ser identificado com data, nome e telefone do autor responsável e título abreviado do artigo.

Direitos autorais

Os autores cederão à Revista HCPA os direitos autorais das colaborações aceitas para publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações desde que indiquem claramente a Revista como o local da publicação original.

Uma cláusula prevendo a cessão dos direitos está incluída na Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que deverá ser assinada por todos os autores e enviada juntamente com as quatro cópias da colaboração submetidas para avaliação pelo Conselho Editorial.

Página de rosto

As colaborações submetidas à Revista HCPA devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações: TÍTULO da colaboração, em português e em inglês (ou em

espanhol e em inglês). NOME completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem. Até CINCO unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar termos conforme os tópicos listados pelo Index Medicus (MeSH - Medical Subject Headings). ENDEREÇO completo, telefone e correio eletrônico (se disponível) do autor responsável pela correspondência.

Resumo

Os artigos originais e as comunicações devem conter obrigatoriamente um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo. Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

Corpo do artigo

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões). A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto. A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma que seja possível a outros autores a

repetição do experimento descrito.

Os Resultados devem apresentar simplesmente, sem avaliações, os dados obtidos a partir dos experimentos descritos em Materiais e Métodos.

Na Discussão, os autores comentarão os resultados e sua relação com dados da literatura revisada e delinearão suas conclusões (a não ser em artigos em que as conclusões são apresentadas separadamente). Os aspectos novos e originais apresentados pelo artigo devem ser enfatizados. Os dados apresentados em sessões anteriores, como Introdução ou Resultados, não devem ser repetidos em detalhe na Discussão.

Agradecimentos

Uma nota de agradecimentos deve ser incluída no final do texto sempre que relevante, por exemplo, no caso de financiamento por alguma instituição específica. Pessoas que contribuíram para a pesquisa e para o artigo, mas cuja contribuição não justifica inclusão na lista de autores, devem ser mencionadas nesta seção.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos

e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos específicos descritos no artigo. As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto.

Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez. A seguir serão exemplificados os formatos para os diversos tipos de citação.

Artigos de periódicos

Artigo padrão

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3. Se o artigo tiver mais de seis autores, apenas os seis primeiros nomes serão listados, seguidos de "et al.":
Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organização como autor do artigo

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

Artigos sem autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Número com suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Cartas ou outros tipos especiais de artigos

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996;347:1337.

Livros e outras monografias

Autor pessoal

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor ou compiladores como autor

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Capítulo de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Anais de congresso

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Artigo apresentado em congresso

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Tese ou dissertação

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertação]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Outros tipos de materiais

Artigos de jornal

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisuais

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Artigos ou livros no prelo

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. No prelo 1996.

Material eletrônico

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [série online] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5]; 1(1):[24 telas]. Disponível de: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monografia eletrônica

CDI, clinical dermatology illustrated [monografia em CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tabelas e quadros

As tabelas e quadros devem ser datilografados em folhas separadas e numerados consecutivamente com números arábicos (tabela 1, tabela 2, quadro 1, etc.). Todas as tabelas e quadros devem ser referidos no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

Figuras e gráficos

Devem ser apresentados, em folhas separadas, com suas legendas, em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras e gráficos devem ser referidos no texto e numerados

consecutivamente com números arábicos (figura 1, figura 2, etc.).

Abreviaturas

O uso de abreviaturas deve ser mínimo, porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título e o resumo não devem conter abreviaturas.

Experiências com seres humanos e animais

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da Revista HCPA devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: Declaration of Helsinki; e Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23).

Além destes documentos internacionais, deverão ser seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7.

LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

PÁGINA DE ROSTO

- Título da colaboração;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem;
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico do autor que recebe as correspondências.

CORPO DO ARTIGO

- Resumos em português e inglês;
- Unitermos em português e inglês;
- Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas.
- Figuras numeradas com números arábicos.
- O texto inclui todas as

divisões principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

- Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título.
- No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras.
- Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

REFERÊNCIAS

- A lista de referências começa em uma página separada. Todas as citações são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses.
- As referências foram conferidas e formatadas

cuidadosamente. Os títulos de periódicos foram abreviados conforme o Index Medicus.

- O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os seis primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

FORMATO GERAL

- O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm.
- Quatro cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*.
- Esta lista foi preenchida, assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as quatro cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a *Revista HCPA*. A republicação ou publicação resumida deste artigo é permitida desde que a *Revista* seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível. Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

A quarterly journal published by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 1981.

Guidelines for Manuscript Submission

Revista HCPA publishes works in the biomedical area. Manuscripts submitted for evaluation by the Editorial Board are accepted in Portuguese, English, or Spanish. All manuscripts will be evaluated by the Editorial Board, based on reviews by two referees.

Information regarding submission and copies of the Guidelines for Manuscript Submission can be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil, or from the Internet (www.hcpa.ufrgs.br/revista).

Contents of the Journal

Editorial. This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in Revista.

Original articles. These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

Communications. Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

Special articles. These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special articles cover current topics or topics of permanent interest, including health policies, teaching,

research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

Case studies. These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

Grand Rounds. This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Letters to the Editor. Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to exceed two pages.

Preparation of Manuscripts

Manuscripts submitted to Revista HCPA should follow the Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained at the Graduate and Research Group (GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Relevant details regarding this style are described in this guidelines.

Submission

Authors will send four copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions. Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 1 in (2.5 cm) margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors

should use Arial size 11 font. Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Diskettes will only be requested from authors whose articles are accepted for publication. Collaborations should be mailed to:

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Largo Eduardo Zaccaro Faraco
CEP 90035-003 Porto Alegre, RS,
Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance. After acceptance, the Editorial Board will request an electronic copy of the article. This should be sent in a 3½ inch diskette. Text should be typed in Word for Windows, minimally formatted, aligned at left, without word separation. Diskettes should be labeled with date, name and telephone number of the corresponding author and abbreviated title.

Copyright

The copyright of articles published in Revista HCPA will be held by the journal. A copy of the checklist, signed by all authors, must be attached to all submissions. Authors can use the same results in collaborations submitted to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published

in whole or in part and states the primary reference.

Face page

Manuscripts submitted to Revista HCPA must include a face page with the following information: TITLE; FULL name of all authors with credentials and institution of affiliation; Up to FIVE key words in english and portuguese; the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used. Complete ADDRESS, telephone number, and email (if available) of the corresponding author.

Abstract

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words. Abstracts must be submitted in English and Portuguese.

Body of the article

Original articles and communications must be organized according the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The introduction must state the objectives of the study being described and its importance; also, a review of relevant literature and

the development of the topic must be presented in the Introduction. In Materials and Methods, authors should describe in detail procedures, statistics, and other forms of analysis employed, so as to allow duplication of the experiment being described by other authors.

Results must present, without comments, the data obtained following the experiments described in Materials and Methods.

In the Discussion, authors will comment on the results and the relationship with data from the review of literature. Conclusions will be described in this section (unless authors include a separate Conclusions section). New and original aspects presented in the article should be emphasized. Data presented in previous sections such as Introduction and Results should not be repeated exhaustively in the Discussion.

Acknowledgments

These should be included at the end of the manuscript if relevant, e.g., to acknowledge financial support. Persons who have contributed intellectually to the work but whose contributions do not justify authorship should be named in this section.

References

References should be included to identify the source of concepts, methods, and technical procedures previously described and published; to base facts and opinions; and to guide readers interested in learning more about specific points mentioned in the

article.

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted...." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. Examples of different types of references are shown below:

Articles in journal

Standard journal article

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

If the article has more than six authors, the first six names should be cited followed by "et al.":
Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organization as author:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

No author given

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume with supplement

Shen HM, Zhang QF. Risk

assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Letters and other special articles

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1337.

Books and other monographs

Personal author(s)

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor(s), compiler(s) as author(s)

Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Chapter in a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Conference proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. *Recent advances in clinical neurophysiology*. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan.

Amsterdam: Elsevier; 1996.

Conference paper

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92*. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Dissertation

Kaplan SJ. *Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization* [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Other published materials

Newspaper article

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisual material

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Forthcoming publications

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Electronic material

Journal article in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online]

1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monograph in electronic format
CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tables

Tables should be typed on separate pages and numbered consecutively using Arabic numerals (table 1, table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of the table. For footnotes, use

superscript letters.

Figures

Should be submitted with their legends on separate pages. Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (figure 1, figure 2, etc.).

Abbreviations

Abbreviations should be avoided. However, if used, they should be introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title and the abstract should not contain abbreviations. In tables and figures, all abbreviations should be

defined in footnotes or in the legend.

Human and animal experiments

Authors should follow the Declaration of Helsinki and the Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

REVISTA HCPA

CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

FACE PAGE

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation
- Full address, telephone and email of corresponding author.

BODY OF THE ARTICLE

- Abstract and key-words in English and Portuguese;
- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end on the table and indicated with superscript letters.
- Figures are numbered with Arabic numerals.

- The text is organized according to the IMRAD style.
- There are no abbreviations in the title or summary.
- In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures.

- Patients are identified by numbers, not by initials.

REFERENCES

- The reference list starts on a separate page. All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance.

- References were checked and carefully formatted. Titles of journals were abbreviated according to the Index Medicus.
- The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six first names have been listed, followed by *et al.*

GENERAL FORMAT

- The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins.
- Four copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*.
- This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

COPYRIGHT

When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to resubmit or submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.