

Preservação da fertilidade em mulheres jovens com câncer de mama

MARCOS DESIDÉRIO RICCI

CASSIANA ROSA GALVÃO GIRIBELA

NILSON ROBERTO DE MELO

INTRODUÇÃO

Menos de 20% das mulheres com câncer de mama apresentam-se na menopausa. A idade avançada no momento da concepção e o uso de agentes alquilantes durante o tratamento quimioterápico, particularmente a ciclofosfamida, são os fatores que mais interferem com a fertilidade (Moore, 2000). As mulheres que recebem ciclofosfamida têm risco quatro vezes maior de desenvolver falência ovariana do que aquelas que não recebem esse quimioterápico (Meirow e Nugent, 2001).

A ciclofosfamida aumenta o risco de amenorréia por diminuir o número de folículos ovarianos (Moore, 2000). Parece que essa ação se dá nos folículos primordiais, induzindo apoptose (Meirow, 2000). A ciclofosfamida aumenta a produção de estrógeno ovariano, seguida pela diminuição dos níveis de estrógeno circulante e pelo correspondente aumento dos níveis de FSH e LH nas mulheres pré-menopausadas. Cada ciclo de quimioterapia resulta em significativa diminuição da reserva ovariana, e o grau de amenorréia é relacionado com a dose total de ciclofosfamida administrada. Mesmo as mulheres que não desenvolvem amenorréia durante o tratamento podem apresentar menopausa precoce e infertilidade após o seu término (Oktay *et al.*, 2003).

Além disso, o grau de amenorréia também se relaciona à idade da paciente, sendo as taxas de amenorréia maiores naquelas de idade mais avançada no início do tratamento.

As mulheres que mantêm a fertilidade após a quimioterapia e iniciam a terapia adjuvante com tamoxifeno podem apresentar retardo na concepção após o término da hormonoterapia. Aquelas que permanecem férteis após a quimioterapia devem

ser aconselhadas a adiar a gravidez por dois anos em razão do risco elevado de recorrência tumoral no período.

Os procedimentos de preservação da fertilidade com reprodução assistida são disponíveis às mulheres nessas condições, todavia, consomem mais tempo quando comparados ao método dispensado para os homens, interferindo no início do tratamento de câncer. Além disso, alguns procedimentos de preservação da fertilidade são baseados no tratamento hormonal, considerados contra-indicados nessas pacientes.

A combinação de ciclofosfamida e doxorrubicina (AC) pode diminuir o risco de amenorréia comparativamente ao uso de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF). As mulheres pré-menopausadas que recebem AC têm menores taxas de amenorréia do que aquelas que utilizam CMF (Bines *et al.*, 1996). Os taxanos parecem diminuir o risco de amenorréia.

ALTERNATIVAS PRÉ-TRATAMENTO

As técnicas de reprodução assistida utilizadas em pacientes com câncer de mama incluem a criopreservação de embriões combinada com a fertilização *in vitro*. Outras técnicas, como a criopreservação de oócitos e de tecido ovariano, são consideradas experimentais e aguardam resultados consistentes publicados em literatura.

A criopreservação de embriões é o procedimento recomendado antes da quimioterapia. Sua desvantagem é o retardamento em quatro a cinco semanas do início do tratamento do câncer.

A criopreservação de embriões após a estimulação ovariana com tamoxifeno, seguida pela fertilização *in vitro*, tem demonstrado resultados promissores na preservação da fertilidade (Okay *et al.*, 2003). Alguns

trabalhos relatam o uso do tamoxifeno como estimulador do crescimento folicular e indutor da ovulação antes do início do tratamento do câncer de mama. O tamoxifeno tem dupla ação, servindo como agente estimulador da função ovariana e anti-hormonal, sendo usado para aumentar o número de oócitos. A dose recomendada é de 40 mg/dia a 60 mg/dia no segundo e no terceiro dias do ciclo menstrual.

Os antagonistas do GnRH têm sido utilizados na indução da ovulação e na fertilização *in vitro* antes da quimioterapia ou cirurgia. Os regimes convencionais usando agonistas do GnRH podem retardar o início do tratamento do câncer por vinte a trinta dias, dada a exigência de bloqueio hipofisário antes da administração das gonadotrofinas.

Para mulheres solteiras que não têm parceiro ou doador de sêmen, a criopreservação de oócito tem sido utilizada como procedimento experimental, todavia, os oócitos não respondem satisfatoriamente à criopreservação. Até o momento, nenhum caso de mulher com câncer de mama e criopreservação de oócito foi descrito na literatura.

DURANTE O TRATAMENTO

Os agonistas do GnRH têm sido utilizados durante a quimioterapia para induzir a quiescência gonadal e proteger a função ovariana em mulheres na menopausa. A droga mais comumente utilizada é a leuprolida. Agonistas do GnRH teoricamente induzem um estado pré-puberl que pode reduzir o efeito citotóxico nos ovários. Esse tratamento, entretanto, ainda é considerado experimental (Fox *et al.*, 2001).

Embora a administração da leuprolida durante o tratamento esteja associada à diminuição da taxa de amenorréia, os dados sobre a preservação da fertilidade nas usuárias dessa substância ainda são inconsistentes. Naquelas pacientes que necessitam utilizar a ciclofosfamida como opção quimioterápica, evidências recentes preconizam que a amenorréia pode ser minimizada quando se reduz o número de ciclos de seis para quatro. Outra alternativa é combinar a ciclofosfamida ao paclitaxel (Ibrahim *et al.*, 2003).

ALTERNATIVAS PÓS-TRATAMENTO

Após o tratamento do câncer de mama, as pacientes inférteis podem recorrer à doação de embriões e até mesmo à adoção. A maior desvantagem da doação de embriões é o requisito de preparação endometrial com estrógeno e progesterona, que pode estar contra-indicada de acordo com os dados imunoistoquímicos do câncer de mama.

As evidências clínicas acumuladas constataram que as mulheres com câncer de mama que engravidam subseqüentemente não apresentam comprometimento do tempo livre de doença e sobrevida global comparativamente ao grupo-controle. Todavia, é recomendada a programação da concepção dois anos após o término do tratamento do câncer de mama. Os recém-nascidos, em comparação à população geral, não apresentam diferenças no percentil de peso, bem como aumento nas taxas registradas de defeitos congênitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bines J, Oleske D, Cobleigh M. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14: 1718-29.
- Fox K, Scialla H, Moore H. Preventing chemotherapy-related amenorrhea using leuprolide during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 21: 98.
- Ibrahim NK, Macneil S, Headley JA *et al.* Effect of paclitaxel based chemotherapy on the ovarian failure of breast cancer patients: a retrospective study. *ACS* 2003.
- Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2000; 169: 123-31.
- Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reproduction Update* 2001; 7: 535- 43.
- Moore H. Fertility and the impact of systemic therapy on hormonal status following treatment for breast cancer. *Current Oncol Report* 2000; 2: 587- 93.
- Oktay K, Buyuk E, Davis O *et al.* Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo crypreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Human Reproduction* 2003; 18: 90-5.

Reanastomose tubária laparoscópica

SÉRGIO CONTI RIBEIRO
NILSON ROBERTO DE MELLO

INTRODUÇÃO

Considerado questão de saúde pública em todo o mundo, o planejamento familiar atualmente recebe atenção da comunidade médica tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. Diferentes métodos contraceptivos estão disponíveis, porém a esterilização tubária ainda é um dos mais utilizados, sendo realizada até mesmo em mulheres com idade inferior a 30 anos, grupo que frequentemente manifesta arrependimento posterior^{1,2}.

A técnica de Pomeroy é a habitualmente utilizada para a esterilização tubária, danificando aproximadamente 3 cm da porção istmoampolar da tuba. O anel de Sylastic® é uma opção fácil, muito utilizada para esterilização videolaparoscópica na década de 1970, destruindo 3 cm da porção ístmica (ou ampolar) da tuba. Atualmente, a técnica laparoscópica utiliza tanto coagulação com corrente bipolar quanto cliques de 4 mm de largura, danificando até 2 cm de cada tuba⁷. Ocasionalmente, pode ser necessária a utilização de múltiplos cliques ou a coagulação bipolar para controlar sangramentos, aumentando a área lesada^{3,4}.

Inúmeros motivos levam algumas mulheres esterilizadas a manifestar desejo de nova gestação, entre os quais a mudança de cônjuge e a perda de um filho². O procedimento-padrão para essas pacientes é a recanalização das tubas por meio da reanastomose tubária microcirúrgica por laparotomia^{5,6}. Em nosso meio, após a reversão de laqueadura, verificaram-se taxas de permeabilidade e gestação de 89% e 56%, respectivamente⁷.

O desenvolvimento de novas técnicas e o aprimoramento dos instrumentos permitiram a abordagem laparoscópica para esse procedimento, agregando os benefícios já conhecidos da via laparoscópica, entre os quais o caráter ambulatorial, menor trauma cirúrgico e retorno precoce às atividades habituais. Entretanto, os resultados iniciais em termos de permeabilidade tubária e gestação eram inferiores aos obtidos pela técnica microcirúrgica por laparotomia⁸⁻¹¹.

Uma questão que deve ser colocada é: nos dias atuais ainda há espaço para a cirurgia tubária nas pacientes com desejo de reversão de laqueadura? Alguns autores recomendam a fertilização *in vitro* (FIV) como primeira alternativa, alegando que, com a cirurgia, são necessárias internação e anestesia, além da espera, em média de seis meses, até que a paciente engravide^{12,13}. Por sua vez, o preço do tratamento e das medicações, o risco de hiperestimulação ovariana e de gestações múltiplas e a eventual necessidade de repetição da técnica devem ser considerados diante da indicação de FIV.

DISCUSSÃO

A reanastomose microcirúrgica tem sido realizada para a reversão de esterilização tubária naquelas pacientes que manifestam arrependimento e interesse por novas gestações⁵. O comprimento da tuba após a reanastomose é o principal fator prognóstico, com resultados pobres quando o comprimento tubário é menor que 4 cm. Além disso, quanto mais curta a tuba, maior o tempo para a gestação ocorrer⁴⁻⁶. Em 2002, Ribeiro e cols. concluíram que a reversão cirúrgica não era realizada quando o comprimento tubário tinha menos de 4 cm, o que ocorreu em uma paciente (uma tuba).

Em relação à técnica empregada para esterilização, a utilização de cliques na região ístmica parece proporcionar melhores resultados de permeabilidade tubária após as tentativas de reanastomose tubária⁴⁻⁶.

O desenvolvimento de técnicas videolaparoscópicas gerou interesse pela realização da reanastomose tubária utilizando o acesso laparoscópico. Fazendo uso de cola biológica e cateter como guia para permitir o acoplamento dos dois cotos tubários, a primeira gravidez intra-uterina após reversão laparoscópica de laqueadura foi descrita em 1989⁸. Ainda que essa abordagem pareça mais atraente, os resultados iniciais de taxas de fertilidade e de gestação eram inferiores àqueles relatados após a reversão por laparotomia⁹⁻¹¹.

O surgimento de pinças de 2 mm e 3 mm de diâmetro, de câmeras de 3 chips e de monitores de alta resolução, associado ao aperfeiçoamento técnico-cirúrgico, permitiu a obtenção de resultados comparáveis à microcirurgia por laparotomia. Bissonnette e cols. realizaram estudo com 102 pacientes submetidas à reanastomose tubária videolaparoscópica utilizando apenas um ponto para realizar a anastomose. Em 8 pacientes, constatou-se obstrução tubária bilateral na histerossalpingografia pós-operatória; 5 apresentaram gestações ectópicas (7,2%) e 69 deles (70%) tiveram gestações intra-uterinas¹⁵. Posteriormente, outros autores, realizando o procedimento de forma idêntica à técnica microcirúrgica por laparotomia (sutura da camada muscular da tuba com quatro pontos incluindo a mucosa, seguida por sutura intermitente da camada serosa), relataram taxas de permeabilidade e gestação semelhantes às observadas com a laparotomia¹⁶.

Avaliando resultados de fertilidade, Cha e cols. verificaram taxas gestação de 80,5% e 80% em 76 pacientes submetidas à reanastomose tubária por laparoscopia ou laparotomia, respectivamente¹⁷.

Ribeiro e cols. (2004) comentam que, em seu Serviço, não contavam com instrumentos de 2 mm ou 3 mm nem com microcâmeras de 3 chips, utilizando o equipamento laparoscópico convencional em seu estudo. Com tal equipamento, é quase impossível realizar a sutura dos cotos em dois planos, preferindo realizá-la com quatro ou cinco pontos em plano seromuscular único. Os autores frisam que as limitações instrumentais, bem como a curva de aprendizagem, explicam, ao menos em parte, por que sua taxa de gestação (56,5%) é menor que a encontrada na literatura (70% a 80%). Salientam que a reanastomose tubária videolaparoscópica é um procedimento difícil que requer treinamento específico, podendo ser enquadrada no nível IV de dificuldade da escala de Chapron¹⁸. Nesse sentido, a taxa de gestação, em sua casuística, foi idêntica à relatada quando se realiza a reanastomose por laparotomia⁷.

Yoon e cols. não verificaram diferença significativa nas taxas de gestação de acordo com o método de esterilização utilizado, o local da reanastomose tubária,

o comprimento da trompa ou quanto à presença de doenças pélvicas, como miomas uterinos, endometriose ou aderências. Houve, sim, diferença nas taxas de gestação entre pacientes que foram submetidas à reanastomose uni e bilateral¹⁶.

Vários autores recomendam a FIV como primeira alternativa para casais inférteis em decorrência da presença de lesão tubária de qualquer natureza, sendo relatadas taxas de gestação de 21% a 46% com essa técnica^{12,13}. Em publicação recente, a Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) relata taxa média de gestação por ciclo próxima a 27% nas pacientes submetidas à FIV em 521 centros de fertilização espalhados por 18 países da Europa¹⁹. Nos Estados Unidos, os resultados são um pouco superiores, atingindo 36,5% de gestação por ciclos de FIV²⁰.

Conforme discutido anteriormente, os resultados atuais de gestação em pacientes submetidas à reanastomose tubária por laparotomia ou por laparoscopia são repetidamente superiores aos obtidos nas diversas técnicas de FIV. Além disso, permite à paciente engravidar mais de uma vez sem a necessidade de realizar qualquer outro procedimento. A desvantagem da cirurgia é a necessidade de internação e anestesia geral. De outro lado, o preço do tratamento e das medicações, o risco de gestações múltiplas e a eventual necessidade de repetição da técnica devem ser considerados diante da indicação de FIV.

É possível que, em casais sem outros fatores de redução de fertilidade associados, a reanastomose tubária seja considerada como opção adequada na busca de novas gestações. Alternativamente, pacientes com mau prognóstico ou idade avançada devem ser encaminhadas para programas de FIV. Tal posição é compartilhada mesmo em grandes centros de reprodução humana em países onde ambos os procedimentos são igualmente oferecidos e não há qualquer interesse econômico favorecendo esta ou aquela conduta^{21,22}.

As referências bibliográficas podem ser obtidas com o autor (SergioRibeiroGO@aol.com).

Anticoncepção e hepatopatias

ANTONIO HÉLIO OLIANI

DENISE CRISTINA MÓS VAZ-OLIANI

Após exaustivos estudos dos componentes dos anticoncepcionais hormonais orais (AHOs) nos últimos quarenta anos, atingiu-se o ápice das investigações de novos progestogênios responsáveis pela eficácia do bloqueio ovulatório, com suas vantagens metabólicas, mantendo, porém, o etinilestradiol (com exceção dos injetáveis) para estabilidade do ciclo, embora em dose quase dez vezes abaixo da pílula original. Nesta nova década, norreada por diferentes vias de administração (endouterina, subdérmica, transdérmica e transvaginal), antigas e novas drogas serão confrontadas, principalmente no seu impacto hepático, na passagem obrigatória e na sede de todo o catabolismo dos esteróides sexuais.

O fígado recebe a maior parte do seu suporte sanguíneo, cerca de 70%, através da veia porta e uma porção menor, até 30%, pela artéria hepática. Relacionado com o metabolismo de várias drogas, está intimamente envolvido quando estas são administradas por via oral, pela primeira passagem hepática, via sistema porta, após suas absorções pelo intestino como complexos lipossolúveis. Sendo carreadas pelo suprimento sanguíneo, essas drogas são transformadas no parênquima em complexos hidrossolúveis, por meio do citocromo P⁴⁵⁰ e das enzimas de conjugação, para posterior excreção biliar ou renal.

Mesmo sendo um órgão-alvo atípico (não possui receptores à progesterona e encerra em si fracos receptores estrogênicos e fortes receptores androgênicos), a ação dos anticoncepcionais no fígado não é hormonal, mas farmacológica, uma vez que o grupo etinil é tóxico e, por sua estrutura molecular, e 100 vezes mais potente que o estradiol. Acrescenta-se a isso o fato de que sua concentração no hepatócito ser 20 vezes maior e com uma atividade da 17-beta-hidroxi-esteroidesidrogenase 50 vezes superior à célula endometrial. Os progestógenos derivados do grupo 19-Nor, utilizados na maioria dos AHOs,

comportam-se como depressores da excreção biliar pela presença do radical alquil no C17.

A ligação da 2-hidroxi-etinilestradiol ao citocromo P⁴⁵⁰ pode acarretar alterações morfológicas com danos irreversíveis ao hepatócito, provocando ectasia sinusoidal, proliferação endotelial, fibrose e esteatose e possibilitando subsequente evolução para doenças degenerativas hepáticas. Os AHOs podem ser relacionados como fatores hepatotóxicos intrínsecos, dose-dependentes, envolvendo-se indiretamente com a formação e a excreção biliares, sendo, portanto, colestatícos. Mesmo em uso prolongado de AHO, não é usual o aparecimento de alterações de função hepática em pacientes sem fatores de risco. Elas ocorrem nos primeiros três meses de uso, têm relação com a dosagem de estrogênios empregada e são mais acentuadas nas pacientes com história pregressa de hepatite viral, devendo ser monitorizadas mesmo com resultados iniciais normais.

À exceção das pacientes com risco, não há necessidade de avaliação rotineira da função hepática. Por utilizar a mesma via, drogas como antibióticos, antimicóticos, antiinflamatórios e ansiolíticos também podem encabeçar responsabilidade por lesões colestatícas agudas e devem ser valorizadas. Os tipos de acometimento hepático associados à vigência do uso de AHO são:

- I. Colestase intra-hepática, decorrente de distúrbios nos mecanismos de secreção biliar do hepatócito, com depressão funcional excretória tipo colestatíco puro, sem inflamação ou necrose hepatocitária. É necessária uma anormalidade preexistente da função excretória biliar para desenvolver um quadro de icterícia em usuária de AHO, pois, pela considerável reserva da capacidade excretória hepática, seria necessária a depressão de pelo menos 90% de sua atividade para o aparecimento da doença;

2. Colestase canalicular, conseqüente às alterações de fluidez e permeabilidade das membranas plasmáticas do hepatócito, ao acúmulo de secreção intraluminal e à perda da contratilidade dos microfilamentos pericanaliculares, é de incidência rara, depende da dose estrogênica e aparece durante os três primeiros meses de uso de estrogênio. A icterícia, geralmente acompanhada de prurido, pode ser precedida por mal-estar, náusea e anorexia. Embora habitualmente de curso assintomático, as análises revelam aumentos significativos da bilirrubina conjugada, da fosfatase alcalina e das aminotransferases e aumento discreto das transaminases. Em ambos os casos, as alterações clínico-laboratoriais desaparecem após um a três meses da interrupção do AHO e não deixam seqüelas. A recorrência é freqüente com a retomada desse medicamento, e estima-se que metade dessas pacientes terá manifestação da patologia quando grávidas. Casos semelhantes e com parentesco em primeiro grau traduzem possível predisposição genética;
3. Doenças hereditárias da excreção biliar, como as síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor, são doenças autossômicas recessivas raras, causadas por deficiência no transporte da bilirrubina, com conservação da captação e da conjugação, ocorrendo aumento predominante das bilirrubinas conjugadas. Geralmente assintomáticas, podem ter manifestação clínica da sua forma latente após a introdução dos AHOs ou na vigência de uma gravidez. Em ambas, ocorre icterícia crônica ou intermitente, sendo, na primeira, associada à pigmentação hepática;
4. Colestase intra-hepática recorrente benigna, comumente de causa desconhecida, caracteriza-se por episódios de icterícia precedidos de prurido. O aumento significativo de bilirrubina é acompanhado pelo de fosfatase alcalina e por leve aumento das aminotransferases. As alterações estruturais e funcionais da colestase centrolobular desaparecem com a supressão dos AHOs, podendo permanecer seqüelas;
5. Porfiria, doença autossômica dominante, determinando desvio na produção de porfirinas em seus precursores por erro na hemobiossíntese, com conseqüente acúmulo no hepatócito e alteração na formação do citocromo P⁴⁵⁰. A manifestação clínica da porfiria aguda pode ser desencadeada por elevações fisiológicas dos hormônios esteróides e caracteriza-se por disfunção neuropsíquica associada a dor abdominal aguda, levando muitas vezes à laparotomia branca. A atuação do AHO é paradoxal e depende da predisposição individual: pode tanto agravar (pelo aumento da produção e da excreção de porfirina e seus precursores) como melhorar a manifestação clínica (possivelmente por sua ação antigonadotrófica e pela conseqüente ausência de flutuações hormonais nos ciclos naturais);
6. Hepatite, embora sem maior gravidade em usuárias de AHO, na sua vigência, tem, nestas, três vezes maior possibilidade de hospitalização. Recomenda-se suspender seu uso na doença ativa e reiniciar apenas um mês após a normalização das transaminases. As alterações habituais dos marcadores da função hepática se manifestam de forma prolongada, nas pacientes com história pregressa, por pelo menos seis meses, sinalizando um possível dano hepático não detectado e sugerindo possível reação adversa ao AHO;
7. Litíase biliar e colecistite, que parecem ter uma relação direta com o tempo de uso e a dosagem do AHO. A incidência de litíase (8%) e suas complicações é multiplicada por três a dez vezes nas pacientes jovens com história familiar e usuárias de AHO. O aumento da saturação da bile em colesterol e a diminuição dos ácidos biliares determinados pelo estrogênio, associado à diminuição, pela progesterona, da motricidade vesicular, favorecem a formação dos cálculos de colesterol. A sobrecarga ao hepatócito envolve aumento da concentração do HDL, da síntese do VLDL e da captação de LDL, perpetuando o processo;
8. Lesões vasculares hepáticas, todas de origem desconhecida, ocorrem em qualquer porção da rede vascular, tanto arterial como venosa, devido à duplicidade do aporte sanguíneo ao fígado. A trombose da veia hepática, associada com patologia da coagulação, particularmente a policitemia vera, embora rara, é duas vezes mais freqüente em usuárias de AHO. Também conhecida como síndrome de Budd-Chiari, caracteriza-se por hepatomegalia, ascite e dor abdominal. A dilatação sinusoidal periportal, geralmente assintomática

mas, podendo apresentar clínica semelhante sem ascite, é lesão hipervasculard, sem comprometimento parenquimatoso, que regride com a suspensão do AHO. Podendo ser expressão evolutiva de um mesmo processo, outras lesões parecem iniciar-se por peliose hepática, com seus grandes espaços lacunares preenchidos com sangue e distribuídos irregularmente, em geral de curso assintomático e eventualmente manifestando-se por hematoma ou rotura espontânea com conseqüente hemoperitônio, passando pela fibrose perissinusoidal e pela esclerose hepatoportal e determinando hipertensão porta. O uso persistente e prolongado de AHOs leva à cirrose hepática, com conseqüente necessidade de transplante. Suas associações com tumores hepáticos benignos induzidos pelos AHOs são freqüentes;

9. Tumores hepáticos, que parecem estar relacionados com o potencial carcinogênico dos radicais livres e dos metabólitos reativos da própria bile, e a propriedade colestática dos AHOs favorece esse desenvolvimento. A hiperplasia nodular focal não parece seguir esse princípio, porque é rara, ocorre independentemente da idade e do sexo e, mesmo como achado de exame, impõe a interrupção do AHO para que haja seguimento evolutivo da lesão. A associação de AHOs com

adenoma hepático tem relação direta com a idade, o tempo de uso e suas doses, aumentando seu risco relativo entre 25 e 500 vezes. Mesmo considerado como tumor estrogênio-dependente, a interrupção ao uso do AHO pode ou não determinar a regressão do tumor, o que recomenda fortemente a vigilância aos estímulos hormonais exacerbados e prolongados, particularmente na gravidez, pelo risco de ruptura ou degeneração. A relação definitiva dos AHOs com o carcinoma hepatocelular ainda não pode ser bem estabelecida, mas o aumento de casos em mulheres jovens nos países em desenvolvimento 10 a 20 vezes superior aos desenvolvidos e 4 a 20 vezes quando do uso prolongado por mais de oito anos nos faz repensar sobre os fatores de risco, tais como: álcool, fumo, corticoterapia, tumores preexistentes ou história de hepatite infecciosa viral. Por analogia, faz-se necessário bom senso na avaliação da possibilidade do uso dessas novas tecnologias, discriminando e permanecendo como contra-indicação às pacientes com tumores hepáticos, hepatite ativa e porfiria, além daquelas com antecedente pessoal ou familiar de icterícia colestática.

Contatos com os autores: Prof. Dr. Antonio Hélio Oliani (imr@riopreto.com.br e imr@sapo.pt) e Profa. Dra. Denise Cristina Mós Vaz-Oliani (vaz.oliani@sapo.pt).

Trabalho premiado analisa mutação materna como fator de risco para trissomia do cromossomo 21



Prêmio Campos da Paz é concedido à equipe de médicos da Unicamp e da UNITAU

Durante o XXI Congresso Brasileiro de Reprodução Humana, a Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH) conferiu ao trabalho *Mutações do gene codificador da enzima metileno-tetraidrofolato redutase (MTHFR) e sua associação com a trissomia do cromossomo 21* o Prêmio Campos da Paz, destinado ao melhor trabalho completo enviado ao evento. Esse prêmio é uma homenagem ao ilustre colega Dr. Campos da Paz, nobre ginecologista que batalhou arduamente pela saúde da mulher, em especial na área da prevenção do câncer ginecológico.

Desenvolvido na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e na Universidade de Taubaté (UNITAU) pelos médicos Gregório Lorenzo Acácio, Ricardo Barini, Carmem Sílvia Bertuzzo, Egle Couto de Carvalho, Walter Pinto Jr. e Joyce Maria Annichino-Bizzacchi, este trabalho teve como objetivo principal verificar se existe diferença estatisticamente significativa na porcentagem de mutação do gene da MTHFR nas posições 677 e 1298 entre mulheres com filhos cromossomicamente normais e nas com filhos portadores da trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down). “Esse distúrbio cromossômico é o mais freqüente em recém-nascidos, sendo responsável por grande parcela dos retardamentos mentais moderados”, explicou Gregório Lorenzo Acácio, primeiro autor do trabalho. “Apesar de esse distúrbio ser freqüente, os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na não-disjunção meiótica ainda são desconhecidos”, justificou o médico, informando que a participação da ingestão de ácido fólico e as mutações de genes codificadores das enzimas envolvidas no seu metabolismo são possíveis causas que interferem na não-disjunção meiótica. “Entre essas enzimas está a 5,10-metileno-

tetraidrofolato redutase (MTHFR), fundamental na metilação do DNA”, ilustrou.

Para desenvolver essa pesquisa, os autores realizaram um estudo do tipo caso-controle em 70 mulheres com filhos portadores da trissomia do cromossomo 21 e 88 controles com filhos cromossomicamente normais e sem abortamentos. “Estudamos a porcentagem de mutação de ponto C677T e A1298C do gene codificador da MTHFR nesses dois grupos”, detalhou Gregório Acácio. Segundo ele, o risco oferecido em cada variável avaliada foi obtido por meio de uma estimativa de *odds ratio*, acompanhada por seu respectivo Intervalo de Confiança (IC 95%). “Modelos de regressão logística serviram para medir o efeito das variáveis de controle nesses *odds ratio*”, acrescentou.

Após o desenvolvimento do trabalho, constatou-se que a presença de heterozigose conjunta (677 e 1298) foi estatisticamente maior entre os casos (OR de 5,7). “Isso significa que a presença de heterozigose conjunta no gene codificador da MTHFR levou a um maior risco de ocorrência da trissomia do cromossomo 21. Podemos estar identificando os primeiros contribuintes genéticos conhecidos para a segregação meiótica incorreta de cromossomos na espécie humana, sujeito à diminuição de risco por suplementação da dieta com ácido fólico, principalmente nos indivíduos portadores das mutações que, porventura, se confirmem como de risco”, concluiu o primeiro autor.

O trabalho *Mutações do gene codificador da enzima metileno tetraidrofolato redutase e sua associação com a trissomia do cromossomo 21* será publicado na revista *Climatério e Reprodução*, a mais importante da especialidade em língua portuguesa.