

prevenção anual de 1.000 casos para 300 mil ooforectomias realizadas no momento de uma histerectomia eletiva em mulheres acima de 40 anos<sup>7</sup>.

No entanto, deve ser considerado que a histerectomia isoladamente também propicia redução em 40% na incidência do câncer de ovário<sup>6</sup>. Apesar das evidências mostrarem sérias repercussões, a ooforectomia profilática atualmente é recomendada, porém pouco praticada, em populações de risco; assim, as portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e/ou com antecedentes familiares de câncer de ovário, quando submetidas à ooforectomia bilateral apresentam redução de 90% no risco<sup>8</sup>, não se afastando, no entanto, o risco do carcinoma peritoneal.

A ooforectomia preventiva também é indicada com o propósito de reduzir a incidência do câncer de mama, especialmente nas portadoras de mutações gênicas BRCA1/2 que apresentam 80% de risco; a mastectomia profilática reduz o risco em 90% e a ooforectomia o faz em 50%.

Em relação à prática da ooforectomia na prevenção dos cistos ovarianos após a menopausa, a maioria dos estudos demonstra que esses cistos expressam características bioquímicas e ultrasonográficas benignas<sup>9</sup>. Bailey et al.<sup>10</sup> documentaram que a prevalência de cistos uniloculares após a menopausa é baixa (3,3%), além do que não evidenciaram qualquer caso de carcinoma ovariano. Dekel et al.<sup>11</sup> por sua vez, acompanharam durante 20 anos mulheres submetidas à histerectomia com conservação dos ovários e constataram que apenas 2.8% necessitaram de ooforectomia subsequente.

#### Comentário

*Do exposto se depreende que a ooforectomia profilática deve ser analisada dentro de um juízo crítico e sua decisão deve ser individualizada. Assim, excetuando mulheres com mutações gênicas do BRCA1 e BRCA2 e/ou casos de antecedentes familiares de câncer de ovário, as evidências desvelam uma lógica na direção da conservação dos ovários por algumas razões:*

1. A histerectomia por si só pode reduzir em 40% o risco de câncer de ovário;
2. A relação custo-benefício não é vantajosa, pois para se alcançar a prevenção de um caso de câncer de ovário são necessárias 5.000 ooforectomias;
3. A ooforectomia aumenta a mortalidade por todas as causas;
4. O câncer de ovário é uma neoplasia relativamente incomum em mulheres até 55 anos.

*Apesar do exposto, a decisão da ooforectomia profilática deve ser individualizada e indicada somente após um diálogo franco entre a mulher e seu médico, sem induções e ou insinuações, devendo sempre ser considerado o consentimento informado, envolvendo os riscos e benefícios do procedimento.*

JOSÉ MENDES ALDRIGHI  
LUIS PAULO WOLFF  
MARILENE ALICIA SOUZA  
VILMAR MARQUES DE OLIVEIRA\*  
TSUTOMU AOKI

#### \*Correspondência:

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo  
Rua Dr Cesário Mota Jr., nº 112 – Vila Buarque  
São Paulo - SP  
CEP: 01221-010

#### Referências

1. Moscucci O, Clarke A. Prophylactic oophorectomy: a historical perspective. *J Epidemiol Commun Health.* 2007;61(3):182-4.
2. Parker WH, Shoupe D, Broder MS, Liu Z, Farquhar C, Berek JS. Elective oophorectomy in the gynecological patient: when is it desirable? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(4):350-4.
3. Astma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause.* 2006;13(2):265-79.
4. Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol.* 2008;109(3):377-83.
5. Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2003;18(5):900-5.
6. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):219-26.
7. Shoupe D, Parker WH, Broder MS, Liu Z, Farquhar C, Berek JS. Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. *Menopause.* 2007;14(3 Pt 2):580-5.
8. Brekelmans CT, Seynaeve C. Can bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy reduce cancer mortality in carriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation? *Lancet Oncol.* 2006;7(3):191-3.
9. Parker WH, Levine RL, Howard FM, Sansone B, Berek JS. A multicenter study of laparoscopic management of selected cystic adnexal masses in postmenopausal women. *J Am Coll Surg.* 1994;179(6):733-7.
10. Bailey CL, Ueland FR, Land GL, DePriest PD, Gallion HH, Kryscio RJ, et al. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. *Gynecol Oncol.* 1998;69(1):3-7.
11. Dekel A, Efrat Z, Orvieto R, Levy T, Dicker D, Gal R, et al. The residual ovary syndrome: a 20-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;68(1-2):159-64.

#### Endocrinologia

### COMO FAZER VALER A MÁXIMA DA ÉTICA MÉDICA PRIMUM NON NOCER AO OFERECER CONTINUIDADE DE TRATAMENTO COM DROGAS EXPERIMENTAIS A PACIENTES DE PESQUISA CLÍNICA?

Embora discutindo temas diferentes, a segurança de novos medicamentos (ou procedimentos) foi o ponto em comum de dois artigos publicados no final de 2008, no JAMA<sup>1,2</sup>. O primeiro aborda o desafio de combinar os resultados de estudos clínicos randomizados, tidos como referência na avaliação de eficácia, com os de estudos observacionais, também reconhecidos no quesito segurança e avaliação de causalidade<sup>1</sup>. O segundo artigo, sobre acesso a medicamentos experimentais a pacientes terminais, discorre sobre o difícil, mas necessário equilíbrio entre este acesso facilitado, a proteção ao paciente e a integridade científica<sup>2</sup>. Quanto ao acesso, há cada vez menos dúvidas, uma vez que, nestes casos, o paciente não dispõe de outra opção terapêutica. Entretanto, além do benefício, existe o risco. O princípio da não-maleficência, *Primum non nocere*, não pode ser deixado de lado. E se medicamentos novos, após sua aprovação regulatória e lançamento, ainda carregam o risco de novos eventos adversos, quanto mais um ainda em fase de pesquisa?

Finalmente, talvez porque estes acompanhamentos pós-pesquisa não utilizem a randomização, eles nem sempre são publicados ou o são de formas diversas, ora como relatos observacionais, ora como estudos de intervenção<sup>3</sup>. Desta forma, nem sempre estão descritos nos registros internacionais de estudos clínicos, nem há adequada garantia da integridade científica, no sentido de geração de conhecimento utilizável<sup>2</sup>.

Estas questões seguramente se aplicam também à continuidade do fornecimento do medicamento da pesquisa após a sua conclusão. A mais preocupante é a relativa à segurança e proteção do paciente. Algumas vezes, os benefícios individuais não têm respaldo nos resultados obtidos no estudo como um todo<sup>3</sup>. A superioridade de uma nova droga somente pode ser comprovada a partir da avaliação estatística dos dados da pesquisa. A complexidade dessa situação é ainda maior em estudos de fase III, habitualmente duplos-cegos, em que nem o pesquisador nem o paciente sabem qual é o tratamento administrado ao paciente<sup>3</sup>. Poder-se-ia quebrar o código de mascaramento, mas este procedimento implica em violação de protocolo de acordo com as regras de *Good Clinical Practices*, descritas no ICH-E6 e no documento das Américas. Adicionalmente, o monitoramento de eventos adversos fora de um ambiente de pesquisa é outro ponto a ser perseguido por patrocinadores e pesquisadores<sup>4</sup>.

Muito se caminhou nos últimos anos neste tema, graças à discussão aberta e profunda que vem sendo desenvolvida envolvendo todos os *stakeholders* deste processo. Importantes questões éticas, entretanto, permanecem não adequadamente respondidas. Embora exista a previsão de acesso aos medicamentos investigacionais em várias diretrizes de pesquisa em seres humanos, nacionais e internacionais, esta situação não pode ser analisada de forma superficial. Sem dúvida, o debate continua aberto.

SONIA MANSOLDO DAINESI

#### Correspondência:

Rua Ribeiro Lisboa, nº 165 - Morumbi  
CEP 05657-020 -São Paulo – SP

#### Referências

1. Vandembroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA*. 2008;300(20):2417-19.
2. Falit BP, Gross CP. Access to experimental drugs for terminally ill patients. *JAMA*. 2008;300(23):2793-95.
3. Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Rev Panam Salud Publica*. 2008;23(3). Available from: [http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1020-49892008000300007&script=sci\\_arttext](http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1020-49892008000300007&script=sci_arttext)
4. Schlemper-Junior BR. Acesso às drogas na pesquisa clínica. *Rev Bioética*. 2007; 15(2):248-66

#### Patologia

## EVIDÊNCIAS DE GENES ASSOCIADOS A ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

De acordo com os dados para 2006 publicados pelo DataSus do Ministério da Saúde do Brasil em sua página na internet, as doenças do aparelho circulatório respondem por quase um terço como causa principal, das quais as doenças cerebrovasculares concorrem sozinhas pelas primeiras posições com outros grupos importantes de *causa mortis* como as neoplasias e as causas externas de morbidade e mortalidade, respectivamente a primeira e segunda colocadas<sup>1</sup>.

Este cenário se repete em vários países do mundo e tem sido motivo de inúmeras pesquisas e revisões na literatura publicadas em periódicos internacionais gerais e especializados em diferentes áreas da medicina e das profissões de saúde.

Entre os vários fatores que contribuem para a ocorrência do acidente vascular cerebral (AVC) estão aqueles de base genética, reconhecidos a partir de estudos entre familiares, especialmente irmãos gêmeos<sup>2</sup>, apesar de ainda não ter sido descoberto um ou mais genes associados a esta doença<sup>3</sup>.

Em estudo recentemente publicado, encontrou-se uma associação entre a ocorrência de AVC com polimorfismos do cromossomo 12<sup>4</sup>. Os autores realizaram uma análise em quatro coortes, envolvendo 19.602 indivíduos, dos quais 1.544 sofreram um AVC durante o período de estudo; seus genótipos foram testados para 2,5 milhões de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, sigla em inglês para *Single Nucleotide Polymorphisms*, conhecida como “snips”) em cromossomos autossômicos, usando uma das bases do *International HapMap Project* como população de referência (HapMap CEU, *National Center for Biotechnology Information* NCBI, disponível pela internet na URL [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_viewTable.cgi?pop=1409](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_viewTable.cgi?pop=1409)).

Entre os achados relevantes deste estudo, os autores apontam dois SNPs localizados no cromossomo 12p13 (rs11833579 e rs12425791) que mostraram significância na associação com acidente vascular cerebral, sendo que os genes mais próximos destas posições neste cromossomo são o NINJ2 (*nerve injury induced protein – ninjurin2*) e o WNK1 (*with no lysine [K]*), relacionado a hipertensão hipercalemic familiar<sup>5</sup>.

Esta estratégia de comparar SNPs de indivíduos que apresentam determinada doença com os SNPs de grupos que não desenvolveram a doença tem se mostrado útil. Está revelando genes que podem colaborar para o melhor entendimento dos fatores que favorecem o aparecimento destas doenças em indivíduos portadores destes genes, abrindo caminho para uma abordagem individualizada de terapêuticas ou mudanças de hábitos específicas de modo a retardar eventos mórbidos como o AVC.