

Artigo de Revisão/Review Article

Consequências obstétricas e perinatais da obesidade materna

Effect of maternal obesity on obstetrical and perinatal outcomes

Joana Marques Moura*, Diogo Ayres-de-Campos**

*Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Hospital de S. João*

ABSTRACT

Obesity has become a major health problem in the industrialised world, with a global prevalence of 20% estimated and accounting for 2-7% of total health care costs. Obesity has also a major impact on pregnancy outcomes, with increased risks of gestational diabetes, gestational hypertension, preeclampsia, fetal macrosomia, caesarean section and perinatal death being reported. This review focuses on available evidences regarding the effect of maternal obesity on obstetrical and perinatal outcomes.

Keywords: body mass index; maternal obesity; pregnancy outcomes; perinatal death.

INTRODUÇÃO

Define-se obesidade como peso corporal superior em 20% ao peso ideal, devido a excessiva gordura corporal¹. O índice de massa corporal (IMC), divisão do peso expresso em quilogramas (kg) pelo quadrado da altura avaliada em metros (m), é o padrão internacional de avaliação da adequação do peso², conforme classificação referida no Quadro I.

Quadro I: Classificação da adequação do peso de acordo com os valores de IMC.

Classificação	IMC
Baixo Peso	<18,5 kg/m ²
Peso Normal	18,5 – 24,9 kg/m ²
Excesso de Peso	25,0 – 29,9 kg/m ²
Obesidade	> 30,0 kg/m ²

A obesidade é ainda subdividida em classes, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)², conforme exposto no Quadro II.

Quadro II: Sub-classificação da obesidade de acordo com a OMS².

Obesidade	IMC
Classe 1	30,0 – 34,9 kg/m ²
Classe 2	35,0 – 39,9 kg/m ²
Classe 3	≥ 40,0 kg/m ²

Nos países industrializados, a obesidade transformou-se num grave problema médico, social e económico³. A incidência desta entidade tem aumentado nas últimas décadas e, apesar dos avanços da medicina, permanece como um importante factor de risco de morbimortalidade⁴, no contexto de doenças crónicas como diabetes mellitus, hipertensão arterial (HTA) e doenças cardiovasculares⁵. Estima-se que a prevalência da obesidade a nível mundial

*Aluna do Mestrado Integrado de Medicina. Interna do 1º Ano do Internato Complementar de Medicina Geral e Familiar

** Professor Associado, Assistente Hospitalar Graduado

seja de cerca de 20%, ocupando 2 a 7% dos gastos globais com a saúde⁶.

Na Europa, a obesidade aumentou de 10% para 40% nos últimos 10 anos⁶, enquanto que nos Estados Unidos da América (EUA) estima-se a existência actual de 130 milhões de adultos com excesso de peso, dos quais mais de 1/3 são mulheres em idade reprodutiva⁷. Em Portugal, os custos directos com a obesidade absorvem 3,5% das despesas totais da saúde, tendo mais de 50% da população adulta excesso de peso e cerca de 15% obesidade⁸.

Um dos primeiros estudos sobre obesidade em obstetrícia está datado de 1954⁹. Desde então, diversos trabalhos têm demonstrado uma associação clara entre excesso de peso e vários desfechos obstétricos e perinatais desfavoráveis¹⁰.

COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS E PERINATAIS EM MULHERES OBESAS

Diversos estudos avaliaram a associação epidemiológica entre obesidade, complicações obstétricas e perinatais. Todos os estudos referenciados no presente artigo avaliaram gestações não gemelares, usaram um desenho longitudinal retrospectivo, utilizaram dados provenientes de entrevistas e/ou registos clínicos hospitalares, definiram macrossomia fetal como o peso do recém-nascido superior a 4000g, adoptaram a classificação da OMS para o IMC e utilizaram o grupo normoponderal como referência para comparação de resultados.

DIABETES GESTACIONAL

Diversos autores documentaram uma associação estatística importante entre obesidade materna e diabetes gestacional^{4,11,7,12,13}.

Num estudo publicado recentemente em França, 22,1% das mulheres com IMC > 30kg/m² desenvolveram a doença, comparativamente com 10,9% das mulheres normoponderais¹¹. Outro estudo recente, realizado nos EUA e na Austrália, documentou um odds ratio para a diabetes gestacional de 2,63 (Intervalo de Confiança (IC) 95% 1,29-5,37; p= 0,008) nas mulheres com excesso de peso e de 6,05 (IC 95% 3,10-11,81; p < 0,001) nas mulheres obesas. Em análise multivariada, estes valores foram

de 2,71 (IC 95% 1,32-5,55; p= 0,006) e 6,50 (IC 95% 3,32-12,74; p < 0,001), respectivamente⁷. Outro trabalho, realizado no Canadá, encontrou um risco de diabetes gestacional 3,22 vezes superior nas mulheres obesas⁴.

Alguns autores sugerem que a elevada taxa de complicações maternas e perinatais, bem como de cesarianas, nas mulheres com excesso de peso ou obesas se deve à frequente co-existência de diabetes gestacional ou de diabetes tipo 2. Contudo, após análise ajustada para estes factores, a associação entre o excesso de peso/obesidade e os desfechos obstétricos e perinatais desfavoráveis fica francamente atenuada, embora não totalmente abolida¹⁴.

HIPERTENSÃO GESTACIONAL E PRÉ-ECLAMPSIA

Existe forte evidência epidemiológica de que a obesidade é um factor de risco independente para o desenvolvimento de pré-eclampsia¹⁵. Nos países europeus, a incidência de pré-eclampsia em mulheres obesas ronda os 3,1%, enquanto nas normoponderais ronda os 0,9%. Para a hipertensão gestacional estes números são de 8,2% e 1,0%, respectivamente¹¹.

Recentemente, documentou-se, em mulheres obesas, um risco de pré-eclampsia 4,65 vezes superior ao do grupo normoponderal e um risco de hipertensão gestacional 2,01 vezes superior⁴. Resultados semelhantes foram obtidos por Driul et al., com um odds ratio para pré-eclampsia de 5,68 (IC 95% 2,524-12,815; p < 0,0001) nas mulheres obesas³. Outros estudos recentes, documentaram um risco de pré-eclampsia nas mulheres obesas 3 vezes superior^{16,10} e nas mulheres com obesidade mórbida 7 vezes superior, após controlo para a primiparidade em ambos os grupos¹⁰. Doherty et al., documentaram riscos semelhantes para a ocorrência de pré-eclampsia (OR= 3,74; IC 95% 1,95-7,17; p < 0,001) mas superiores para a hipertensão arterial (OR= 9,02; IC 95% 5,67-14,35; p < 0,001), em mulheres obesas⁷.

MACROSSOMIA FETAL

O risco de macrossomia fetal em mulheres obesas parece ser cerca de 2 vezes superior ao das mulheres nor-

moponderais^{11,3,10}, risco que se mantém inalterado em mulheres com obesidade mórbida¹⁰. A macrosomia fetal ocorre em cerca de 15% das gestações de mulheres obesas e cerca de 7% das mulheres normoponderais¹¹.

TAXA DE CESARIANAS

Existe alguma evidência de que a obesidade está associada a maior taxa de cesariana^{17,14,18}, possivelmente devido a maior incidência de incompatibilidade feto-pélvica^{4,12}. Num estudo recente, realizado em França, registaram-se 34,4% de cesarianas em mulheres obesas e 16,9% em mulheres com peso normal ($p < 0,01$). Não foram encontradas diferenças significativas na utilização de analgesia locorregional nem na incidência de hemorragia pós-parto, mas as mulheres obesas apresentaram uma maior incidência de cesariana anterior (12,9% versus 6,3%; $p < 0,01$)¹¹. Resultados semelhantes foram obtidos por Bhattacharya et al, com 30,8% de cesarianas em mulheres obesas, 42,7% em mulheres com obesidade mórbida e 16,4% em mulheres normoponderais¹⁰.

Diversos estudos apontam para que a incidência de cesarianas em mulheres obesas seja 2 a 3 vezes superior ao das mulheres normoponderais^{7,11,10,19,20} e alguns documentam a obesidade como factor de risco independente para cesariana⁵.

AMAMENTAÇÃO

O início e a duração da amamentação parecem ser afectados negativamente pela obesidade^{21,22}. As mães obesas iniciam a amamentação menos vezes do que as normoponderais^{23,24} e, as que amamentam, fazem-no, em média, por um período mais curto^{23,24,25}. Estes resultados parecem manter-se após correcção de factores socioeconómicos e demográficos²⁵.

A obesidade e a primiparidade contribuem para um atraso no início da lactogénese, sendo que, em média, o aumento de uma unidade (1kg/m²) no IMC prévio à gravidez atrasa o início da lactogénese em cerca de 30 minutos. Uma possível razão para o atraso da lactogénese é o facto da adiposidade materna contribuir para o aumento dos níveis de progesterona, os quais interferem negativamente na secreção de prolactina²⁶.

O risco de cessação precoce da amamentação parece também aumentar progressivamente com os valores de IMC. Nas mulheres com excesso de peso este risco é de 1,12, enquanto que nas mulheres com obesidade classe 3 é de 1,39. Este resultado mantém-se mesmo quando é garantido um bom suporte social para a amamentação, o que aponta para a possibilidade da associação assentar numa base biológica²¹.

OUTRAS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Alguns estudos revelam uma incidência de parto pré-termo superior nas mulheres obesas^{4,12}, chegando a ser cerca de 5 vezes maior (OR=4,86; IC 95% 2,491-9,444; $p < 0,0001$), quando comparadas com as normoponderais³. No entanto, este aumento não foi documentado noutros estudos após ajuste dos factores de confusão^{7,10}.

As mulheres obesas parecem ter um risco de hemorragia pós-parto cerca de 2 vezes superior ao das normoponderais⁷. O risco tem um aumento linear de acordo com os valores do IMC, mas permanece estatisticamente significativo apenas nas mulheres obesas¹⁰.

O risco de infecção puerperal materna também parece estar aumentado cerca de 2 vezes em relação ao das normoponderais⁷.

Mulheres com excesso de peso têm 2 vezes maior risco de depressão pós-parto do que mulheres com peso normal, mesmo quando controlados factores como o estado conjugal e os rendimentos. O relato de vivências traumáticas e de stress durante a gravidez também está aumentado no primeiro grupo²². É de notar que as mulheres obesas mais frequentemente vivem sozinhas (5% versus 3%), estão desempregadas (21% versus 14%), têm escolaridade inferior a 10 anos (45% versus 28%), consomem mais de 10 cigarros por dia (21% versus 14%) e são múltiparas (57% versus 49%). Por outro lado, consomem menos frequentemente bebidas alcoólicas (0,3% versus 2,4%)²⁷.

MORTE PERINATAL

Diversos estudos encontram uma incidência de morte perinatal cerca de 2 vezes superior nos recém-nascidos de mulheres obesas^{4,16}, mas este achado não é ab-

solamente consensual¹⁴. É o caso de Bhattacharya et al., que referem maior incidência de morte perinatal em mulheres obesas, mas não permanecendo esta diferença estatisticamente significativa após ajuste para os factores de confusão¹⁰.

Kristensen et al. documentaram taxas de mortalidade perinatal de 7,7‰ nascimentos em mulheres obesas, não havendo alterações significativas deste valor após análise multivariada, incluindo hábitos tabágicos, etílicos e cafeínicos, idade, estatura, paridade, escolaridade, situação profissional e coabitação com companheiro. A inclusão sucessiva destas variáveis influenciou o risco estimado em menos de 10%. A exclusão de mulheres com diabetes e doença hipertensiva da gravidez também não alterou significativamente estes resultados, apesar de nas grávidas com estas patologias ocorrer maior incidência de morte intrauterina inexplicada e de disfunção fetoplacentar. Uma possível justificação para o risco aumentado de mortalidade perinatal, avançada por estes autores, é a conhecida associação entre obesidade e perturbações do metabolismo lipídico e alterações endócrinas²⁷. A hiperlipidemia pode, através da redução da secreção de prostaciclina e do aumento da produção de tromboxano, aumentar o risco de trombose placentar¹⁶. O risco pode ser ainda maior em indivíduos que combinam a hiperlipidemia com a insulinoresistência devido à redução da actividade fibrinolítica. Assim, o fluxo sanguíneo placentar deficiente parece ser o principal mecanismo fisiopatológico subjacente, o que está de acordo com a maior incidência de morte perinatal por disfunção placentária em mulheres obesas, encontrada neste estudo²⁷.

POSSÍVEIS LIMITAÇÕES DA EVIDÊNCIA EXISTENTE

As amostras populacionais avaliadas nos diferentes estudos são provenientes de diferentes países e continentes, onde as realidades socio-culturais, psico-afectivas, educacionais e alimentares são muito divergentes. No entanto, é possível alguma generalização para outras populações se forem tomados em consideração factores como a distribuição por diferentes classes ponderais de acordo como IMC.

Outro aspecto a considerar como limitação é o viés de publicação, que tende a favorecer a documentação de associações positivas.

Existe alguma incerteza sobre o rigor do cálculo do IMC com base em dados fornecidos pela mulher, quando questionada. Tendencialmente, os valores do peso referidos são inferiores aos reais. Perante a ocorrência desta possibilidade as associações positivas tornar-se-ão mais marcadas. É também importante assegurar que as mulheres sejam interpeladas previamente à gravidez, uma vez que o ganho de peso durante a gestação influencia a resposta e, a análise conjunta dos dois, pode afectar os resultados. O viés de memória não pode ser excluído com segurança dos estudos avaliados. Idealmente, os valores de peso e estatura devem ser medidos previamente à gravidez e não obtidos por questionário. Neste âmbito, a influência isolada do factor estatura não foi avaliada em nenhum dos estudos consultados.

Outro potencial factor de erro está relacionado com a utilização de braçadeiras para medição da tensão arterial não adaptadas ao perímetro do membro superior em mulheres obesas. Este factor não foi claramente assegurado em todos os estudos e pode prejudicar a avaliação da associação entre hipertensão arterial e obesidade.

Nem todos os autores realizaram uma análise multivariada dos possíveis factores associados à obesidade, não sendo também consensual a escolha destes factores. Outro aspecto importante prende-se com o facto dos estudos terem decorrido ao longo de vários anos, sendo possível a alteração de protocolos de diagnóstico e orientação, enviesando desta forma os resultados.

CONCLUSÕES

A obesidade parece colocar a grávida e o filho num maior risco de complicações obstétricas e perinatais, entre as quais se contam a diabetes gestacional, a hipertensão gestacional, a pré-eclampsia, a macrosomia fetal, o parto por cesariana, a morte perinatal e, possivelmente, outras.

A gravidez é um período favorável para a aquisição de comportamentos saudáveis, como o exercí-

cio físico e os cuidados alimentares, que poderão ser mantidos após o parto. O acompanhamento dos casos de obesidade durante a gravidez tem sido tradicionalmente multidisciplinar, incluindo nutricionista, assistente social, enfermeiro especialista e obstetra. Dada a crescente prevalência da obesidade, os locais de atendimento a mulheres grávidas devem ter em conta este factor e, se necessário, proceder a modificações físicas para melhorar o seu atendimento.

REFERÊNCIAS

1. Krishnamoorth U., Schram C.M.H. and Hill S.R. Maternal obesity in pregnancy: Is it time for meaningful research to inform preventive and management strategies? *BJOG* 2006; 113(10): 1134-40.
2. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. WHO Geneva, 1995.
3. Driul L., Cacciaguerra G., Citossi A., Martina M.D., Peressini L. and Marchesoni D. Prepregnancy body mass index and adverse pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2007. (in press)
4. Abenheim H.A., Kinch R.A., Morin L., Benjamim A. and Usher R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275: 39-43.
5. Sheiner E., Levy A., Menes T.S. et al. Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 196-201.
6. Siega-Riz A.M. and Laraia B. The Implications of Maternal Overweight and Obesity on the Course of Pregnancy and Birth Outcomes. *Matern Child Health J* 2006; 10: S153-56.
7. Doherty D.A., Magann E.F., Francis J., Morrison J.C. and Newnham J.P. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95(3): 242-7.
8. Frota A.C. Princípios – chave de prevenção e controle da obesidade In: *Obesidade: uma doença crónica ainda desconhecida. Direcção de Serviço de Promoção e Protecção da Saúde; 2007.*
9. Diddle A.W. The obese obstetric and gynecologic patient. *Obstet Gynecol.* 1954; 3(5): 573
10. Bhattacharya S., Campbell D.M., Liston W.A. and Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health.* 2007; 7(147):168.
11. Ducarme G., Rodrigues A., Aissaoui F., Davitian C., Pharisien I. and Uzan M. Grossesse des patients obèses: quels risques faut-il craindre? *Gynecol Obstet Fertil.* 2007; 35(1): 19-24.
12. Dietl J. Maternal obesity and complications during pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33: 100-105.
13. Fiala J.E., Egan J.F. and Lashgari M., The influence of body mass index on pregnancy outcomes. *Conn Med.* 2006; 70 (1): 21-3.
14. Callaway L.K., Prins J.B., Chang A.M. and McIntyre H.D. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *MJA* 2006; 184 (2): 56-59.
15. Rode L., Nilas L., Wøjdemann K and Tabor A. Obesity-related complications in Danish single cephalic term pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(3): 537-42.
16. Cnattingius S., Bergström R., Lipworth L. and Kramer M.S. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 1998; 338(3): 147-52.
17. Stepan H., Scheithauer S., Dornhöfer N., Krämer and Faber R. Obesity as an Obstetric Risk Factor: Does It Matter in a Perinatal Center? *Obesity* 2006; 14 (5): 770-73.
18. Roman H., Robillard P.Y., Hulsey T.C. et al. Obstetrical and Neonatal Outcomes in Obese Women. *West Indian Med J.* 2007; 56 (5): 421-26.
19. Chu S.Y., Kim S.Y., Schmid C.H. et al. Maternal obesity and risk of caesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev* 2007; 8: 385-94.
20. Seligman L.C., Duncan B.B., Branchtein L. et al. Obesity and gestational weight gain: caesarean delivery and labor complications. *Rev Saúde Publica* 2006; 40 (3): 457-65.
21. Baker J.L., Michaelsen K.F., Sørensen T.I.A. and Rasmussen K.M. High prepregnant body mass index is associated with early termination of full and any breastfeeding in Danish women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:404-11.
22. Karen H.Morin and Lyn Reilly. Caring for Obese Pregnant Women. *JOGNN* 2007; 36 (5): 482-89.
23. Donath S.M. and Amir L.H. Does maternal obesity adversely affect breastfeeding initiation and duration? *Breastfeed Rev.* 2000; 8: 29-33.
24. Li R., Jewell S. and Grummer-Strawn L. Maternal Obesity and breastfeeding practices. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77 (4): 931-6.
25. Oddy W.H., Li J., Landsborough L. et al. The association of maternal overweight and obesity with breastfeeding duration. *J Pediatr.* 2006; 149(2): 185-91.
26. Hilson J.A., Rasmussen K.M. and Kjølhede C.L. High prepregnant body mass index is associated with poor lactation outcomes among white, rural women independent of psychosocial and demographic correlates. *J Hum Lact.* 2004; 20: 8-29.
27. Kristensen J., Vestergaard M., Wisborg K., Kesmodel U., Secher N.J. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG* 2005; 112: 403-8.

Artigo de Revisão/Review Article

Síndrome de Lynch: abordagem clínica Lynch syndrome: clinical approach

Sara Campos*, Giselda Carvalho**, Margarida Dias***

*Hospitais da Universidade de Coimbra
Faculdade de Medicina de Coimbra*

ABSTRACT

Around 2-3% of colorectal cancers occur in the context of the Lynch syndrome, which is due to germline mutations in one allele of mismatch repair genes. It is also associated with a high risk of extracolonic cancers, including gynecological, gastric, small bowel, biliopancreatic tract, urinary tract, skin and central nervous system. This review focuses on cancer risks, methods for early diagnosis and recommendations for the clinical management of affected families. The benefit of surveillance is only evident for colorectal and endometrial cancers, in which colonoscopy and transvaginal ultrasound with endometrial sampling may detect tumours at very early stages. Surveillance is also recommended for urinary tract and gastric cancer. Evidence supporting surveillance for other types of cancer is scarce, and it is typically not recommended. For individual who undergo surgical resection for cancer of the colon, total colectomy is favored. Prophylactic hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy should be considered for women with Lynch syndrome who are past child-bearing age, especially at the time of surgery for colorectal cancer.

Keywords: Lynch syndrome; hereditary non-polyposis colorectal cancer; digestive system neoplasms; gynecologic neoplasms.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Lynch (SL) ou carcinoma colórectal hereditário não associado a polipose é uma síndrome de susceptibilidade neoplásica hereditária com transmissão autossómica dominante, que resulta da presença de mutações germinais em um de quatro genes de reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN): *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*. Os produtos destes genes são responsáveis pela reparação de erros

no emparelhamento de bases que ocorrem durante a replicação do ADN. A herança de uma cópia mutada de um gene de reparação do ADN constitui, à partida, uma possível limitação das células em manter a sua estabilidade genómica, uma vez que basta a ocorrência de uma mutação somática no único alelo funcionante para que a célula perca a capacidade de reparação de ADN. Assim, esta entidade associa-se à predisposição para o aparecimento de neoplasias malignas em idades jovens, podendo surgir de forma múltipla.

No passado, a SL foi definida por critérios clínicos e da história familiar, como os Critérios de Amsterdão II ou de Bethesda revistos^{1,2} (Quadros I e II). Estes

*Interna Complementar de Ginecologia/Obstetria

**Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetria

*** Professora Auxiliar de Ginecologia da FMUC, Assistente Graduada de Ginecologia/Obstetria

critérios não terão uma sensibilidade superior a 40% no caso dos primeiros e 60% no caso dos segundos, o que leva a considerá-los como sub-ótimos para a identificação de portadores de mutações³. Actualmente, estão já disponíveis testes moleculares que são aceites como base do diagnóstico da SL. Os testes de instabilidade de microssatélites e imunohistoquímica são armas úteis para identificar os pacientes candidatos a pesquisa de uma mutação específica nos genes de reparação do ADN⁴. A SL refere-se, então, a famílias específicas que transmitem uma mutação hereditária num gene que codifica uma proteína reparadora do ADN, independentemente do preenchimento de critérios da história familiar. A deficiência numa destas proteínas leva à instabilidade de microssatélites⁵.

Os portadores de mutações nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* têm diferentes riscos de cancro, bem como pacientes de sexos diferentes. A maioria dos pacientes com SL tem mutações em *MLH1* ou

MSH2, havendo poucos dados relativamente ao risco de tumores nas outras mutações. A neoplasia mais comum é o carcinoma colo-rectal (CCR), cujo risco cumulativo pode atingir os 70% aos 70 anos de idade⁶, sendo também considerável o risco de desenvolver neoplasias malignas extra-cólicas, nomeadamente endométrio, ovário, estômago, intestino delgado, pâncreas, tracto hepatobiliar, tracto urinário superior, cérebro e pele⁷. Nas situações em que estão presentes tumores da pele ou cérebro, o fenótipo também é frequentemente designado por Síndrome de Muir-Torres ou Turcot, respectivamente. Há, igualmente, casos relatados de apresentações atípicas, como cancro da mama no sexo masculino, pulmão, próstata, colo, esófago e fígado⁸. O Quadro III resume os vários tipos de cancro que podem surgir, os riscos associados a cada um deles e a média das idades na data de diagnóstico nos vários estudos analisados. A Figura 1 representa o risco cumulativo máximo para cada tipo de tumor.

Quadro I - Critérios de Amsterdão II¹

Três ou mais familiares com um tumor do espectro da Síndrome de Lynch*

1. Um dos familiares deve ser parente em 1.º grau dos outros dois.
2. No mínimo duas gerações sucessivas afectadas.
3. No mínimo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
4. Exclusão de polipose adenomatosa familiar do cólon.
5. Os tumores devem ser histologicamente confirmados.

* Tumores do espectro da SL: CCR, endométrio, intestino delgado, ureter e pélvis renal.
SL – Síndrome de Lynch; CCR – carcinoma colo-rectal

Quadro II – Critérios de Bethesda revistos*²

Os tumores devem ser testados para instabilidade de microssatélites quando estão presentes um ou mais dos seguintes critérios:

1. Indivíduos com CCR diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
2. Indivíduos com CCR síncronos ou metacrónicos, ou associação com outros tumores do espectro da SL[†], independentemente da idade.
3. Indivíduos com CCR com características histológicas[§] de instabilidade de microssatélites de alto grau[‡] diagnosticado em idade inferior a 60 anos.
4. Indivíduos com CCR e um ou mais parentes de 1.º grau com um tumor do espectro da SL[†], sendo um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.
5. Indivíduos com CCR e dois ou mais parentes de 1.º ou 2.º grau com tumores do espectro da SL[†], independentemente da idade.

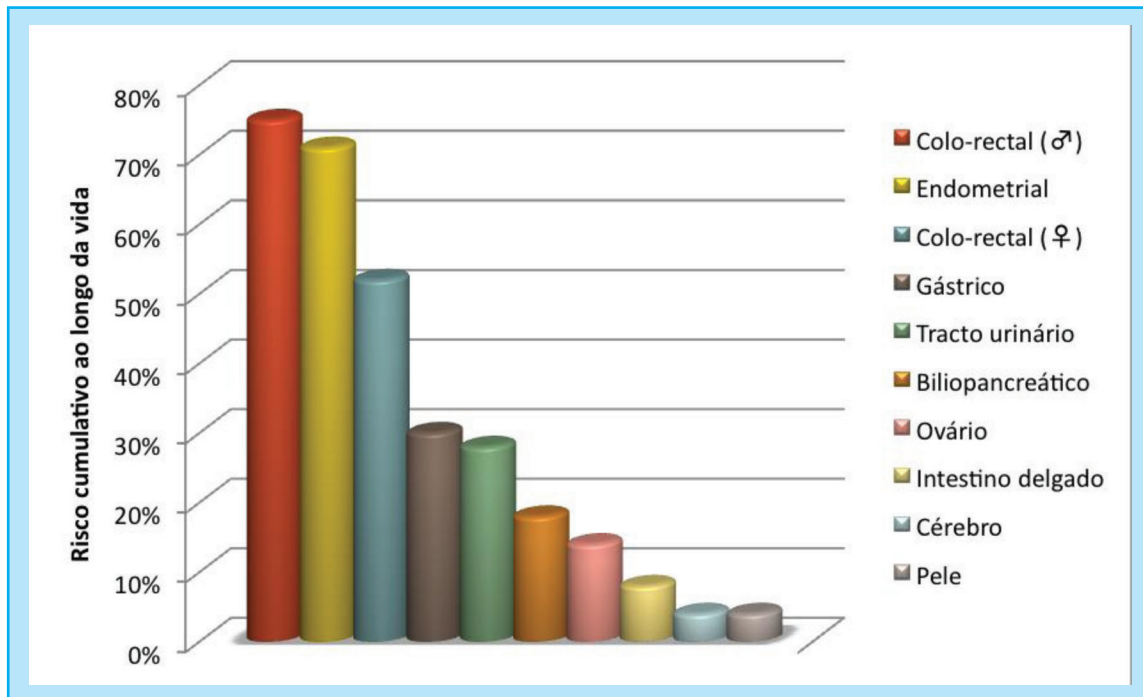
*Estes critérios destinam-se a pacientes com CCR, para identificação daqueles que podem beneficiar da pesquisa de instabilidade de microssatélites no tumor ou directamente da análise imunohistoquímica das proteínas MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Não constituem critérios de diagnóstico para a SL.

[†]Tumores associados à SL incluem, além do CCR, carcinomas do endométrio, estômago, ovário, pâncreas, ureter e pélvis renal, via biliar, cérebro, adenomas de glândulas sebáceas e queratoacantomas e carcinomas do intestino delgado.

[‡]Refere-se a alteração em dois ou mais dos 5 painéis de marcadores de microssatélite recomendados pelo National Cancer Institute.

[§]Presença de infiltrado linfocitário, reacção Crohn-like, tumores mucinosos ou com diferenciação em “anel de sinete” ou padrão de crescimento medular.

SL – Síndrome de Lynch; CCR – carcinoma colo-rectal

Figura 1 – Risco cumulativo máximo ao longo da vida para diferentes tumores em pacientes com Síndrome de Lynch**Quadro III** - Riscos cumulativos estimados para neoplasias malignas ao longo da vida em pacientes com SL e média das idades na data de diagnóstico^{3,7,9}

	Risco cumulativo ao longo da vida (%)	Média das idades de diagnóstico (anos)
Tumores colo-rectais (homens)	28-75	43-55
Tumores colo-rectais (mulheres)	24-52	43-57
Tumores endometriais	27-72	46-62
Tumores ováricos	3-14	40-47
Tumores gástricos	2-30	47-56
Tumores do intestino delgado	2-8	39-53
Tumores biliopancreáticos	2-18	43-66
Tumores do tracto urinário	1-28	49-60
Tumores do sistema nervoso central	1-4	33-52
Tumores da pele	4	51

ASPECTOS CLÍNICOS

A vigilância clínica é feita em indivíduos assintomáticos, com o objectivo de diagnosticar lesões pré-malignas ou malignas num estágio precoce, procurando melhorar a sobrevivência. Serão abordados, de forma sistemática, cada um dos tumores mais comuns associados à SL, focando a sua epidemiologia e possíveis estratégias de abordagem clínica, no âmbito da vigilân-

cia e detecção precoce. No caso dos tumores colo-rectais e ginecológicos, em que poderá haver lugar para quimioprevenção ou cirurgia profiláctica, estas estratégias de abordagem serão igualmente discutidas.

Tumores colo-rectais

Há vários factores que dificultam o cálculo do risco de carcinoma colo-rectal nos pacientes com SL, entre os quais a existência de riscos diferentes para muta-

ções em diferentes genes, bem como para pacientes de sexos diferentes e, também, o facto de algumas das mutações serem pouco frequentes, razão pela qual os dados disponíveis são escassos. Sabe-se, no entanto, que este cancro é o que tem, na globalidade, uma taxa de risco cumulativo mais elevada, de 28 a 75% para o sexo masculino e 24 a 52% para o sexo feminino. Este risco é, no caso de mutação em *MLH1*, de 65% no sexo masculino e 53% no sexo feminino, no caso de mutação em *MSH2*, 63% no sexo masculino e 68% no sexo feminino e no caso de mutação em *MSH6*, 69% no sexo masculino e 30% no sexo feminino. Também a média das idades à data do diagnóstico varia de acordo com o gene mutado, sendo de 43 anos para portadores de mutação em *MLH1*, 44 anos para portadores de mutação em *MSH2* e 51 anos para portadores de mutação em *MSH6*^{3,9,10}.

As possíveis estratégias para prevenir o CCR englobam a vigilância e cirurgia profilática.

O CCR associado à SL tem características intrínsecas que justificam a realização de colonoscopia regular: idade precoce de aparecimento, carcinogénese acelerada de adenomas em carcinomas e maior incidência de cancro no cólon proximal (cerca de 70% dos CCR associados à SL surgem no cólon direito, inacessível à rectossigmoidoscopia)¹¹. A realização de colonoscopia de rotina tem impacto demonstrado no aumento da sobrevivência dos pacientes com SL⁽¹²⁾. Lindor e col⁴ recomendam a vigilância colonoscópica para pacientes com SL a cada 1-2 anos, com início aos 20-25 anos. As pacientes do sexo feminino com mutação em *MSH6* podem iniciar as colonoscopias aos 30 anos, uma vez que o risco cumulativo de vir a desenvolver CCR nas portadoras desta mutação é inferior às outras mutações e a idade média de diagnóstico nesta mutação é superior. Outras modalidades endoscópicas, como a cromo-endoscopia de alta ampliação ou endoscopia de auto-fluorescência têm sido propostas, com um aumento da detecção de adenomas¹³, visando diminuir a taxa de falsos negativos. O seu uso não está, no entanto, implementado, devido à maior duração do exame, tornando-o não exequível como método de rastreio.

Estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados têm evidenciado o benefício dos anti-infla-

matórios não esteróides e do ácido acetilsalicílico na redução da incidência de pólipos adenomatosos colo-rectais e CCR esporádicos^{14,15}. Para além de não estar suficientemente comprovado o efeito benéfico destes fármacos na quimioprevenção do CCR na SL, há ainda que ponderar os potenciais efeitos adversos (hemorragia do tracto gastrointestinal superior e insuficiência renal), razão pela qual o seu uso não está, até ao momento, instituído.

A cirurgia cólica profilática nos pacientes com SL permanece controversa. No entanto, alguns doentes podem beneficiar de modo particular desta medida, nomeadamente os portadores de mutações associadas a alto risco para CCR (maior nas mutações de *MSH6* comparativamente com *MLH1* ou *MSH2*)⁶, ou pacientes que desenvolvem adenomas em idades jovens, considerando esta cirurgia uma alternativa à vigilância endoscópica durante o resto da vida. Esta medida poder-se-á justificar, também, em indivíduos com má adesão aos programas de vigilância (colonoscopia) ou com má qualidade de vida devido ao medo e ansiedade de vir a desenvolver CCR após terem conhecimento da sua condição de portadores de mutação num dos genes de reparação do ADN¹⁶. As opções possíveis são a colectomia subtotal ou a proctocolectomia completa. Alguns pacientes preferirão submeter-se a cirurgia e manter apenas a vigilância do recto restante, a conservar o cólon e realizar colonoscopias anuais. As técnicas cirúrgicas mais recentes, como a realização da anastomose íleo-anal com a bolsa em J nas situações de proctocolectomia, têm tornado esta opção mais aceite, por proporcionarem melhor qualidade de vida.

Para os pacientes com SL que vão ser submetidos a ressecção cirúrgica por CCR propõe-se a colectomia subtotal (em oposição a colectomia segmentar) com vigilância posterior do segmento rectal restante, anualmente, devido ao risco elevado de tumores metácrónos (40% aos 10 anos)³. Não há, até ao momento, dados que apontem este procedimento como superior à vigilância colonoscópica após ressecção segmentar, embora modelos matemáticos tenham sugerido vantagem no procedimento mais agressivo, especialmente em indivíduos jovens com cancro em estádios precoces¹⁷.

Devido ao elevado risco de carcinomas múltiplos (metácronos e/ou síncronos), recomenda-se a realização de colonoscopia total antes de se proceder a qualquer cirurgia.

Tumores ginecológicos

As portadoras de SL têm um risco aumentado de desenvolver tumores endometriais e ováricos, comparativamente à população geral.

Nas mulheres com SL, o risco de desenvolver carcinoma do endométrio é superior ao do CCR e a incidência anual de carcinoma do endométrio em mulheres com mais de 40 anos portadoras da SL é 2 a 5%¹⁸. As mulheres com SL têm um risco cumulativo ao longo da vida de 27 a 72% de vir a desenvolver carcinoma do endométrio, comparando com 3% na população geral. Este risco é de 27% nas portadoras de mutação no gene *MLH1*, 60% no gene *MSH2* e 60 a 72% no gene *MSH6*. A média das idades na data de diagnóstico é 59 anos para as portadoras da mutação em *MLH1* e *MSH2*^{9,19,20} e 56,5 anos para as portadoras de mutação em *MSH6*¹⁰. A histopatologia dos carcinomas do endométrio em portadoras da SL não difere significativamente das situações de tumores esporádicos^{21,22}. No entanto, Westin SN e col²³ descreveram uma maior percentagem de tumores do segmento inferior do útero entre os tumores endometriais diagnosticados em mulheres com SL, quando comparado com a população em geral (29% vs 3%).

Relativamente ao cancro do ovário, o risco cumulativo ao longo da vida varia entre 3 e 14%, comparando com 1 a 4% na população geral, com um risco maior (36%) nas portadoras de mutações do gene *MSH2*²⁴, estando as médias das idades na data do diagnóstico situada entre os 40 e 47 anos²⁵. A histologia mais frequente nas pacientes com SL são os tumores não-serosos²⁶ e a sobrevivência, nestas doentes, não parece diferir significativamente quando comparada com a população geral com carcinoma do ovário diagnosticado no mesmo estágio e na mesma idade²⁷.

As estratégias para diminuir os riscos de cancro endometrial e ovárico em mulheres com SL englobam a vigilância, quimioprevenção e a cirurgia profiláctica.

Ao contrário da prevenção secundária no CCR, a vigilância do carcinoma endometrial na população geral não é feita por rotina, devido à baixa incidência desta neoplasia, às elevadas taxas de sobrevivência e à frequente manifestação clínica precoce sob a forma de metrorragias pós-menopausa. Não existem dados exactos quanto à sensibilidade e especificidade da prevenção secundária do carcinoma endometrial na população geral. No entanto, dada a elevada prevalência do carcinoma do endométrio na SL, com grande percentagem de mulheres com índice de risco aumentado na pré-menopausa, associada à possibilidade de detecção de lesões pré-malignas, justifica-se a detecção precoce destes tumores. Mais de 75% dos carcinomas do endométrio em mulheres com SL apresentavam-se como estágio I à data de diagnóstico, tal como na população com cancro esporádico^{21,22}. Boks e col²² relataram uma elevada taxa de sobrevivência aos 5 anos (88%), questionando o real valor da vigilância na redução da morbimortalidade nestas doentes.

A ecografia transvaginal, com avaliação da espessura endometrial e biopsia nas doentes assintomáticas têm sido os métodos de vigilância propostos²⁸. A ecografia transvaginal foi avaliada em mulheres de alto-risco^{29,30}. A eficácia encontrada foi baixa, com elevada taxa de falsos positivos. A biopsia endometrial permite obter amostra histológica do endométrio e, apesar de não haver estudos relativamente à eficácia deste método na prevenção primária, esta tem indicação evidente nas mulheres com SL com metrorragias pré ou pós-menopausa. O valor clínico da ecografia 3D, Doppler espectral da artéria uterina, vasos subendometriais e endometriais e a avaliação da vascularização endometrial com recurso ao Doppler de cor ou Doppler de potência é incerto³¹. Assim, recomenda-se a ecografia transvaginal e biopsia endometrial anual a partir dos 30-35 anos (Quadro IV). Também relativamente ao cancro do ovário não há, até ao momento actual, evidências que estabeleçam um método como sensível e específico na detecção precoce desta neoplasia. O UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening publicou recentemente resultados encorajadores relativamente à detecção precoce de tumores do ovário. Num estudo comparativo entre dois tipos de métodos (doseamento do CA125 interpretado usan-

Quadro IV – Recomendações para abordagem de indivíduos em situação de risco numa família com Síndrome de Lynch^{4,6}

Diagnóstico precoce		
Tumor	Tipo de intervenção	Recomendação
Colo-rectal	Colonoscopia	Anual ou bi-anual; início aos 20-25 anos (aos 30 anos em pacientes do sexo feminino de famílias com mutação do MSH6) ou 10 anos mais cedo que a idade de diagnóstico do familiar mais jovem com CCR
Endometrial	Biopsia endometrial	Anual; início aos 30-35 anos (considerar histerectomia antes dos 50 anos em famílias com mutação do MSH6)
Endometrial e ovárico	Ecografia endovaginal CA 125	Anual ou bi-anual; início aos 30-35 anos
Gástrico	Endoscopia digestiva alta Pesquisa e erradicação de <i>H. pylori</i>	Anual ou bi-anual; início aos 30-35 anos
Intestino delgado	Endoscopia por cápsula	
Biliopancreático	Eco-endoscopia dirigida ao pâncreas e vias biliares	
Tracto urinário	Exame sumário de urina tipo II e citologia do sedimento urinário	Anual ou bi-anual; início aos 25-35 anos superior
Pele	Inspecção dermatológica	
Cirurgia profiláctica		
Tumor	Tipo de intervenção	Recomendação
Colo-rectal	Ressecção colorrectal (segmentar vs colectomia subtotal vs proctocolectomia completa)	Pacientes em risco, sem CCR; possível alternativa à vigilância endoscópica. Pacientes com o diagnóstico de CCR ou pólipos não ressecáveis por colonoscopia
Endometrial	Histerectomia total e salpingo-ooforectomia	Quando terminado o projecto reprodutivo
Ovárico	bilateral	

do um algoritmo para cálculo do risco de carcinoma do ovário, associado a ecografia endovaginal anual vs ecografia endovaginal anual isolada), concluíram que a associação do CA125 à ecografia endovaginal permite aumentar a especificidade do teste, mas sem diferenças estatisticamente significativas quanto à sensibilidade ou valor preditivo positivo. Os resultados definitivos quanto ao impacto na mortalidade não estarão disponíveis antes de 2014³².

Os contraceptivos orais conferem protecção contra o cancro endometrial e ovárico, sendo o risco des-

tas neoplasias inversamente proporcional à duração do seu uso³³. A protecção relativamente ao carcinoma do ovário é permanente; em relação ao carcinoma do endométrio, parece persistir no mínimo durante os 5 anos seguintes à interrupção da toma dos contraceptivos orais. Não há, actualmente, nenhuma evidência de que os contraceptivos orais tenham eficácia na prevenção dos carcinomas endometrial e ovárico na SL, não havendo também contra-indicação ao seu uso.

Deve ser oferecida às mulheres com SL a possibilidade de se submeterem a histerectomia total e

salpingo-ooforectomia bilateral profiláticas, uma vez que a sua eficácia está provada na prevenção dos cancros endometrial e ovárico, ao contrário da detecção precoce. Schmeler e col³⁴ realizaram um estudo retrospectivo em portadoras de mutações em genes de reparação do ADN (*mismatch repair - MMR*), tendo sido uma percentagem submetida a cirurgia profilática e seguidas durante cerca de 10 anos. Não se verificaram neoplasias ováricas ou endometriais nas mulheres submetidas a cirurgia, enquanto 33% das não operadas vieram a manifestar cancro endometrial e 5,5% cancro ovárico. Estes dados apontam para a eficácia da histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral profilática na SL, eficácia essa confirmada pelo trabalho de Chen e col³⁵. Os cirurgiões devem estar alertados para a possibilidade de existir um carcinoma endometrial não detectado na data da colectomia profilática, razão pela qual se recomenda a realização de biopsia endometrial prévia a esta cirurgia.

Os sintomas resultantes de uma menopausa cirúrgica nas mulheres submetidas a ooforectomia bilateral na pré-menopausa podem ser tratados com terapêutica hormonal, uma vez que não há contra-indicação ao seu uso nas mulheres com SL.

A vigilância deve ter início aos 30-35 anos, com ecografia transvaginal com avaliação da espessura do endométrio e biopsia endometrial anuais. As pacientes devem ser incentivadas a contactar o seu médico assistente no caso de surgir algum sinal ou sintoma incomum, como hemorragia uterina anormal.

A histerectomia total com salpingo-ooforectomia bilateral profilática deve ser proposta a todas as mulheres que tenham terminado o seu projecto reprodutivo, especialmente àquelas que vão ser submetidas a cirurgia por CCR. Nas portadoras de mutação em *MSH6* a cirurgia profilática não deve ser adiada para além dos 50 anos, uma vez que o risco cumulativo de carcinoma do endométrio nestas mulheres é consideravelmente superior⁹.

TUMORES DIGESTIVOS SUPERIORES

Tumores gástricos

O risco cumulativo de cancro gástrico em pacientes com SL é muito variável em função da população estudada⁷

(Quadro III). Regista-se um risco aumentado em áreas geográficas com incidência mais elevada de cancro gástrico na população geral, como na Ásia³⁶. A idade média de diagnóstico varia entre os 47 e os 56 anos.

O tipo histológico mais comum na SL é o tipo intestinal, com alto grau de instabilidade de microssatélites³⁷. Este subtipo desenvolve-se a partir da infecção por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica crónica e progressão de metaplasia intestinal para displasia.

A realização de endoscopia digestiva alta para vigilância do cancro gástrico em doentes com SL tem sido cada vez mais defendida, apesar da ausência de consenso. Nas famílias com casos de cancro gástrico, o seu uso está já implementado³. Foi já descrita uma associação entre este cancro e a mutação no gene *MSH2*³⁸, sem que, no entanto, esteja definitivamente confirmada³⁹. Vansen e col³ propuseram a vigilância endoscópica apenas nos países com elevada incidência de cancro gástrico. Já Lindor e col⁴ não recomendam a endoscopia por rotina, apesar de esta poder ser oferecida periodicamente.

Não há, portanto, consenso relativamente à realização de gastroduodenoscopia em qualquer paciente com SL, podendo este exame ter interesse nos indivíduos com história familiar de cancro gástrico. Recomenda-se, ainda, pesquisa da infecção por *Helicobacter pylori* e sua erradicação antes do aparecimento de uma lesão pré-neoplásica.

Tumores do intestino delgado

Nos pacientes com SL, o risco cumulativo de cancro do intestino delgado ao longo da vida é de 2 a 8%, cerca de 100 vezes superior ao da população geral. Este risco é quase semelhante ao risco cumulativo ao longo da vida para o CCR na população geral, para o qual o rastreio é recomendado. A idade média de diagnóstico varia entre os 39 e os 53 anos, cerca de 10 a 20 anos mais cedo do que na população geral; o sexo masculino apresenta um risco ligeiramente superior em relação ao sexo feminino. Em 34 a 78% dos pacientes com o diagnóstico de neoplasia maligna do intestino delgado, esta surge como primeira manifestação maligna associada à SL. A localização mais frequente dos tumores é o duodeno (43%) ou jejuno (37%), podendo surgir também no íleo (20%).

A incidência destes tumores é semelhante para os portadores de mutações de *MLH1* e *MSH2*, sendo menor para *MSH6* e *PMS2*⁷.

Teoricamente, um diagnóstico e tratamento precoce de uma neoplasia do intestino delgado num paciente com SL melhoraria o prognóstico. No entanto, esta noção permanece por comprovar. Para além disso, estes tumores parecem ter um melhor prognóstico nos pacientes com SL, comparando com as neoplasias esporádicas do intestino delgado⁴⁰.

A vigilância de tumores do intestino delgado em pacientes com SL não está, até ao momento, incluída nos protocolos de vigilância das famílias com SL^{3,4}. A limitação dos métodos disponíveis para visualização do intestino delgado poderá justificar este facto. Com as técnicas endoscópicas convencionais (gastroduodenoscopia, enteroscopia e íleo-colonosopia), apenas uma pequena porção do intestino delgado é visualizada. As investigações radiológicas (enteroclise, RM-enteroclise e TAC-enteroclise), têm uma sensibilidade limitada na detecção de tumores do intestino delgado⁴¹. No entanto, a cápsula endoscópica e a enteroscopia de duplo-balão vieram trazer uma maior acessibilidade a este segmento do tubo digestivo.

Vários estudos têm evidenciado o valor da endoscopia por cápsula no diagnóstico do cancro do intestino delgado em pacientes com SL^{42,43}, embora com limitações, tais como a possibilidade de a cápsula não atingir o cego em tempo útil em cerca de 20% dos doentes, não permitindo avaliar o intestino delgado em toda a sua extensão. Na SL, sendo mais frequentes os tumores do duodeno e jejuno, o risco de não ser detectada patologia relevante torna-se relativamente baixo. A possibilidade de retenção da cápsula⁴⁴ e a incapacidade de efectuar biopsia ou outra intervenção endoscópica são outras limitações apontadas. Estas questões foram ultrapassadas com o desenvolvimento da enteroscopia de duplo-balão em 2001⁴⁵, que permite a avaliação completa do intestino delgado em mais de 86% dos pacientes⁴⁶, bem como a realização de procedimentos endoscópicos.

No entanto, até à data, não há estudos que avaliem a utilidade concreta de cada uma destas técnicas na prevenção secundária de tumores em pacientes com SL. No contexto actual, torna-se indispensável a ava-

liação da relação custo-benefício da aplicação destas técnicas⁴⁰.

Tumores biliopancreáticos

Poucos são os estudos que relatam famílias com cancro biliar ou pancreático associado à SL^{47,48}. A média das idades de diagnóstico é cerca de 56 anos⁴⁸, variando entre 43 e 66 anos⁷. A incidência do cancro pancreático em pacientes com SL é cerca de 7 vezes superior à da população geral, sendo o cancro das vias biliares raro³⁸. Até ao momento, não há dados que apontem para um risco aumentado de carcinoma hepatocelular associado à SL.

A eco-endoscopia constitui a técnica mais sensível para a detecção precoce de tumores pancreáticos^{49,50}. São, no entanto, necessários mais estudos para definir o seu papel na vigilância de pacientes com SL. Até ao momento, não há qualquer método comprovadamente eficaz na detecção de cancro pancreático em fase inicial e potencialmente curável, nem mesmo em grupos de alto risco, como é o caso dos doentes com síndrome FAMMM (Familiar Atypical Multiple Mole Melanoma)⁵¹. A detecção precoce do cancro das vias biliares é ainda mais difícil do que o diagnóstico do cancro pancreático em estádios iniciais.

De acordo com os conhecimentos actuais, não é recomendada vigilância para os tumores pancreáticos ou biliares na SL⁷.

Tumores do tracto urinário

Nos pacientes com SL, o risco cumulativo de cancro do tracto urinário ao longo da vida, particularmente da pélvis renal e ureter, é superior a 12%, chegando a ser cerca de 22 vezes superior ao da população geral^{25,52,53}. A média das idades à data de diagnóstico situa-se entre os 49 e os 60 anos⁷. Os portadores de mutações no gene *MLH1* têm risco mais elevado do que os portadores de mutação em *MSH2*.

Idealmente, os tumores do tracto urinário superior seriam detectados em doentes assintomáticos, num estágio precoce, permitindo a cirurgia conservadora. O único estudo existente relativo à vigilância destes tumores no que respeita à detecção precoce relata uma sensibilidade de apenas 29% no que respeita à citologia do sedimento urinário⁵⁴, provavelmente devido à

pequena quantidade de células tumorais eliminadas na urina. Este valor pode ser melhorado associando outros métodos, como a imuno-histoquímica⁵⁵, não aumentando, contudo, a especificidade. A utilização de FISH⁵⁶ permite aumentar a sensibilidade, mas implica uma colheita invasiva da amostra, a partir de lavagem do tracto urinário superior. A pesquisa da instabilidade de microssatélites na urina⁵⁷, terá um lugar a considerar nesta patologia.

Relativamente às técnicas imagiológicas, a urografia com TAC é mais sensível que a ecografia, mas não é recomendada a sua utilização rotineira, quer pelo custo elevado, quer pela radiação excessiva⁷.

Esta é mais uma das áreas em que não há consenso. Alguns investigadores advogam a realização anual do exame sumário de urina, com citologia do sedimento⁴, outros sugerem a citologia do sedimento e ecografia abdominal anual ou bi-anual, com início aos 30-35 anos, em famílias com história de carcinoma do tracto urinário³, ou mesmo iniciando aos 50 anos em todos os indivíduos, especialmente em famílias portadoras de mutação em *MSH2*²⁵.

Koornstra JJ e col⁷ propõem a pesquisa de hematuria com teste rápido, prosseguindo o estudo se o exame for positivo, com início aos 40-45 anos de idade, ou 5 anos mais cedo em relação à idade do diagnóstico do familiar mais jovem com este tipo de tumor, nas famílias com história de tumores do tracto urinário.

Tumores da pele

Os tumores sebáceos (adenoma, epitelioma ou carcinoma) e os queratoacantomas surgem com alguma frequência nos pacientes com SL: constituindo o síndrome de Muir-Torre⁵⁹. Embora predominantemente associada às mutações de *MSH2*, esta síndrome também ocorre nas famílias portadoras de mutações em *MLH1* e *MSH6*^{59,60}. Os tumores associados à SL aparecem mais frequentemente na face, embora possam surgir em qualquer outra localização. Num estudo recente, os pacientes com carcinoma sebáceo mostraram ter um risco de 43% de desenvolverem um segundo tumor maligno, especialmente no cólon, pâncreas ou endométrio⁶¹.

Não estão recomendadas estratégias de vigilância para as lesões cutâneas associadas à SL. Uma obser-

vação regular por um Dermatologista é aconselhável, sobretudo nas famílias com síndrome de Muir-Torre. Os pacientes em risco deverão ser alertados para procurar avaliação médica sempre que detectem alguma alteração cutânea suspeita⁷.

Tumores do sistema nervoso central

A SL está associada a um risco aumentado de tumores do sistema nervoso central (SNC)^{19,25,62}. O risco cumulativo ao longo da vida é de 1 a 4%, sendo 26% dos tumores diagnosticados antes dos 25 anos de idade²⁵. Os tipos histológicos mais frequentes são os glioblastomas multiformes e os astrocitomas; menos frequentes são os oligodendrogliomas e ependimomas. Ao contrário das restantes neoplasias ligadas à SL, estes tumores não evidenciam instabilidade de microssatélites⁶¹. Apesar da baixa incidência, num estudo de De Jong AE e col⁶⁴, os tumores do SNC foram identificados como a terceira causa de morte associada a cancro em pacientes com SL.

Não há estudos que evidenciem a eficácia de nenhum método de vigilância e detecção precoce de tumores do SNC na SL⁷.

Outros tumores

Mais recentemente, outros tumores têm sido associados à SL, incluindo tumores da mama, próstata, laringe, pulmão, tiróide, testículo, melanoma, linfoma, leucemia, sarcoma de tecidos moles^{25,65-70}. A associação à SL surgiu devido à detecção, nas amostras histológicas destes tumores, de mutações nos genes de reparação do ADN. No entanto, constituem casos pontuais de tumores raramente associados à SL e que necessitam de ser alvo de mais estudos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Realizou-se uma revisão dos tipos mais comuns de tumores associados à SL e sua epidemiologia, com especial ênfase nas possíveis estratégias de vigilância e detecção precoce em pacientes portadores de mutação genética associada a esta síndrome. O Quadro IV resume as orientações para a vigilância dos tumores associados à SL. Nenhuma destas recomendações, no entanto, está comprovada cientificamente, para além

da vigilância do CCR e carcinoma endometrial. Estas recomendações aplicam-se, igualmente, a familiares em 1.º grau de portadores de mutações que se recusam a realizar testes genéticos, e a pacientes e familiares em 1.º grau em que se suspeite da existência da SL, mas com mutações de significado desconhecido. Antes de serem integrados num programa de vigilância, os pacientes devem frequentar uma consulta de aconselhamento genético. É importante esclarecer os doentes acerca da SL e riscos de cancro associados, possibilidades de vigilância e medidas profiláticas disponíveis, bem como integrá-los no processo de decisão, tendo em conta o facto de não serem consensuais os métodos mais adequados de vigilância e diagnóstico precoce para a maioria das neoplasias. É imperativo um esclarecimento completo e exaustivo antes de ser realizado um teste de ADN num paciente assintomático. Os portadores de uma mutação num dos genes de reparação do ADN relacionados com a SL, podem então ser acompanhados com um programa de vigilância regular evitando-se o seguimento de pacientes nos quais não se confirma a presença de mutação.

É importante salientar as idades precoces de desenvolvimento de alguns tumores associados à SL (ex.: CCR) o que poderá justificar uma vigilância desde os 20 anos, razão pela qual não será boa prática protelar uma consulta de aconselhamento genético. Nilbert e col⁷¹ confirmaram a necessidade de iniciar a vigilância numa idade precoce, demonstrando a existência de uma antecipação genética, ou seja, o aparecimento de tumores em idades mais jovens em gerações sucessivas.

Enquanto alguns pacientes podem encarar a realização do teste genético e conhecimento do seu resultado como um benefício, para outros pode ser emocionalmente devastador, funcionando este medo como barreira ao aconselhamento. O conhecimento da condição de portador pode condicionar relacionamentos interpessoais futuros, educação, carreira profissional, casamento ou procriação. Por outro lado, o seu conhecimento permite a integração num plano de vigilância, visando a detecção precoce de tumores. Muitas questões estão ainda por responder – éticas, económicas, legais, psicológicas e sociais – de uma

forma racional e científica. Serão sempre de considerar as implicações associadas à confidencialidade, estigmatização e efeitos psicossociais que frequentemente acompanham o aconselhamento genético e estar preparados para lidar com eles.

Tendo em conta a baixa prevalência deste tipo de síndrome e a necessidade de uma abordagem multidisciplinar, o ideal seria o acompanhamento por equipas constituídas por médicos geneticistas, oncologistas, cirurgiões, ginecologistas, gastroenterologistas, urologistas, dermatologistas, neurologistas, psiquiatras, além de psicólogos, juristas e assistentes sociais. O mesmo se passa em relação aos centros de investigação e a necessidade da multilateralidade em estudos futuros.

Na SL, o CCR e o carcinoma endometrial são os únicos tumores para os quais está provado que uma vigilância regular e detecção precoce reduz o risco de cancro e tem impacto na mortalidade. Aguardam-se também os resultados do UKCTOCS sobre o impacto na mortalidade do programa proposto para detecção do cancro do ovário.

A maioria das recomendações são idênticas para todos os pacientes, apesar de o risco para cada tumor variar consoante as mutações. As excepções são as mutações em *MSH6*, para os tumores colo-rectal no sexo feminino e endometrial, associados a uma idade de aparecimento mais tardio num caso e mais precoce no outro, respectivamente.

O papel da quimioprevenção continua por estabelecer, até porque, até ao presente, não estão definidos agentes quimiopreventivos simultaneamente eficazes e inócuos, tal como é exigível em prevenção primária. Por outro lado, analisando a vertente etiopatogénica desta síndrome, parece mais lógico e, sem dúvida, mais eficaz, actuar no alvo genético através de técnicas de engenharia genética que seria desejável serem desenvolvidas; até lá, mantém-se satisfatório, com as devidas e conhecidas limitações, o diagnóstico pré-implantatório.

Justificam-se, num futuro próximo, sucessivas actualizações nas estratégias de prevenção primária, prevenção secundária e diagnóstico precoce com comprovada eficácia no acompanhamento dos portadores de mutações genéticas associadas à SL.

BIBLIOGRAFIA

1. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1453-6.
2. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(4): 261-8.
3. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44(6): 353-62.
4. Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 296(12): 1507-17.
5. Ramsoekh D, Van Leerdam ME, Wagner A, et al. Review article: Detection and management of hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 2: 101-11.
6. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(4): 213-25.
7. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumors in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10: 400-8.
8. Yu VP, Novelli M, Payne SJ, et al. Unusual presentation of Lynch Syndrome. *Hered Cancer Clin Pract* 2009; 7(1): 12.
9. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology* 2004; 127(1): 17-25.
10. Zhao YS, Hu FL, Wang F, et al. Meta-analysis of MSH6 gene mutation frequency in colorectal and endometrial cancers. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72(11): 690-7.
11. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(10): 919-32.
12. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005; 331(7524): 1047.
13. Stoffel EM, Turgeon DK, Stockwell DH, et al. Missed adenomas during colonoscopic surveillance in individuals with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2008; 1(6): 470-5.
14. McIlhatton MA, Tyler J, Burkholder S, et al. Nitric oxide-donating aspirin derivatives suppress microsatellite instability in mismatch repair-deficient and hereditary nonpolyposis colorectal cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67(22): 10966-75.
15. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359(24): 2567-78.
16. Lynch HT, Boland CR, Gong G, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(4): 390-402.
17. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003; 52(12): 1752-5.
18. Grindedal EM, Blanco I, Stormorken A, et al. High risk of endometrial cancer in colorectal cancer kindred is pathognomonic for MMR-mutation carriers. *Fam Cancer* 2009; 8(2): 145-51.
19. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001; 19(20): 4074-80.
20. Plaschke J, Engel C, Krüger S, et al. Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH6 germline mutations compared with families with MLH1 or MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4486-94.
21. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006; 106(1): 87-94.
22. Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, et al. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102(2): 198-200.
23. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, et al. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26(36): 5965-71.
24. Manchanda R, Menon U, Michaelson-Cohen, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer or Lynch syndrome: the gynecological perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21(1): 31-8.
25. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123(2): 444-9.
26. Pal T, Permeth-Wey J, Kumar A, Sellers TA. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res* 2008; 14(21): 6847-54.
27. Mann A, Hogdall E, Ramus SJ, et al. Mismatch repair gene polymorphisms and survival in invasive ovarian cancer patients. *Eur J Cancer* 2008; 44(15): 2259-65.
28. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(1): 27-41.
29. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, et al. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1): 74-80.
30. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94(6): 1708-12.
31. Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(1): 125-43.
32. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 327-40.
33. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 166(8): 894-901.
34. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354(3): 261-9.
35. Chen LM, Yang KY, Little SE, et al. Gynecologic cancer prevention in Lynch syndrome/hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1): 18-25.
36. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* 2000; 6(8): 2994-8.
37. Gylling A, Abdel-Rahman WM, Juhola M, et al. Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary non-polyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut* 2007; 56(7): 926-33.

38. Geary J, Sasieni P, Houlston R, et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer* 2008; 7(2): 163-72.
39. Goecke T, Schulmann K, Engel C, et al. Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 2006; 24(26): 4285-92.
40. Koornstra JJ, Kleibeuker JH, Vasen HF. Small-bowel cancer in Lynch syndrome: is it time for surveillance? *Lancet Oncol* 2008; 9(9): 901-5.
41. Schwartz GD, Barkin JS. Small-bowel tumors detected by wireless capsule endoscopy. *Dig Dis Sci* 2007; 52(4): 1026-30.
42. Baichi MM, Arifuddin RM, Mantry PS. Metachronous small bowel adenocarcinomas detected by capsule endoscopy in a patient with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2007; 52(4): 1134-6.
43. Marmo R, Rotondano G, Riccio G, et al. Small-bowel adenocarcinoma diagnosed via capsule endoscopy in a patient found to have hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(3): 524-5.
44. Cheon JH, Kim YS, Lee IS, et al. Can we predict spontaneous capsule passage after retention? A nationwide study to evaluate the incidence and clinical outcomes of capsule retention. *Endoscopy* 2007; 39(12): 1046-52.
45. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53(2): 216-20.
46. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(11): 1010-6.
47. Lynch HT, Voorhees GJ, Lanspa SJ, et al. Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a family study. *Br J Cancer* 1985; 52(2): 271-3.
48. Mecklin JP, Järvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangiocarcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1992; 69(5): 1112-4.
49. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007; 56(10): 1460-9.
50. Ardengh JC, Coelho N, Osvaldt AB. [Early pancreatic cancer: can the methods currently available identify this disease?]. *Arq Gastroenterol* 2008; 45(2): 169-77.
51. Lynch HT, Fusaro RM, Lynch JF, et al. Pancreatic cancer and the FAMMM syndrome. *Fam Cancer* 2008; 7(1): 103-12.
52. Rouprêt M, Yates DR, Comperat E, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008; 54(6): 1226-36.
53. Sijmons RH, Kiemeny LA, Witjes JA, et al. Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160(2): 466-70.
54. Myrholm T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2008; 7(4): 303-7.
55. Lodde M, Mian C, Wiener H, et al. Detection of upper urinary tract transitional cell carcinoma with ImmunoCyt: a preliminary report. *Urology* 2001; 58(3): 362-6.
56. Chen AA, Grasso M. Is there a role for FISH in the management and surveillance of patients with upper tract transitional-cell carcinoma? *J Endourol* 2008; 22(6): 1371-4.
57. Ho CL, Tzai TS, Chen JC, et al. The molecular signature for urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2008; 179(3): 1155-9.
58. Messing EM, Madeb R, Young T, et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer* 2006; 107(9): 2173-9.
59. South CD, Hampel H, Comeras I, et al. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(4): 277-81.
60. Murphy HR, Armstrong R, Cairns D, et al. Greenhalgh KL. Muir-Torre Syndrome: expanding the genotype and phenotype - a further family with a MSH6 mutation. *Fam Cancer* 2008; 7(3): 255-7.
61. Dores GM, Curtis RE, Toro JR, et al. Incidence of cutaneous sebaceous carcinoma and risk of associated neoplasms: insight into Muir-Torre syndrome. *Cancer* 2008; 113(12): 3372-81.
62. Vasen HF, Sanders EA, Taal BG, et al. The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Int J Cancer* 1996; 65(4): 422-5.
63. Gylling AH, Nieminen TT, Abdel-Rahman WM, et al. Differential cancer predisposition in Lynch syndrome: insights from molecular analysis of brain and urinary tract tumors. *Carcinogenesis* 2008; 29(7): 1351-9.
64. de Jong AE, Hendriks YM, Kleibeuker JH, et al. Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 665-71.
65. Ponti G, Losi L, Pellacani G, et al. Malignant melanoma in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Br J Dermatol* 2008; 159(1): 162-8.
66. Sijmons R, Hofstra R, Hollema H, et al. Inclusion of malignant fibrous histiocytoma in the tumour spectrum associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 29(4): 353-5.
67. Stulp RP, Herkert JC, Karrenbeld A, et al. Thyroid cancer in a patient with a germline MSH2 mutation. Case report and review of the Lynch syndrome expanding tumour spectrum. *Hered Cancer Clin Pract* 2008; 6(1): 15-21.
68. Soravia C, van der Klift H, Bründler MA, et al. Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum. *Am J Med Genet A* 2003; 121A(2): 159-62.
69. Akoum R, Ghaoui A, Brihi E, et al. Early-onset breast cancer in a Lebanese family with Lynch syndrome due to MSH2 gene mutation. *Hered Cancer Clin Pract* 2009; 7(1): 10.
70. Pineda M, Castellsagué E, Musulén E, et al. Non-Hodgkin lymphoma related to hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a patient with a novel heterozygous complex deletion in the MSH2 gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47(4): 326-3.
71. Nilbert M, Timshel S, Bernstein I, et al. Role for genetic anticipation in Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2001; 27(3): 360-4.