

6 DISCUSSÃO

O uso de análogo de GnRH tem sido indicado no tratamento do leiomioma uterino com o objetivo de promover a redução volumétrica do leiomioma e possibilitar a realização de tratamento cirúrgico conservador. Alguns autores, como FEDELE et al.(1990), afirmam haver dificuldade em determinar o plano de clivagem durante o ato cirúrgico de mulheres submetidas ao tratamento com análogos do GnRH. No entanto, CAMPUSANO et al.(1993), referem maior facilidade na extirpação do tumor das que fizeram uso da medicação, além de menor sangramento intra-operatório, o que foi verificado por BOZZINI et al (1994)..

O mecanismo da involução do leiomioma, causada pelo hipoenestrogenismo resultante da ação do análogo do GnRH é desconhecido. Os diversos autores defendem posições diferentes para explicar esse fenômeno.

UPADHYAYA et al. (1990), mostram que a redução volumétrica do conjunto útero e leiomioma é decorrente da redução da celularidade. REIN et al.(1993) demonstraram, no entanto, que as alterações da matrix extracelular seriam as responsáveis por essa redução.

A discordância nesses estudos mostra a dificuldade de determinar o fator ou fatores que podem contribuir para o referido fenômeno e a relação destes com o prognóstico da doença.

6.1 Receptores de estrógeno

WILSON et al (1980). demonstraram que as células dos leiomiomas possuem maior concentração de receptores de estrógeno em relação às do miométrio circunjacente. Segundo estes autores o crescimento dos leiomiomas seria explicado

pela quantidade de receptores de estrógeno contidos no interior das células.

Em nosso estudo, as pacientes que receberam o goserelin apresentaram menor concentração de receptores de estrógeno em relação às do grupo controle, o que seria resultado da ação dessa medicação no padrão de resposta celular ao estrógeno. VU et al.(1998) e CIRKEL et al(1994). observaram esse mesmo resultado, comparando simplesmente pacientes submetidas ao uso de análogo, independentemente da redução volumétrica, com as do grupo controle. Nos nossos resultados, as pacientes que tiveram redução volumétrica do útero e leiomioma acima de 36% (grupo Ib) apresentaram menor concentração de receptores de estrógeno em relação às do grupo Ia (redução inferior a 36%), com significância estatística. Houve correspondência entre a variação volumétrica do útero e leiomioma e a quantidade de receptores de estrógeno em todas as mulheres que receberam a medicação .

CIRCKEL et al.(1994), ao realizarem biópsias de um mesmo nódulo antes e depois do uso de análogo do GnRH, dão respaldo aos nossos resultados, isto é, o uso dessa medicação poderia estar relacionado à redução da concentração de receptores de estrógeno dos leiomiomas dos subgrupos Ia e Ib se comparados com o grupo controle. No entanto, REGIDOR et al(1995)., observaram maior concentração desses receptores no grupo que fez uso prévio de análogo de GnRH, mas tanto a miomectomia quanto o estudo imuno-histoquímico dos leiomiomas foram realizados, tardiamente, após a interrupção da medicação, o que explicaria resultados contrários aos que observamos

6.2. Receptores de progesterona

CIRKEL et al.(1994), no tratamento com análogos de GnRH, mostraram que a redução do leiomioma independe dos receptores de progesterona.

BARBIERI et al(1990). associaram progesterona ao tratamento para diminuir os sintomas colaterais do análogo do GnRH e observaram que, nessas pacientes, houve índice menor de redução volumétrica dos tumores em relação às do grupo que só recebeu análogo.

Em nosso trabalho, verificamos maior concentração de receptores de progesterona no grupo Ib (redução superior a 36%) quando comparado com o grupo controle. Não houve, porém, diferença significativa entre os grupos Ia (redução inferior a 36%) e o grupo controle. Podemos sugerir, então, que o agonista de GnRH não tem ação direta quanto ao número de células positivas para receptores de progesterona.

6.3 Colágeno

FRIEDMAN et al (1989). observaram a redução do volume dos nódulos de leiomiomas nas pacientes que fizeram uso de análogos de GnRH, em comparação com as do grupo controle, sugerindo que essa alteração de volume estaria relacionada à redução da matrix extracelular. Contudo, esses autores não estudaram o colágeno separadamente, e sim a matrix extracelular como um todo, de modo que não é possível, nesse trabalho, verificar qual componente da matrix extracelular é responsável por essa diminuição do volume do leiomioma.

Já REIN et al.(1993), ao estudarem qual componente da matrix extracelular estaria envolvido na resposta do leiomioma uterino ao análogo do GnRH, notaram aumento significativo da concentração de fibras de colágeno no grupo que recebeu tal medicação. Sugerem, então, que a diminuição do leiomioma decorra de desidratação das células e da matrix extracelular.

KALIR et al.(1998) mencionam outra hipótese para explicar o aumento da concentração do colágeno. A polimerização das fibras de colágeno, após uso de análogos de GnRH, causaria aumento de seus diâmetros, aumentando a concentração de colágeno. Pelos estudos relatados acima, o análogo do GnRH, na redução dos leiomiomas, não tem ação direta sobre a quantidade do colágeno, mas tem sua concentração alterada por alteração morfométrica deste ou por possível desidratação tecidual.

Nossos resultados confirmam esses achados, pois observamos, nas pacientes que receberam análogo, correlação discreta, porém estatisticamente significativa, entre a porcentagem de redução e a concentração de colágeno: quanto maior a redução volumétrica, maior a concentração de colágeno. Por outro lado, não houve diferença significativa da concentração de colágeno entre o subgrupo Ia (redução inferior à 36%) e o grupo controle.

6.4 Vasos sanguíneos

MATTA et al.(1988) observaram, por meio da dopplerfluxometria, aumento da resistência vascular (alteração da parede vascular) nos leiomiomas de pacientes que foram submetidas ao análogo do GnRH, indicando redução no seu fluxo

sangüíneo.

HUANG et al.(1996), ao estudarem o fluxo dos vasos em leiomiomas pela dopplerfluxometria, não encontraram correlação entre o fluxo sangüíneo e a proliferação celular através do processo de angiogênese, pois a pressão de fluxo sangüíneo é dependente do raio e resistência do vaso (parede vascular) e das colaterais. Esses autores concluíram que a melhor maneira para se estudar a angiogênese de um tumor é a determinação da concentração de vasos sangüíneos.

CROW et al.(1995), estudando as variações morfológicas dos leiomiomas nas mulheres submetidas ao uso de goserelin, apesar de não encontrarem diferença significativa na concentração de vasos, quando comparados aos do grupo controle, observaram, todavia, que os dois casos que tiveram reduções mais importantes foram os que apresentaram maior vascularização. No nosso trabalho, observamos concordância com os achados de CROW et al (1995), havendo maior concentração de vasos nos casos que apresentaram maior redução de volume. Esse fato poderia estar relacionado com a acentuada vascularização do leiomioma, o que facilitaria a farmacodinâmica e a ação do goserelin nesse tecido, favorecendo a redução volumétrica. Outra hipótese para este fenômeno seriam alterações estruturais decorrentes da ação do análogo do GnRH, levando à redução volumétrica do leiomioma e conseqüente aumento da concentração vascular, sem que haja alteração do número absoluto de vasos.

6.5 AgNOR

BARBIERI et al(1993)., comparando 10 mulheres submetidas ao uso do

análogo do GnRH com as do grupo controle, mostraram haver redução do índice de proliferação AgNOR, sugerindo que o tratamento levou à redução da atividade proliferativa dos leiomiomas.

Em nosso trabalho, contrariando os achados de BARBIERI et al(1993), não observamos correlação entre a concentração do AgNOR e a porcentagem de redução dos leiomiomas. Além disso, não houve diferença estatística em relação aos grupos analisados. Nossos resultados, em relação ao AgNOR, explicam que, provavelmente, o uso do análogo do GnRH não mostra alteração da proliferação celular.

6.6 Celularidade

VU et al.(1998), ao analisarem variáveis histológicas (celularidade, atipia nuclear e alterações vasculares) de pacientes tratadas com análogos do GnRH, comparadas com grupo controle, não encontraram diferença entre os dois grupos, a não ser por maior frequência de vasos dilatados e hialinização no grupo tratado. UPADHYAYA et al.(1990) em estudo semelhante, analisando especificamente a celularidade em pacientes submetidas ao uso do GnRH por um período de nove meses, encontraram significativa redução na celularidade, não achando outras alterações histopatológicas.

Nossos achados mostraram não haver diferença entre a celularidade dos grupos, indicando que o uso do análogo GnRH características citogenéticas não interfere neste aspecto do leiomioma. A proliferação celular nos leiomiomas uterinos provavelmente depende das características citogenéticas.

